



Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Daniela Noronha Nóbrega

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientadora: Mestre Paula Cristina Moreira Antunes Correia

Coorientador: Prof. Dr. Dário Jorge da Conceição Ferreira

janeiro de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Daniela Noronha Nóbrega, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43110 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 24 /01 /2025

Daniela Noronha Nóbrega

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Não sei o como, mas sei o que me faz mover

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Agradecimentos

Começo por endereçar um agradecimento especial à Dra. Paula Correia, pelo apoio, disponibilidade, profissionalismo e auxílio prestados durante todo o processo de elaboração desta dissertação. Agradeço também ao Dr. Dário Ferreira por toda a ajuda e prontidão.

Aos meus pais, os pilares da minha vida que me permitiram perseguir o sonho da Medicina. Sem eles nada seria possível, nada faria sentido. À minha irmã, sempre presente e um dos maiores orgulhos da minha vida. Ao meu André, pelo apoio e amor incondicional. Agradeço termos iniciado esta aventura juntos. À tia Isilda, por ser parte da minha vida e me apoiar sempre.

À minha restante família, tias, tios, madrinha, padrinho, primas e primos. Obrigada por me apoiarem sempre, e por muitas vezes me virem visitar, tornando esta cidade fria, mais quente. Será para mim um orgulho, poder ajudar a minha família em tudo o que me for possível. Aos que já não estão presentes, um obrigada. Estão e estarão sempre presentes na minha vida.

À Beatriz, por todo o apoio e amizade e por muitas vezes ter sido a casa longe de casa. À Inês, por todos os ensinamentos e gargalhadas. Ao meu conterrâneo Nuno, por me fazer sempre sentir mais perto de casa. À Madalena, por toda a amizade e apoio incondicional. Ao Francisco, por ser o par de estágio que eu precisava e não sabia. Obrigada por todas as gargalhadas e por me mostrarem o verdadeiro companheirismo e amizade. À Tânia, por, mesmo longe, estar sempre perto.

Por fim, um obrigada a todos os que, apesar de não referidos, de alguma forma me apoiaram e apoiam.

Resumo

Introdução: As Perturbações de Espectro de Autismo (PEA) são um grupo de síndromes que têm em comum uma deficiente interação social, comunicação, comportamentos estereotipados e/ou interesses restritos e déficit cognitivo. As PEA afetam atualmente cerca de 0,5-1 a cada 1000 crianças com prevalência no sexo masculino. As atuais diretrizes indicam que o diagnóstico das PEA deve ser majoritariamente clínico, sem recurso regular a meios complementares de diagnóstico (MCD) imagiológicos. A significativa afetação das atividades da vida diária e qualidade de vida de indivíduos com PEA, origina a premência de um diagnóstico precoce e preciso, culminando numa ação terapêutica atempada.

Objetivos: Demonstrar qual o papel dos MCD de neuroimagem como Ressonância Magnética (RM), Tomografia Computorizada (TC) e exames de Medicina Nuclear (MN), no diagnóstico de PEA.

Materiais e Métodos: Para a realização desta revisão sistemática, foram utilizados motores de busca para a obtenção de artigos datados entre 01 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2023. Foi utilizada a metodologia PRISMA-P 2015 e a aplicação da ferramenta Robins Tool-I para avaliação de presença de vies.

Resultados: Após análise dos artigos selecionados, sublinho que a maioria dos estudos foram efetuados em adultos do sexo masculino. Nestes constataram-se alterações funcionais e/ou anatómicas, contudo nem sempre concordantes aquando comparação. Importa também, salientar a ausência de estudos na área da Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT-CT) no período de pesquisa, comparativamente com a variedade de estudos de Tomografia de Emissão de Positrões (PET), TC, e com enfoque na RM.

Conclusões: Conclui-se que a investigação, os estudos efetuados e respetivos resultados/conclusões obtidos na área de PEA têm vindo a aumentar e esta é, sem dúvida, uma área de interesse e promissora. Contudo, num futuro próximo, será necessário que a investigação abranja a idade pediátrica, bem como indivíduos do sexo feminino. A melhoria destas lacunas poderá expandir o conhecimento e obter resultados de maior robustez, neste grupo de síndromes. Para além do exposto, acresce a necessidade de um maior número de estudos por forma a constatar o benefício do uso de

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

MCD imagiológicos, no algoritmo diagnóstico de PEA. Paralelamente, deverão ser realizadas análises socio-económicas e logísticas acerca dos benefícios da sua utilização.

Palavras-chave

Autismo;Radiofármaco;Imagiologia;Neuroimagiologia;Tomografia de Emissão de Positrões;Ressonância Magnética;Tomografia computadorizada;Tomografia computadorizada por emissão de fóton único;Perturbação de Espectro de Autismo.

Abstract

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a group of diseases with some characteristics in common, such as deficient social interaction, communication skills, stereotyped behaviors and/or restricted interests and cognitive impairment. ASD has a prevalence of 0,5 – 1 in 1000 children, mostly boys. State of the art guidelines recommend that the diagnosis of ASD should be mostly clinical, without the use of imaging. Day to day activities are largely affected by ASD and so is the quality of life of the individual. For this reason, an early and precise diagnosis is crucial since it will contribute to an adequate treatment response.

Objectives: Demonstrate the role of neuroimaging such as Magnetic Resonance (MR), Computerized Tomography (CT) and Nuclear Medicine imaging in the diagnosis of ASD.

Methods: For the elaboration of this systematic review, several search tools were used for obtaining articles from 1st January of 2013 until 31st of December of 2023. The Prisma-P 2015 tool and Robins Tool-I for estimating the presence of bias in each article were also used.

Results: After analyzing the selected articles, it is relevant to highlight the fact that most studies were performed on male subjects. These, have shown functional and/or anatomical abnormalities, however, not always in line with other findings. Also relevant, is the fact that there is a lack of Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT-CT) studies for the time frame defined, when comparing to the number of studies performed using Positron Emission Tomography (PET), CT and MR.

Conclusion: In conclusion, the number of studies regarding ASD, have increased, which translates into this being a very promising field of study. Nevertheless, in a near future, further investigation is required, specially studies on pediatrics individuals and females. The improvement of these aspects will allow the expansion of knowledge and the access to more robust results regarding ASD. Furthermore, there is still a need of more studies that focus on the use of imaging in ASD diagnosis algorithm. Additionally, socio-economical and logistic analyses must be done on the benefits of the use of neuroimaging in the diagnosis of ASD.

Keywords

Autism; Radiopharmaceutical; Imaging; Neuroimaging; Positron emission tomography; Magnetic resonance; Computed tomography; Single-photon emission computed tomography; Autism spectrum disorder.

Índice

1.	Introdução.....	1
2.	Perturbação Espectro de Autismo.....	3
2.1	Introdução Histórica.....	3
2.2	Conceito	3
2.3	Epidemiologia.....	5
2.4	Etiologia.....	7
2.5	Avaliação e Diagnóstico	8
2.6	Diagnostico diferencial	17
2.7	Comorbilidades	18
2.8	Tratamento de PEA.....	20
2.8.1	Não farmacológico	21
2.8.2	Farmacológico	22
2.9	Prognóstico	23
3.	Neuroimagem	25
3.1	RM.....	26
3.2	PET	27
3.3	TC	27
3.4	SPECT	27
3.5	Neuroimagem e PEA.....	28
4.	Contribuição Pessoal.....	30
4.1	Metodologia.....	30
4.1.1	Critérios de Inclusão	31
4.1.2	Critérios de Exclusão	31
4.1.3	Seleção dos Estudos	31
4.1.4	Extração de dados	32
4.2	Resultados.....	38
4.2.1	PET.....	38
4.2.2	SPECT	39
4.2.3	TC	39

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

4.2.4	RM.....	40
4.2.5	PET e RM.....	41
4.2.6	Robins-Tool I.....	41
4.3	Discussão	43
4.3.1	PET.....	44
4.3.2	TC	46
4.3.3	RM.....	47
4.3.4	Neuroimagem na PEA	48
4.4	Limitações.....	49
5.	Conclusões	51
	Bibliografia	52

Lista de Figuras

- Figura 1:** Fluxograma da seleção de estudos de acordo com PRISMA-P 2015..... 32
- Figura 2:** Gráfico informativo da distribuição de bias para cada domínio avaliado.... 42
- Figura 3:** Gráfico de barras da distribuição de bias para cada domínio avaliado..... 42

Lista de Tabelas

Tabela 1: Subdivisão das PEA de acordo com a 11 ^a edição da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde	10
Tabela 2: Características de cada subtipo de PEA de acordo com a 11 ^a edição da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde.....	10
Tabela 3: Características de comportamentos recíprocos de comunicação e interações sociais sugestivas de possível PEA em crianças entre os 5 e os 11 anos de idade.....	11
Tabela 4: Características de comportamentos recíprocos de comunicação e interações sociais sugestivas de possível PEA, em crianças acima dos 11 anos de idade.....	12
Tabela 5: Sinais de alarme sugestivos de PEA, de acordo com a Norma nº 002/2019 de 23/04/2019	13
Tabela 6: Diagnósticos diferenciais das PEA de acordo com a guideline do NICE	17
Tabela 7: Patologias que quando presentes, requerem referenciação e avaliação para a possibilidade de co-existência de PEA de acordo com a guideline do NICE.....	19
Tabela 8: Informação resumida de cada artigo selecionado.	33

Lista de Acrónimos

AA: Autismo Atípico

DT: desenvolvimento típico

ESQ: Esquizofrenia

F: feminino

Ia: idade correspondente entre grupo de casos e grupo de controlo

M: masculino

MN: medicina nuclear

PEA: Perturbação de Espectro de Autismo

PEAAL: Perturbações de Espectro de Autismo com atraso na linguagem

PEAAP: Perturbação de Espectro de Autismo atípica precoce

PEAHA: Perturbações de Espectro de Autismo com hipersensibilidade auditiva

PEASAL: Perturbações de Espectro de Autismo sem atraso na linguagem

PEASHA: Perturbações de Espectro de Autismo sem hipersensibilidade auditiva

PET: Tomografia de Emissão de Positrões

PHDA: perturbação de hiperatividade e défice de atenção

PsEA: Perturbações de Espectro de Autismo

RM: Ressonância Magnética

RMf: Ressonância Magnética funcional

SPECT-TC: Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

TC: Tomografia Computorizada

1. Introdução

Ao longo da história da humanidade temos assistido a mudanças no que toca à prevalência de diversas patologias. Estas foram acompanhadas de alterações nas condições sanitárias, na higiene pessoal e coletiva, na melhoria dos cuidados de saúde, entre outros. Apesar de não ser uniforme em todos os continentes, os países desenvolvidos têm disponibilizado maior foco e recursos para as doenças cardiovasculares, oncológicas e psiquiátricas dada a sua elevada prevalência. Constatase que certas patologias, que em séculos passados detinham pouca investigação, interesse e investimento no seu tratamento, na atualidade detêm enfoque, como é o caso específico das doenças do foro psiquiátrico.

As doenças psiquiátricas determinam um grupo de doenças que não são munidas de meios preventivos e podem afetar qualquer faixa etária. Dentro deste grupo, é requerida especial importância para as Perturbações de Espectro de Autismo (PsEA). Este grupo de síndromes tem, em comum, uma deficiente interação social e comunicativa, comportamentos estereotipados e/ou atividades ou interesses restritos.^{1,2,3} Por outras palavras, as PsEA têm em comum três características clínicas cardinais: défice qualitativo na interação social, défice qualitativo na comunicação verbal e não verbal e interesses restritos.⁴

As atuais diretrizes para o diagnóstico das PsEA indicam que este deve ser maioritariamente clínico, no entanto, no contexto de evolução tecnológica atual, surge a seguinte questão: Será que, com os contínuos avanços tecnológicos, haverá possibilidade de, através de neuroimagem, detetar mais precocemente indícios sugestivos de Perturbação de Espectro de Autismo (PEA)? Esta é a base deste projeto de dissertação de revisão sistemática, determinar, se, com a atual tecnologia dos exames complementares de diagnóstico de neuroimagem como RM, Tomografia Computorizada (TC) e exames de Medicina Nuclear (MN), será possível encontrar alterações indicativas de presença de PEA em crianças e em adultos.

As técnicas de neuroimagem estão continuamente a ser aperfeiçoadas e desenvolvidas com vista à melhoria da imagem, eficiência e precisão do auxílio ao diagnóstico que prestam. Com recurso a radiação ionizante, ou não, as técnicas imagiológicas constituem, atualmente, um recurso por vezes crucial para esclarecimento, confirmação e mesmo método de primeira linha para deteção e controlo de inúmeras patologias.

A presente dissertação tem como principal objetivo averiguar as mais recentes evoluções no uso da neuroimagem nas PsEA. A importância do tema é crescente dadas as limitações que as crianças e adultos com PEA, sentem nas suas atividades da vida diária.

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Tanto na área social, familiar, pessoal e profissional, as PSEA afetam o dia a dia destes indivíduos, pelo que um diagnóstico o mais atempadamente possível será crucial contribuidor para a melhoria da qualidade de vida.

Por outro lado, o acesso à prestação de cuidados de saúde adequados e de forma precoce ao indivíduo com PEA, requer especial atenção. Uma proporção significativa dos indivíduos com PEA sofre de exclusão social e económica e de diagnósticos pouco efetivos.² Todos estes fatores são fruto do inegável estigma social que ainda permanece e que por vezes impede a integração social destes indivíduos. Um diagnóstico atempado e preciso poderá vir a alterar de forma positiva, a adaptação destes indivíduos na sociedade.

2. Perturbação Espectro de Autismo

2.1 Introdução Histórica

As primeiras constatações acerca da patologia datam o ano de 1943, quando Kanner descreveu como sendo “distúrbios autistas” o comportamento observado de 11 crianças que incluía afastamento social, obsessão, comportamentos estereotipados e ecolalia.^{4,5,6} Em 1953, com a primeira edição da *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-I), publicada pela Associação Americana de Psiquiatria, o autismo foi classificado como sendo um tipo de esquizofrenia. No entanto, foi em 1970, que foram formulados os primeiros critérios de diagnóstico.⁴

Na classificação DSM-III, surgiu pela primeira vez o termo *Pervasive Developmental Disorders* que incluía o termo de *Infantile Autism* e *Childhood Onset Pervasive Developmental Disorder*.⁶ Associado a esta classificação, surgiu também a diferenciação entre autismo e esquizofrenia, onde a ausência de sintomas psicóticos passou a ser um dos critérios de diagnóstico de autismo.⁴

Em 1996, com a publicação do DSM-IV, foi incluído o síndrome de Asperger como categoria diagnóstica.⁴ Também nesta publicação, o termo autismo foi desenvolvido mantendo continuidade histórica e requerendo a presença de anomalias nas 3 áreas de disfunção.⁶

2.2 Conceito

O Autismo é caracterizado por alterações qualitativas do comportamento, nomeadamente, défices nas interações sociais recíprocas e comunicação social, presença de interesses restritos e comportamentos rígidos e repetitivos.^{3,2,6} De forma característica, o estabelecimento da patologia ocorre no início da vida (durante o primeiro ou segundo ano de vida⁶), onde há um atraso ou um desvio no desenvolvimento dito normal, por uma etiologia multifatorial, podendo a expressão sintomática da doença ser alterada ou mitigada com a idade.^{1,4} Por outras palavras, as PEA constituem uma patologia do neurodesenvolvimento com características persistentes na interação social, comunicação, comportamentos rígidos e estereotipados, resistência à mudança e interesses restritos.^{2,4} Adicionalmente, indivíduos com PEA normalmente detêm dificuldades na flexibilidade cognitiva e comportamental, sensibilidade sensorial alterada, dificuldades no processamento sensorial e na sua regulação emocional.^{1,2} PsEA são diagnosticadas em crianças, jovens e adultos, de acordo com os critérios do CID-11 e/ou DSM-5³, contudo, as formas de apresentação podem variar de acordo com a faixa

etária, com a resposta a determinadas intervenções e também com a presença de patologias coexistentes. Manifestam ainda, variabilidade sintomática entre ligeiro a severo e a presença de flutuações dos sintomas e comportamentos ao longo do tempo.²

Desta forma, a elevada variabilidade de sintomas faz com que as PsEA sejam consideradas um grupo de síndromes heterogéneo. Exemplificando, podemos deparar-nos com dois extremos, ambos com diagnóstico de PEA: o indivíduo A com perturbação de desenvolvimento intelectual grave, que não é capaz de comunicar, com comportamentos estereotipados e autolesivos e, no outro extremo, o indivíduo B com autismo de elevado grau de funcionamento, que é fluente e detém comportamentos obsessivos associados a interesses restritos.⁴

Dado o impacto social e familiar vitalício que um diagnóstico de PEA acarreta, os familiares, cuidadores e próprios indivíduos podem sentir sentimentos de choque, preocupação, ansiedade e até culpa. Por esta razão, é crucial explicar tanto aos pais e/ou cuidadores, como ao indivíduo (quando adequado), o que são as PsEA e de que forma podem afetar o desenvolvimento funcional do indivíduo nos diferentes âmbitos da sua vida, quer seja pessoal, social, entre outros.^{2,3} Uma comunicação interpessoal sólida e estável entre o indivíduo e os pais, cuidadores e mesmo os profissionais de saúde permite uma relação afetiva saudável e duradoura, que contribui positivamente para o estado de saúde e qualidade de vida do indivíduo.² Paralelamente, a participação em grupos voluntários de apoio ou organizações, demonstra ser benéfico uma vez que auxilia na partilha de informações, conhecimento, preocupações e esclarecimento de dúvidas, contribuindo para a formação de uma maior rede de apoio, tanto para os indivíduos como para as suas famílias.²

A qualidade dos serviços de saúde prestados aos indivíduos com PEA, depende diretamente de fatores como a disponibilidade dos recursos e o conhecimento dos profissionais de saúde. Todos os que trabalham diretamente com indivíduos com PEA, ou suspeita de terem PEA, devem deter conhecimento que permita o estabelecimento de uma relação de parceria com os pais e/ou cuidadores dos indivíduos com PEA. Além disso, devem prestar os cuidados de saúde com respeito e apoio adequados, recorrendo à utilização otimizada dos recursos. O intuito é estabelecer uma relação utente-profissional de saúde baseada na confiança, apoio e empatia.²

Para a deteção atempada de PEA num indivíduo, De acordo com as *guidelines* do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)², há necessidade de avaliação aprofundada aquando presença das seguintes características²:

- Uma ou mais das seguintes características:
 - dificuldades persistentes na interação social
 - dificuldades persistentes na comunicação social

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

- comportamentos estereotipados, resistência à mudança ou interesses restritos
- E uma ou mais das seguintes características:
 - dificuldades em obter ou manter emprego ou currículo educacional
 - dificuldades em iniciar ou manter relações sociais
 - história prévia de patologias do foro psicológico ou de dificuldades de aprendizagem
 - ter patologia do neurodesenvolvimento ou psiquiátrica

Relativamente a um indivíduo adulto sem perturbação de aprendizagem moderada a severa, a mesma guideline indica que deve ser aplicado o Quociente de Espectro de Autismo (*Autism-Spectrum Quotient AQ-10*) aquando da necessidade de avaliação para possível existência de PEA.² No caso de o indivíduo adulto ser detentor de perturbação de aprendizagem moderada a severa, a presença de duas ou mais das seguintes características revela a necessidade de avaliação diagnóstica para PEA:²

- Dificuldades na interação social recíproca incluindo:
 - interação limitada com outros
 - interação restrita às necessidades
 - interação unilateral
- apatia nas interações com outros
- pouca ou nenhuma alteração de comportamento em situações sociais diferentes
- demonstração empática social limitada
- rotinas rígidas e resistência à mudança
- atividades repetitivas marcadas, especialmente sob stress ou emoções

Para além do Autismo, existem outras entidades patológicas que importam referir, dada a sua semelhança sintomatológica. O autismo atípico (AA) constitui outra patologia de elevada relevância quando se tratam das PEA. O diagnóstico de AA deve ser considerado em indivíduos que demonstram défice nas interações sociais e na comunicação e presença de interesses restritos, no entanto, não manifestam os restantes critérios correspondentes ao diagnóstico de autismo ou de Síndrome de Asperger.

2.3 Epidemiologia

No que toca à epidemiologia das PsEA, os primeiros estudos apontaram para uma prevalência de 4 em cada 10 000 indivíduos^{4,6}. Desde então, a prevalência tem vindo a

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

aumentar com valores estimados de aproximadamente 30 a 100 em cada 10 000 indivíduos, sendo 13 a 30 em cada 10 000 referente a Autismo.⁴ Acredita-se que o aumento de casos se deve ao aumento do interesse por esta área nos estudos científicos e à consequente otimização do seu conceito de doença e critérios de diagnóstico.^{4,6} Estimativas da Organização Mundial de Saúde em 2014, apontam para uma prevalência mundial de PEA de 62 indivíduos em 10 000, o que, por outras palavras, indica que uma em cada 160 crianças tem PEA.⁷

As PsEA, atualmente, afetam cerca de 0,5-1 a cada 1000 crianças, com maior prevalência no sexo masculino¹. Em Portugal, dados relativos a 2000, indicam que a prevalência de PEA em Portugal continental e Açores é de 10 em 10 000 crianças⁸. Um estudo mais recente de 2023, constatou uma prevalência de 0,5% de PEA nas crianças da região centro de Portugal⁹.

É também possível constatar uma associação entre as PsEA e outros fatores como o sexo, QI e presença de outras patologias. Relativamente ao sexo, sabemos que o sexo masculino é cerca de 4 vezes mais afetado que o feminino, relação esta mais evidente nos casos de funcionamento intelectual normal, onde o ratio sexo masculino: feminino poderá ser cerca de 6:1.⁴ Para além dos fatores mencionados previamente, as *guidelines* NICE, enumeram muitos outros que podem estar associados ao aumento da prevalência de Autismo³:

- ter um irmão ou irmã com PEA
- ser detentor de défices congénitos associados a malformações do SNC e/ou disfunção, incluindo paralisia cerebral
- ter tido uma idade gestacional inferior a 35 semanas
- ter um progenitor com esquizofrenia do tipo psicose ou doença afetiva
- ter ocorrido uso materno de valproato de sódio durante a gravidez
- ter perturbação de desenvolvimento intelectual
- ter perturbação de hiperatividade e défice de atenção
- ter encefalopatia neonatal ou encefalopatia epiléptica, incluindo espasmos infantis
- ser detentor de patologia cromossómica como Síndrome de Down
- ser detentor de Doença genética como Síndrome de X frágil, Distrofia muscular, Neurofibromatose ou Esclerose tuberosa

A presença de um ou mais dos fatores mencionados, apenas aumenta a probabilidade haver a presença de PEA. Não são características ou sinais patognomónicos da existência de PEA.

2.4 Etiologia

A etiologia das PsEA tem sido alvo de estudos científicos ao longo dos anos e daí decorreu a formulação de algumas teorias cognitivas que visam explicar e justificar as manifestações clínicas heterogêneas da PEA. Serão descritas algumas, nomeadamente, a Teoria da Hipótese Mental, a Teoria da Coerência Central e a Teoria do Funcionamento Executivo.

A Teoria da Hipótese Mental¹⁰ propõe que indivíduos com PEA são incapazes de associar diferentes estados mentais tanto a si próprio, como a outros indivíduos. Este défice resulta numa falta de perceção das emoções de outros e afeta a comunicação, tanto a nível social como emocional.¹⁰ Um argumento a favor desta teoria é o facto das estruturas cerebrais responsáveis pela parte social como a amígdala, sulco temporal superior e córtex frontal e orbitofrontal, destas regiões, apresentarem alterações em indivíduos com PEA.¹⁰

A Teoria de Coerência Central¹⁰ sugere que a existência de um défice central no processamento da informação está na origem do défice das capacidades sociais de um indivíduo com PEA.¹⁰ A fraca coerência central, aliada a uma fraca atenção para detalhes resulta numa perceção fragmentada do mundo externo.¹⁰

A Teoria do Funcionamento Executivo¹⁰ sugere que o fraco desempenho das funções cognitivas está relacionado com anomalias presentes na região do córtex pré-frontal. Tais anomalias traduzem-se na inflexibilidade nas tarefas de resolução de problemas demonstrada pelos indivíduos com PEA.¹⁰

Para além das teorias acima referidas, sabe-se que existe uma forte componente hereditária na etiologia das PsEA¹. Há evidência científica que demonstra que as PsEA têm um forte componente genético predisponente, como a região AUTs 1 no cromossoma 7q, cromossoma 2q e cromossoma 17q. Enfatiza-se que esta evidência carece de mais resultados que comprovem o citado, podendo inclusive haver heterogeneidade também na componente genética desta patologia.¹⁰

Outros fatores a considerar aquando do estudo da etiologia das PsEA são os fatores de risco ambientais.⁶ Alguns estudos apontam para a possibilidade da existência de um sistema imune deficitário, com diminuição da capacidade imune celular, diminuição de C4b, um aumento de imunidade humoral e resposta de anticorpos. No entanto, existe pouca evidência científica significativa que confirme este argumento. Ainda relativamente a fatores ambientais, existem estudos que evidenciam a importância de fatores de risco obstétricos como determinantes na etiologia das PsEA. São estes o stress fetal, o parto por cesariana de forma emergente, scores de APGAR baixos e/ou

apresentações do feto não típicas, as infecções durante o período pré e perinatal e ainda exposições fetais a elementos nocivos como drogas e álcool.^{10,11}

Noutra perspetiva etiológica das PsEA, a fisiopatologia, tem vindo a ser alvo de muitos estudos científicos. Apesar de ainda carecerem de maior investigação e confirmação científica, estes têm encontrado evidência que suporta o mecanismo fisiopatológico neurológico como parte importante do desenvolvimento das PEA. Estudos recentes, apontam para a existência de uma disfunção dos neurónios-espelho como base desta patologia. Um outro estudo, constatou a presença aumentada de células no sistema límbico, de um número reduzido de células de Purkinje no cerebelo, de alterações relacionadas nos núcleos cerebelares e olivas inferiores e ainda um aumento do peso da massa cerebral.¹⁰

Existem também evidências anatómicas que poderão estar na origem das PsEA. A evidência mais consistente, mas contudo, ainda fraca, é a circunferência aumentada do crânio em cerca de 10% dos indivíduos com PEA quando comparado com indivíduos de desenvolvimento normal.¹⁰

Por último, de um ponto de vista neuroquímico, existe evidência científica de que indivíduos com PEA apresentam um aumento de 25-50% dos seus níveis de serotonina.¹⁰

Apesar dos inúmeros fatores e possíveis teorias, as descobertas mais recentes indicam que as PsEA estão enquadradas nas patologias do desenvolvimento cerebral inicial. Resumidamente, ao conhecimento atual, considera-se que as manifestações comportamentais e cognitivas da PEA resultam da interação entre anomalias cerebrais funcionais e morfológicas, aliadas a processos *in útero* e ao longo da vida pós-natal.¹⁰

2.5 Avaliação e Diagnóstico

Uma vez já descritas possíveis manifestações que levam à necessidade de investigação visando a presença das PsEA, passamos agora à sua avaliação e diagnóstico. De acordo com as *guidelines* do NICE, recomenda-se a existência de um grupo multidisciplinar de profissionais de saúde responsáveis pelo reconhecimento atempado de PEA^{2,3}. O grupo multidisciplinar deverá ser constituído por pelo menos um pediatra e/ou pedopsiquiatra, um terapeuta da fala e um psicólogo com experiência em lidar com crianças e jovens com PEA^{2,3}.

O primeiro passo no diagnóstico, consiste no reconhecimento de comportamentos ou alterações de desenvolvimento.¹⁰ Contudo, é importante excluir se estes estão relacionados com aspetos da personalidade do indivíduo. Também é necessário estar atento a situações que podem motivar a uma interpretação errónea dos

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

sinais ou sintomas das PEA. Apresenta-se como exemplos indivíduos com déficit na linguagem verbal, situações onde não são possíveis obter informações acerca dos primeiros anos da infância do indivíduo, crianças inseridas num seio familiar disruptivo ou crianças detentoras de doença física.³ Conforme os exemplos descritos, a existência de um destes quadros pode levar a uma incorreta análise e reconhecimento das manifestações de PEA, pelo que uma análise cuidada é crucial para um diagnóstico efetivo. Outro fator a ter em conta no reconhecimento das manifestações de PEA, passa pela presença de comportamentos típicos de PEA nos primeiros anos da infância, que se manifestam após alterações na vida da criança como a mudança de escola.³ A bibliografia atual recomenda que os profissionais de saúde prestem especial atenção às preocupações e opiniões verbalizadas pelos pais^{3,12} e, de igual forma, à indiferença dos mesmos, pois são fatores para uma necessidade acrescida de aconselhamento e de acompanhamento.^{3,12}

Segundo o DSM-5¹³, constituem critérios de diagnóstico das PsEA os pontos seguintes:

- existência de déficit persistente na comunicação social e interação social, em múltiplos contextos, como déficit na reciprocidade socioemocional, nos comportamentos comunicativos não verbais e no desenvolvimento, manutenção e compreensão de relacionamentos;
- existência de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades como movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos, insistência, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados e/ou interesses fixos e altamente restritos;

Para serem considerados, os sintomas devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento do indivíduo e serem causadores de flagelo clinicamente significativo, tanto a nível social, profissional, etc^{11,13}. Adicionalmente, no DSM-5, é descrito que antes dos três anos de idade, tem de haver manifestação de algumas das características acima mencionadas.¹³

A 11^a edição da Classificação Internacional para Doenças (CID-11)¹⁴ define PEA como deficit persistente na capacidade de iniciar e manter interações sociais e comunicação social recíprocas. Refere também como patognomónico a existência de padrões de comportamento, interesses e/ou atividades com características específicas (restritos, repetitivos e inflexíveis) demonstrando serem claramente atípicos ou excessivos para a idade e contexto cultural¹⁴. Neste documento, é também indicado que, apesar da perturbação ocorrer durante o período de desenvolvimento, (mais especificamente durante a primeira infância), os sintomas podem-se manifestar mais tarde, nomeadamente aquando da incapacidade de correspondência para com as

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

demandas sociais. Os déficits acima descritos podem causar prejuízo no funcionamento pessoal, familiar, social, educacional e ocupacional e são observáveis em todos os ambientes. Esta classificação divide a PEA em 7 subtipos cuja codificação se apresenta na tabela 1¹⁴:

Tabela 1: Subdivisão das PEA de acordo com a 11^a edição da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde¹³.

6A02 PEA	
6A02.0	PEA sem perturbação do desenvolvimento intelectual e com leve ou nenhum comprometimento da linguagem funcional
6A02.1	PEA com perturbação do desenvolvimento intelectual e com leve ou nenhum comprometimento da linguagem funcional
6A02.2	PEA sem perturbação do desenvolvimento intelectual e com comprometimento da linguagem funcional
6A02.3	PEA com perturbação do desenvolvimento intelectual e com comprometimento da linguagem funcional
6A02.5	PEA com perturbação do desenvolvimento intelectual e ausência de linguagem funcional
6A02.Y	Outra PEA
6A02.Z	PEA, não especificado

Com maior detalhe, na tabela 2 abaixo, estão indicadas as características para o diagnóstico de cada subtipo:

Tabela 2: Características de cada subtipo de PEA de acordo com a 11^a edição da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde¹³.

6A02.0 PEA sem perturbação do desenvolvimento intelectual e com leve ou nenhum comprometimento da linguagem funcional	<ul style="list-style-type: none"> • funcionamento intelectual e comportamento adaptativo pelo menos dentro da média • défice leve ou inexistente da capacidade de uso de linguagem funcional (falada ou sinalizada)
6A02.1 PEA com perturbação do desenvolvimento intelectual e com leve ou nenhum comprometimento da linguagem funcional	<ul style="list-style-type: none"> • défice leve ou inexistente da capacidade de uso de linguagem funcional (falada ou sinalizada)
6A02.2 PEA sem perturbação do desenvolvimento intelectual e com comprometimento da linguagem funcional	<ul style="list-style-type: none"> • funcionamento intelectual e comportamento adaptativo pelo menos dentro da média • défice marcado na linguagem funcional (falada ou sinalizada) relativamente à idade do indivíduo
6A02.3 PEA com perturbação do desenvolvimento intelectual e com comprometimento da linguagem funcional	<ul style="list-style-type: none"> • défice marcado na linguagem funcional (falada ou sinalizada) relativamente à idade do indivíduo

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

6A02.5 PEA com perturbação do desenvolvimento intelectual e ausência de linguagem funcional	<ul style="list-style-type: none"> • completa ou quase completa ausência de uso de linguagem funcional relativamente à idade do indivíduo (fala ou sinalizada)
6A02.Y Outra PEA	<ul style="list-style-type: none"> • ausência de características que indiquem presença de um dos subtipos acima descritos ou de autismo atípico
6A02.Z PEA, não especificado	<ul style="list-style-type: none"> • ausência de características que indiquem presença de um dos subtipos acima descritos

Com o intuito de melhor caracterizar os comportamentos passíveis de observação num indivíduo com PEA, as *guidelines* do NICE apresentam uma listagem dos mesmos. A tabela 3 adequa-se a idades entre os 5 e os 11 anos de idade ou equivalente idade mental e a tabela 4 adequa-se a crianças com idade superior a 11 anos ou idade mental equivalente:

Tabela 3: Características de comportamentos recíprocos de comunicação e interações sociais sugestivas de possível PEA em crianças entre os 5 e os 11 anos de idade ou equivalente idade mental, de acordo com a guideline do NICE.³

Comportamentos	Características
Linguagem falada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atraso na linguagem (menos de 10 palavras aos 2 anos de idade) ▪ Regressão ou perda de uso da fala ▪ Alterações na linguagem falada como vocalizações não faladas, alteração da entoação ou falta, ecolália, referência a si próprio pelo nome, “tu” ou “ela/ele” após os 3 anos de idade ▪ Uso infrequente e/ou reduzido da fala para a comunicação
Resposta a outros	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resposta ausente ou tardia ao ser chamado(a) apesar de capacidade auditiva preservada ▪ Sorriso social ausente ou reduzido ▪ Responsividade reduzida ou ausente às expressões faciais de outras pessoas ou sentimentos ▪ Resposta negativa não usual aos pedidos dos outros ▪ Rejeição de abraços iniciados por outros apesar de os poder iniciar o próprio
Interações com os outros	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausência ou redução da atenção pelo seu espaço pessoal ou intolerante a que outros invadam o seu espaço pessoal ▪ Interesse social nos outros reduzido ou ausente incluindo por outras crianças da mesma idade ▪ Imitação dos outros reduzida ou ausente ▪ Iniciação do brincar social reduzido ou ausente, brinca sozinho ▪ Satisfação reduzida ou ausente de estar em situações que a maioria das crianças gosta (por exemplo, festas de aniversário) ▪ Partilha de satisfação reduzida ou ausente
Contacto visual, apontar e outros gestos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso reduzido ou ausente de gestos e expressões faciais para comunicar ▪ Uso de gestos, expressões faciais, orientação corporal e contacto visual reduzido e não adequados

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de contacto visual social reduzido ou ausente assumindo capacidade visual preservada ▪ Demonstração reduzida ou ausente de atenção através do desvio do olhar, não seguir um ponto ou apontar para objetos para demonstrar interesse
Ideias e imaginação	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Imaginação reduzida ou ausente
Interesses pouco usuais ou restritos e/ou comportamentos rígidos e repetitivos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Movimentos repetitivos estereotipados como movimento das mãos, abanar do corpo enquanto em pé, rodar, ou movimentar os dedos ▪ Brincar repetitivo e estereotipado como abrir e fechar de portas ▪ Foco de atenção excessivo ou interesses pouco usuais ▪ Insistência excessiva para seguir o planeado ▪ Reatividade emocional excessiva à mudança ou novas situações, insistência em manter tudo como era ▪ Reação reduzida ou excessiva a estímulos como texturas, sons ou cheiros ▪ Reação excessiva ao paladar, cheiro, textura ou aparência da comida

Tabela 4: Características de comportamentos recíprocos de comunicação e interações sociais sugestivas de possível PEA, em crianças acima dos 11 anos de idade ou equivalente idade mental de acordo com a guideline do NICE.³

Comportamentos	Características
Linguagem falada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso muito limitado ▪ Tom monótono ▪ Discurso repetitivo, uso frequente de frases estereotipadas, conteúdo dominado por informação excessiva quando acerca de tópicos de interesse ▪ Incapacidade de manter conversa a dois ▪ Resposta a outros pode parecer rude ou inapropriada
Resposta a outros	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resposta reduzida ou ausente às emoções e/ou expressões faciais dos outros ▪ Resposta reduzida ou com atraso quando chamado(a) apesar de capacidade auditiva mantida ▪ Dificuldades subtis na compreensão das intenções de outros, entende literalmente ou não entende sarcasmo ou metáforas ▪ Resposta negativa não usual a pedidos de outros
Interações com os outros	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atenção reduzida ou ausente ao seu espaço pessoal ou intolerante a que entrem no seu espaço pessoal ▪ Interesse reduzido ou ausente nas outras pessoas incluindo crianças da mesma idade ▪ Comportamentos de chegada e despedida reduzidos ou ausentes ▪ Comportamentos reduzidos ou ausentes expectáveis pela sociedade ▪ Habilidade reduzida ou ausente para partilhar ideias ou brincar social, brinca sozinho ▪ Incapacidade de adaptar o tipo de comunicação em situações sociais ▪ Satisfação reduzida ou ausente em situações que a maioria das crianças gosta

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Contacto visual, apontar e outros gestos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de gestos reduzidos ou inadequados, expressões faciais, interação corporal e contacto visual ▪ Uso de contacto visual reduzido ou ausente assumindo capacidade visual adequada ▪ Demonstração reduzida ou ausente de atenção através do desvio do olhar, não seguir um ponto ou apontar para objetos para demonstrar interesse
Ideias e imaginação	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Imaginação flexível reduzida ou ausente ou criatividade apesar de poder reencenar cenários ▪ Faz comentários sem atenção às hierarquias e subtilezas sociais
Interesses pouco usuais ou restritos e/ou comportamentos rígidos e repetitivos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Movimentos repetitivos estereotipados como movimento das mãos, movimento corporal enquanto em pé, rodar, e movimento dos dedos ▪ Brincar repetitivo e maior interesse em objetos do que em pessoas ▪ Foco excessivo ou interesse não usual ▪ Expectativa rígida de que as outras crianças seguem as regras ▪ Insistência excessiva em seguir o planeado ▪ Reatividade emocional extrema e excessiva para as circunstâncias ▪ Fortes preferências para rotinas familiares ▪ Incapacidade de lidar com a mudança, levando a ansiedade ou stress ▪ Reação excessiva ou reduzida de estímulo sensorial por texturas, sons ou cheiros ▪ Reação excessiva a paladar, cheiro, textura ou aparência da comida
Outros	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perfil não usual de capacidades ou défices (capacidades motoras ou sociais) ▪ Desenvolvimento social ou emocional imaturo, inocência excessiva, falta de conhecimento comum, défice de independência

A nível nacional, a Norma nº 002/2019 de 23/04/2019, emitida pela Direção-Geral da Saúde Portuguesa, descreve a abordagem diagnóstica e de intervenção nas PEA em Idade Pediátrica e no Adulto. Esta norma indica que as ferramentas DSM-5 e/ou CID-11 devem ser utilizadas para o estabelecimento do diagnóstico. A informação descrita na norma está em concordância com as *guidelines* NICE, no que toca à valorização das preocupações dos pais, representante legal ou cuidador. Adicionalmente, recomenda que se preste especial atenção à existência de familiares diretos com o diagnóstico de PEA e à presença de regressão no desenvolvimento. Para além destes sinais de alerta, apresenta-se na tabela 5 os sinais de alarme de acordo com a idade¹⁵:

Tabela 5: Sinais de alarme sugestivos de PEA, de acordo com a Norma nº 002/2019 de 23/04/2019 emitida pela Direção-Geral da Saúde Portuguesa acerca da abordagem diagnóstica e intervenção na PEA em Idade Pediátrica e no Adulto (adaptado da Norma nº002/2019 de 23/04/2019). ¹⁵

Idade	Sinais de alarme
0-6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de contacto visual; • Não sorrir em resposta; • Passividade/baixo nível de atividade; • Irritabilidade extrema;

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

	<ul style="list-style-type: none"> • Tendência a fixar objetos; • Ausência ou pouco interesse por pessoas; • Pouca interação social e mimica facial pobre; • Não se orientar para a voz humana e ausência de reações antecipatórias.
12 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Sinais de alarme anteriores; • Vocalização escassa ou monótona; • Não usar gestos na comunicação; • Não responder ao chamamento; • Ausência de atenção conjunta; • Ausência de padrões motores de imitação do outro; • Alteração da reatividade sensorial; • Aos 18 meses e aos 24 meses, a presença de pontuação superior a 3 (falha em 3 itens no total) ou em 2 dos itens considerados críticos (2,7,9,13,14,15) no Modified Checklist for Autism in Toddlers
2 – 6 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Sinais de alarme anteriores; • Perturbação na aquisição e desenvolvimento da fala e, nomeadamente, aos 24 meses não dizer espontaneamente frases de duas palavras; • Uso idiossincrático e estereotipado de palavras ou frases; • Tendência para o isolamento ou perturbação manifesta na interação com os pares; • Não apontar com o indicador para os objetos para dirigir a atenção dos outros; • Ausência de iniciativa na interação social; • Dificuldade no jogo simbólico; • Dificuldade em aceitar a mudança; • Interesse obsessivo por determinadas texturas, materiais, pessoas, objetos ou partes dos mesmos; • Persistência de gestos ou comportamentos estereotipados ou repetitivos e posturas invulgares.
Idade ≥ 6 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Sinais de alarme anteriores; • Evitamento da interação social com os pares ou preferência pelo convívio com os adultos e com os mais novos; • Interação desadequada com os pares; • Dificuldade de interpretação de conteúdos não explícitos da comunicação; • Dificuldade no planeamento, organização praxica e coordenação motoras [manifestação em diversos contextos]; • O movimento do corpo, os gestos e sons repetitivos (estereotipias) mais frequentes em situações de stress ou ansiedade.
Adulto	<ul style="list-style-type: none"> • Interação social desadequada; • Rigidez, comportamental e cognitiva, a restrição de interesses e comportamentos repetitivos; • História pregressa e do desenvolvimento, orientada para a presença de sinais na infância e adolescência, nos termos da presente Norma.

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Tal como os sinais e sintomas associados às PEA, também os sinais de alarme podem sofrer variabilidade.¹⁵

Com o intuito de melhor caracterizar as PEA, as *guidelines* do NICE introduzem o conceito de “Comportamento que desafia”. Este descreve um comportamento estereotipado iniciado pela interação entre o indivíduo e fatores ambientais. O comportamento é desafiador pois afeta a qualidade de vida e/ou põe em causa a segurança do próprio indivíduo e/ou de outros.²

De forma a efetuar uma avaliação detalhada e diagnóstico efetivo, é recomendado pelas *guidelines* do NICE^{2,3} que se incluam os seguintes aspetos aquando do diagnóstico de PEA:

- Na história clínica:
 - questões detalhadas acerca das preocupações dos pais e/ou cuidadores e também, se adequado, do próprio indivíduo;
 - obter detalhes acerca das experiências da infância nomeadamente quanto ao ambiente familiar, educação e vida social;
 - efetuar história do desenvolvimento com enfoque nas características de desenvolvimento e comportamento descritas pelo CID-11 ou DSM-5;
 - antecedentes pessoais e familiares incluindo período pré-natal e perinatal⁵;
 - desenvolvimento do perfil do indivíduo que inclua as suas capacidades, pontos fortes e dificuldades, por forma a constituir uma base para um plano de gestão. O perfil deve incluir as capacidades intelectuais do indivíduo, capacidades académicas, capacidades de linguagem, fala e comunicação, capacidades motoras finas e grossas, comportamento adaptativo, saúde mental e emocional, nutrição e saúde física, sensibilidade sensorial, comportamentos que afetam o dia a dia e a interação social e capacidades de socialização.
- Ao exame objetivo:
 - incluir pesquisa de sinais de neurofibromatose ou esclerose tuberosa, sinais de lesão como lesões autoinfligidas ou maus-tratos, anomalias congénitas ou dismórficas como macrocefalia ou microcefalia^{1,12}
 - ter em consideração diagnósticos diferenciais

Após aquisição das informações acima descritas, o médico deve também efetuar uma avaliação do risco de comportamentos autolesivos, escalamento rápido dos problemas, dano ou lesão a outros, autonegligência, perda de apoio familiar ou de residência, exploração e/ou abuso por parte de outros. Esta avaliação de risco permitirá

o reconhecimento das necessidades do indivíduo e uma prestação de cuidados mais individualizada. Prontamente a esta avaliação exaustiva, devem ser comunicados os achados aos pais e/ou cuidadores e se adequado, ao próprio indivíduo.

Como já descrito nesta dissertação, existem alguns grupos de indivíduos cujo diagnóstico de PEA pode levantar algumas dúvidas ou incertezas.¹⁶ São estes as crianças com idade inferior a 24 meses, crianças ou jovens com uma idade de desenvolvimento inferior a 18 meses, crianças ou jovens que detêm falta de informação acerca dos primeiros anos de vida, adolescentes mais velhos e crianças ou jovens com coexistência de outras patologias mentais, défices sensoriais ou doenças motoras.³ Dado que o diagnóstico das PsEA é clínico, atualmente, é legítima a adoção de um período de vigilância ativa.³ Igualmente legítimo é o recorrer a outros auxiliares de diagnóstico complexo das PsEA, nomeadamente a aplicação das seguintes ferramentas:^{2,12}

- *Adult Asperger Assessment (AAA)*
- *Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R)*
- *Autism Diagnostic Observation Schedule – Generic (ADOS-G)*
- *Asperger Syndrome (and high-functioning autism) Diagnostic Interview (ASDI)*
- *Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale – Revised (RAADS-R)*
- *Diagnostic Interview for Social and Communicative Disorders (DISCO)*
- *Vineland Adaptive Behavior Scale*
- *Aberrant Behavior Checklist*
- *Social Responsiveness Scale (SRS)*
- *Child Social Behavior Questionnaire (CSBQ)*

Focando no estudo científico das PsEA a nível nacional, o Centro de Estudos do Bebê e da Criança do Hospital Dona Estefânia publicou um artigo que descreve um modelo de diagnóstico recorrendo ao uso da classificação DC:0-5TM em crianças dos 0 aos 3 anos de idade: *Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood*.¹⁶ A DC:0-5TM é considerada mais adequada para o diagnóstico de PEA durante a primeira infância, uma vez que contempla uma nova entidade, a PEA atípica precoce (PEAAP). O reconhecimento desta entidade permite a identificação de sinais precoces de PEA em crianças com idades compreendidas entre os 9 e os 36 meses de idade.¹⁶ O diagnóstico de PEAAP considera:

- pelo menos duas dificuldades ao nível da comunicação/socialização;
- pelo menos um critério de comportamento restrito repetitivo, com algum nível de comprometimento funcional.

Desta forma, o diagnóstico de PEAAP requer a presença de um menor número de critérios clínicos numa idade mais precoce, o que facilita a identificação de dificuldades

passíveis de intervenção precoce.¹⁶ Na classificação DC:05™ são também considerados eixos referentes ao contexto relacional, condições e considerações da saúde física, fatores de stress psicossociais, competências e etapas do desenvolvimento. Este modelo compreende uma equipa multidisciplinar constituída por pedopsiquiatras, neuropediatra, pediatras, psicólogos clínicos, enfermeiros especialistas em saúde infantil e pediátrica, terapeuta ocupacional, terapeuta da fala, assistente social e professora de educação especial. A média de idades da criança na primeira consulta foi de 27 meses e através da aplicação deste modelo foram respeitados os prazos previstos da Direção Geral de Saúde (DGS) para a primeira consulta (menos de 30 dias).¹⁶

Relativamente ao uso de MCD, a Norma nº 002/2019 descreve que não devem ser prescritos a não ser se bem fundamentados. Os MCD passíveis de realização são um eletroencefalograma (EEG), caso haja suspeita de regressão ou crise epilética e ressonância magnética (RM), no caso de existirem alterações no exame objetivo neurológico, alterações da pigmentação cutânea ou do perímetro craniano.^{12,15}. Importa sublinhar que cerca de 50% dos indivíduos com PEA, demonstram alterações anómalas no eletroencefalograma.¹²

Em concordância com a Norma da DGS, a guideline do NICE² indica que, no caso de diagnósticos mais complexos, pode-se recorrer a testes genéticos por existência de características dismórficas específicas, anomalias congénitas, evidência de perturbação de aprendizagem. Também os MCD auditivos e de visão são usados caso se suspeite de défice visual ou auditivo. Outros MCD podem ser usados apenas se houverem alterações que o justifiquem.^{2,12} Importante referir que deve ser feita uma medição analítica dos níveis de ferro, contudo, teste a alergias, análise ao cabelo, análise a quelantes, estudos de permeabilidade intestinal ou análise das fezes não são relevantes.¹²

2.6 Diagnóstico diferencial

Com o intuito de obter um diagnóstico efetivo, é crucial a construção de uma base sustentada dos possíveis diagnósticos diferenciais.⁶

Como tal, de acordo com as *guidelines* do NICE, estão enumerados na tabela 6 os vários diagnósticos diferenciais a ter em conta^{2,3}:

Tabela 6: Diagnósticos diferenciais das PEA de acordo com a guideline do NICE. ³

Patologia	Especificações
Doença do Neurodesenvolvimento	<ul style="list-style-type: none">▪ Atraso específico da linguagem ou doença▪ Perturbação de aprendizagem ou atraso global de desenvolvimento▪ Perturbação do desenvolvimento da coordenação

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Doença mental e comportamental	<ul style="list-style-type: none">▪ Perturbação de hiperatividade e déficit de atenção▪ Doença do humor▪ Patologia de ansiedade▪ Perturbação de ansiedade de separação▪ Perturbação de oposição desafiante▪ Perturbação de conduta▪ Perturbação obsessivo-compulsivo▪ Psicose
Condições com regressão do desenvolvimento	<ul style="list-style-type: none">▪ Síndrome de Rett▪ Encefalopatia Epilética
Outros	<ul style="list-style-type: none">▪ Déficit auditivo severo▪ Déficit visual severo▪ Maus-tratos▪ Mutismo severo

Adicionalmente, às patologias mencionadas na tabela 6, o AA faz parte de um dos diagnósticos diferenciais a ter em conta, uma vez que a sintomatologia e sinais são bastante similares. A perturbação desintegrativa da primeira infância da criança tem relevância no contexto, no entanto ainda está por determinar se constitui um tipo de AA ou se qualificada como uma síndrome diferente.¹² Esta é uma doença rara que se manifesta a partir dos 2 anos de idade, com perda de função da linguagem expressiva e recetiva, acompanhada por perda de coordenação e incontinência urinária e fecal. O atraso da linguagem isolado pode ser também considerado como um diagnóstico diferencial, tal como a síndrome de Landau-Kleffner. Esta síndrome rara é caracterizada de afasia e epilepsia adquiridas podendo imitar o autismo, contudo crianças com esta síndrome têm um desenvolvimento normal, seguido de perda de linguagem expressiva e recetiva.¹²

A perturbação de desenvolvimento intelectual, as perturbações sensoriais sensoriais e a negligência emocional devem também ser considerados, aquando do processo diagnóstico das PsEA dado a similaridade de sintomatologia produzida, nomeadamente as alterações na comunicação social, nos comportamentos estereotipados, na falta de interação com outros, e até nos comportamentos sociais anormais.¹²

2.7 Comorbilidades

As PsEA são fortemente associadas a condições coexistentes existindo mesmo evidência científica suportada. Estudos científicos revelaram que 70% dos indivíduos

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

com PEA, têm também critério para pelo menos uma outra patologia psiquiátrica, que afeta o seu funcionamento psicossocial.³ Adicionalmente, dados indicam que 50% dos jovens indivíduos com PEA detêm também perturbação de aprendizagem.³

As PsEA têm uma probabilidade de estarem associadas a perturbação de desenvolvimento intelectual grave de 40%, perturbação de desenvolvimento intelectual ligeira de 30%. Adicionalmente 5-10% dos casos de PEA estão associados a potenciais causas médicas nomeadamente a esclerose tuberosa, a paralisia cerebral, a síndrome de X frágil, a fenilcetonúria, a neurofibromatose, a rubéola congénita, a síndrome de Down, a Síndrome de Rett, a hipomelanose de Ito e a síndrome de Moebius.^{1,12}

As *guidelines* do NICE recomendam a avaliação e referenciação de indivíduos com as patologias inumeradas na tabela 7, pela possibilidade de coexistência de PEA:³

Tabela 7: Patologias que quando presentes, requerem referenciação e avaliação para a possibilidade de coexistência de PEA de acordo com a guideline do NICE. ³

Patologia	Especificações
Perturbações mentais e comportamentais	<ul style="list-style-type: none">▪ Perturbação de hiperatividade e défice de atenção▪ Fobias e perturbações de ansiedade▪ Perturbação de humor▪ Perturbação de oposição desafiante▪ Tiques ou Síndrome de Tourette▪ Perturbação obsessivo-compulsivo▪ Comportamento auto-lesivo
Perturbação do neurodesenvolvimento	<ul style="list-style-type: none">▪ Perturbação de aprendizagem ou atraso global de desenvolvimento▪ Patologia de coordenação motora ou perturbação de desenvolvimento de coordenação▪ Problemas de aprendizagem académica (literacia ou numérica)▪ Perturbação da fala ou linguagem
Patologia médica ou genética	<ul style="list-style-type: none">▪ Epilepsia ou encefalopatia epilética▪ Perturbação cromossómica▪ Anormalidades genéticas incluindo síndrome X frágil▪ Esclerose tuberosa▪ Distrofia muscular▪ Neurofibromatose
Patologias funcionais	<ul style="list-style-type: none">▪ Problemas na alimentação incluindo dieta restrita▪ Enurese▪ Obstipação, hábitos intestinais alterados ou encoprese▪ Distúrbios do sono▪ Défice visual ou auditivo

2.8 Tratamento de PEA

O tratamento das PsEA não tem, atualmente, intuito curativo, mas visa a facilitação e a estimulação do desenvolvimento cognitivo, da linguagem e de socialização normal, a diminuição de comportamentos não adaptativos e a redução da hiperatividade, irritabilidade ou impulsividade. Com a melhoria destas componentes, pretende-se aliviar, de alguma forma, a carga emocional produzida por esta patologia nos familiares e/ou cuidadores dos indivíduos com esta patologia.⁴

Qualquer que seja a terapêutica de eleição, sabe-se que uma intervenção terapêutica precoce é benéfica para a evolução positiva e melhoria do prognóstico dos indivíduos com PEA.¹⁶ A escolha da terapêutica deve ser personalizada tendo em conta aspetos intrínsecos ao indivíduo, nomeadamente: ²

- a experiência do indivíduo com terapêuticas prévias e a resposta às mesmas;
- a natureza e severidade da PEA do indivíduo;
- a existência de défices funcionais e a sua caracterização;
- a existência de comorbilidades e as características das mesmas;
- a identificação de fatores predisponentes e/ou precipitantes;

Após decisão clínica de qual a intervenção mais adequada, recomenda-se que, quando possível, se informe adequadamente o indivíduo sobre em que consiste a intervenção proposta e qual a sua finalidade. Aspetos práticos como a duração, a tolerabilidade e as possíveis interações e efeitos adversos da mesma, devem igualmente fazer parte das informações fornecidas.² Para além de cultivar a confiança na relação médico-doente, a explicação da terapêutica permitirá o esclarecimento de dúvidas por parte do doente e promoverá a aceitação e aderência à terapêutica instituída.

Relativamente ao tratamento dos “comportamentos que desafiam”, recomenda-se que este seja iniciado após a exclusão de presença de causas orgânicas subjacentes. A existência de patologia subjacente, deverá ser alvo de tratamento. Adicionalmente, o “comportamento que desafia” pode resultar de fatores ambientais que afetam o indivíduo. Nestes casos procede-se à intervenção focada na alteração do ambiente físico e social do indivíduo, através de aconselhamento aos familiares, companheiros e/ou cuidadores.²

Atualmente, existem diversas opções terapêuticas de elevada eficácia, que promovem a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos com PEA. Dentro das terapêuticas disponíveis, distinguem-se dois grupos: terapêutica farmacológica e terapêutica não farmacológica. Importa realçar que, de acordo com a Associação Americana de Psiquiatria, a utilização de terapêutica medicamentosa nas PsEA, deve ser acompanhada de terapêutica não farmacológica como por exemplo, terapia

comportamental. Desta forma, destaca-se o papel sinérgico entre ambos os tipos terapêuticos. A terapêutica farmacológica pode, nalguns casos, maximizar e otimizar o efeito terapêutico das terapias comportamentais.¹⁷

2.8.1 Não farmacológico

O tratamento não farmacológico das PEA consiste na aplicação de intervenções psicossociais e de terapias educacionais, que visam a melhoria da sintomatologia e qualidade de vida do indivíduo.

É recomendado que a terapêutica não farmacológica seja multimodal, combinando a terapia familiar com técnicas de educação estruturadas, modificação de comportamentos individuais e com acompanhamento adequado das instituições de ensino.^{4,6} Há evidência científica que demonstra que, uma sala de aula organizada e ordenada produz um efeito positivo nas crianças com PEA, comparativamente com o ambiente caótico dos intervalos de recreio.⁴

A existência de programas que fomentam a aprendizagem social constitui uma das intervenções. Estas recorrem a técnicas de mímica, de feedback de grupo e/ou individual, de discussão e de tomada de decisões, para cultivar a prática e sugerir estratégias de gestão de situações socialmente difíceis ou desafiadoras para os indivíduos com PEA.^{2,6}

A presença de comportamentos mal adaptativos e/ou estereotipados, auto lesivos e/ou negativistas constituem uma indicação clara para o início de terapia comportamental.⁴ A terapia vocacional deve ser proposta para indivíduos que beneficiem de auxílio vocacional na sua vida futura e de cultivar um espírito de independência.⁴

Relativamente ao “comportamento que desafia”, está recomendado uso de intervenções psicossociais. Este tipo de intervenções deverão incluir a identificação clara dos comportamentos alvo, a avaliação e modificação de fatores ambientais que podem despoletar o comportamento, a definição da estratégia de intervenção, um plano claro com uma escala temporal e uma forma sistemática de medição do progresso.²

Descrito pela Associação Americana da Psiquiatria, uma das terapias educacionais não farmacológicas é a análise comportamental aplicada que compreende a redução dos comportamentos que desafiam a aprendizagem de capacidades e rotinas. Esta tem demonstrado resultados muito positivos a nível das capacidades de comunicação, performance académica, comportamento social e das capacidades adaptativas.¹⁷ Também no mesmo enquadramento, a Terapia Cognitivo Comportamental tem demonstrado benefício na modificação de pensamentos negativos e conseqüentemente, redução de emoções perturbadoras.^{11,17}

A nível alimentar, atualmente existe evidência científica conclusiva que recomenda não incorporar dietas de exclusão (por ex. cetogénicas), toma de vitaminas, minerais ou suplementos dietéticos como vitB6 ou suplementação de ferro como medidas não farmacológicas para o tratamento das PEA.^{2,4}

O benefício do uso precoce de terapêutica não farmacológica em indivíduos com PEA é, sem dúvida, consensual em toda a comunidade científica. Contudo, parece não haver ainda acordo no que toca à frequência e intensidade com que esta deve ser efetuada.⁴

2.8.2 Farmacológico

No que concerne à terapêutica farmacológica, não existe evidência que esta influencie os principais sintomas que definem as PsEA. Contudo, a terapêutica farmacológica detém um papel útil na gestão de certos sintomas como, por exemplo, a agressividade, a irritabilidade, a hiperatividade, os comportamentos autolesivos, a rigidez, a ansiedade e a higiene do sono. Todos os sintomas mencionados, se não controlados, dificultam a aplicação da terapêutica, havendo resistência nas intervenções comportamentais.⁴

Antes de iniciar o uso de qualquer terapêutica farmacológica, é necessário ter em conta os riscos e os benefícios da mesma. Deve-se ter também especial atenção ao indivíduo, as suas características e os objetivos terapêuticos individualizados.

Existem inúmeros fármacos disponíveis (anti-psicóticos, antidepressivos, estimulantes do sistema nervoso central, estabilizadores de humor) para utilização em indivíduos com PEA, sendo alguns apresentados brevemente.

Em relação aos fármacos antipsicóticos, os atípicos têm sido os mais utilizados dado que causam menos efeitos adversos comparativamente com os antipsicóticos convencionais (discinesia tardia e sintomas extrapiramidais).⁴ A Risperidona, que é um antipsicótico atípico, demonstrou efeito positivo em crianças e adultos, diminuindo a irritabilidade, birras, hiperatividade, agressão e comportamentos auto-lesivos, quando tomada em doses baixas diariamente (0,5-1,5mg). Apesar da sua utilização estar associada a um menor risco de sintomas extrapiramidais, a sua descontinuação é associada ao ganho de peso. Ganho esse que, se superior a 3kg no primeiro mês motiva a suspensão do fármaco.^{4,17}

A Fluoxetina, antidepressivo inibidor seletivo da recaptção de serotonina, tem demonstrado eficácia na redução de comportamentos repetitivos e compulsivos, estereotipados ou rituais, contudo, alguns estudos não comprovam totalmente a sua eficácia. Os efeitos adversos associados requerem mais evidência científica conclusiva.

Até então, a fluoxetina tem sido associada a efeitos indesejáveis como agitação, hiperatividade, hipomania e desinibição.^{4,17}

O Metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central com um largo uso em indivíduos com perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA). Este tem vindo a demonstrar alguma eficácia, se utilizado em doses baixas e controladas, em indivíduos com PEA e PHDA, obtendo-se uma melhoria da hiperatividade e impulsividade.^{4,17}

Estabilizadores de humor como lítio ou ácido valpróico podem ajudar a reduzir a instabilidade, impulsividade e agressão em indivíduos com PEA.⁴

O uso de anti-convulsionantes deve estar restrito à gestão da comorbilidade de epilepsia.¹²

Para o tratamento do “comportamento que desafia” estão recomendados os antipsicóticos em associação a intervenção psicossocial, quando o tratamento não farmacológico apresenta ser refratário.² A terapêutica deve ser revista após 3 a 4 semanas e deve ser descontinuada se houver ausência de resposta clinicamente significativa ao fim de 6 semanas.² Quando a intervenção não farmacológica não é passível de ser efetuada, o uso de antipsicóticos de forma isolada está recomendado.²

Por último, uma breve notação de que existe evidência científica clara de que para o tratamento farmacológico de PEA, não devem ser utilizados: agentes quelantes, inibidores da colinesterase, oxitocina, secretina, reguladores da testosterona e/ou terapia hiperbárica de oxigénio.^{2,4}

2.9 Prognóstico

De um modo geral, as PEA são designadas de mau prognóstico dada a sua cronicidade e ausência atual de tratamento curativo.

Dados estatísticos demonstraram que cerca de um quarto a um terço das crianças com PEA, sofrem perda de capacidades da linguagem previamente adquiridas.⁴ Após iniciar o ciclo escolar, as crianças com PEA poderão apresentar maior flexibilidade a nível social contudo, as PsEA são patologias que irão estar presentes durante a vida do indivíduo e, infelizmente, estão associadas a baixos graus de independência. Indivíduos com PEA e perturbação de aprendizagem requerem acompanhamento, supervisão e auxílio para manutenção de um emprego e para corresponderem às responsabilidades e expectativas sociais.⁴ Em casos extremos, os interesses obsessivos podem gerar respostas sociais inapropriadas que podem escalar para situações que requerem intervenção das autoridades.⁴

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Apesar de as PsEA serem uma perturbação com um mau prognóstico e cronicidade, a intervenção terapêutica precoce pode alterar positivamente o curso da patologia.¹⁶ Existem fatores que podem ser considerados preditores do prognóstico do indivíduo com PEA, nomeadamente o QI não verbal e a linguagem. Por exemplo, um QI inferior a 50 durante o período pré-escolar é indicativo de baixa probabilidade da criança vir a adquirir um bom funcionamento social, durante a adolescência ou idade adulta.^{4,6} As capacidades de linguagem são o principal preditor nos casos de PEA, sem perturbação de aprendizagem severa, indicando que quanto mais tarde a criança for capaz de falar fluentemente, menor a probabilidade de algum dia vir a desenvolver um discurso complexo e fluente. Consequentemente, haverá um grande impacto nos seus níveis de independência a nível futuro.⁴ Contudo, a presença de fatores preditores positivos não permite a garantia de bom prognóstico.

Não obstante, apesar de todas as informações a cima apresentadas, alguns indivíduos com PEA conseguem desenvolver uma vida independente e nutrir relações interpessoais.⁴ Os casos de sucesso são o espelho da heterogeneidade da patologia e o resultado de intervenções farmacológicas e não farmacológicas aplicadas de forma adequada. Por outro lado, tal como nos indicam os princípios da medicina, as características do indivíduo, a presença de fatores intrínsecos ao indivíduo e ao seu ambiente familiar e de apoio, desempenham um papel crucial no prognóstico da patologia.

3. Neuroimagem

O estudo do cérebro humano sofreu grandes avanços com o advento da RM e PET no século passado. Porém, existem ainda inúmeras limitações que previnem a sua utilização disseminada para o diagnóstico de PEA.¹²

Estudos estruturais e anatômicos como o caso da TC, são muito úteis para a detecção de alterações morfológicas na anatomia de indivíduos com PEA. Todavia, estes apresentam a limitação de que, ao compararmos as imagens de indivíduos com PEA com as imagens de indivíduos de DT, conseguimos determinar a existência de diferenças significativas, mas não inferimos a causa das mesmas. As alterações encontradas não se acompanham de informação suficiente que permita excluir a possibilidade do achado ser uma consequência da PEA e não um fator etiológico.¹²

Os estudos funcionais (RM, PET, SPECT), por outro lado, permitem compreender se existe associação entre alterações analíticas e clínicas de um órgão ou tecido que correspondam ao verificado no exame. Contudo, o inverso não pode ser concluído.¹² Recentemente, tem havido uma tendência para não estudar apenas as áreas cerebrais individualmente, mas sim como estas se inter-relacionam e comunicam. A este, chamamos o estudo da conectividade. Ao medir a conectividade entre diferentes áreas do cérebro e, através de comparação com indivíduos de DT, acredita-se que a detecção de alterações na conectividade pode ser a origem das alterações cerebrais encontradas em indivíduos com PEA.¹² Todavia, também este tipo de neuroimagem e estudo apresenta uma limitação. É necessário considerar que os achados encontrados na conectividade podem não estar diretamente relacionadas com a etiologia da patologia mas sim com adaptações nos processos cognitivos, que se traduzem socialmente nos comportamentos típicos.¹²

Existe ainda, outro fator a ter em conta na análise de neuroimagem, quer seja funcional ou estrutural/morfológica. Este é denominado fenómeno de compensação e por simples palavras, corresponde à plasticidade inerente ao tecido cerebral. O fenómeno de compensação pressupõe que, ao longo da vida o tecido cerebral serve-se da sua neuroplasticidade para se ir adaptando e remodelando os mapas neurosinápticos consoante as necessidades neurofisiológicas. Leva-nos a questionar, se as alterações encontradas em neuroimagem serão o resultado destes processos adaptativos ou indício da etiologia de PEA.¹²

Tendo em conta as limitações atuais da neuroimagem no seu papel no diagnóstico e estudo das PsEA, esta continua a ser um forte aliado na busca de informações acerca desta patologia. Inúmeros estudos continuam a abordar o uso da neuroimagem e aliam, de forma audaz, a imagiologia estrutural com a funcional como forma de colmatar as

lacunas de cada um. Por esta mesma razão tem-se assistido a um maior foco na RM para o estudo cerebral. O advento de técnicas inovadoras e a otimização das atuais promete ser um forte aliado no estudo das PsEA.

3.1 RM

A RM é, atualmente, o método de eleição para o estudo funcional e estrutural do cérebro humano, dada a sua elevada resolução sem recurso a radiação ionizante. A RM recorre ao campo magnético aliado a ondas rádio de baixa frequência para efetuar a estimulação energética dos prótons das moléculas de hidrogénio presentes no nosso corpo e, posteriormente mede o seu decaimento energético de radio frequência. Uma vez que a densidade dos diferentes tecidos do cérebro variam, a medição da precessão das moléculas de hidrogénio presentes na água dos tecidos orgânicos permite a construção de uma imagem em diferentes cortes anatómicos.¹² Esta técnica permite a deteção de alterações de volume e forma nas estruturas cerebrais.¹²

A RM funcional é uma modalidade de RM que também não utiliza radiação ionizante, mas, efetua a medição das alterações no fluxo sanguíneo através do *ratio* de oxihemoglobina/deoxihemoglobina. A quantificação deste *ratio* prende-se com o facto das diferentes hemoglobinas terem diferentes propriedades magnéticas.¹² Maior fluxo sanguíneo, permite maior oxigenação sanguínea e conseqüentemente tal traduz-se nos valores do *ratio* oxihemoglobina/deoxihemoglobina.¹²

Quanto às características técnicas da obtenção de imagem, sabe-se que a RM requer períodos de imobilização relativamente longos para obtenção de uma imagem de boa qualidade técnica. Por esta razão, a RM é poucas vezes utilizada para estudo em crianças.¹²

O estudo cerebral por RM evidenciou algumas características em indivíduos de DT e conseqüentemente alterações ao longo do desenvolvimento normal que ocorre com a idade. Quando comparado o cérebro de uma criança com o de um adolescente, demonstrou-se que existe um aumento na densidade da matéria cinzenta no córtex pré-frontal até ao momento da puberdade seguido de um decréscimo na mesma até ser adulto jovem. De notar também, que ocorre um aumento de densidade cortical na matéria branca, desde a puberdade até à adolescência e adultez. Adicionalmente, padrões complexos característicos de género são observáveis na amígdala e hipocampo quando comparamos indivíduos de DT do sexo masculino com os indivíduos do sexo feminino.¹²

3.2 PET

A PET é uma modalidade de imagiologia funcional de Medicina Nuclear. Para a obtenção de imagens de PET, recorre-se à administração de um radiofármaco que, por outras palavras, é uma combinação de um composto radioativo com uma molécula que vai atuar como um marcador. Existem inúmeros radiofármacos para o estudo dos diferentes sistemas fisiológicos do organismo. Para o caso específico da neuroimagem, existem radiofármacos próprios para o tecido cerebral e também para a marcação do consumo de glicose que vai traduzir a atividade cerebral. A imagem é construída baseada no princípio de que, administrando o radiofármaco por via endovenosa, áreas com maior atividade e consequentemente maior fluxo sanguíneo, irão captar mais radiofármaco.¹² Desta forma, na imagem reconstruída, poderemos encontrar zonas híper ou hipocaptantes, de acordo com a sua atividade, que correspondem respetivamente, a zonas de maior presença de radiofármaco e zonas de menor captação de radiofármaco.¹²

Apesar de esta técnica imagiológica requerer um tempo menor de aquisição de imagem quando comparado com a RM, serve-se do uso de radiação ionizante. Por este motivo, é raramente efetuada em crianças.¹² Adicionalmente, o uso desta técnica, e de outras que recorram à utilização de radiação ionizante, deve apenas ser prescritas e realizadas quando o benefício da obtenção de resultados supera o risco da exposição a radiação ionizante.

3.3 TC

A TC é uma técnica imagiológica disponível em praticamente todos os hospitais. Esta permite a obtenção rápida de uma imagem maioritariamente estrutural de elevada resolução. Esta técnica oferece a vantagem de requerer um curto tempo de aquisição de imagem, algo ideal para indivíduos com PEA dado evitar a imobilização prolongada. Adicionalmente, a TC não produz ruídos nem sons elevados e evita que o indivíduo permaneça num ambiente confinado que pode ser causador de claustrofobia. Contudo, esta recorre a radiação ionizante e foca nas alterações estruturais que, apesar de importantes, têm vindo a requerer cada vez mais, o complemento de uma avaliação funcional concomitante.

3.4 SPECT

A SPECT é uma modalidade imagiológica da Medicina Nuclear convencional que permite a obtenção de uma imagem tridimensional, à custa da administração de um

radiofármaco. Atualmente, a aquisição de imagem SPECT é adquirida em equipamento híbrido que permite a obtenção concomitante de uma TC, facilitando o processo de reconstrução de imagem. Desta forma, a SPECT reflete as alterações fisiológicas e a TC regista as referências anatómicas de uma imagem estrutural de elevada resolução.

De acordo com um artigo de revisão de 2022, a SPECT-CT detém um papel importante no estudo de indivíduos com PEA e tem a vantagem de estar disponível na maioria dos serviços de medicina nuclear, com recurso a radioisótopos com tempo de semivida superiores e de menor custo. Todavia, a sensibilidade da SPECT-CT é 2 a 3 vezes inferior à da PET tal como a sua resolução espacial.^{18,19}

3.5 Neuroimagem e PEA

À luz do conhecimento atual e das *guidelines* mais recentes, a neuroimagem detém um papel muito limitado no diagnóstico das PsEA. Tal como elucidado, apenas está recomendado o uso de imagiologia para esclarecimento de comorbilidades num indivíduo com PEA. Apesar desta ser a realidade atual, consegue-se claramente prever uma tendência para o estudo desta patologia recorrendo a estudos imagiológicos objetivos, com o intuito de facilitar o processo diagnóstico.

Ainda sem fazer parte do *state of the art* no que toca ao diagnóstico das PsEA, através da neuroimagem, estão documentados possíveis achados característicos de um indivíduo com PEA. Adicionalmente, estudos mais recentes, têm vindo a registar alterações a nível da conectividade cerebral.¹² Nomeadamente, registou-se uma diminuição de conectividade entre as duas áreas da linguagem durante uma tarefa de compreensão linguística e uma diminuição de conectividade entre a área frontal e a parietal durante a realização de uma função executiva.¹² Apesar de inúmeros estudos conclusivos quanto às alterações na conectividade entre diferentes áreas, os resultados diferem entre si quanto à localização e à tarefa pedida para o indivíduo em estudo. De ressaltar ainda que, não se consegue concluir, com clareza, o que fisiologicamente tais alterações acarretam.¹²

A utilização de neuroimagem nas PsEA apresenta limitações, nomeadamente a dificuldade de alinhamento efetivo da neuroimagem de indivíduos diferentes, não apenas pelas diferenças na posição, mas também devido às diferenças anatómicas que normalmente existem entre indivíduos.¹² Uma forma de contornar esta limitação é a utilização de regiões de interesse (ROIs) para comparação entre imagens.¹² Contudo, esta abordagem pode levantar dificuldades a determinar as ROIs e também por não ter em conta as regiões que estão compreendidas entre estas.¹² Outra abordagem possível é a do mapeamento paramétrico estatístico (MPE), onde se recorre a uma normalização da

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

imagem de acordo com um template e as comparações são realizadas entre voxels (pixéis tridimensionais). Esta análise é ideal para comparação de alterações estruturais de menor escala mas não para análise de alterações em grande escala.¹²

A utilização de neuroimagem em crianças apresenta ser outra limitação à sua utilização para o diagnóstico de PEA.¹² O motivo da limitação está inerente ao mecanismo de funcionamento dos equipamentos utilizados para a obtenção de neuroimagem. Técnicas que recorrem a radiação ionizante, deve ser evitadas dado o risco de exposição que pode provocar danos nos DNA celulares e conseqüentemente originar mutações genéticas. No caso do uso de técnicas que não recorrem a radiação ionizante, como é o caso da RM, a dificuldade de utilização em crianças prende-se com o longo tempo de imobilização requerido para obtenção de imagem de elevada qualidade, algo que, numa criança, muitas vezes só é possível com recurso a sedação. A utilização da sedação requer uma avaliação adequada de risco/benefício. Outro fator a ter em conta é o espaço confinado e elevado ruído que existe na durante a RM. Fatores altamente disruptivos para uma criança.¹²

Todas as razões acima apresentadas ganham especial destaque quando se trata de um indivíduo com PEA, quer seja criança ou adulto. Os indivíduos com PEA podem deter especial sensibilidade a estímulos externos. Podem também não ser colaborantes, não permitir a colocação de um acesso venoso (para administração de radiofármaco ou contraste iodado) ou não aceitarem permanecer imóveis restritos a um pequeno espaço. Desta forma, a aquisição de neuroimagem pode ser muito dificultada, sendo necessário recorrer a meios auxiliares.

4. Contribuição Pessoal

4.1 Metodologia

Para a realização desta revisão sistemática, foram utilizados os motores de busca PubMed, B-on, Thesis, Cochrane Library e Embase para a obtenção de artigos datados entre 01 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2023 em língua portuguesa, inglesa, francesa e espanhola. A pesquisa no PubMed foi efetuada utilizando a ferramenta MESH (autism [MeSH Terms] AND/OR radiopharmaceuticals [MeSH Terms] AND imaging [All Fields] AND neuroimaging [All Fields] AND/OR positron emission tomography [MeSH Terms] AND/OR magnetic resonance [All Fields] AND/OR computed tomography [MeSH Terms] AND/OR single-photon emission computed tomography [All Fields] AND autism spectrum disorder [MeSH Terms] OR (autism [All Fields] AND spectrum [All Fields] AND disorder [All Fields])) AND neuroimaging techniques [All Fields]. Foram também adicionados artigos referenciados nos artigos já incluídos.

A metodologia PRISMA-P 2015 foi também utilizada na elaboração desta revisão sistemática.²⁰ Os artigos selecionados, após aplicação do método PRISMA-P 2015²⁰ foram lidos na íntegra. Os artigos tinham como objetivo geral determinar se existem alterações significativas nos MCD de neuroimagem de PET, TC e RM de indivíduos com PEA. De forma a conseguir obter conclusões deste escrito, os achados dos artigos foram comparados e documentados de acordo com a modalidade em estudo. Foi também tido em conta o método geral de aquisição de imagem aquando da comparação entre as mesmas técnicas.

Aos artigos selecionados foi aplicada a ferramenta Robins Tool-I²¹ (atualmente de livre uso) com o intuito da determinação de grau de bias em cada um dos estudos. Para a aplicação da mesma, procedeu-se ao preenchimento do template fornecido para o efeito, acerca de cada um dos artigos selecionados. Seguiu-se a análise cuidada de cada artigo baseada no método aconselhado pelos autores da ferramenta. Esta análise avalia a presença de viés em 7 domínios diferentes: Viés por Confundimento, Viés na Seleção de Participantes, Classificação de Intervenções, Viés por desvio da intervenção pretendida, Viés por dados em falta, Medição de Resultados e Viés na escolha dos resultados apresentados.²¹ Os resultados desta análise estão em detalhe na secção dos Resultados desta dissertação.

4.1.1 Critérios de Inclusão

Para a elaboração desta revisão sistemática foram tidos em consideração os seguintes critérios:

1. estudos randomized controled trials (RCT), estudos experimentais sem randomização, estudos de coorte e casos-controlo, estudos observacionais sem grupos de controlo como os transversais e séries de casos
2. estudos efetuados em humanos
3. estudos redigidos em Inglês, Francês, Espanhol e Português

4.1.2 Critérios de Exclusão

Para a elaboração desta revisão sistemática foram excluídos os estudos que compreendiam os seguintes critérios:

1. estudos efetuados em animais
2. estudos que não utilizem métodos complementares de diagnóstico imagiológicos
3. estudos cuja população não detém diagnóstico clínico de PEA
4. estudos de revisão sistemática
5. estudos não compreendidos na janela temporal definida
6. estudos cuja população detenha diagnóstico de comorbilidades do foro psiquiátrico ou neurológico

4.1.3 Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos foi efetuada de acordo com o fluxograma baseado nos critérios PRISMA-P 2015²⁰ que se segue. Os artigos relevantes foram lidos na íntegra e selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão acima definidos.

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

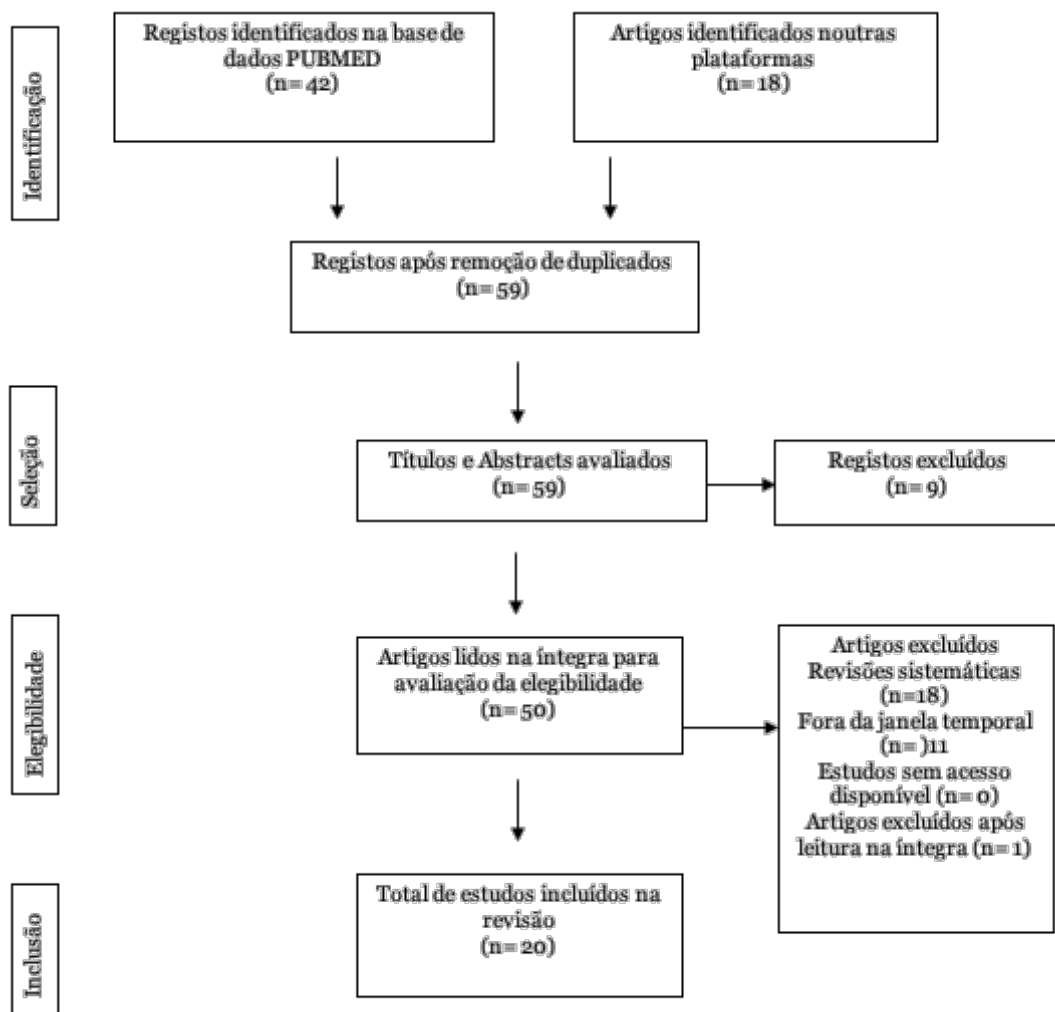


Figura 1: Fluxograma da seleção de estudos de acordo com PRISMA-P 2015. ²⁰

4.1.4 Extração de dados

Procedeu-se à extração das seguintes informações a cerca de cada artigo: autores, data da publicação, local do estudo, modo, tipo de estudo, população em estudo, faixa etária, sexo e idade dos participantes, ferramenta utilizada para o diagnóstico de PEA, presença ou não de epilepsia, critérios de exclusão, QI e conclusões. Após seleção das informações mais relevantes, enumera-se a seguinte tabela 8 com a informação sumarizada de cada artigo: autor, local e ano, tipo de estudo, número da amostra do estudo, idade média e sexo dos participantes, modalidade imagiológica e as conclusões em resumo.

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Tabela 8: Informação resumida de cada artigo selecionado (autor, local e ano, tipo de estudo, número da amostra do estudo, idade média e sexo dos participantes, modalidade imagiológica e conclusões).

Autores	Local e Ano	Estudo	Amostra	IM±DP	Sexo	Modalidade	Conclusões
Mueller et al ²²	Alemanha, 2013	Estudo caso-controlado	12 PEA 12 DT	35,5±11,4	75% M/ 25% F	RM	Constatou-se a alteração convergente estrutural e funcional em 3 áreas de elevada ordem de associação com o córtex, nomeadamente a área de junção temporo-parietal direita e o lobo frontal esquerdo. Encontraram-se alterações no córtex temporo-parietal direito, alteração do volume da massa e diminuição da conectividade funcional na área temporo-parietal bilateral.
Riva et al ²³	Itália, 2013	Estudo caso-controlado	26 PEA 21 DT	5,10±2,6	88,5% M/ 11,5% F	RM	Constatou-se redução bilateral da massa cinzenta no cerebelo (Crus II e vermis) e no hipocampo. Adicionalmente, foi detetado redução da massa cinzenta no giros inferior e superior frontal, giros superior e occipital medial e no giros temporal inferior do hemisfério cerebral esquerdo. No hemisfério direito foi detetada redução da substância cinzenta no córtex pós-central e giros occipital inferior.
Thabet et al ²⁴	Egito, 2013	Prospetivo	14 PEAHA 15 PEASHA	DEAHA: 3,6±1,4 DEASHA: 3,2±1,6	DEAHA: 85,7% M DEASHA: 86,7% M	CT	Demonstrou diescência do canal semicircular superior associada a hipersensibilidade auditiva nas crianças com PEA.

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

D'Mello et al ²⁵	EUA, 2015	Estudo caso-controlado	35 PEA 35 DT	10,4±1,6	85,7% M/ 14,3% F	RM	Demonstrou-se redução da substância cinzenta no grupo com PEA no lobo cerebelar VII. O grau de redução é correlacionável com a severidade dos sintomas na interação social, comunicação e comportamentos repetitivos.
Farrant et al ²⁶	EUA, 2015	Estudo caso-controlado	20 c PEA 20 c DT 20 a DT 15 a PEA	Criança DEA: 10,1±1,54 AdultoDEA: 25,6±6,32	criança DEA: 95% M adulto DEA: 73,3% M	RM	Determinou-se a existência de conectividade funcional alterada nas regiões dorsal e ventral da atenção. Crianças com PEA demonstraram hiperconectividade enquanto que os adultos, hipoconectividade.
D'Mello et al ²⁷	EUA, 2016	Estudo caso-controlado	13 PEAAL 22 PEASAL 35 DT	DEAAL:10,2 3±1,23 DEASAL: 11,01±1,60	DEAAL: 100% M DEAASAL: 81,8% M	RM	Demonstrou redução da substância cinzenta no grupo de PEA nomeadamente no Crus I/II cerebelar direito associado ao atraso na linguagem.
Giusy et al ²⁸	Itália, 2017	Estudo caso-controlado	10 PEA 23 DT	25,4± 9	50% M/ 50% F	RM	Constatou-se a diminuição de volume de substância cinzenta que afeta o Crus II direito que se correlaciona com o grau de características de autismo. Detetou-se alteração da conectividade funcional entre o Crus II cerebelar e as regiões contralaterais como a área frontal e temporal.
Wang et al ²⁹	China, 2017	Estudo caso-controlado	VBM: 31 PEA, 31 DT RMf: 25 PEA 27 DT	VBM: 4,83±1,12 RMf: 4,83±1,20	100% M	RM	A morfometria baseada em voxel revelou um aumento de substância cinzenta no giros superior temporal esquerdo e no giros pós-central esquerdo no grupo de PEA. Demonstrou-se conectividade superior significativa no giros angular direito e conectividade negativa no giros parietal superior e giros occipital superior direito.

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Mitelman et al ³⁰	USA, 2018	Estudo coorte	41 ESQ 25 PEA 55 DT	31,48±11,57	84% M/ 16% F	PET e RM	Demonstrou-se menor metabolismo no lobo parietal, pré-motor frontal, áreas dos campos visuais, córtex rostral orbitofrontal e amígdala nos indivíduos com PEA. Detetou-se um aumento do metabolismo no córtex posterior cingulado e visual occipital, área 12 orbifrontal, córtex medial temporal, hipocampo e gânglios da base. Sem alterações metabólicas no cerebelo.
Sharma et al ³¹	Índia, 2018	Estudo caso-controlado	45 PEA	8,09±0,9	86,6% M/ 13,33% F	PET-CT	Revelou-se uma diminuição linear no metabolismo cerebral com o aumento da idade em indivíduos com PEA. Detetou-se hipometabolismo na amígdala, hipocampo, giro parahipocampal, cerebelo, lobo temporal mesial, tálamo e no polo superior e medial temporal e hipermetabolismo na fissura calcarina e no giro de Heschl.
Francis et al ³²	Minnesota, USA, 2019	Estudo caso-controlado	13 PEA 17 DT	14,6 ±0	100% M	RM	Constatou-se hipoconectividade entre a insula anterior, tálamo direito e o giros frontal superior médio bilateral no grupo com PEA. Detetou-se hipoconectividade entre a insula posterior e os lóbulos inferiores parietais bilaterais, tal como no giros fusiforme esquerdo e o putámen direito.
Lin et al ³³	Taiwan, 2019	Estudo caso-controlado	27 PEA 29 DT	14,4±2,6	92,6% M/7,4% F	RM	Constatou-se uma associação entre desenvolvimento atípico das conexões estruturais frontoparietais e a dinâmica do fenótipo de autismo durante o início da vida adulta.

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Andersson et al ³⁴	Estocolmo, 2020	Estudo caso-controlado	15 PEA 15 DT	1a ±3 years	73,3% M/ 26,6% F	PET	A disponibilidade de 5-HTT é significativamente menor nos indivíduos com PEA na substância cinzenta e no tronco cefálico.
Anteraper et al ³⁵	EUA, 2020	Estudo caso-controlado	28 PEA 38 DT	24,7±5,24	100% M	RM	Alterações estruturais variáveis quanto à localização e direção. Detetadas anormalidades funcionais em regiões do cerebelo e alterações estruturais nas regiões corticais. Revela o cerebelo como componente fundamental e indica a possível relação ente anormalidades estruturais e funcionais.
Yamada et al ³⁶	Japão, 2020	Estudo caso-controlado	109 PEA 60 DT	4,3±0	83,5%M/ 16,5%F	CT	Demonstrou menor forma, área interior do crânio e rácio entre a circunferência interior e exterior do crânio nos indivíduos com PEA. Sugere hipertensão intracraniana.
Schalbroeck et al ³⁷	Holanda, 2021	Estudo caso-controlado	44 PEA 22 DT	23,74±2,64	63,6% M/ 36,4% F	PET-CT	Não existem diferenças significativas na captação do radiofármaco em estudo entre grupo com PEA e o grupo controlo. Possível associação entre capacidade reduzida para síntese de dopamina estriatal e características das PEA.
Schalbroeck et al ³⁸	Holanda, 2021	Estudo caso-controlado	44 PEA 22 DT	23,74±2,64	64% M/ 36% F	PET-CT	Não foram encontradas diferenças significativas na capacidade de síntese de dopamina estriatal entre o grupo com PEA e o de controlo.

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

Zürcher et al ³⁹	EUA, 2021	Estudo caso-controlo	10 PEA 12 DT	24,9±3,6	100% F	PET e RM	O estudo PET determinou diminuição da libertação de dopamina em indivíduos com PEA após recompensa no putámen (bilateral) e núcleo caudado esquerdo. O estudo RMf, revelou diminuição da ativação no putámen esquerdo durante antecipação de recompensa e no giros anterior cingulado durante recompensa.
Keeratitanont et al ⁴⁰	Tailândia, 2022	Estudo caso-controlo	8 PEA 8 DT	19,00±3,02	87,5% M	PET	Detetou-se menor metabolismo da glucose em ambos os hemisférios e menor índice de lateralidade esquerda nos indivíduos com PEA.
Kato et al ⁴¹	Japão, 2022	Estudo caso-controlo	23 PEA 24 DT	25,3±6,4	100% M	PET	Detetou-se menor disponibilidade do complexo de cadeia de transporte de eletrões mitocondrial I no córtex anterior cingulado em indivíduos com PEA.

Legenda da tabela: c: criança; a: adulto; DT: desenvolvimento típico; PEAHA: Perturbações de espectro de Autismo com hipersensibilidade auditória; PEASHA: Perturbações de espectro de Autismo sem hipersensibilidade auditória; ESQ: Esquizofrenia; Ia: idade correspondente entre grupo de casos e grupo de controlo; M: masculino; F: feminino; PEAL: Perturbações de Espectro de Autismo com atraso na linguagem; PEASAL: Perturbações de Espectro de Autismo sem atraso na linguagem; VBM: voxel-based morphometry; RMf: Ressonância Magnética funcional.

4.2 Resultados

O objetivo definido na elaboração desta revisão sistemática visa demonstrar se existe contribuição útil dos MCD de neuroimagem (RM, CT, SPECT-CT, PET) no diagnóstico atempado e precoce das PsEA em crianças e adultos. Desta forma, determinou-se que seria vantajoso analisar os resultados à luz de cada uma das modalidades dos MCD:

- PET
- SPECT
- CT
- RM

4.2.1 PET

Da pesquisa de artigos e após seleção de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, obtiveram-se 6 artigos em que a modalidade imagiológica para o estudo foi a PET. O estudo de PET permite a obtenção de imagiologia funcional pelo que os resultados encontrados baseiam-se neste princípio. Keeratitanont et al ⁴⁰ utilizou ¹⁸F-Fluorodeoxiglucose (FDG) como radiofármaco. Concluiu que indivíduos com PEA demonstraram menor metabolismo da glucose em ambos os hemisférios, quando comparado com o grupo de controlo. Adicionalmente, o grupo de PEA também demonstrou menor índice de lateralidade esquerda do que o grupo de controlo, o que pode constituir uma das causas de PEA. Em contraste com estes achados, Sharma et al ³¹, que utilizou o mesmo radiofármaco, determinou que o grupo com PEA apresentou diminuição linear no metabolismo cerebral com o aumento da idade. Detetou ainda hipometabolismo na amígdala, no hipocampo, no giro parahipocampal, no cerebelo, no lobo temporal mesial, no tálamo e no polo superior e medial temporal. Por outro lado, detetou hipermetabolismo na fissura calcarina e no giros de Heschl neste mesmo grupo.

Schalbroeck et al ³⁷ determinou a captação do radiofármaco ¹⁸F-FDOPA, com o intuito de determinar a síntese de dopamina pré-sináptica nos indivíduos com PEA. Este estudo concluiu não existirem diferenças significativas na captação do radiofármaco no corpo estriado entre os indivíduos com PEA e o grupo de controlo. Estes achados estão de acordo com as conclusões Schalbroeck et al³⁸ que desenharam um artigo que objetivava o mesmo estudo. Schalbroeck et al³⁸ concluiu que não foram encontradas diferenças significativas na capacidade de síntese de dopamina estriatal, entre o grupo com PEA e o grupo de controlo. As conclusões de ambos artigos contribuem para a

hipótese de que, em indivíduos com PEA não psicóticos, a capacidade de síntese de dopamina estriatal não está aumentada e não está associada a incapacidade social.³⁸

Andersson et al ³⁴ estudou a disponibilidade do transportador de serotonina em adultos com PEA, com o intuito de avaliar o papel da serotonina no neurodesenvolvimento das PEA. Este estudo concluiu, que a disponibilidade do transportador de serotonina é significativamente menor nos indivíduos com PEA, quando comparado com o controlo, na substância cinzenta e no tronco cefálico. A conclusão pode então indicar a presença de valores aumentados de serotonina durante o neurodesenvolvimento, resultando na inibição dos neurónios serotoninérgicos por um mecanismo de feedback negativo.

Kato et al ⁴¹ serviu-se de uma diferente abordagem para determinar o papel da distribuição topográfica da disfunção mitocondrial, na patofisiologia das PEA. Após utilização do radiofármaco ¹⁸F-BCPP-EF, determinou que existe menor disponibilidade do complexo de cadeia de transporte de eletrões mitocondrial I no córtex anterior cingulado, em pacientes com PEA. Este achado indica a presença de menos proteínas e redução funcional do complexo mitocondrial.

4.2.2 SPECT

Após seleção dos artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, não foi selecionado nenhum artigo que utilizasse a técnica imagiológica de SPECT, como mecanismo para o estudo das PEA.

4.2.3 TC

Foram selecionados 2 artigos de TC após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão desta revisão sistemática.

Yamada et al³⁶ recorreu ao uso de TC para a explorar a hipótese de existência de pressão intracraniana aumentada em indivíduos com PEA. No estudo, concluiu que o grupo com PEA apresentava menor forma e área interior do crânio e menor rácio entre a circunferência interior e exterior do crânio. Sugere então, que crianças com PEA estejam em risco de ter hipertensão intracraniana.

Thabet et al ²⁴ postulou a hipótese da presença de deiscência do canal semicircular em indivíduos com PEA e hiperacúsia. Este conseguiu comprovar a hipótese proposta.

4.2.4 RM

Após aplicação do método PRISMA-P 2015²⁰, do total de artigos selecionados, 10 utilizaram RM para o estudo das PsEA.

Anteraper et al ³⁵, através do uso de RM, determinou a presença de alterações estruturais variáveis quanto à localização e direção mas sublinha as anormalidades funcionais em regiões do cerebelo estruturalmente anormais. Adicionalmente, indica que as regiões corticais também apresentaram anormalidades estruturais. Em conformidade estão também as conclusões de ambos os estudos de D’Mello et al ^{25,27} onde a hipótese exposta é de que o cerebelo pode ser um componente fundamental no fenótipo patológico das PEA. Ambos estudos concluíram a existência de redução da substância cinzenta em regiões do cerebelo, nomeadamente no lobo cerebelar VII e Crus II cerebelar direito respetivamente. Em conformidade com estes resultados, Giusy et al ²⁸, determinou a existência de diminuição de volume da substância cinzenta na região do Crus II direito, que é correlacionável com o grau de autismo. Giusy et al ²⁸ adiciona ainda, que foi detetada alteração da conectividade entre esta região e as regiões contralaterais. Riva et al ²³ concluiu no seu estudo que, os indivíduos com PEA apresentaram redução bilateral da massa cinzenta no cerebelo (Crus II e vermis) e também na região do hipocampo. Adicionalmente, detetou outras regiões com redução da substância cinzenta em ambos os hemisférios. Resumidamente, todos estes os artigos encontraram achados concordantes em relação ao cerebelo.

Outros artigos selecionados para esta dissertação focaram no uso da RM para a avaliação da conectividade entre áreas. Farrant et al ²⁶ determinou a existência de conectividade alterada entre as regiões dorsal e ventral. Adicionalmente, inferiu que nas crianças havia hipoconectividade enquanto nos adultos hiperconectividade. De acordo com estes achados, estão os resultados do estudo de Francis et al ³² efetuado em crianças com PEA. Francis et al ³² constatou hipoconectividade entre a insula anterior, tálamo direito e giros frontal superior médio bilateral e também entre a insula posterior e os lóbulos inferiores parietais bilaterais. Wang et al ²⁹ detetou, em crianças com PEA, hiperconectividade no giro angular direito mas hipoconectividade nos giros parietal superior e occipital superior direito. Mueller et al ²² constatou alteração estrutural e funcional na área de junção temporo-parietal direita e lobo frontal esquerdo. Adicionalmente, e, em concordância com os estudos acima, detetou diminuição da conectividade funcional na área temporo-parietal bilateralmente.

Lin et al ³³ utilizou RM de difusão e verificou que indivíduos com PEA apresentavam uma associação de desenvolvimento atípico das conexões estruturais frontoparietais e o fenótipo de PEA.

Dentro da técnica imagiológica da RM, alguns estudos utilizaram a técnica de RM estrutural, tendo a maioria utilizado ponderação em T1 seguida de análise voxel based morphometry (VBM). Alguns dos estudos utilizaram a RM funcional permitindo a obtenção de um tipo de imagem que traduz o funcionamento das estruturas.

4.2.5 PET e RM

Da pesquisa de artigos para esta revisão sistemática resultaram 2 artigos que desenharam o seu estudo de forma a comparar a técnica de PET com a RM.

Zürcher et al³⁹ foi um desses estudos e afirmou existir diminuição da libertação de dopamina no grupo com PEA após recompensa, em zonas como putámen (bilateral) e núcleo caudado esquerdo. No processo de obtenção de imagem de PET utilizou o radiofármaco [¹¹C]raclopride . Após análise da RMf, constatou-se uma diminuição da ativação no putámen esquerdo durante antecipação de recompensa e no giro anterior cingulado durante recompensa. Notou-se, ainda, aumento da conectividade funcional entre o putámen direito e o precuneus e insula. Mitelman et al³⁰ concluiu que os indivíduos com PEA demonstraram menor metabolismo no lobo parietal, no pré-motor frontal, nas áreas dos campos visuais, no córtex rostral orbitofrontal e na amígdala. Contudo, detetou aumento do metabolismo no córtex posterior cingulado e visual occipital, na área 12 orbifrontal, no córtex medial temporal, no hipocampo e nos gânglios da base. Apesar de ambos os estudos terem efetuado ambas as técnicas imagiológicas e efetuado comparação, apenas o estudo de Zürcher et al³⁹ foi efetuado num equipamento híbrido PET-RM.

4.2.6 Robins-Tool I

Aos estudos selecionados nesta dissertação, foi aplicada uma ferramenta de determinação de *bias*, a Robins Tool-I.²¹ Os resultados desta análise estão apresentados em gráfico e indicam que a maioria dos estudos apresenta um viés global baixo. Este resultado sugere que as intervenções e comparações realizadas são suficientemente rigorosas e que os seus resultados podem ser considerados válidos e confiáveis.

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

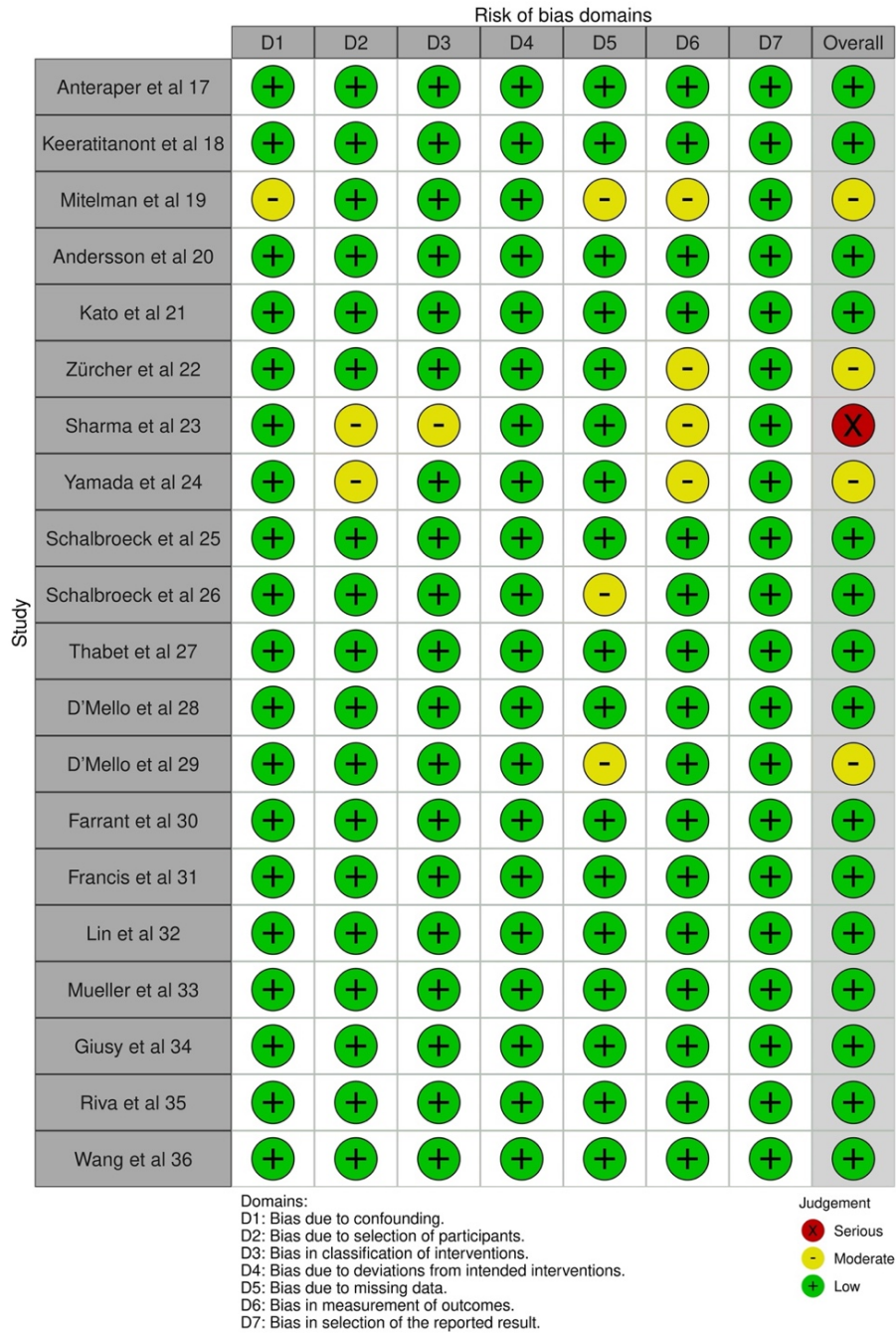


Figura 2: Gráfico informativo da distribuição de *bias* para cada domínio avaliado.

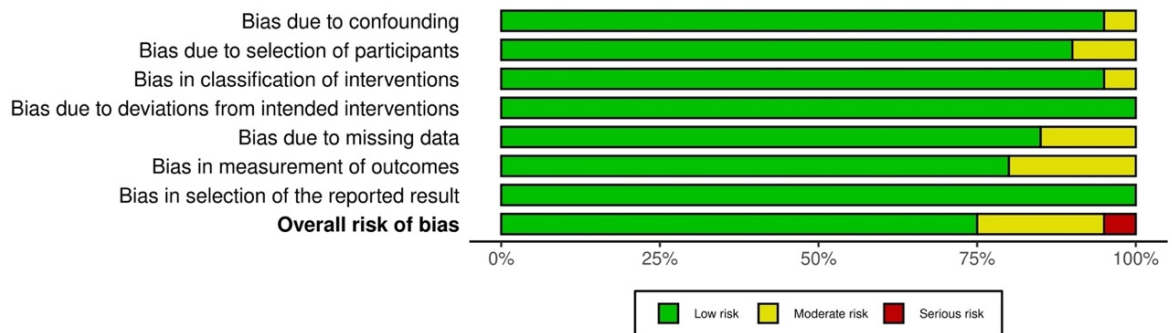


Figura 3: Gráfico de barras da distribuição de *bias* para cada domínio avaliado.

4.3 Discussão

Numa pesquisa onde se obteve primeiramente 59 artigos, após aplicação de medidas seletivas, obtiveram-se 6 artigos de PET, 10 artigos de RM, 2 artigos de PET e RM e 2 artigos de TC. Não se obtiveram artigos de SPECT-CT que estivessem de acordo com os critérios de inclusão, nem de exclusão previamente definidos. Apesar da técnica imagiológica SPECT-CT fazer uso de radiofármacos e, conseqüentemente, aliar a imagiologia funcional com a estrutural (devido à TC), é de notar a falta de artigos de investigação que recorram a esta técnica. Um dos possíveis motivos poderá ser o facto de a PET-TC ter vindo substituir a SPECT-TC, quer pela melhoria da qualidade de imagem e condições técnicas, quer pela inovação crescente dos radiofármacos utilizados na PET. De igual forma, a falta de estudos com o uso de SPECT ou SPECT-TC pode também dever-se ao desenvolvimento de técnicas com melhor resolução de imagem e menos invasivas como é o caso da RM.¹⁹

Também é importante constatar, um número reduzido de estudos efetuados com a modalidade de TC para o estudo das PsEA. Dada a natureza heterogénea e de elevada variabilidade sintomatológica das PsEA, a evidência científica atual tem vindo a relacionar a etiologia das PsEA, com alterações dos mecanismos funcionais cerebrais e não apenas com alterações anatómicas. Uma vez que a natureza da técnica imagiológica da TC é mais anatómica e estrutural, parece ser justificada a decisão de apostar em imagiologia funcional para o estudo das PsEA.

A análise da ferramenta Robins Tool-I²¹ permitiu determinar que alguns estudos, como o artigo Sharma et al ³¹ (com viés sério), Mitelman et al ³⁰, e Zürcher et al ³⁹ (ambos com viés moderado), requerem melhorias nalgumas áreas, tais como uma seleção de participantes e medição de resultados. Este aspeto poderá afetar a interpretação dos resultados e futuramente a sua generalização.

Quanto aos viés por confundimento, todos os artigos apresentam um viés classificado como baixo, exceto no estudo de Mitelman et al ³⁰. Este apresenta um viés moderado. Assim, pode concluir-se que as variáveis que poderiam alterar os resultados estão na sua maioria sob controle, o que é essencial para a validade das conclusões.

Observe-se que alguns artigos, tal como o artigo Sharma et al ³¹ e o artigo Yamada et al ³⁶, apresentaram um viés moderado na seleção de participantes. Esta particularidade pode indiciar a existência de problemas na inclusão/exclusão de participantes ou no recrutamento, limitando a representatividade da amostra.

A classificação de intervenções também mostra viés moderado nalguns estudos (ex: o artigo Sharma et al ³¹), podendo sugerir que a definição ou registo das intervenções pode não ter sido suficientemente claro ou consistente.

Nos artigos Mitelman et al ³⁰, Schalbroeck et al ³⁸ e D'Mello et al ²⁷, há um problema moderado com viés devido à falta de dados, o que pode afetar a robustez dos resultados e a capacidade de tirar conclusões precisas. É ideal que os estudos minimizem o impacto de dados em falta no futuro.

Alguns artigos (Mitelman et al ³⁰, Zürcher et al ³⁹ Sharma et al ³¹ e Yamada et al ³⁶) apresentam viés moderado na medição de resultados. Este aspeto é crucial, pois erros na medição podem introduzir incertezas significativas nas interpretações dos dados. A maioria dos estudos apresenta um risco baixo neste aspeto, visto que os resultados apresentados são, em geral, consistentes com as análises realizadas. Contudo, a falta de análises múltiplas ou de avaliações por subgrupos revela que apenas alguns resultados foram escolhidos para serem apresentados. Em resumo, a maioria dos estudos apresenta um risco de viés moderado a baixo, mas os estudos com amostras pequenas e ajustes limitados para variáveis de confundimento são particularmente vulneráveis a vieses, que podem afetar os seus resultados. Uma recomendação chave, seria assegurar um controlo consistente para variáveis de confundimento e melhorar a descrição dos critérios de inclusão/exclusão, especialmente em estudos com amostras menores.

4.3.1 PET

Os artigos selecionados nesta dissertação que utilizaram a PET-TC para estudar as PsEA, obtiveram conclusões discordantes, nomeadamente quando utilizado o radiofármaco ¹⁸F-FDG. Este radiofármaco permite a obtenção do padrão de captação de glucose por parte das estruturas cerebrais. Contudo, enquanto um estudo determinou aumento da captação, outro determinou uma diminuição nas mesmas regiões. Naturalmente, existem diferenças na metodologia de ambos os artigos. Keeratitanont et al ⁴⁰ utilizou uma amostra pequena (total de 16 indivíduos) constituída por adultos maioritariamente do sexo masculino. Apesar de constituída por indivíduos do sexo masculino, Sharma et al ³¹ utilizou uma amostra maior (de 45 indivíduos) constituída por crianças. De notar também que este último, efetuou a comparação dos dados adquiridos com dados já publicados de indivíduos saudáveis. Os achados foram registados noutras publicações, nomeadamente um artigo publicado em 2012⁴² através do estudo PET com ¹⁸F-FDG, crianças com PEA e espasmos infantis apresentam hipometabolismo nas regiões do lobo temporal, frontal e parietal. Castelli, Frith, Happe et al. (2002) com recurso também a PET, estudaram a atividade cerebral de indivíduos enquanto observavam o movimento de triângulos. Demonstraram reduzida ativação nas regiões do córtex pré-frontal, córtex temporal superior, regiões temporais basais e polos temporais, bem como o aumento da ativação nas regiões visuais extra-estriado. Deste

estudo apresentou-se a hipótese de hipoconectividade entre as regiões cerebrais, responsáveis pela análise de movimentos intencionais a área de processamento visual.¹² Mitelman et al³⁰ utilizou PET e RMf funcional para o estudo das PsEA, mencionando que, indivíduos adultos com PEA apresentaram hipometabolismo no lobo parietal, pré-motor frontal, áreas dos campos visuais, córtex rostral orbitofrontal e amígdala. Por outro lado, registou aumento de metabolismo no córtex posterior cingulado e visual occipital, área 12 orbifrontal, córtex medial temporal, hipocampo e ainda nos gânglios da base nesses mesmos indivíduos. Existe, sem dúvida, uma elevada variabilidade das conclusões acerca desta linha de investigação que torna crucial o seu aprofundamento futuro.

O estudo dos valores e mecanismos da dopamina nas PsEA, é apoiado por estudos genéticos indicativos da existência de associação entre o transportador de dopamina e os sintomas clínicos da PEA¹⁸. Dos artigos selecionados nesta revisão sistemática, dois tratam exatamente esta temática. Schallbroeck et al^{37, 38} não encontraram diferenças significativas entre o grupo de controlo e o de indivíduos com PEA relativamente à localização e quantidade de dopamina cerebral. As conclusões dos estudos de Schallbroeck et al^{37, 38}, estão em discordância com achados científicos imagiológicos de PET já documentados. Apesar de não consensual, está documentado um aumento de dopamina nas regiões do corpo estriado e córtex frontal em indivíduos com PEA.¹⁸ Por outro lado, também é possível encontrar estudos científicos que documentam uma diminuição de dopamina no córtex pré-frontal em indivíduos com autismo, também utilizando PET.¹² De acordo com estudos genéticos de dopamina em indivíduos com PEA, seria expectável que se constatassem diferenças significativas nos estudos de Schallbroeck et al^{37, 38}. Contudo, dada a inconsistência dos resultados quanto a este curso de investigação, um maior aprofundamento é requerido.

Relativamente ao estudo da serotonina em indivíduos com PEA, Andersson et al³⁴ determinou existir menor disponibilidade dos recetores de serotonina nos indivíduos com PEA. Esta conclusão está, de facto, de acordo com as alterações já documentadas noutros estudos. Estão também documentadas anormalidades na produção de serotonina a nível cerebral, em indivíduos com PEA, sugerindo o envolvimento deste neurotransmissor na patofisiologia da PEA.¹² Todavia, para esta revisão sistemática, o número reduzido de artigos selecionados, que abordam esta linha de investigação, revela a necessidade de maior exploração científica desta área.

O estudo de Kato et al⁴¹ objetivou o estudo do complexo de cadeia de transporte de eletrões mitocondrial I em indivíduos com PEA. A abordagem seguida por Kato et al⁴¹ é original uma vez que existem poucos estudos equiparados. Sendo este, o primeiro estudo a demonstrar evidência da degradação e redução quantitativa das proteínas MC-

I na patofisiologia das PEA, sublinha-se a necessidade de mais trabalho científico que siga esta linha de raciocínio.

Apesar desta revisão sistemática ter tido em conta apenas dois estudos de PET e RM, acredito ser este o futuro da imagiologia funcional. À imagem estrutural de elevado detalhe e resolução da RM, alia-se a imagiologia funcional de elevada sensibilidade da PET. Assim obtemos uma modalidade imagiológica mais sensível e precisa que será uma mais valia para o auxílio da decisão clínica. A característica híbrida do equipamento facilita e otimiza o processo de reconstrução das imagens obtidas, resultando numa ferramenta útil para o estudo da heterogenicidade das PEA, através da identificação de possíveis etiologias moleculares.³⁹ Contudo, por questões inerentes a cada equipamento, que advêm da junção de duas técnicas de funcionamento e princípios distintos, tais equipamentos híbridos são atualmente muito dispendiosos. Zürcher et al³⁹ utilizou este tipo de equipamento para o estudo das PsEA. Concluiu que existe diminuição na libertação de dopamina após recompensa, no corpo estriado em indivíduos com PEA. De forma a conseguir produzir uma evidência robusta acerca da utilização desta modalidade imagiológica, na decisão diagnóstica nas PsEA, são necessários que mais estudos similares sejam efetuados.

4.3.2 TC

A utilização de TC para o estudo do indivíduo com PEA pode seguir diferentes abordagens.

Yamada et al³⁶ correlacionou positivamente a hipertensão intracraniana com a presença de PEA, por meio da diminuição da circunferência do crânio. Ao contrário do descrito pelo autor, a evidência científica descreve não uma diminuição, mas sim um aumento da circunferência da cabeça de indivíduo com PEA, quando comparado com indivíduos de DT. Adicionalmente, está descrito que o tamanho do cérebro em crianças com PEA é normal à nascença, mas entre a idade de 3 a 4 anos sofre aumento que se mantém, afetando tanto a massa cinzenta como a branca.¹² Não obstante, não é possível ainda determinar se este aumento se reflete no número de neurónios.¹²

Também utilizando a TC, Thabet et al²⁴ desenhou o primeiro estudo que objetivou a avaliação da presença de diescência do canal semicircular em crianças com PEA. O autor correlacionou positivamente as variantes. Esta correlação está, acima de tudo, muito pouco documentada data a falta de estudos equiparados. Adicionalmente, também o conhecimento atual acerca desta possível correlação é pouco consensual.²⁴

4.3.3 RM

Como já referido, a maior parte dos estudos selecionados nesta revisão sistemática utilizaram a RM para o estudo de indivíduos com PEA. Muitos destes estudos determinaram alterações na região do cerebelo. Podem estas estar correlacionadas com a patofisiologia das PsEA. Contudo, esta informação não é totalmente concordante com outros achados na literatura. Enquanto os artigos nesta revisão determinaram maioritariamente uma diminuição do volume do cerebelo, a literatura tem evidência contrária. Um artigo de 2008⁴³ revela um aumento do volume do cerebelo com a particularidade da diminuição do volume do vermis, especificamente em indivíduos com PEA.⁴³ Apesar da contradição, o cerebelo tem demonstrado deter importância no desenvolvimento das PEA uma vez que, em estudos post-mortem, foram também detetadas alterações como a redução da densidade de células de Purkinje.⁴³ Dado o papel que o cerebelo detém no funcionamento do movimento, cognição e processamento afetivo, ainda maior investimento em estudos que focam nesta estrutura, em associação à patofisiologia das PsEA, é requerido.

No que concerne a alterações da massa cinzenta, alguns dos estudos de RM detetaram alterações quantitativas na massa cinzenta de indivíduos com PEA. Riva et al²³ detetou no seu estudo, redução da massa cinzenta em crianças com PEA, nomeadamente no hemisfério esquerdo (giros inferior e superior frontal, giros superior e occipital medial e ainda nos giros temporais inferiores) e no hemisfério direito (córtex pós-central e giros occipitais inferiores). Alterações nestas estruturas poderão resultar no seu défice funcional, através da falta de perceção de objetos e reconhecimento de faces. Porém, este achado está em discordância com outras evidências científicas, nomeadamente, um artigo de 2005⁴⁴, detetou um aumento significativo do volume cerebral cortical em crianças com PEA. Outros artigos referem ainda que o aumento do volume cerebral não se traduz, de forma proporcional, no aumento da substância branca e da substância cinzenta.⁴³ Wang et al²⁹ detetou um aumento da substância cinzenta em crianças com PEA quando comparado com o grupo de controlo. As discordâncias encontradas podem ser resultado de estudos efetuados em amostras mais pequenas.

O estudo de conectividade entre diferentes áreas cerebrais tem vindo a ser o foco nos estudos mais recentes. Algumas teorias postulam que a patofisiologia das PEA, tem por base alterações da conectividade, nomeadamente entre a amígdala e o córtex pré-frontal ventromedial. Estas regiões anatómicas cerebrais são responsáveis pelo processamento de emoções significativas para o estímulo social.⁴⁵ Schultz (2005) propôs que nas PsEA as informações visuais relevantes não atingem as áreas adequadas de processamento devido à atividade diminuída entre a amígdala e o giro fusiforme.¹² Os

estudos selecionados para esta dissertação detetaram hipoconectividade entre regiões associadas com o processamento de emoções sociais e de informações socio-afetivas. Wang et al ²⁹ detetou regiões com hiperconectividade enquanto outras, com baixa conectividade. Demonstrou-se neste estudo que o grupo com PEA detinha conectividade aumentada entre os giros pós-central esquerdo e o angular direito. Estas regiões podem estar na origem do défice integrativo e de coordenação entre os múltiplos domínios cognitivos, nomeadamente, no que concerne à disfunção tátil de discriminação e hipo ou hiper sensibilidade ao toque.²⁹ Este mesmo estudo determinou a existência de hiperconectividade entre o giro pós-central esquerdo e o giros superior parietal direito e correlacionou com os resultados da aplicação da ferramenta ADOS. Desta associação, concluiu, que os indivíduos com maior nível de hiperconectividade nestas áreas, foram os que demonstraram maior severidade anómala na interação social, comunicação e autocuidados. Lin et al ³³ não só constatou um aumento da conectividade frontoparietal, como determinou que esta hiperconectividade é preditora de um melhor prognóstico de PEA. Em concordância, estão os achados de Mueller et al ²², que determinaram a existência de aumento de conectividade entre a área de junção temporo-parietal direita e o lobo frontal esquerdo. Adicionalmente, também reportaram hipoconectividade entre as áreas temporo-parietais bilaterais. Outros estudos, como o de Courchesne and Pierce (2005) sugerem que a conectividade presente no lobo frontal é excessiva, no entanto a conectividade entre esta área e outras é diminuída.¹² Villalobos, Mizuno, Dahl et al. (2005) também observaram uma conectividade reduzida entre a área V1 e o córtex inferior frontal.¹²

As alterações encontradas nos estudos apresentados são variáveis, uma vez que podem resultar da variabilidade metodológica entre estudos. Não obstante, constata-se a existência de alterações a este nível frequentemente associadas às PsEA. Todavia, é necessário a obtenção de mais resultados significativos, para que se forme uma evidência conclusiva, necessária à disseminação plausível dos MCD como um meio auxiliar de diagnóstico das PsEA. Por outras palavras, nesta ou noutras modalidades imagiológicas desenvolvidas neste escrito, existe a necessidade de mais investigação nesta área.

4.3.4 Neuroimagem na PEA

O recurso a neuroimagem para melhor compreender as PsEA é altamente vantajoso, apesar de ainda requerer mais desenvolvimentos futuros e de investimento.¹² As razões e limitações que impedem o seu uso passam pelo elevado tempo de aquisição de imagem, serem equipamentos que envolve estar num espaço confinado, apresentam

aquando utilização bastante ruído e utilizam radiação ionizante. Com a descoberta de novas técnicas e melhoria da tecnologia atualmente existente, estas limitações poderão ser ultrapassadas especialmente no que toca a aquisição de neuroimagem em pediatria. É importante referir que estudos em crianças têm de ser restritos por considerações práticas e éticas e não apenas pelo intuito diagnóstico.¹²

No que concerne a qual a modalidade imagiológica é mais vantajosa para o estudo de indivíduos com PEA, a resposta não é simples e de certa forma, ao conhecimento atual, inexistente. De um modo geral, a utilização de equipamento não híbrido de PET-CT em indivíduos adultos pode ser vantajosa face ao uso de RMf. Tal como descrito num dos artigos em análise⁴⁰, o tempo de aquisição de imagem de uma PET-CT é menor do que uma RMf e o equipamento não emite ruídos altos, algo que ocorre durante a utilização de RMf. De facto, estes argumentos estão a favor de uma aquisição de imagem mais otimizada para os indivíduos com PEA, muitas vezes hipersensíveis a ruídos e incapazes, por vezes, de imobilização e cooperação por longos períodos de tempo.

É importante sublinhar a vantagem que uma técnica de imagem traz, se permitir a obtenção de imagiologia estrutural concomitante com a imagiologia funcional para o estudo das PsEA. Através deste tipo de estudos, futuramente, poderemos facilmente relacionar alterações anatómicas com as possíveis repercussões funcionais das mesmas. Infelizmente, a RM não é a técnica imagiológica ideal para indivíduos com PEA dada as suas características. Num futuro próximo, quiçá, através da inovação poderá haver a sua utilização após resolução dos seus inconvenientes.

Relativamente ao objetivo desta dissertação, é importante salientar que um diagnóstico clínico pode ter como desvantagem a interpretação subjetiva da ausência de sinais ou sintomas que indiquem a presença de PEA. A PEA é avaliada primeiramente através de características do comportamento, atitudes, interesses, interações sociais, bem como do relato dos cuidadores ou pais da criança. Por esta razão, está ainda mais sujeita à existência de possíveis interpretações erróneas ou até mesmo duvidosas. Por outras palavras, o diagnóstico das PsEA iria beneficiar de um método ou técnica que, de uma forma objetiva, auxiliasse no processo diagnóstico. Já descrito na bibliografia relevante⁶, está o facto de exames complementares de diagnóstico poderem vir a ser uma mais valia na elucidação dos processos patofisiológicos da PEA.

4.4 Limitações

A maior parte dos estudos foram realizados com uma amostra constituída por indivíduos do sexo masculino. É, de certa forma, expectável que tal ocorra, uma vez que

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

as PsEA são mais prevalentes no sexo masculino. Contudo, não é possível extrapolar resultados para o sexo feminino uma vez que as PsEA neste género, têm sido pouco estudadas. Um estudo de 2007⁴⁶ estudou a neuroanatomia de raparigas com PEA e determinou que as alterações encontradas são relacionáveis com as observadas nos indivíduos do sexo masculino. Não obstante, esta deve ser uma área a apostar em investigações futuras.

A maior parte dos estudos foram realizados com base numa amostra da população de tamanho reduzido. Pode ocorrer, portanto, um enviesamento dos resultados obtidos. Adicionalmente, os estudos foram maioritariamente realizados em indivíduos adultos. Uma das razões prende-se com o facto de algumas técnicas imagiológicas testadas, utilizarem radiação ionizante para a obtenção de imagem, e por uma questão ética, as crianças não devem ser submetidas ao risco da exposição a radiação ionizante quando esta não é justificável. O mesmo na verdade sucede com indivíduos adultos, contudo, estes, enquanto participantes do estudo, podem dar o seu consentimento informado.

5. Conclusões

A realização desta dissertação permitiu inferir a importância do tema uma vez que a prevalência das PsEA é crescente e continuamente impactante na vida dos indivíduos e os seus familiares e/ou cuidadores.

Por este mesmo facto, o diagnóstico precoce, conclusivo e efetivo das PsEA permite a adoção de medidas terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas que podem mudar positivamente o prognóstico e perspetivas futuras dos indivíduos com PEA.

Através da apresentação e exploração dos artigos disponíveis na comunidade científica e as descobertas e trabalhos desenvolvidos sensivelmente nos últimos 10 anos, concluímos que, apesar de inúmeros achados significativos, são necessários mais esforços no sentido de estudar as alterações estruturais e principalmente funcionais que podem estar na fisiopatologia das PsEA. O contínuo investimento em investigação neste tópico contribui para que, num futuro próximo, possa ser possível realizar um exame imagiológico que auxilie na decisão diagnóstica das PsEA.

Bibliografia

1. Hazell P. Practical Child Psychiatry: The Clinician's Guide. *J Paediatr Child Health*. 2003;39(9):723-4.
2. NICE. Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management (clinical guideline). Nice, Guidel Natl Collab Cent Ment Heal (Great Britain) Staff Natl Libr Med [Internet]. 2021;62(5):632-6. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg142
3. Excellence NI for H and C. Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral, and diagnosis (NICE). NICE Guidel [NG128]. 2021;(December 2017).
4. Engeland H van, Buitelaar JK. Autism Spectrum Disorders. In: Rutter M, Bishop DVM, Pine DS, Scott S, Stevenson J, Taylor E, et al., editors. *Rutter's child and adolescent psychiatry*. 5th ed. Blackwell Publishing; 2008. p. 759-81.
5. Rivki M, Bachtiar AM, Informatika T, Teknik F, Indonesia UK. Detección y Diagnóstico Oportuno de los Transtornos del Espectro Autista (TEA). Ministerio de Salud Gobierno de Chile; 2011.
6. HANSEN JJ. Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, 3rd ed. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):551-9.
7. Organización Mundial de la Salud. Medidas integrales y coordinadas para gestionar los trastornos del espectro autista Informe de la Secretaría. 2014;3-3. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_17-sp.pdf
8. Oliveira G, Ataíde A, Marques C, Miguel TS, Coutinho AM, Mota-vieira L, et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: Prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(10):726-33.
9. Rasga C, Santos JX, Café C, Oliveira A, Duque F, Posada M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in the Centro region of Portugal: a population based study of school age children within the ASDEU project. *Front Psychiatry*. 2023;14(August):1-11.
10. Nelson C, Jeste S. Neurobiological Perspectives on Developmental Psychopathology. In: Rutter M, Bishop DVM, Pine DS, Scott S, Stevenson J, Taylor E, et al., editors. *Rutter's child and adolescent psychiatry*. 5th ed. Blackwell Publishing; 2008. p. 154-9.
11. Siegel M, McGuire K, Veenstra-VanderWeele J, Stratigos K, King B, Bellonci C, et al. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Psychiatric Disorders in Children and Adolescents With Intellectual Disability (Intellectual Developmental Disorder). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(4):468-96.
12. Frith C, Frith U. What Can We Learn from Structural and Functional Brain Imaging? In: Rutter M, Bishop DVM, Pine DS, Scott S, Stevenson J, Taylor E, et al., editors. *Rutter's child and adolescent psychiatry*. 5th ed. Blackwell Publishing; 2008. p. 134-44.
13. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2014.
14. Organização Mundial de Saúde. CID-11 para Estatísticas de Mortalidade e de Morbidade [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 10]. Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/pt#437815624>

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

15. Direção-Geral da Saúde. Abordagem Diagnóstica e Intervenção na Perturbação do Espectro do Autismo em Idade Pediátrica e no Adulto. Norma da Direção Geral da Saúde nº002/2019 [Internet]. 2019;1–31. Available from: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/Abordagem-Diagnostica-e-Intervencao-na-Perturbacao-do-Espectro-do-Autismo-em-Idade-Pediatrica-e-no-Adulto_2019.pdf
16. Martins Halpern C, Caldeira da Silva P, Costa D, Nascimento MJ, Mesquita Reis J, Martins MT, et al. A Perturbação do Espectro do Autismo na Primeira Infância: O Modelo do Centro de Estudos do Bebê e da Criança de Avaliação Diagnóstica e Intervenção Terapêutica. *Acta Med Port.* 2021;34(10):657–63.
17. Siegel M, Erickson C, Frazier JA, Ferguson T, Goepfert E, Joshi G, et al. Autism spectrum disorder: parents' medication guide. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;
18. Tan Z, Wei H, Song X, Mai W, Yan J, Ye W, et al. Positron Emission Tomography in the Neuroimaging of Autism Spectrum Disorder: A Review. *Front Neurosci.* 2022;16(April):1–23.
19. Kowalewska B, Drozd W, Kowalewski L. Positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT) in autism research: literature review. *Ir J Psychol Med.* 2022;39(3):272–86.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The prisma 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Med Flum.* 2021;57(4):444–65.
21. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *Br Med J.* 2016;355(October):1–53.
22. Mueller S, Keeser D, Samson AC, Kirsch V, Blautzik J, Grothe M, et al. Convergent Findings of Altered Functional and Structural Brain Connectivity in Individuals with High Functioning Autism: A Multimodal MRI Study. *PLoS One.* 2013;8(6).
23. Riva D, Annunziata S, Contarino V, Erbetta A, Aquino D, Bulgheroni S. Gray matter reduction in the vermis and CRUS-II is associated with social and interaction deficits in low-functioning children with autistic spectrum disorders: A VBM-DARTEL study. *Cerebellum.* 2013;12(5):676–85.
24. Thabet EM, Zaghoul HS. Auditory profile and high resolution CT scan in autism spectrum disorders children with auditory hypersensitivity. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2013;270(8):2353–8.
25. D'Mello AM, Crocetti D, Mostofsky SH, Stoodley CJ. Cerebellar gray matter and lobular volumes correlate with core autism symptoms. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2015;7:631–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.007>
26. Farrant K, Uddin LQ. Atypical developmental of dorsal and ventral attention networks in autism. *Dev Sci.* 2016;19(4):550–63.
27. D'Mello AM, Moore DM, Crocetti D, Mostofsky SH, Stoodley CJ. Cerebellar gray matter differentiates children with early language delay in autism. *Autism Res.* 2016;9(11):1191–204.

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

28. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Lobular patterns of cerebellar resting-state connectivity in adults with Autism Spectrum Disorder. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(1):42–9.
29. Wang J, Fu K, Chen L, Duan X, Guo X, Chen H, et al. Increased gray matter volume and resting-state functional connectivity in somatosensory cortex and their relationship with autistic symptoms in young boys with autism spectrum disorder. *Front Physiol.* 2017;8(AUG):1–10.
30. Mitelman SA, Buchsbaum MS, Young DS, Haznedar MM, Hollander E, Shihabuddin L, et al. Positron emission tomography assessment of cerebral glucose metabolic rates in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Brain Imaging Behav.* 2018;12(5):1290–305.
31. Sharma A, Gokulchandran N, Sane H, Nivins S, Paranjape A, Badhe P. The baseline pattern and age-related developmental metabolic changes in the brain of children with autism as measured on positron emission tomography/computed tomography scan. *World J Nucl Med.* 2018;17(02):94–101.
32. Francis SM, Camchong J, Brickman L, Goelkel-garcia L, Bryon A, Tseng A, et al. Hypoconnectivity of insular resting-state networks in adolescents with Autism Spectrum Disorder Sunday. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2019;283:104–12.
33. Lin HY, Perry A, Cocchi L, Roberts JA, Tseng WYI, Breakspear M, et al. Development of frontoparietal connectivity predicts longitudinal symptom changes in young people with autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry [Internet].* 2019;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-019-0418-5>
34. Andersson M, Tangen Ä, Farde L, Bölte S, Halldin C, Borg J, et al. Serotonin transporter availability in adults with autism—a positron emission tomography study. *Mol Psychiatry [Internet].* 2021;26(5):1647–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-020-00868-3>
35. Anteraper SA, Guell X, Hollinshead MO, D’Mello A, Whitfield-Gabrieli S, Biederman J, et al. Functional Alterations Associated with Structural Abnormalities in Adults with High-Functioning Autism Spectrum Disorder. *Brain Connect.* 2020;10(7):368–76.
36. Yamada S, Nakagawa I, Nishimura F, Motoyama Y, Park YS, Nakase H. The possibility of intracranial hypertension in patients with autism spectrum disorder using computed tomography. *J Clin Med.* 2020;9(11):1–11.
37. Schalbroeck R, de Geus-Oei LF, Selten JP, Yaqub M, Schrantee A, van Amelsvoort T, et al. Cerebral [18 f]-fdopa uptake in autism spectrum disorder and its association with autistic traits. *Diagnostics.* 2021;11(12):1–9.
38. Schalbroeck R, van Velden FHP, de Geus-Oei LF, Yaqub M, van Amelsvoort T, Booij J, et al. Striatal dopamine synthesis capacity in autism spectrum disorder and its relation with social defeat: an [18F]-FDOPA PET/CT study. *Transl Psychiatry [Internet].* 2021;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-020-01174-w>
39. Zürcher NR, Walsh EC, Phillips RD, Cernasov PM, Tseng CEJ, Dharanikota A, et al. A simultaneous [11C]raclopride positron emission tomography and functional magnetic

Neuroimagem nas Perturbações de Espectro de Autismo

- resonance imaging investigation of striatal dopamine binding in autism. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2021;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-020-01170-0>
40. Keeratitanont K, Theerakulpisut D, Auvichayapat N, Suphakunpinyo C, Patjanasontorn N, Tiamkao S, et al. Brain laterality evaluated by F-18 fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography in autism spectrum disorders. *Front Mol Neurosci*. 2022;15(August).
 41. Kato Y, Yokokura M, Iwabuchi T, Murayama C, Harada T, Goto T, et al. Lower Availability of Mitochondrial Complex I in Anterior Cingulate Cortex in Autism: A Positron Emission Tomography Study. *Am J Psychiatry*. 2023;180(4):277–84.
 42. Dilber C, Çalışkan M, Sönmezoğlu K, Nişli S, Mukaddes NM, Tatli B, et al. Positron emission tomography findings in children with infantile spasms and autism. *J Clin Neurosci*. 2013;20(3):373–6.
 43. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*. 2008;31(3):137–45.
 44. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: Birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(12):1366–76.
 45. Sato W, Uono S. The atypical social brain network in autism: Advances in structural and functional MRI studies. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(4):617–21.
 46. Bloss CS, Courchesne E. MRI neuroanatomy in young girls with autism: A preliminary study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2007;46(4):515–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/chi.0b013e318030e28b>