



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Alterações no circuito *default mode network* em indivíduos com transtorno do espectro do autismo: revisão sistemática

Carolina Jannini Franco de Moraes

Salvador (Bahia)
Julho, 2013

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

M827 Moraes, Carolina Jannini Franco de
Alterações do circuito Default Mode Network em indivíduos com o transtorno do espectro do autismo: revisão sistemática / Carolina Jannini Franco de Moraes. Salvador: 2013.

viii; 22 fls. : il.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nayara Silva Argollo Vieira.
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Transtorno autístico. 2. Ressonância magnética. I. Vieira, Nayara Silva Argollo II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.896-073



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Alterações no circuito *default mode network* em indivíduos com transtorno do espectro do autismo: revisão sistemática

Carolina Jannini Franco de Moraes

Professora orientadora: **Nayara Argollo**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Julho, 2013

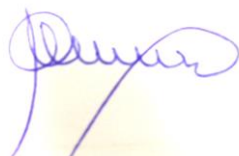
Monografia: *Alterações no circuito default mode network em indivíduos com transtorno do espectro do autismo: revisão sistemática*, de **Carolina Jannini Franco de Moraes**.

Professora orientadora: **Nayara Argollo**

COMISSÃO REVISORA

- **Nayara Silva Argollo Vieira** (Presidente), Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. Doutora em Medicina e Saúde.

Assinatura:



- **Maiara Lanna Souza Bacelar da Silva**, Integrante do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:



TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no V Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

Aos Meus Pais, **Beatriz** e **Nilton**

EQUIPE

- Carolina Jannini Franco de Moraes, Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço para contato: Rua Anthenor Tupinambá, 139 Apto. 301 bairro Pituba – 41810680 Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: caroljfm@hotmail.com;
- Nayara Argollo, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA; e
- Marina Martorelli, Hospital Universitário Professor Edgard Santos/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Primeiramente, gostaria de agradecer a minha orientadora, Dra. Nayara Argollo, pela presença constante e extrema dedicação para com o trabalho .
- ◆ Ao professor Tavares-Neto, meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.

ÍNDICE

I. SIGLAS	p. 02
II. TABELAS	p. 03
III. RESUMO	p. 04
IV. OBJETIVOS	p. 05
V. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	p. 06
VI. METODOLOGIA	p. 09
VII. RESULTADOS	p. 11
VIII. DISCUSSÃO	p. 25
IX. CONCLUSÃO	p. 29
X. REFERÊNCIAS	p. 30

I. SIGLAS

DMN: *Default Mode Network*

ASD: *Autism Spectrum Disorder*

CF: Conexão Funcional

PET: Tomografia por Emmissão de Pósitrons

CCP: Córtex Cingulado Posterior

DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mentais

PRISMA: *Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies*

fMRI: *Functional Magnetic Resonance Imaging*

EUA: Estados Unidos da América

UK: *United Kingdom*

CPFM: Córtex Pré-Frontal Medial

Rsp: Córtex Restroesplênico

Prc: Precúneo

II. TABELAS

Fluoxograma 1: Metodologia da Revisão Sistemática	p.11
Quadro 1: Artigos selecionados organizados por ano e país de publicação e tipo de desenho	p.12
Quadro 2: Síntese dos principais resultados dos artigos com desenho de corte transversal	p.12
Quadro 3: Síntese dos principais resultados dos artigos selecionados com grupo controle	p.13
Quadro 4: Síntese das especificidades da técnica da fRMI e abordagem pré exame	p.14
Quadro 5: Síntese das principais limitações e sugestões para futuros estudos	p.21
Gráfico 1: Distribuição dos artigos segundo o país onde foram realizados	p.24
Gráfico 2: Distribuição dos artigos segundo desenho de estudo	p.24

III. RESUMO

O circuito funcional cerebral conhecido como *default mode network* (DMN) ou como estado de descanso (*rest state*), é ativado durante a realização de exames de neuroimagem funcional cerebral. Alterações específicas nessa circuitaria ocorrem em indivíduos autistas. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão da literatura a fim de analisar os achados do DMN na ressonância magnética funcional em indivíduos autistas. **METODOLOGIA:** Revisão de literatura realizada nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo*, *Web of Science* e *Cochrane* sendo usados os descritores em inglês *resting state*, *rest state*, *DMN*, *default mode network* e *default network*, *autism*, *ASD* e *autism spectrum disorders*. A interpretação do material se fundamentou em análises estratificadas por tipo de desenho de estudo dos trabalhos selecionados. **RESULTADOS:** Foram selecionados 63 trabalhos no *Pubmed* inicialmente. Após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão restaram 10 estudos. **CONCLUSÃO:** O circuito DMN está bem estabelecido em termos de seus componentes e subcomponentes anatômicos. Nota-se diversas relações entre alterações nas conectividades funcionais (hiperativações e hipoativações) do DMN e o transtorno do espectro do autismo. Entretanto, essa revisão sistemática mostra que há ainda poucos estudos nessa área e que são necessárias maiores investigações acerca do tema.

Palavras-chaves: 1. Transtorno Autístico; 2. Ressonância Magnética; 3. Estado; 4. Descanso

IV. OBJETIVOS

PRINCIPAL:

Revisar de forma sistemática a literatura dos últimos cinco anos (2009-2013) em busca de artigos que investigaram o circuito *default mode network* em sujeitos com transtorno do espectro do autismo.

SECUNDÁRIOS:

1. Selecionar artigos com desenhos de estudo de prevalência e de grupo controle que investigaram o circuito *default mode network* com a ressonância magnética funcional em sujeitos com transtorno do espectro do autismo;
2. Descrever as regiões que apresentaram alterações funcionais do circuito *default mode network* nos sujeitos com o transtorno do espectro do autismo nos artigos elegidos;
3. Correlacionar os subtipos do transtorno do espectro do autismo com os circuitos específicos do *default mode network*;
4. Avaliar criticamente os artigos do tema selecionado.

V. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O circuito funcional cerebral conhecido como *default mode network* (DMN) ou como estado de descanso (*rest state*), é ativado durante a realização de exames de neuroimagem funcional cerebral. Esta ativação ocorre quando os indivíduos não estão focados no ambiente externo (1); estão pensando neles mesmos sem perturbações externas (2–4); lembrando de fatos passados; prevendo eventos futuros; considerando os pensamentos e perspectivas de outras pessoas (5).

A descoberta dessa circuitaria foi acidental. Durante as pesquisas com ressonância magnética funcional, os pesquisadores perceberam que a atividade em regiões específicas cerebrais aumentava durante os estados de controle passivos, diferentemente daquela direcionada para um objetivo. Em 1955, Louis Sokoloff e colegas constataram que a taxa de metabolismo global cerebral durante alguma atividade que demandava esforço cognitivo e durante o estado de repouso se mantinha constante. Mais tarde, em 1974, o fisiologista David Ingvar analisou os estudos de imagens cerebrais do DMN e descreveu a anatomia desta circuitaria enfatizando a participação do córtex pré-frontal. Nos anos 1990, a utilização da tomografia por emissão de pósitrons (PET) trouxe novas perspectivas aos estudos do circuito e os termos ativação e desativação passaram a ser utilizados. Ativação foi usada no *rest state* (ligada às atividades passivas) e desativação quando os sujeitos estavam em estado de atividades cognitivas ativas. Em 1995, Andersen e colaboradores descobriram que o DMN estava ligado a memórias passadas, visualizações futuras e pensamentos/experiências sobre/com outras pessoas. Acrescentaram novos componentes anatômicos à circuitaria além da região pré-frontal: o córtex cingulado posterior (CCP) e o córtex retrosplênico. Mais estudos surgiram no início do século XXI utilizando a ressonância magnética funcional. Pesquisadores como Shulman e colaboradores (1997) e Mazoyer e colaboradores (2001) compararam se as áreas ativadas do circuito eram as mesmas durante tarefa ativa versus *rest state*. Reafirmaram que eram áreas diferentes e que as áreas do *rest state* eram as do DMN. Surgem vários trabalhos de revisões dos enfatizando que o

rest state ou *default mode network* precisava ser estudado como um circuito neurobiológico próprio com propriedades fisiológicas e cognitivas distintas de outros sistemas cerebrais (4,6,7).

Pesquisadores como Raichle, Gusnard e colaboradores em 2001 investigaram a associação desta curiosa circuitaria com disfunções mentais. Encontraram alterações na esquizofrenia, na doença de Alzheimer, na depressão, nos transtornos obsessivos e no autismo. Assim, iniciaram-se os estudos em busca de alterações do circuito DMN em sujeitos com transtorno do espectro do autismo.

O autismo, atualmente denominado transtorno do espectro do autismo, é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por inabilidade de interagir socialmente, dificuldade de comunicação, de realizar jogos simbólicos e com padrão de comportamento restrito e repetitivo.

Pacientes com essa síndrome apresentam dificuldades com a Teoria da Mente, que é a habilidade de atribuir estados da mente (emoções, desejos e objetivos) a outras pessoas e é um componente crucial no comportamento social (8,9). Não existe etiologia definida. Múltiplos fatores estão envolvidos. A interação gênica com fatores ambientais (exposição tóxica ou teratogênica) é o mais importante fator causal atualmente estudado (10). Por se tratar de transtorno mental importante, não ter tratamento curativo nem marcador biológico e vir aumentando em frequência (11), pesquisadores de diversos centros tem procurado entender a sua fisiopatologia, seus marcadores biológicos para diagnóstico e desvendar as alterações cerebrais e causados pela interação entre os fatores genéticos e ambientais.

Inicialmente os estudos anatomopatológicos demonstraram alteração cerebelares em crianças autistas (12). Com o surgimento dos exames de neuroimagem morfológicos outras áreas foram associadas ao autismo, entre elas a amígdala. O volume da amígdala estava aumentado no autismo e verificou-se que esta região contribuía para a cognição social (13,14). Trabalhos subsequentes foram agregando novas áreas cerebrais alteradas como a redução no volume do córtex pré-frontal medial (15) e aumento relativo da substância cinzenta em diversas regiões hoje conhecidas como integrantes do circuito DMN (16). A era dos exames de neuroimagem funcional dará nova dimensão ao entendimento do funcionamento do cérebro de sujeitos com transtorno do espectro do autismo. Os

trabalhos publicados até o momento trarão organização ao conhecimento atual e direcionarão novas pesquisas na área.

VI. METODOLOGIA

Durante o período de janeiro de 2013 a março de 2013 foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo*, *Web of Science* e *Cochrane*. Os descritores utilizados como estratégia de busca foram *resting state*, *rest state*, *DMN*, *default mode network* e *default network* somados aos descritores *autism*, *ASD* e *autism spectrum disorders*. Na busca usou-se o operador booleano “AND” e “OR” da seguinte maneira: [*resting state OR rest state OR DMN OR default mode network OR default network*] AND [*autismo OR ASD OR autism spectrum disorders*].

Foram elegíveis para a revisão os artigos publicados entre janeiro de 2009 a maio de 2013 nas bases de dados descritas acima, nos idiomas português, inglês ou espanhol, com desenho de estudo de corte transversal ou estudos de grupo controle, utilização da ressonância magnética funcional cerebral como exame de neuroimagem, participantes com o diagnóstico de transtorno do espectro do autismo segundo critérios do DSM-IV (2002), de ambos os sexos e sem limite de idade e com descrição das alterações dentro do circuito DMN. Foram excluídos aqueles que estavam fora do período de revisão, outro idioma que os citados anteriormente, outros exames de neuroimagem funcional que não a ressonância magnética, artigos publicados ou com a mesma amostra de sujeitos, que não especificavam os critérios diagnósticos para o transtorno, que não avaliavam o circuito DMN, artigos de revisão e artigos cujo conteúdo não se adequava ao tema desse estudo.

Contato com os autores por correio eletrônico e busca de novos artigos baseado na citação dos artigos encontrados na base de dados, seriam realizados quando necessário. Não foi realizada busca em trabalhos apresentados em congressos/simpósios ou equivalente, ou bases de arquivo de dissertações de mestrado e de teses de doutorado.

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, foi iniciada a pré-seleção dos artigos científicos com a leitura dos títulos e resumos. Para os artigos pré-selecionados foi utilizado o protocolo com os seguintes itens: nome do artigo; autores, ano da publicação; idioma que o artigo foi escrito; desenho do estudo; número, idade e sexo dos participantes; tipo de exame de neuroimagem utilizado; resultados encontrados, e se elegível ou não para a revisão. Este protocolo não foi registrado. Dois juízes foram cegos para avaliar os artigos em relação aos autores, ao centro onde o estudo foi elaborado e à revista de publicação. Caso não houvesse concordância entre os juízes, um terceiro decidiria. Os critérios para discordância foram: mais de um grupo de doenças mentais investigadas em um mesmo estudo, uso de outro exame de neuroimagem junto com a ressonância magnética,

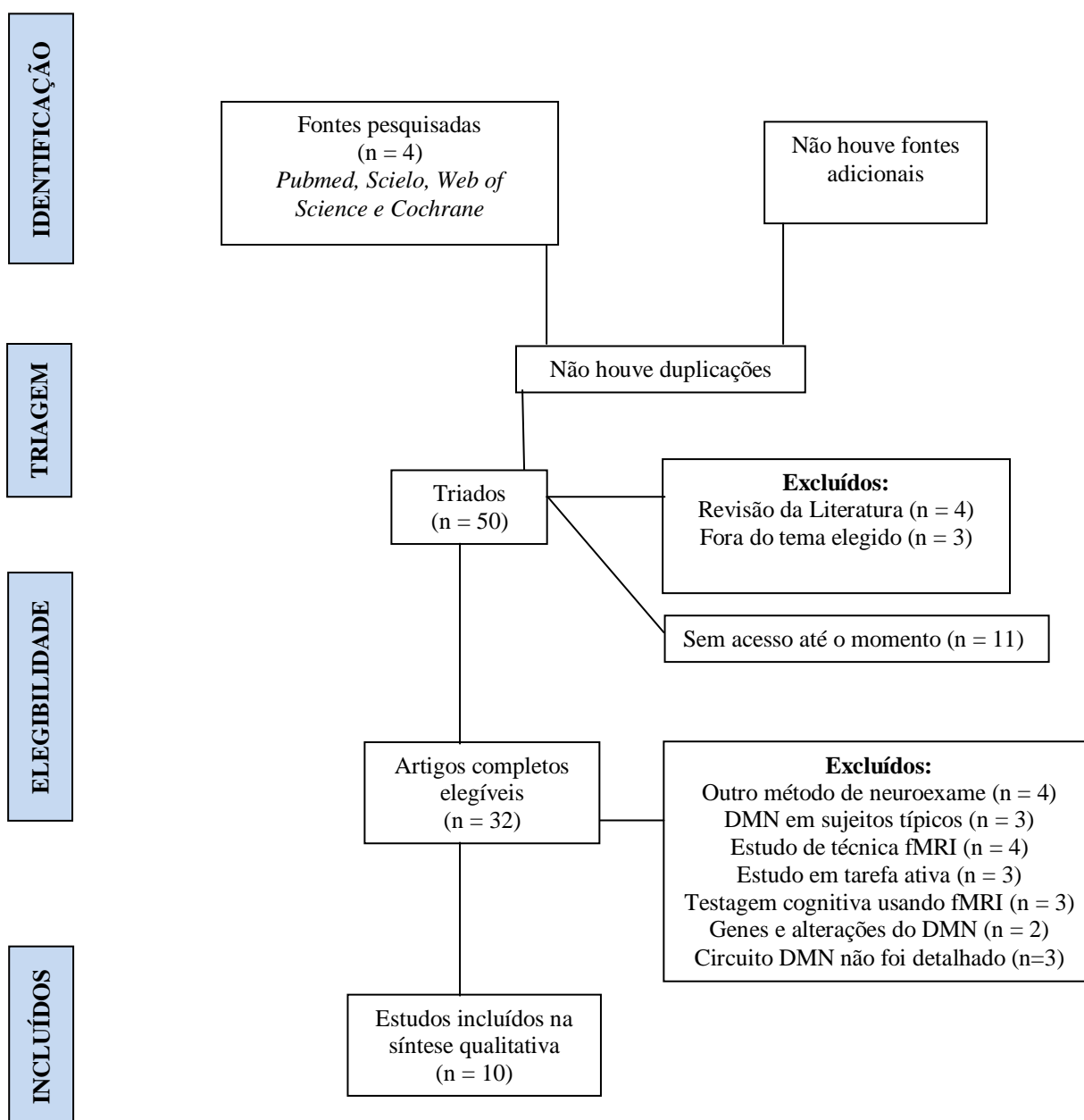
divergências entre a metodologia para o estado de repouso que os sujeitos eram submetidos. Re-análise dos artigos seria realizado quando sugerido por qualquer um dos juízes.

A análise dos dados foi qualitativa e para isso o fluxograma de Registro baseado nos critérios do PRISMA (Moher et al., 2009) e tabelas para sintetizar os dados retirados dos artigos estratificando-os e distribuindo-as nos seguintes itens: título do trabalho, ano de publicação, autor(es), país, tipo de estudo, achado científico principal, periódicos e base de dados encontradas.

VII. RESULTADOS

A metodologia desta revisão sistemática encontra-se resumida no Fluxograma 1. Entre os 63 artigos encontrados nas bases de dados, 32 foram incluídos para análise qualitativa. 13 artigos estavam fora do período de busca, e 11 não foram oferecidos pela instituição de ensino da autora até o momento da redação deste trabalho.

Fluxograma 1: Metodologia da Revisão Sistemática



Quadro 1. Artigos selecionados organizados por ano, país de publicação e tipo de desenho

Nº	Autor(es)	Ano/ País	Título	Desenho
1.	Di Martino A, et al.	2009/ EUA	Relationship between cingulo-insular functional connectivity and autistic traits in neurotypical adults.	Corte Transversal
2.	Monk CS, et al.	2009/ EUA	Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders.	Grupo Controle
3.	Weng SJ, et al.	2010/ EUA	Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders.	Grupo Controle
4.	Assaf M, et al.	2010/ EUA	Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients.	Grupo Controle
5.	Anderson JS, et al.	2011/ EUA	Decreased interhemispheric functional connectivity in autism.	Grupo Controle
6.	Anderson JS, et al.	2011/ EUA	Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism.	Grupo Controle
7.	Ebisch SJ, et al.	2011/ Itália	Altered intrinsic functional connectivity of anterior and posterior insula regions in high-functioning participants with autism spectrum disorder.	Grupo Controle
8.	Spencer MD, et al.	2012/ UK	Failure to deactivate the default mode network indicates a possible endophenotype of autism.	Grupo Controle
9.	von dem Hagen EA, et al.	2012/ UK	Reduced functional connectivity within and between 'social' resting state networks in autism spectrum conditions.	Grupo Controle
10.	Lynch CJ, et al.	2013/ EUA	Default Mode Network in Childhood Autism: Posteromedial Cortex Heterogeneity and Relationship with Social Deficits	Grupo Controle

Quadro 2. Síntese dos principais resultados dos estudos de corte transversal

Nº	Autores	Nº TEA	Idade e Sexo dos Participantes	Subtipos do TEA	Áreas de Forte Conectividade	Áreas de Fraca Conectividade	Correlação Clínica
1	Di Martino A, et al., 2009	25	Idade: 26,4 + 5,6 Masc:Fem: 1,8:1	Variação dimensional de características autísticas	Córtex Cingulado anterior pregenual* com uma série de regiões do hemisfério esquerdo: 1. Córtices occipital lateral 2. Córtex parietal superior 3. Giro angular*** Esta relação aumenta quando maior for a pontuação no SRS-A	Córtex cingulado anterior pregenual com a ínsula medial anterior**, bilateral, mais pronunciado à esquerda. Esta relação aumenta quando maior for a pontuação no SRS-A	* social network ** avaliação da própria emoção e dos outros (sensação e emoção) ***as três regiões estão relacionadas com o processamento sensorial superior

Quadro 3. Síntese dos principais resultados dos artigos selecionados com desenho comparando com grupo controle.

Nº	Autores	TEA x Controle	Idade e Sexo dos Participantes	Subtipos do TEA	Áreas de Forte Conectividade	Áreas de Fraca Conectividade	Correlação Clínica
2	Monk CS, et al., 2009	12x12	Idade: TEA: 26 + 5,93 Controle: 27 + 6,1 Proporção M:F TEA: 11:1 Controle: 10:2	7 autismo 2 síndrome de Asperger 3 TEA sem outra especificação	Entre córtex cingulado posterior e lobo temporal direito Entre córtex cingulado posterior e giro parahipocampal direito	Entre córtex cingulado posterior e giro frontal superior	1. Córtex cingulado posterior e giro frontal superior direito: comprometimento da função social 2. Córtex cingulado posterior e giro parahipocampal direito: comportamento repetidos, estereotipados e interesses restritos, sendo diretamente proporcional com a gravidade do sintoma e a força da conectividade 3. Córtex cingulado posterior e lobo temporal direito: não se associou com a gravidade dos sintomas do TEA
3	Weng SJ, et al., 2010. Obs: participou do trabalho de Monk et al.	16x15	Adolescentes Idade: TEA: 15 + 1,45 (13-17) Controle: 16 + 1,4 (13-18) Proporção M:F TEA: 14:2 Controle: 14:1	6 autismo 2 síndrome de Asperger 8 TEA sem outras especificações	Córtex cingulado posterior com: 1. Pré-frontal medial bilateral 2. lobo temporal bilateral*** 3.giro frontal superior bilateral***, **** 4.giro para hipocampal direito***	Córtex cingulado posterior com: 1. Retro esplênico 2. Pré-frontal medial bilateral**; 3. lobo temporal bilateral*, **, ***; 4.giro frontal superior direito*, bilateral**; 5.giro para hipocampal esquerdo*, bilateral **	* Comportamentos repetitivos e restritos **Pobre funcionamento social ***Dificuldades em comunicação verbal ****Dificuldades em comunicação não verbal

Nº	Autores	TEA x Controle	Idade e Sexo dos Participantes	Subtipos do TEA	Áreas de Forte Conectividade	Áreas de Fraca Conectividade	Correlação Clínica
4	Assaf M, et al., 2010	16x16	<p>Idade: TEA: 15,5 + 3 (11-20) Controle: 17,2 + 3,6 (10-23)</p> <p>Proporção M:F TEA: 15:1 Controle: 13:2</p>	<p>15 medicados: 6 com psicoestimulante 3 antipsicótico 4 antidepressivo inibidor seletivo de recaptação de serotonina 4 outros antidepressivos 2 anticonvulsivo (7 com mais de uma medicação)</p>		<p>Diminuída em córtex pré-frontal/córtex cingulado anterior e córtex precuneus</p> <p>(áreas de default mode subnetwork – DM-SNs)</p>	<p>A magnitude da conectividade funcional correlacionou-se inversamente com a gravidade dos déficits sociais e de comunicação</p>
5	Anderson JS, et al., 2011	53x39	<p>Idade: TEA: 22,4 + 7,2 Controle: 21,1 + 6,5 Proporção M:F 1:0</p>	<p>49 autismo 1 síndrome de Asperger 3 sem outras especificações</p>		<p>Correlação interhemisférica significativamente reduzida em córtex sensoriomotor, ínsula anterior, giro fusiforme, giro temporal superior e lóbulo parietal superior.</p>	

Nº	Autores	TEA x Controle	Idade e Sexo dos Participantes	Subtipos do TEA	Áreas de Forte Conectividade	Áreas de Fraca Conectividade	Correlação Clínica
6	Anderson JS, et al., 2011	40x40	Idade: TEA: 22,4 + 7,4 Controle: 21,6 + 7,4 Proporção M:F TEA: 3:1 Controle: 0,85	40 autismo	Áreas do DMN: córtex congulado posterior, córtex préfrontal medial, junção temporoparietal bilateral, temporal inferior bilateral. E outras áreas: lóbulo parietal superior bilateral, giro fusiforme bilateral, ínsula anterior bilateral e córtex órbito-frontal direito apresentaram grandes diferenças entre autistas e controles.		Possibilitou diferenciar sujeitos entre autistas e não autistas com 79% e 71% de acurácia, respectivamente.

Nº	Autores	TEA x Controle	Idade e Sexo dos Participantes	Subtipos do TEA	Áreas de Forte Conectividade	Áreas de Fraca Conectividade	Correlação Clínica
7	Ebisch SJ, et al., 2011	14x15	Idade: TEA: 15,79 +/- 1,93 Controle: 15,95 +/- 1,65. Proporção M:F TEA: 2,5:1 Controle: 6,5:1	10 autismo 4 Síndrome de Asperger Medicações: 2 com Fluoxetina, 1 com Risperidona e 1 com Concerta		Fraca conectividade interhemisféricas entre: 1. Ínsula frontal anterior; 2. Giro temporal superior; 3. Lóbulo parietal superior; 4. Lobo Frontal lateral superior; 5. Córtex sensoriomotor primário; 6. Córtex pré-motor lateral inferior	Ínsula frontal anterior: componente da rede e processamento social; identificação de novos ou relevantes estímulos entre as modalidades sensoriais; Giro temporal superior: processamento auditivo anormal; associado à inteligência social durante julgamento social Córtex sensoriomotor primário e pré-motor lateral inferior: desabilidades motoras ampla e refinada
8	Spencer MD, et al., 2012	38x40x40 (TEA x controles x irmãos não afetados de autistas)	Idade: TEA: 14,61 +/- 1,74 Controle: 15,06 +/- 1,63 Irmãos: 14,83 +/- 2,14. Proporção M:F TEA: 8,5:1 Controle: 1:1 Irmãos: 0,42	40 Síndrome Asperger		Desativação significativa de: córtex parietal inferior bilateral, córtex cingulado posterior, sulco temporal superior bilateral e córtex préfrontal anterior esquerdo	A falha na desativação do sistema DMN é um endofenótipo funcional do transtorno do espectro do autismo e está relacionada a risco familiar dessa condição partilhada por indivíduos com transtorno do espectro do autismo e irmãos

Nº	Autores	TEA x Controle	Idade e Sexo dos Participantes	Subtipos do TEA	Áreas de Forte Conectividade	Áreas de Fraca Conectividade	Correlação Clínica
9	von dem Hagen EA, et al., 2012	18x25	Idade: TEA: 30 +/- 8 Controles: 25 +/- 6 Proporção M:F TEA:18:0 Controle: 25:0	2 Autismo de alto funcionamento 16 Síndrome de Asperger, sendo 1 dos participantes TEA medicado com anti-depressivo.	Conectividade fraca em indivíduos TEA em: 1. córtex préfrontal medial com junção temporoparietal, sulco temporal superior posterior, amígdala esquerda, ínsula anterior esquerda. 2. Amígdala esquerda com ínsula anterior esquerda. 3. Amígdala direita com ínsula anterior esquerda.		Autistas apresentam CF reduzida em áreas do circuito DMN responsáveis por interação social.
10	Lynch CJ, et al., 2013	20x19	Idade: TEA: 9,96 +/- 1,59 Controles: 9,88 +/- 1,61 Proporção M:F TEA:4:1 Controle: 3,75:1		Indivíduos com TEA apresentaram forte conectividade entre: córtex cingulado posterior* e retrosplenio com córtex temporal anterolateral e medial. Todos os indivíduos mostraram conectividade no córtex pósteromedial.	TEA: pré-cuneus** com córtex visual, gânglios basais, córtex pósteromedial.	*Hiperconectividade e relacionada com gravidade do comprometimento social. **Déficits sociais

Quadro 4. Síntese das especificidades da técnica da ressonância magnética e abordagem pré exame.

Nº	Autores	Instrumento de diagnóstico e abordagem pré exame	Informações específicas da fMRI	Técnica do <i>resting state</i> e imagens da fMRI
1.	Di Martino A, et al.	Social Responsiveness Scale-Adult Version (SRS-A) respondido por uma informante que os observaram em ambiente social	Siemens Allegra 3.0 Tesla scanner equipado com imagens eco-planares. 197 volumes contínuos funcionais (TR=2000 msec, tempo eco=25 msec, ângulo-flip= 90°, 39 cortes, matriz 64x64, campo de visão= 192 mm, voxels= 3x3x3 mm.	Manter os olhos abertos olhando para a palavra RELAXE. Tempo: 6,5 minutos. fMRI: <i>seed-based</i>
2.	Monk CS, et al.	Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) e consenso clínico	3 Tesla GE Signa scanner. Sequência espiral reversa. TR=2000 ms, TE=30 ms, ângulo-flip=90°, FOV=22 cm, matriz 64x64, 40 cortes axiais contíguos de 3 mm. Colhidas 300 imagens BOLD em T2.	Tempo: 10 minutos. fMRI: áreas pré-definida baseadas em estudos anteriores (ROIs). Correlação baseada em <i>voxels</i> .
3.	Weng SJ, et al.	Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), consenso clínico, Peabody Picture Vocabulary Test, Differential ability scales (DAS), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC), Stanford-Binet Intelligence Scales e Ravens Progressive Matrices.	3T GE Signa scanner. 300 imagens BOLD em T2 adquiridas usando a sequência de espiral reversa. 40 cortes axiais contíguos de 3 mm (TR=2000 ms, TE=30 ms, ângulo flip=90°, FOV=22 cm, matriz 64x64).	Olhar fixamente para uma cruz projetada e orientados para deixarem a mente correr livremente e manterem os olhos abertos. Tempo: 10 minutos. fMRI: Correlação baseada em <i>voxels</i> .
4.	Assaf M, et al.	QI estimado pelo WISC/WAIS. Autism diagnostic Interview-Revised (ADOS), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), Social Responsiveness Scale (SRS) e Social Communication Questionnaire (SCQ).	Siemens 3 T Allegra. Sinal BOLD em T2. Sequência de imagens eco planares (TR/TE=1500/27 ms, ângulo flip=70°, campo de visão=22 cm, matriz 64x64). 29 cortes axiais contíguos de 4 mm.	Ficar deitado com os olhos abertos, fixando uma cruz. Tempo: 5,15 minutos. Técnica: fMRI: componente de análise independente (ICA – independent component analysis): três componentes (A, B, C).

Nº	Autores	Instrumento de diagnóstico e abordagem pré exame	Informações específicas da fMRI	Técnica do <i>resting state</i> e imagens da fMRI
5.	Anderson JS, et al.	Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS), Autism diagnostic Interview-Revised (ADI-R), DSM-IV e CID-10.	Siemens 3 T Trio scanner. Imagens eco planares BOLD (tempo de repetição=2 s, tempo eco= 28 ms, cortes de 3 mm, matriz 64x64 e 240 volumes).	Os participantes eram orientados a conservar os olhos abertos e relaxar, permanecer acordados e deixar os pensamentos passarem livremente. Tempo: 8 minutos. Técnica: correlação baseada em voxels.
6.	Anderson JS, et al.	Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G), Autism diagnostic Interview-Revised (ADI-R), DSM-IV, CID-10, Social Responsiveness Scale (SRS), Endinburgh Handedness Inventory, QI estimado pelo WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children), WAIS III (Wechsler Adult Intelligence Scale), WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence) e Differential Abilities Scale.	Siemens 3 T Trio scanner. Imagens eco planares BOLD (tempo de repetição=2 s, tempo eco= 28 ms, 40 cortes de 3 mm, matriz 64x64 e 240 volumes).	Indivíduos instruídos a manter seus olhos abertos e relaxar, mantendo-se acordados e deixando os pensamentos fluírem sem se apegar a nenhum em particular. Tempo: 8 minutos. Seed-voxels baseadas em regiões de interesse.
7.	Ebisch SJ, et al.	Endinburgh Handedness Inventory, QI estimado pelo WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children), WAIS III (Wechsler Adult Intelligence Scale), DSM-IV, Autism diagnostic Interview-Revised (ADI-R). Para os pais: Social Communication Questionnaire (SCQ)	Siemens Magnetom Avanto syngo MR B15 scanner. Imagens eco planares BOLD, campo de força=1,5 T (TR=1,990 ms, TE=45 ms, matriz 64x64, campo de visão: FOV=224 mm, 23 cortes transaxiais de 5mm, ângulo flip=83°.	Indivíduos instruídos a relaxar, sem dormir, sem pensar em nada em particular, mantendo os olhos fechados. Tempo: 8,6 minutos. Seed-voxels baseadas em regiões de interesse.
8.	Spencer MD, et al.	DSM-IV, Autism diagnostic Interview-Revised (ADI-R), Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G), Social Communication Questionnaire (SCQ), QI estimado pelo WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence).	Siemens 3 T Trio scanner. Imagens de gradiente eco planares (tempo de repetição=2 s, tempo eco= 30 ms, 32 cortes de 3 mm no plano transversal, matriz 64x64, ângulo flip=78° e campo de visão=192x192 mm).	Cada volume foi adquirido em 2s. Indivíduos foram submetidos a tarefas (Embedded figures task protocol e control task) envolvendo figuras. A análise foi das áreas de interesse previamente escolhidas.

Nº	Autores	Instrumento de diagnóstico e abordagem pré exame	Informações específicas da fMRI	Técnica do <i>resting state</i> e imagens da fMRI
9.	von dem Hagen EA, et al.	Autism diagnostic Interview-Revised (ADI-R), Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G), QI estimado pelo WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence), Autism Spectrum Quotient (AQ).	3T Tim Trio Siemens scanner. Imagens de gradiente eco planares (tempo de repetição=2190 ms, tempo eco= 30 ms, 36 cortes de 3 mm no plano oblíquo, ângulo flip=78° e 273 volumes).	Participantes instruídos a relaxar, mas mantendo-se alertas. Tempo: 9m58s. Técnica fMRI: componente de análise independente (ICA – independent component analysis).
10.	Lynch CJ, et al.	QI estimado pelo WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence). Autism diagnostic Interview-Revised (ADI-R), Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G).	3T Signa scanner. Imagens de gradiente eco planares em T2 (tempo de repetição=2000 ms, tempo eco= 30 ms, 29 cortes de 4 mm no plano axial, matriz 64x64, ângulo flip=80°, campo de visão=20 cm).	Indivíduos instruídos a manter seus olhos fechados, tentando não se mover. Tempo: 6 minutos. Seleção de áreas de interesse previamente escolhidas. Análise de regressão multivariada da conectividade e dos sintomas clínicos.

Quadro 5. Síntese das principais limitações e sugestões para futuros estudos.

Nº	Autores	Limitações do estudo	Sugestões de novos estudos
1.	Di Martino A, et al.	<p>1. A abordagem seed-based necessita de regiões previamente estabelecidas, restringindo o estudo. 2. 20% dos indivíduos da amostra não realizaram o total de 3 scans, podendo ter influenciado os resultados. 3. Controvérsia significativa continua a rodear a interpretação das relações negativas das conectividades funcionais. 4. Os coeficientes de correlação entre regiões anatômicas identificadas e comportamento autista ainda são um pouco distorcidos.</p>	<p>1. Investigar a conectividade funcional de outras regiões de interesse que estão implicadas em problemas sociais em autistas. 2. Estudar não só os deficits sociais, mas também os comportamentos repetitivos e restritos de indivíduos com traços do autismo. 3. Confirmar se os circuitos são locais de disfunção no autismo que podem se correlacionar dimensionalmente com a gravidade de traços autistas.</p>
2.	Monk CS, et al.	<p>1. Não há como saber através dos procedimentos usados quais os processos que permeiam as diferenças entre os grupos no DMN. 2. Os graus de conectividade só mostram ativações/desativações, não mostram as diferenças de cada indivíduo e quais conexões outras estes estabelecem. Também não mostra se aspectos psicológicos, emocionais podem influenciar essa conectividade. 3. Pequena amostra. 4. Uso de medicações além de serem diferentes classes.</p>	<p>1. Usar imagens de difusão por tensor para estudar tratos da substância branca em autistas (há estudos que indicam diferença nesses tratos). 2. Estudar outras áreas além das já conhecidas do DMN. 3. Incluir autistas de baixo funcionamento. 4. Correlacionar diferentes idades e padrões de desenvolvimento com conectividades cerebrais. 5. Estudar polimorfismos do gene de transportador de serotonina associado ao volume de substância cinzenta em autistas. Relacionar com conectividade funcional.</p>
3.	Weng SJ, et al.	<p>1. A conectividade é vulnerável à ruídos, movimentos e artefatos fisiológicos (sinais cardíacos e respiratórios). 2. Pequena amostra (N=31). 3. Muitos autistas também tinham problemas depressivos e de atenção. 4. 10 dos 16 participantes autistas em uso de medicações psicotrópicas. 5. O estudo estabeleceu 11 regiões anatômicas para serem estudadas, mas poderiam ser estudadas mais regiões.</p>	<p>1. Estudar as diferenças entre as conectividades funcionais de indivíduos adolescentes. 2. Investigar indivíduos mais jovens e autistas de baixo funcionamento. 3. Pesquisar tratos da substância branca através de imagens tensor difusão.</p>

Nº	Autores	Limitações do estudo	Sugestões de novos estudos
4.	Assaf M, et al.	1. 8 dos 15 pacientes estavam medicados. 2. Não foi achada correlação entre a gravidade dos sintomas dos participantes e a conectividade funcional (devido à amostra pequena?). 3. Participantes não são monitorados durante os scans da fMRI e não há dados cognitivos para interpretar os resultados. Não é possível averiguar se os indivíduos dormiram. 4. Não foram avaliadas relações entre os subcomponentes do DMN e prejuízos em autistas. 5. Amostra só continha autistas de alto funcionamento.	1. Investigar autistas de baixo funcionamento. 2. Investigar pacientes mais jovens. 3. Estudar a conectividade DMN como um futuro marcador biológico para o tratamento do TEA.
5.	Anderson JS, et al.	1. Amostra apenas com homens e com autistas de alto funcionamento. 2. Indivíduos com grande variação etária. 3. O volume do corpo caloso é medido em uma unidade que tem validação limitada para crianças e adolescentes. 4. Há maiores diferenças entre autistas e controles quando as áreas anatômicas são mais lateralizadas.	1. É preciso estudar a conectividade de acordo com a faixa etária para esclarecer a idade em que há mudanças interhemisféricas. 2. Investigar como se dão essas diferenças entre autistas e controles conforme a lateralização da área anatômica a ser estudada, utilizando tratografia probabilística ou outro método multimodal.
6.	Anderson JS, et al.	1. Amostra com ampla variação etária. 2. Familiares de autistas foram classificados semelhantes aos controles, o que impossibilitou o estudo de fenótipos intermediários. 3. Notou-se que a distância Euclidiana não tem tanta acurácia para mensurar vias de maior comprimento.	1. Estudar uma forma de generalizar faixas etárias (abaixo de 8 anos para controles e abaixo de 12 para TEA), crianças de baixo funcionamento cognitivo através de scans de diferentes sítios e parâmetros. 2. Utilizar imagens tensor difusão, imagens estruturais e medidas fisiológicas para classificar indivíduos autistas e para mensurar vias de maior comprimento do sistema nervoso relacionadas ao TEA.
7.	Ebisch SJ, et al.	1. Não houve correlação entre a conectividade e a idade dos indivíduos. 2. Não houve comparação entre indivíduos do transtorno do autismo e Síndrome de Asperger. 3. Os resultados só foram obtidos de áreas específicas do DMN, não podendo ser generalizados para outros circuitos cerebrais. 4. A resolução do sinal BOLD para área temporal estava baixa, sendo um fator limitador para visualizar outras áreas relacionadas.	

Nº	Autores	Limitações do estudo	Sugestões de novos estudos
8.	Spencer MD, et al.	<p>1. Só estudaram áreas anatômicas que se ativaram nos três grupos. Áreas que se ativavam em um ou dois grupos não foram analisadas (córtex préfrontal medial, por exemplo). 2. Não houve pareamento de irmão com base no gênero, então houve uma super representação de homens no grupo TEA. 3. Quando comparados a controles, indivíduos TEA não apresentaram grandes diferenças quando houve análise de co-variação de QI. 4. Não foram avaliadas variáveis sócio-demográficas e geográficas.</p>	<p>1. Investigar áreas do DMN em irmãos de indivíduos autistas. 2. É preciso estudar se os resultados obtidos se deveram mais às alterações do DMN no autismo ou se as tarefas propostas (embedded figures task protocol e control task) tiveram mais influência. 3. Investigar influências de aspectos clínicos do autismo como hipersensibilidade sensorial auto-referida e transtorno do deficit de atenção e hiperatividade no DMN.</p>
9.	von dem Hagen EA, et al.	<p>1. Pequena amostra. 2. Ainda não é totalmente claro o que a atividade do circuito DMN representa. 3. Amostra com autistas de alto funcionamento e com síndrome de Asperger com QI de 85 ou mais.</p>	<p>1. Examinar diretamente como a subconectividade durante o descanso em indivíduos com TEA se relaciona com diferenças observadas na atividade cerebral ligada a uma tarefa. 2. Investigar diferenças entre outros fenótipos de autismo e entre autistas com QI abaixo de 85.</p>
10.	Lynch CJ, et al.	<p>1. Não houve comparação da heterogeneidade do córtex pósteromedial em crianças da faixa etária do estudo, então as coordenadas ROI foram utilizadas nos padrões de adultos, apesar de o desenvolvimento cerebral torna-se relativamente estável aos 10 anos.</p>	<p>1. Estudos que comparem a heterogeneidade do córtex pósteromedial em crianças por um modelo específico de idade. 2. Controlar efeitos potenciais de medicação, comorbidades e diferentes genótipos. 3. É preciso maior precisão das áreas anatômicas que se conectam funcionalmente dentro do DMN em indivíduos com TEA. 4. Investigar as regiões corticais vizinhas ao córtex pósteromedial, já que estão ligadas a prejuízos sociais.</p>

Gráfico 1: Distribuição dos artigos segundo o país onde foram realizados.

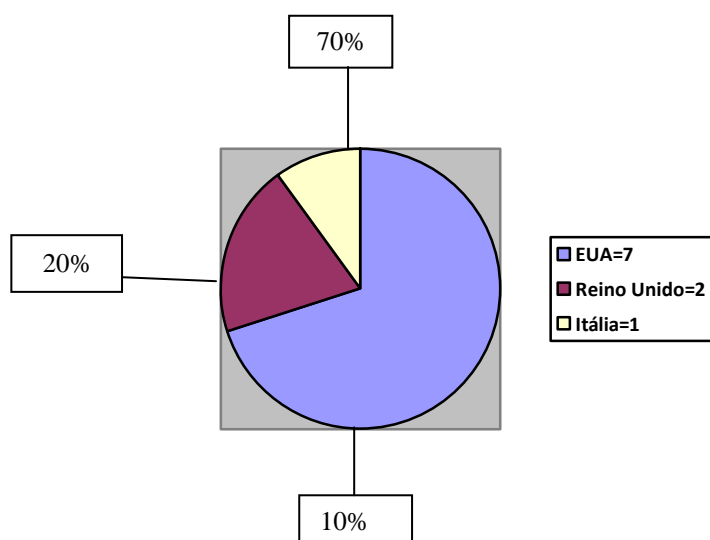
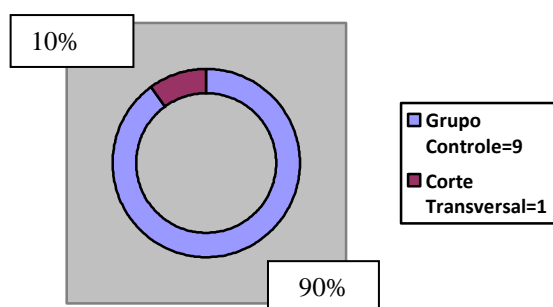


Gráfico 2: Distribuição dos artigos segundo desenho de estudo.



Diante das tabelas e gráficos acima descritos, pode-se perceber que houve soberania dos artigos de desenho de estudo grupo controle em relação aos artigos do tipo corte transversal. Com relação ao país de origem de estudo dos artigos, os Estados Unidos foram o país da grande maioria dos estudos, seguido do Reino Unido e Itália. Analisando-se os grupos de autores dos diversos artigos, nota-se que Anderson J S et al. foi o grupo de estudo que mais publicou artigos nessa revisão sistemática.

VIII. DISCUSSÃO

A descoberta do circuito *Default Mode Network* (DMN) data de meados da década de 1950. Entretanto, estudos do DMN como uma conectividade funcional distinta dos outros sistemas cerebrais é bastante recente (final da década de 1970). Além das poucas décadas de estudo, o circuito DMN foi descoberto de forma inteiramente acidental, quando grupos de pesquisadores buscavam compreender a atividade cerebral humana durante estados mentais não direcionados. Diante desses aspectos, foi uma surpresa o encontro de 10 artigos que abordam as alterações do DMN em pacientes autistas. Como se suspeitava, a grande maioria dos estudos foi realizada nos Estados Unidos e em países da Europa ocidental, países em que há grandes investimentos na área de pesquisa científica. Com relação ao desenho de estudo houve dois padrões: grupo controle e corte transversal. O tamanho amostral variou razoavelmente quando se comparou os desenhos de estudo. Nos estudos de grupo controle é necessário fazer um pareamento de indivíduos que tenham características semelhantes para que se diminua o viés do acaso na comparação de indivíduos caso com indivíduos controle e isso fez com que houvesse diminuição do tamanho amostral desse tipo de estudo observacional..

Ao se analisar os objetivos propostos por essa revisão, nota-se que todos foram alcançados. Todavia, *correlacionar os subtipos do transtorno do espectro do autismo, incluindo seus endofenótipos com os circuitos específicos do DMN encontrados na fMRI* foi pouco explorado dada à pequena quantidade de estudos nessa sub área do tema.

Estudos de Grupo Controle:

Do total de artigos estudados, a maioria foi do tipo grupo controle (9 estudos). Isso já era esperado, pois este tipo de desenho de estudo observacional longitudinal permite a comparação entre indivíduos autistas e não autistas de uma forma rápida e simples. Além disso, o estudo controlado tende a gerar custos reduzidos em relação a outros tipos de estudos observacionais, como por exemplo, o estudo de coorte prospectivo, já que este é um método longitudinal que exige maior tempo de acompanhamento dos pacientes.

Nesses estudos de grupo controle (17–25) são mostrados os componentes anatômicos do circuito DMN: córtex pré-frontal medial (CPFM), córtex cingulado posterior/ córtex restroesplênico (CCP/Rsp) incluindo precuneo (Prc), córtex parietal lateral/giro angular, giro frontal superior, lobo temporal e giro parahipocampal. Também são ressaltadas as alterações no circuito DMN em indivíduos com transtorno do espectro do autismo. De acordo com Assaf et al (26), pacientes autistas

apresentaram conectividade funcional (CF) reduzida entre áreas do sistema *default*. Também mostraram que a magnitude da CF era inversamente correlacionada com a gravidade dos déficits sociais e de comunicação dos mesmos. Esses resultados foram corroborados por outros estudos, como o de Weng et al. (27), e também obtiveram os mesmos resultados, porém estudando adolescentes com transtorno do espectro do autismo ao invés de adultos. Monk et al. (28), mostrou correlação negativa entre deficiências sociais e CF entre CCP e CPFM.

Spencer e cols. (19), ao estudarem 120 indivíduos (40 com síndrome de Asperger-um subtipo do espectro do transtorno do espectro do autismo, 40 irmãos sem transtorno do espectro do autismo e 40 indivíduos controle) relataram que a desativação do circuito DMN é contundentemente deficiente em indivíduos com transtorno do espectro do autismo e nos seus irmãos não afetados comparados aos controles. Esse estudo sugere que a falha na desativação do sistema DMN é um endofenótipo do transtorno do espectro do autismo e que é relacionada ao risco familiar de desenvolver essa condição. Entretanto, ao contrário de Assaf et al, Monk et al correlacionou *positivamente* comportamentos restritos e repetitivos e CF entre CCP e região parahipocampal. Tais discrepâncias podem se dever às diferenças entre os métodos usados para mensurar a CF (scans com pacientes em estado de descanso x scans em pacientes que estavam executando alguma tarefa etc) e a gravidade dos sintomas nos indivíduos com transtorno do espectro do autismo.

Estudos de Corte Transversal

Apenas 1 estudo dessa revisão sistemática foi de corte transversal. Este tipo de desenho de estudo observacional permite fazer um *screening* em indivíduos saudáveis e sem nenhum acometimento neuropsiquiátrico para pesquisar traços de transtorno do espectro do autismo nos mesmos. Di Martino e cols (29), analisaram pacientes com desenvolvimento neuropsiquiátrico normais e trouxeram alguns resultados interessantes. Verificaram que alterações da CF do circuito DMN, mais especificamente a presença da CF do córtex cingulado anterior pregenual estava relacionado a traços autistas nos indivíduos normais.

Características da Amostra

É perceptível que o tamanho amostral da maioria dos estudos foi bastante reduzido, considerando que essa amostra é subdividida em indivíduos autistas e controles e variou de 24 a 120 pessoas. Com relação a idade houve grande diversidade etária. Participaram tanto crianças, como adolescentes e adultos. Quando num único estudo a faixa etária é mais estreita, há ganho de especificidade nos resultados, mas há falta de informações quanto ao desfecho para diferentes idades. Entretanto, se

num único estudo a faixa etária é larga, os resultados, apesar de abarcarem diferentes indivíduos com diferentes idades, perdem poder, pois a generalização dos resultados pode não se adequar a todas as idades. Um outro aspecto a ser analisado é a diferença na proporção de gêneros masculino: feminino. Houve bastante desproporcionalidade de gêneros entre os estudos e os autores discutiram a respeito de que os resultados poderiam ser influenciados por ela (19,24). Os resultados também podem ser influenciados pelos (endo)fenótipos do autismo. A maioria dos estudos compararam fenótipos diferentes de indivíduos autistas com controles. Isso pode enviesar os resultados, já que cada fenótipo possui suas próprias características e estas, muitas vezes, não se assemelham entre si.

Correlação Clínica

Quase todos os estudos trouxeram uma correlação entre as áreas de conectividade funcional e a gravidade dos sintomas do autismo, com exceção de Assaf M, et al (20), que não encontraram correlação entre a gravidade dos sintomas dos participantes e a conectividade funcional, possivelmente devido à pequena amostra. Além disso, nesse mesmo estudo não foram avaliadas relações entre os subcomponentes do DMN e prejuízos em autistas.

Características Específicas da Ressonância Magnética Funcional

Os 10 estudos analisados nessa revisão sistemática apresentaram diferenças bastante contundentes entre as características concernentes à fMRI. Não houve uniformização quanto à marca do aparelho ressonante nem quanto às características intrínsecas do aparelho, como tempo eco, número de cortes, espessura de cada corte, campo de visão, volumes, ângulo flip, plano de cortes etc. Além disso as instruções dadas aos participantes antes de entrarem na máquina variavam quanto a manter os olhos abertos ou fechados. O tempo também variou significativamente: de 5,15 a 10 minutos, sendo quase que 100% a diferença entre os valores. Entretanto a abordagem pré-exame se manteve regular, com uso das mesmas escalas e instrumento diagnósticos validados.

Limitações e Sugestões para Futuros Estudos

As limitações mais discutidas pelos diversos autores foram o uso de medicações psicotrópicas por parte dos indivíduos participantes. O uso e a classe medicamentosa pode exercer influência na conectividade funcional no sistema DMN. Também houve discussão a respeito de como o desenvolvimento da circuitaria do DMN se dá em cada faixa etária dos indivíduos, sendo a variação de idade da amostra algo que também pode influenciar os resultados. O tamanho amostral foi quase

unânime como fator limitador dos estudos. Também houve questionamentos sobre os fenótipos intermediários do autismo. Estes não foram estudados separadamente de modo que cada amostra dos estudos continha uma proporção diferente de autistas (a maioria de alto funcionamento e síndrome de Asperger). Algumas variáveis sequer entraram em questão na amostra, como fatores sócio-demográficos e geográficos. Outra variável que foi mencionada, porém não analisada de modo estratificado foi o QI. No estudo de von dem Hagen EA, et al.(17), só foram estudados participantes com QI acima de 85.

Pôde-se perceber que as áreas anatômicas do DMN estudadas já haviam sido previamente estabelecidas de acordo com estudos anteriores. Isso impediu de se investigar novas áreas que poderiam se relacionar com a circuitaria DMN.

Diante das limitações, traçam-se novos rumos para onde devem seguir futuras investigações. Devem ser investigadas as diferentes idades no autismo, diferentes fenótipos autistas, influência de medicações e de gênero e como isso pode alterar os resultados na fMRI. Também deve-se padronizar os aspectos intrínsecos da técnica da ressonância magnética. Não se pode deixar de investigar outras áreas anatômicas que possam se relacionar com o circuito DMN no autismo. Além disso, estudar a influência genética nos indivíduos autistas pode trazer maior esclarecimento quanto aos diferentes endofenótipos do espectro do autismo.

IX. CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o circuito DMN, embora com poucos anos de estudo já está bem estabelecido em termos de seus componentes e subcomponentes anatômicos. Nota-se diversas relações entre alterações nas CF (hiperativações e hipoativações) do DMN e o transtorno do espectro do autismo. Diante das limitações discutidas nessa revisão sistemática, mostram-se necessárias maiores investigações acerca do tema, considerando a escassez de estudos nessa área de conhecimento.

X. REFERÊNCIAS

1. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2008 Mar [cited 2013 May 21];1124:1–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400922>
2. Gordon L. Shulman, Julie A. Fiez, Maurizio Corbetta, Randy L. Buckner, Francis M. Miezin, Marcus E. Raichle and SEP. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1997;9(5):648–63.
3. Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houdé O, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain research bulletin* [Internet]. 2001 Feb [cited 2013 Jun 26];54(3):287–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11287133>
4. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2001 Jan 16 [cited 2013 May 21];98(2):676–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=14647&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Randy L. Buckner DCC. Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*. 2007;11(1):49–57.
6. Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature reviews. Neuroscience* [Internet]. 2001 Oct [cited 2013 Jun 5];2(10):685–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584306>
7. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2001 Mar 27 [cited 2013 Jul 9];98(7):4259–64. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=31213&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition* [Internet]. 1985 Oct [cited 2013 Jun 3];21(1):37–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2934210>
9. Hill EL, Frith U. Understanding autism: insights from mind and brain. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* [Internet]. 2003 Feb 28 [cited 2013 Jul 9];358(1430):281–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1693123&tool=pmcentrez&render type=abstract>

10. Muhle R, Trentacoste S V, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* [Internet]. 2004 May [cited 2013 Jul 9];113(5):e472–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15121991>
11. Ouellette-Kuntz H, Coo H, Lam M, Breitenbach MM, Hennessey PE, Jackman PD, et al. The changing prevalence of autism in three regions of Canada. *Journal of autism and developmental disorders* [Internet]. 2013 Jun 16 [cited 2013 Jul 9]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771514>
12. Gaffney GR, Tsai LY, Kuperman S, Minchin S. Cerebellar structure in autism. *American journal of diseases of children (1960)* [Internet]. 1987 Dec [cited 2013 Jul 9];141(12):1330–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3500635>
13. Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, et al. The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport* [Internet]. 1999 Jun 3 [cited 2013 Jul 4];10(8):1647–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10501551>
14. Lord C, Shulman C, DiLavore P. Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* [Internet]. 2004 Jul [cited 2013 Jul 9];45(5):936–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225337>
15. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain : a journal of neurology* [Internet]. 2005 Feb [cited 2013 Jul 9];128(Pt 2):268–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548557>
16. Waiter GD, Williams JHG, Murray AD, Gilchrist A, Perrett DI, Whiten A. A voxel-based investigation of brain structure in male adolescents with autistic spectrum disorder. *NeuroImage* [Internet]. 2004 Jun [cited 2013 Jul 9];22(2):619–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193590>
17. Hagen EAH Von, Stoyanova RS, Baron-cohen S, Calder AJ. Reduced functional connectivity within and between ‘ social ’ resting state networks in autism spectrum conditions. 2012;
18. Heterogeneity PC, Lynch CJ, Uddin LQ, Supekar K, Khouzam A, Phillips J. Default Mode Network in Childhood Autism : Relationship with Social Deficits. *Biological Psychiatry* [Internet]. Elsevier; 2012;1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.013>
19. Spencer MD, Chura LR, Holt RJ, Suckling J, Calder AJ, Bullmore ET, et al. Failure to deactivate the default mode network indicates a possible endophenotype of autism Failure to deactivate the default mode network indicates a possible endophenotype of autism. 2012;
20. Manuscript A. *NIH Public Access*. 2011;53(1):247–56.
21. Monk CS, Peltier SJ, Wiggins JL, Weng S, Carrasco M, Risi S, et al. *NIH Public Access*. 2010;47(May 2008):764–72.
22. Weng S, Wiggins JL, Peltier SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C, et al. Network in Adolescents with Autism Spectrum Disorders. 2011;(May 2009).

23. Ebisch SJH, Gallese V, Willems RM, Mantini D, Groen WB, Romani GL, et al. Altered Intrinsic Functional Connectivity of Anterior and Posterior Insula Regions in High-Functioning Participants With Autism Spectrum Disorder. 2011;1028(November 2009):1013–28.
24. Anderson JS, Druzgal TJ, Froehlich A, Dubray MB, Lange N, Alexander AL. Decreased Interhemispheric Functional Connectivity in Autism. 2011;(May).
25. Anderson JS, Nielsen JA, Froehlich AL, Dubray MB, Druzgal TJ, Cariello AN, et al. Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. 2011;
26. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage* [Internet]. 2010 Oct 15 [cited 2013 May 27];53(1):247–56. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3058935&tool=pmcentrez&render type=abstract>
27. Weng S-J, Wiggins JL, Peltier SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C, et al. Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain research* [Internet]. 2010 Mar 8 [cited 2013 May 29];1313:202–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2818723&tool=pmcentrez&render type=abstract>
28. Monk CS, Peltier SJ, Wiggins JL, Weng S-J, Carrasco M, Risi S, et al. Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *NeuroImage* [Internet]. 2009 Aug 15 [cited 2013 May 28];47(2):764–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2731579&tool=pmcentrez&render type=abstract>
29. Di Martino A, Shehzad Z, Kelly C, Roy AK, Gee DG, Uddin LQ, et al. Relationship between cingulo-insular functional connectivity and autistic traits in neurotypical adults. *The American journal of psychiatry* [Internet]. 2009 Aug [cited 2013 Jul 9];166(8):891–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3075727&tool=pmcentrez&render type=abstract>