

# Autismo: neuroimagem

## Autism: neuroimaging

Mônica Zilbovicius,<sup>1</sup> Isabelle Meresse,<sup>1</sup> Nathalie Boddaert<sup>1,2,3</sup>

### Resumo

O autismo é um transtorno de neurodesenvolvimento com diversas apresentações clínicas. Essas apresentações variam em gravidade (leves a graves) e são denominadas transtornos do espectro do autismo. O sinal mais comum aos transtornos desse espectro é o déficit de interação social, que está associado a déficits de comunicação verbal e não-verbal e a comportamentos estereotipados e repetitivos. Graças a estudos recentes que utilizam métodos de imagem cerebral, os cientistas obtiveram uma idéia melhor dos circuitos neurais envolvidos nos transtornos do espectro do autismo. De fato, os exames de imagem cerebral funcionais, como tomografia por emissão de pósitrons, tomografia por emissão de fóton único e ressonância magnética funcional abriram uma nova perspectiva para o estudo do funcionamento cerebral normal e patológico. Três estudos independentes encontraram anormalidades da anatomia e do funcionamento em repouso do lobo temporal em pacientes autistas. Essas alterações estão localizadas bilateralmente nos sulcos temporais superiores. Essa região anatômica é de grande importância para a percepção de estímulos sociais essenciais. Além disso, estudos funcionais demonstraram hipoativação da maior parte das áreas envolvidas na percepção social (percepção de faces e voz) e cognição social (teoria da mente). Esses dados sugerem um funcionamento anormal da rede de pensamentos do cérebro social no autismo. A compreensão das alterações nesse importante mecanismo pode estimular a elaboração de novas e mais adequadas estratégias sociais de reeducação para pacientes autistas.

**Descritores:** Síndrome autística; Imagem por ressonância magnética; Tomografia computadorizada por emissão; Estimulação acústica; Percepção auditiva

### Abstract

Autism is a neurodevelopmental disorder with a range of clinical presentations. These presentations vary from mild to severe and are referred to as autism spectrum disorders. The most common clinical sign of autism spectrum disorders is social interaction impairment, which is associated with verbal and non-verbal communication deficits and stereotyped and repetitive behaviors. Thanks to recent brain imaging studies, scientists are getting a better idea of the neural circuits involved in autism spectrum disorders. Indeed, functional brain imaging, such as positron emission tomography, single photon emission tomography and functional MRI have opened a new perspective to study normal and pathological brain functioning. Three independent studies have found anatomical and rest functional temporal lobe abnormalities in autistic patients. These alterations are localized in the superior temporal sulcus bilaterally, an area which is critical for perception of key social stimuli. In addition, functional studies have shown hypoactivation of most areas implicated in social perception (face and voice perception) and social cognition (theory of mind). These data suggest an abnormal functioning of the social brain network in autism. The understanding of the functional alterations of this important mechanism may drive the elaboration of new and more adequate social re-educative strategies for autistic patients.

**Keywords:** Autistic syndrome; Magnetic resonance imaging; Tomography, emission-computed; Acoustic stimulation; Auditive perception

<sup>1</sup> ERM 0205 INSERM CEA, Serviço Hospitalar Frédéric Joliot, Orsay, França

<sup>2</sup> Serviço de Radiologia Pediátrica, Necker-Enfants Malades Hospital, Paris, França

<sup>3</sup> Université Paris V, Paris, França

### Correspondência

Mônica Zilbovicius  
Service Hospitalier Frédéric Joliot  
4 place du Général Leclerc, 91406, Orsay, France  
Fax: (33 1) 6986-7728  
E-mail: zilbo@shfj.cea.fr

Financiamento: Fondation France – Télécom; Fondation de France  
Conflito de interesses: Inexistente

## Introdução

O autismo infantil é um grave transtorno do desenvolvimento que compromete a aquisição de algumas das habilidades mais importantes para a vida humana. As características clínicas centrais desse transtorno incluem prejuízos nas interações sociais, deficiências na comunicação verbal e não-verbal, limitação das atividades e interesses, e padrões de comportamento estereotipados.<sup>1-2</sup>

O autismo é considerado atualmente uma disfunção cerebral orgânica graças a várias evidências. Entre elas, um retardo mental está associado ao autismo em 70% dos casos (QI < 70) e convulsões em 33% dos casos.<sup>3-4</sup> Além disso, o risco de recorrência para os irmãos é de aproximadamente 3 a 5%, o que corresponde a uma incidência 75 vezes maior do que na população geral. Isso, assim como a alta prevalência de indivíduos do sexo masculino nessa população (4 para 1), sugere que há predisposição genética para esse transtorno.<sup>5-9</sup>

Apesar dessas evidências de que uma disfunção cerebral está associada ao autismo, a primeira geração de estudos que utilizava imagem cerebral não relatou alteração cerebral neocortical localizada de forma consistente. Investigações por neuroimagem estrutural, incluindo tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), indicaram vários pontos de anormalidades anatômicas que incluíam o córtex cerebral, o sistema ventricular e o cerebelo de adultos autistas e crianças autistas não muito jovens (para revisão sobre o tema, ver Cody et al.<sup>10</sup>).

O advento de técnicas de imagem cerebral funcionais, tais como tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e RM funcional (RMf), abriu um novo e promissor caminho para o estudo da disfunção cerebral no autismo infantil. Ambas as técnicas de tomografia por emissão permitem medidas não-invasivas e precisas do metabolismo da glicose cerebral e/ou do fluxo sanguíneo cerebral (FSC). Um grande número de estratégias pode ser usado no estudo de um transtorno cerebral específico utilizando exames funcionais de imagem cerebral. Podem ser realizadas medições de repouso ou durante o desempenho de tarefas de ativação sensorial, motora ou cognitiva específicas.

Nesta revisão, são analisadas as principais investigações com exames funcionais e anatômicos de imagem cerebral realizadas em indivíduos autistas durante os últimos 20 anos. Os dados publicados podem ser classificados em três diferentes grupos: 1) estudos anatômicos de imagem cerebral; 2) medidas de repouso do metabolismo da glicose cerebral regional ou do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), a maioria realizada com indivíduos autistas primários; 3) estudos realizados durante programas específicos de ativação cerebral.

### 1. Exames anatômicos de imagem cerebral no autismo

A RM estrutural é hoje em dia aplicada para diagnosticar anomalias cerebrais que podem estar subjacentes a vários transtornos de neurodesenvolvimento, o que contribui para uma melhor compreensão das relações entre o cérebro e o comportamento durante o desenvolvimento infantil normal e anormal.

Os primeiros estudos com RM no autismo foram publicados ao final dos anos 80. Desde então, cerca de 200 estudos sobre o tema foram publicados. Uma revisão dessa extensa literatura sobre o autismo revela séries de achados não replicados. As principais estruturas cerebrais que foram relacionadas ao autismo incluem o cerebelo, a amígdala, o hipocampo, o corpo caloso e o cíngulo. Embora esses achados envolvam

o sistema límbico e o cerebelo, poucos dados de RM ajudaram a explicar o envolvimento neocortical no autismo.

Uma recente convergência de estudos com RM relatou um maior volume total do cérebro no autismo.<sup>11-15</sup> Esses dados são corroborados por estudos *post-mortem* e documentação sobre maior tamanho do crânio associado ao autismo.

O cerebelo foi uma das estruturas mais estudadas no autismo. Em 1988, um estudo quantitativo com RM demonstrou evidência de hipoplasia nos lóbulos vermiais VI e VII em um grupo de pacientes com autismo.<sup>16</sup> Esta hipoplasia vermiana não foi encontrada por outros pesquisadores e parece não estar especificamente vinculada ao autismo, e sim mais relacionada a retardo mental.<sup>13,17</sup>

Com relação à amígdala, alguns estudos demonstraram volume maior,<sup>15,18</sup> alguns descreveram volume menor<sup>19</sup> e outros não revelaram anormalidades significativas em relação ao autismo.<sup>20</sup> Da mesma maneira, até hoje não foram relatados consistentemente achados sobre o hipocampo de indivíduos com autismo. Alguns estudos não revelaram alterações no tamanho do hipocampo no autismo,<sup>18,20-22</sup> enquanto outros relataram tanto diminuição quanto aumento de volume. Quanto ao cíngulo, Haznedar et al. relataram que os indivíduos com autismo apresentaram um menor volume dessa região.<sup>20</sup>

Vários estudos de RM do corpo caloso foram realizados em indivíduos com autismo. Egaas et al. encontraram que o terço caudal do corpo caloso estava reduzido em indivíduos com autismo em comparação a controles saudáveis.<sup>23</sup> Esse resultado foi confirmado por estudos subsequentes,<sup>17,24</sup> entre eles um estudo no qual o tamanho do corpo caloso foi mensurado em uma amostra de indivíduos autistas e comparado às medidas de indivíduos controle não-autistas com retardo mental.<sup>10,23,25</sup>

A inconsistência dos dados sobre a localização de alterações cerebrais no autismo utilizando RM quantitativa pode ser atribuída a algumas limitações metodológicas de desenho dos estudos. Essas limitações se referem, por exemplo, à inclusão de indivíduos com diferentes níveis de QI, com faixa etária mais elevada e com síndromes epiléticas. Além disso, as técnicas morfométricas clássicas de RM são determinadas de acordo com o tipo de conformação da região de interesse, o que torna essas técnicas inerentemente subjetivas e dependentes do examinador.

Recentemente, estudos quantitativos com exames de imagem estruturais beneficiaram-se muito das novas tecnologias para aquisição de dados e das novas abordagens para análise das imagens. Os métodos atuais são também mais adequados para o estudo das alterações neocorticais complexas que podem estar relacionadas ao autismo. Alguns resultados bem recentes são muito promissores. Utilizando técnicas analíticas paramétricas ponto-a-ponto, a fim de criar modelos tridimensionais do córtex cerebral e mapas detalhados dos 22 principais sulcos no espaço estereotáxico, Levitt et al.<sup>26</sup> encontraram significativas diferenças nos padrões de sulcamento cortical em crianças com autismo. Essas diferenças foram localizadas principalmente nos sulcos frontais e temporais.

Os métodos de análise do cérebro todo sofreram também grandes melhoras nos últimos anos. A morfometria baseada em voxels (MBV), uma técnica completamente automática, fornece uma avaliação voxel-a-voxel de anormalidades regionais de substâncias cinza e branca no cérebro todo, sem que seja necessária uma hipótese *a priori* sobre sua localização.<sup>27</sup> Essa técnica de imagem do cérebro todo com base em voxels permite a detecção de alterações sutis na substância

cinzenta e branca entre dois grupos e pode fornecer informações úteis sobre a distribuição da substância cinzenta e branca no autismo. Desde sua publicação, a MBV gerou substanciais avanços metodológicos. Um estudo pioneiro em adultos autistas de alto funcionamento utilizando MBV foi publicado em 1999 por Abell et al. Nesse estudo, os autores revelaram anormalidades da substância cinzenta na região fronto-temporal.<sup>28</sup> Realizamos um estudo com RM anatômica utilizando MBV otimizada do cérebro todo. Nesse estudo, bancos de imagens tridimensionais de alta resolução a partir de RM em T1 foram obtidos de 21 crianças com autismo primário (idade média  $9,3 \pm 2,2$  anos) e de 12 crianças saudáveis (idade média  $10,8 \pm 2,7$  anos). Comparando os dados das crianças autistas com os das crianças normais encontramos redução significativa da concentração de substância cinzenta localizada bilateralmente nos sulcos temporais superiores (STS) ( $p < 0,5$  corrigido, correção para volumes pequenos)<sup>29</sup> (Figura 1). É notável que os dados sobre anormalidades temporais bilaterais em crianças autistas foram replicados em três estudos diferentes utilizando RM, PET<sup>30</sup> e SPECT.<sup>31</sup>

## 2. Exames funcionais de imagem cerebral e autismo

### 1) Exames funcionais de imagem cerebral de repouso

Alterações no metabolismo da glicose e no FSC refletem o funcionamento da atividade sináptica. Foi demonstrado que os neurônios aumentam sua utilização de glicose em direta proporção à sua atividade. Além disso, em condições normais, o índice de utilização de glicose relaciona-se diretamente ao FSC.

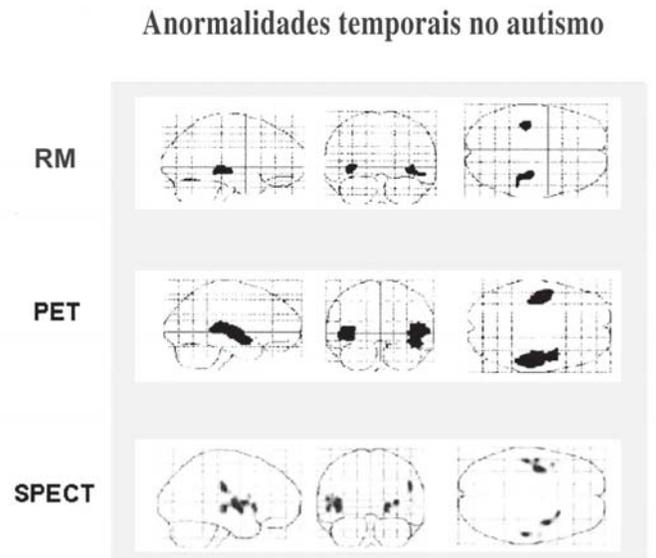
Os primeiros estudos funcionais referiram-se especialmente ao autismo "primário" ou "não-sindrômico", i.e. excluíram pacientes com síndromes neurológicas identificáveis, convulsões ou sinais focais. Ao final dos anos 80, devido a dificuldades técnicas, os estudos avaliaram indivíduos adultos. Nesses estudos, os autores relataram as taxas de utilização de glicose cerebral de repouso (CMRglu) medidas por meio de PET convencional e de PET com [18F]-fluorodeoxiglicose (FDG-PET). Foi observado metabolismo regional cerebral normal ou próximo do normal em pacientes adultos autistas.<sup>32-34</sup> O primeiro estudo com PET realizado em crianças autistas foi descrito por DeVolder et al. em 1987, mas os resultados foram comparados aos de controles adultos. Encontraram também taxas normais e distribuição regional normal do metabolismo da glicose cerebral.<sup>35</sup>

Em nosso laboratório, medimos o FSC regional (FSCr) por meio de SPECT em crianças com autismo primário e não encontramos evidência de disfunção cortical cerebral localizada.<sup>36</sup> A ausência de anormalidades focais de FSCr de crianças autistas também foi confirmada por Chiron et al.<sup>37</sup>

Esses resultados negativos podem ser explicados por algumas limitações metodológicas. Todos os estudos foram realizados com câmara de baixa resolução espacial (20 mm). Além disso, as imagens foram analisadas com o método pela região de interesse, que somente permite análise de grandes regiões cerebrais. Portanto, anormalidades cerebrais pontuais no autismo podem ter sido ignoradas pelas técnicas de imagem cerebral funcional de primeira geração.

Alguns estudos foram realizados com indivíduos com autismo secundário (associado a uma doença neurológica). Nesses estudos, foram detectadas anormalidades funcionais. Em indivíduos autistas com epilepsia, por exemplo, os estudos com SPECT detectaram hipoperfusão fronto-temporal<sup>38</sup> e temporo-parietal.<sup>39</sup>

Recentemente, em estudos com PET e SPECT foi descrita hipoperfusão temporal bilateral localizada em crianças com autismo.<sup>30-31</sup> Mais especificamente, a hipoperfusão foi constatada em repouso e foi centrada no STS e no giro temporal superior. Nesses estudos foram utilizados exames funcionais de neuroimagem de alta definição e análises por VBM (software *Statistical Parametric Mapping*) para o cérebro todo.<sup>40</sup> Os membros do grupo controle e autista foram pareados por idade e quocientes de desenvolvimento. Crianças com retardo mental idiopático constituíram os grupos controle, de forma que os achados não poderiam ser atribuídos ao retardo mental. Esses resultados estão representados na Figura 1.



**Figura 1 – Anomalias anatômicas e funcionais convergentes do lobo temporal em crianças com autismo primário**

**No alto:** *Glass Brain Statistical Parametric Mapping* é um método de análise, representa as regiões temporais superiores em que as crianças autistas tiveram uma diminuição significativa de concentração de substância cinzenta.

**No meio e embaixo:** A mesma região teve uma significativa redução do fluxo sanguíneo cerebral regional medido por PET<sup>31</sup> e SPECT.<sup>30</sup>

Zilbovicius et al. realizaram uma análise individualizada de seus dados, comparando cada criança autista ao grupo controle. Detectaram individualmente uma significativa hipoperfusão temporal em 16 das 21 crianças autistas (77%). Além disso, foi realizado um estudo de replicação com um grupo adicional composto por 12 crianças autistas, que confirmou os resultados tanto da análise individualizada quanto da coletiva. Portanto, a hipoperfusão bitemporal foi confirmada em três grupos independentes de crianças autistas e representa a primeira evidência robusta de disfunção do lobo temporal em crianças com autismo em idade escolar.

Realizamos, recentemente, também uma análise de correlação a fim de investigar uma suposta relação entre o FSC de repouso e o perfil clínico de 45 crianças autistas. O comportamento autista foi avaliado por meio da *Autism Diagnosis Interview* (ADI-R). Foi observada uma correlação negativa significativa entre o FSC de repouso no giro temporal superior esquerdo e o escore da ADI-R. Quanto mais alto o escore na ADI-R, mais grave é a síndrome autística e menor é FSC na região temporal esquerda.

As disfunções das regiões temporais podem explicar grande parte dos sintomas clínicos (déficits perceptivo, emocional e

cognitivo) observados no autismo. Além disso, as regiões associativas temporais estão estreitamente conectadas aos sistemas sensoriais associativos frontais, parietais e límbico.<sup>41</sup> Conseqüentemente, a disfunção do STS pode explicar também os componentes emocionais e cognitivos do autismo.

Pensa-se que o lobo temporal é central para o processamento de numerosos estímulos ambientais que ingressam no sistema nervoso por meio dos órgãos sensoriais visuais e auditivos. O lobo temporal é também essencial para o processamento desses estímulos em padrões estruturados de atividade neural, constituindo as experiências que dão sentido ao mundo ao nosso redor.<sup>42</sup>

O STS é cada vez mais reconhecido como um componente essencial do “cérebro social”.<sup>43</sup> Estudos de neuroimagem em indivíduos normais e de *single-cell recording* em macacos enfatizaram o papel dessa estrutura no processamento dos movimentos biológicos (movimentos dos olhos, boca, mãos e corpo) e na percepção social.<sup>43-44</sup> Tal processamento pode ser um pré-requisito para a avaliação em um nível mais elevado do pensamento dos demais e é parte de um domínio cognitivo maior referido como “teoria da mente” ou cognição social, que está gravemente prejudicado no autismo.<sup>8,45</sup> As crianças com autismo possuem também déficits na percepção do olhar, contato visual pobre durante a comunicação e dificuldades em acessar as informações para inferir os estados mentais dos demais.<sup>46</sup>

Além disso, há evidências de que o STS está envolvido na imitação<sup>47</sup> e na percepção da voz humana.<sup>48</sup> Habilidades essenciais para a comunicação interpessoal que estão criticamente prejudicadas em crianças autistas muito jovens.<sup>49</sup>

O achado de uma hipoperfusão temporal bilateral estende ao autismo primário os resultados que sugeriam um vínculo entre a disfunção do lobo temporal e o comportamento autista em crianças com transtornos neurológicos. O comportamento autista tem sido relatado nas patologias clínicas do lobo temporal, tais como a epilepsia e a encefalite causada pela herpes simples. Mais ainda, estudos recentes de neuroimagem mostraram uma associação entre anormalidades do lobo temporal e a ocorrência de autismo sintomático. Em crianças com espasmos infantis, um hipometabolismo bilateral precoce está estreitamente associado à emergência posterior de um transtorno de tipo autístico.<sup>50</sup> Assim como, em crianças com esclerose tuberosa, existe uma forte associação entre os túberos do lobo temporal detectados por RM e a síndrome autística.<sup>51</sup> Em resumo, estudos funcionais de imagem cerebral e estudos comportamentais e lesionais sugerem um vínculo entre a disfunção do lobo temporal e o comportamento autístico.

## 2) Imagem cerebral funcional durante ativação cortical

Os estudos de ativação medem as alterações locais do FSC ou da oxigenação sanguínea. Esses fatores refletem a variação da atividade sináptica durante os programas de ativação sensorial, cognitiva ou motora. Os estudos com PET, SPECT e RMf realizados no autismo sugerem que os indivíduos autistas ativam diferentes regiões cerebrais em comparação com controles, indicando uma configuração singular dos seus circuitos cerebrais.

### Estudos de estimulação auditiva

O primeiro estudo de ativação com SPECT em crianças autistas foi realizado em nosso laboratório. Já que as crianças autistas reagem de forma inadequada aos estímulos sensoriais, especialmente no domínio auditivo, procuramos por uma ativação cortical anormal durante estímulos auditivos

(sons não-verbais simples). Como previsto, a resposta cortical foi diferente no grupo autista em comparação ao grupo não-autista. As crianças autistas ativaram o córtex associativo posterior direito, ao contrário do grupo controle, que ativou o lado esquerdo.<sup>52</sup>

De forma semelhante, Muller et al. estudaram cinco indivíduos autistas do sexo masculino de alto grau de funcionamento e cinco adultos normais utilizando PET durante a audição de sons verbais e não-verbais. O grupo autista comparado ao grupo controle demonstrou uma dominância hemisférica direita durante a estimulação auditiva verbal.<sup>53</sup>

Mais recentemente, estudos de ativação auditiva com PET foram realizados em adultos e crianças com autismo durante a escuta passiva de estímulos semelhantes à fala humana. Os sons foram compostos por movimento espectral (ME), i.e., uma alteração no tempo das frequências máximas de energia acústica. O ME é um componente essencial da fala. Tanto crianças quanto adultos autistas demonstraram menor ativação da rede temporal esquerda de processamento de palavras comparados a controles pareados por idade.<sup>54-55</sup>

Esses achados sugerem que o autismo está associado a um padrão anormal de ativação auditiva do córtex temporal esquerdo. Como a região temporal esquerda está implicada na organização cerebral da linguagem, essa ativação anormal do hemisfério esquerdo poderia estar envolvida nos prejuízos de linguagem e na resposta comportamental inadequada aos sons dos autistas.

## Estudos de percepção social e de mentalização

### 1. Percepção facial

Estudos de neuroimagem funcional realizados com voluntários normais demonstraram a presença de uma área no giro fusiforme (GF) que é mais fortemente ativada durante a percepção facial do que durante a percepção de qualquer outro tipo de estímulo visual.<sup>56-57</sup> Esta área é conhecida como área facial fusiforme (AFF).<sup>57</sup> Schultz et al. foram os primeiros a utilizar RMf para estudar a percepção facial em pessoas autistas. Eles encontraram em 14 indivíduos com autismo de alto grau de funcionamento ou com síndrome de Asperger uma ativação significativamente menor da porção média do GF direito em comparação aos controles.<sup>58</sup>

A hipoativação da AFF no autismo foi replicada em uma série de estudos funcionais.<sup>59-62</sup> Critchley et al. investigaram se pessoas com transtorno autístico de alto grau de funcionamento mostravam um padrão diferente de ativação cortical ao processarem expressões faciais.<sup>59</sup> Nove adultos autistas e nove controles pareados por idade foram solicitados a realizar identificação explícita (consciente) e implícita (inconsciente) de expressões faciais emocionais. Os autistas diferiram significativamente dos controles na ativação das regiões do cerebelo, mesolímbicas e do córtex do lobo temporal ao observarem expressões faciais (consciente e inconscientemente). É de se ressaltar que os autistas não ativaram a AFF ao avaliarem explicitamente as expressões. Pierce et al. também utilizaram uma tarefa perceptual ativa envolvendo discriminação por gênero de faces neutras em uma amostra de seis adultos com autismo e encontraram ativação reduzida da AFF.<sup>60</sup> Hubl et al. demonstraram também hipoativação da AFF em sete adultos do sexo masculino com autismo utilizando tanto discriminação por gênero como tarefas de discriminação de expressão neutra versus expressão de emoção.<sup>62</sup> Hall et al. utilizaram PET em um grupo de oito indivíduos autistas do sexo masculino de alto grau de funcionamento que foram comparados a

oito controles saudáveis do sexo masculino durante uma tarefa de reconhecimento de emoções, e também demonstraram hipoativação da AFF.<sup>61</sup> No entanto, dois estudos recentes utilizando diferentes estratégias de apresentação de faces não encontraram hipoativação da AFF no autismo.<sup>25,63</sup>

## 2. Percepção vocal

Resultados recentes com RMf apontam para a ausência da área seletiva de voz (ASV) no autismo, assim como dados funcionais anteriores destacaram a ausência de processamento de faces normal em indivíduos autistas.<sup>64</sup> No terreno auditivo, a voz está, como a face, no epicentro das interações sociais humanas. Cada voz pode ser pensada como uma “face auditiva”. Da mesma forma que a face, cada voz contém em sua estrutura acústica muitas informações sobre a identidade do falante e de seu estado emocional, o qual percebemos facilmente. Um estudo recente com RMf identificou que a ASV em adultos normais se localiza bilateralmente ao longo da margem superior do STS, confirmando dados prévios que mostraram que o cérebro humano contém regiões altamente seletivas para a voz humana.<sup>48</sup> Como proposto por Belin et al., esta área cortical pode ser considerada como equivalente à AFF no córtex visual.

Gervais et al. encontraram diferenças significativas no padrão de ativação cerebral durante a percepção da voz em indivíduos com autismo em comparação a controles normais. Em controles normais, escutar uma voz em comparação a escutar sons que não sejam de vozes ativa de forma significativa a ASV (Figura 2). Tal ativação da ASV foi observada tanto em análises coletivas quanto individualizadas. Em um estudo do nosso grupo, de acordo com nossa hipótese, a percepção de voz no grupo autista não produziu a ativação de nenhuma região cerebral específica quando comparada à percepção de sons distintos da voz. No grupo autista, escutar uma voz e um som não proveniente de voz ativou as mesmas regiões cerebrais. Mais do que isso, ao contrário dos dados individuais obtidos com controles, todos menos um indivíduo autista não ativaram a ASV. A ausência de ativação da ASV nos autistas também foi confirmada por uma comparação direta entre os mapas de ativação dos dois grupos. Esses estudos nos permi-

tem apontar o processamento cortical anormal durante a percepção de voz em pacientes autistas.

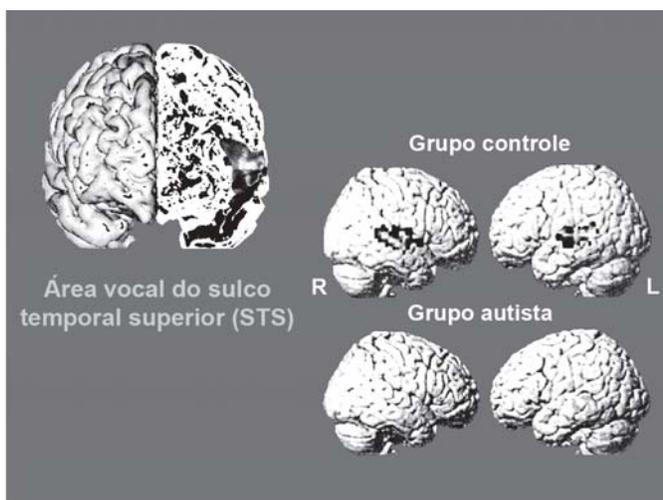
Combinando os resultados de percepção anormal de voz com os resultados anteriores sobre autismo que não mostraram ativação da AFF durante a percepção facial, nós podemos explicar porque os indivíduos autistas são conhecidos pelas dificuldades de perceber estímulos socialmente significativos. Esse estudo nos permite destacar o processamento cortical anormal durante a percepção de voz. Pois bem, esses dados nos fornecem uma nova visão sobre a compreensão do autismo, afirmando um déficit na percepção de estímulos socialmente relevantes, denominados “percepção social”. E, conseqüentemente, poderia nos capacitar a desenvolver um novo enfoque fisioterápico, focando na percepção facial e vocal, a fim de conduzir a um processamento específico e normalmente inato desses estímulos.

## Tarefas de mentalização

Happé et al. realizaram um estudo com PET com água marcada para testar a capacidade de reconhecer estados mentais de outras pessoas (teoria da mente), que está gravemente prejudicada em indivíduos autistas.<sup>65</sup> Eles compararam voluntários normais e cinco pacientes com a síndrome de Asperger, uma variante leve do autismo com funcionamento intelectual normal. Ao escutar uma história que envolvia racionalização da teoria da mente, os indivíduos normais ativavam a área 8 de Brodmann do córtex pré-frontal medial esquerdo. Os pacientes com Asperger não ativaram essa região cortical, mas sim uma área adjacente, a 9/10 de Brodmann. Esses resultados sugerem que os indivíduos autistas possuem um padrão de ativação anormal durante uma tarefa cognitiva. Esse estudo corrobora a teoria cognitivista e sugere uma disfunção no sistema cerebral subjacente ao entendimento normal das mentes dos demais no autismo.<sup>65</sup>

Baron-Cohen et al. testaram a *inteligência social* (teoria da mente) de adultos autistas.<sup>66</sup> A ativação cerebral de seis homens autistas e a de 12 voluntários saudáveis foi comparada durante duas tarefas: 1) apresentação visual de fotografias de olhos, sendo os indivíduos solicitados a indicar se cada estímulo era de um homem ou de uma mulher; 2) apresentações visuais idênticas, sendo os indivíduos solicitados a descrever o estado mental da pessoa fotografada (teste da teoria da mente). Em indivíduos normais, o teste da teoria da mente ativou dois sistemas cerebrais principais: 1) as regiões fronto-temporais neocorticais, compreendendo o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, o córtex frontal medial esquerdo, a área suplementar e as regiões bilaterais temporo-parietais, incluindo os giros temporais superiores e médios; 2) áreas não-neocorticais, incluindo a amígdala esquerda, o giro esquerdo do hipocampo, a ínsula bilateral e o estriatum esquerdo. O grupo com autismo ativou de forma menos extensa os componentes frontais do que o grupo controle e não ativou a amígdala. Os resultados desse estudo sugerem que os conceitos de estado mental também são processados na amígdala quando a tarefa envolve inferir estados mentais a partir de olhares e que há uma disfunção da amígdala no autismo.

Castelli et al. estudaram, por meio de PET, a ativação cortical intensificada pela animação de figuras geométricas.<sup>67</sup> As animações representaram dois triângulos movendo-se em uma tela em três diferentes condições: movendo-se aleatoriamente, movendo de uma forma direcionada por um objetivo (caçando, lutando) e movendo-se interativamente com intenções implícitas (persuadindo, trapaceando). A última condição



**Figura 2 – Anormalidades do processamento vocal cortical no autismo.** Localização dos picos de ativação para a “voz” versus “não-voz” em cada grupo (controles e indivíduos com autismo) é apresentada na visão frontal e lateral de ambos hemisférios

freqüentemente ativa descrições em termos dos estados mentais que os espectadores atribuem aos triângulos (mentalização). Dez adultos capacitados com autismo ou síndrome de Asperger e 10 voluntários normais foram submetidos a PET quando assistiam a seqüências animadas. O grupo com autismo forneceu menos descrições e com menor precisão das animações de mentalização, mas deram descrições igualmente precisas sobre as outras animações, em comparação aos controles. Ao verem as animações que despertaram a mentalização, em contraste com as formas que se moviam aleatoriamente, o grupo normal apresentou maior ativação em uma rede de mentalização previamente identificada (córtex medial pré-frontal, STS na junção temporo-parietal e nos pólos temporais). O grupo com autismo apresentou menor ativação do que o grupo normal em todas essas regiões. No entanto, uma região adicional, o córtex do extra-estriado, que estava muito ativa ao assistirem as animações que despertaram a mentalização, teve o mesmo aumento da ativação em ambos os grupos. No grupo com autismo, essa região do extra-estriado apresentou reduzida conectividade funcional com o STS, que é tão associado ao processamento do movimento biológico quanto à mentalização.

Mais recentemente, Pelphrey et al. também encontraram uma ativação anormal do STS em adultos normais durante uma tarefa de percepção de olhar.<sup>68</sup> Em ensaios congruentes, os indivíduos viram como um ator virtual olhava para um tabuleiro de damas que aparecia em seu campo visual, confirmando a expectativa dos indivíduos com relação ao que o ator “deveria fazer” nesse contexto. Em ensaios incongruentes, o ator virtual olhava para um espaço vazio, violando a expectativa dos indivíduos. Em indivíduos normais, os ensaios incongruentes evocavam uma maior atividade no STS e em outras regiões cerebrais vinculadas à cognição social, indicando um forte efeito da intenção. As mesmas regiões cerebrais foram ativadas durante as observações de mudanças no olhar em indivíduos com autismo, mas não diferenciaram os ensaios congruentes dos incongruentes, indicando que essa atividade nessas regiões não era modulada pelo contexto da mudança percebida do olhar. Esses resultados indicam uma diferença na resposta das regiões cerebrais subjacentes ao processamento do olhar no autismo. Os autores sugerem que a falta de modulação na região do STS pelas mudanças no olhar que comunicam diferentes intenções contribuem para os déficits no processamento do olhar associados ao autismo.

Os exames funcionais de neuroimagem foram utilizados para o estudo de alguns casos de autistas com habilidades extraordinárias (*idiot savant*). Por exemplo, um estudo de ativação com PET foi realizado em um adulto autista que tinha uma capacidade extraordinária de associar uma data ao dia correspondente da semana. Durante a tarefa de ativação, o indivíduo foi solicitado a realizar essas associações (ao perguntar-se que dia da semana foi o dia 29 de março de 1996, ele respondeu quarta-feira). Essa tarefa ativou regiões que estão usualmente implicadas na memória verbal – as regiões do hipocampo esquerdo e fronto-temporal esquerda.<sup>69</sup>

Com uma estratégia diferente, utilizando programas de ativação que os autistas em geral realizam bem ou melhor do que as pessoas normais, Ring e Baron-Cohen testaram uma tarefa de reconhecimento visual (teste da figura embutida).<sup>70</sup> Os controles normais ativaram as áreas corticais pré-frontais que não foram ativadas no grupo com autismo. No entanto, os indivíduos com autismo demonstraram uma atividade maior das regiões temporo-occipitais. Esse estudo sugere que os

indivíduos autistas ativam diferentes regiões cerebrais e que as diferenças nos padrões de ativação regional poderiam dar suporte a distintos modelos de processamento cerebral, subjacentes ao desempenho em tarefas com figuras embutidas nos dois grupos. Essas diferenças na anatomia funcional sugeriram que a estratégia cognitiva adotada pelos dois grupos é diferente: a estratégia normal invocou uma maior contribuição dos sistemas de memória operacional, ao passo que a estratégia do grupo autista depende de uma extensão anormalmente grande dos sistemas visuais para a análise das características dos objetos.

### Conclusão

Três estudos independentes encontraram anormalidades da anatomia e do funcionamento em repouso do lobo temporal de indivíduos autistas. Essas anomalias estão localizadas bilateralmente no STS. O STS é uma região crítica para a percepção de estímulos sociais essenciais, tais como movimento biológico, direção do olhar, expressões gestuais e faciais de emoção, e estão altamente conectados com outras partes do “cérebro social”, tais como o GF e a amígdala. Todas essas áreas são hipoativas no autismo durante a execução de tarefas que requerem cognição social, sugerindo um funcionamento anormal de toda a rede de pensamento do cérebro social. Essa ativação anormal do cérebro social envolve áreas envolvidas na percepção facial e de voz, bem como em tarefas de ordem social mais elevada, tais como fazer julgamentos ou inferências sobre as informações sociais. A não percepção do material social poderia estar subjacente às dificuldades de extrair estados mentais do material social (i.e. prejuízo nas tarefas da teoria da mente), o que sugere que o prejuízo da comunicação social no autismo poderia estar baseado no processamento perceptual anormal de informações socialmente relevantes.

Finalmente, estudos de imagem cerebrais revelaram que as anormalidades cerebrais na percepção e no processamento dos estímulos sociais estão subjacentes aos prejuízos sociais no autismo. A compreensão de tais mecanismos anormais pode estimular a elaboração de novas e mais adequadas estratégias de reeducação social no autismo.

### Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
2. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2:217-50(*Acta Paedopsychiatr*. 1968;35(4):100-36)
3. Gillberg C, Coleman M. The biology of autistic syndromes. London, UK: McKeith Press; 2000. p. 4-38.
4. Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: a review of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 1996;38(3):191-202.
5. Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med*. 1999;29(4):769-86.
6. Fombonne E. Epidemiological trends in rates of autism. *Mol Psychiatry*. 2002;7(Suppl2):S4-6.
7. Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA*. 2003;289(1):87-9.
8. Frith Uta. Autism explaining the enigma; 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishers; 2005.
9. Rapin I, Katzman R. Neurobiology of autism. *Ann Neurol*. 1998;43(1):7-14.
10. Cody H, Pelphrey K, Piven J. Structural and functional magnetic resonance imaging of autism. *Int J Dev Neurosci*. 2002;20(3-5):421-38.
11. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S,

- Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. 2001;57(2):245-54.
12. Piven J, Arndt S, Bailey J, Haverkamp S, Andreasen NC, Palmer P. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry*. 1995;152(8):1145-9.
  13. Piven J, Nehme E, Simon J, Barta P, Pearlson G, Folstein SE. Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol Psychiatry*. 1992;31(5):491-504.
  14. Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(4):530-6.
  15. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, Maravilla KR, Giedd JN, Munson J, Dawson G, Dager SR. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*. 2002;59(2):184-92.
  16. Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med*. 1988;318(21):1349-54.
  17. Piven J, Saliba K, Bailey J, Arndt S. An MRI study of autism: the cerebellum revisited. *Neurology*. 1997;49(2):546-51.
  18. Howard MA, Cowell PE, Boucher J, Broks P, Mayes A, Farrant A, Roberts N. Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. *Neuroreport*. 2000;11(13):2931-5.
  19. Aylward EH, Minschew NJ, Goldstein G, Honeycutt NA, Augustine AM, Yates KO, Barta PE, Pearlson GD. MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology*. 1999;53(9):2145-50.
  20. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei TC, Hof PR, Cartwright C, Bienstock CA, Hollander E. Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*. 2000;157(12):1994-2001.
  21. Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. No difference in hippocampus volume detected on magnetic resonance imaging in autistic individuals. *J Autism Dev Disord*. 1998;28(2):105-10. Erratum in: *J Autism Dev Disord*. 1998;28(3):271.
  22. Saitoh O, Courchesne E, Egaas B, Lincoln AJ, Schreibman L. Cross-sectional area of the posterior hippocampus in autistic patients with cerebellar and corpus callosum abnormalities. *Neurology*. 1995;45(2):317-24.
  23. Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol*. 1995;52(8):794-801.
  24. Manes F, Piven J, Vrancic D, Nanclares V, Plebst C, Starkstein SE. An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(4):470-4.
  25. Pierce K, Haist F, Sedaghat F, Courchesne E. The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*. 2004;127(Pt 12):2703-16.
  26. Levitt JG, Blanton RE, Smalley S, Thompson PM, Guthrie D, McCracken JT, Sadoun T, Heinichen L, Toga AW. Cortical sulcal maps in autism. *Cereb Cortex*. 2003;13(7):728-35.
  27. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*. 2000;11(6Pt1):805-21.
  28. Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, Happe F, Frith U. The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport*. 1999;10(8):1647-51.
  29. Boddart N, Chabane N, Gervais H, Good CD, Bourgeois M, Plumet MH, Barthelemy C, Mouren MC, Artiges E, Samson Y, Brunelle F, Frackowiak RS, Zilbovicius M. Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage*. 2004;23(1):364-9.
  30. Zilbovicius M, Boddart N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, Thivard L, Barthelemy C, Samson Y. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry*. 2000;157(12):1988-93.
  31. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain*. 2000;123(Pt 9):1838-44.
  32. Herold S, Frackowiak RS, Le Couter A, Rutter M, Howlin P. Cerebral blood flow and metabolism of oxygen and glucose in young autistic adults. *Psychol Med*. 1988;18(4):823-31.
  33. Horwitz B., Rumsey JM, Grady CL, Rapoport SI. The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch Neurol*. 1988;45(7):749-55.
  34. Rumsey JM, Duara R, Grady C, Rapoport JL, Margolin RA, Rapoport SI, Cutler NR. Brain metabolism in autism. Resting cerebral glucose utilization rates as measured with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(5):448-55.
  35. De Volder A, Bol A, Michel C, Congneau M, Goffinet AM. Brain glucose metabolism in children with the autistic syndrome: positron tomography analysis. *Brain Dev*. 1987;9(6):581-7.
  36. Zilbovicius M, Garreau B, Tzourio N, Mazoyer B, Bruck B, Martinot JL, Raynaud C, Samson Y, Syrota A, Lelord G. Regional cerebral blood flow in childhood autism: a SPECT study. *Am J Psychiatry*. 1992;149(7):924-30.
  37. Chiron C, Leboyer M, Leon F, Jambaque I, Nuttin C, Syrota A. SPECT of the brain in childhood autism: evidence for a lack of normal hemispheric asymmetry. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37(10):849-60.
  38. Gillberg C, Bjure J, Vestersen E, Gillberg C. SPECT in 31 children and adolescents with autism and autistic-like conditions. *European Child Adolesc Psychiatry*. 1993;2:50-9.
  39. Mountz JM, Tolbert LC, Lill DW, Katholi CR, Liu HG. Functional deficits in autistic disorder: characterization by technetium-99m-HMPAO and SPECT. *J Nucl Med*. 1995;36(7):1156-62.
  40. Friston KJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping*. 1995;2:189-210.
  41. Pandya DN, Yeterian EH. Architecture and connections of cortical association areas. In: *Cerebral Cortex*. Peters A, Jones EG, editors. New York, London: Plenum Press; 1985. p. 3-61.
  42. Gloor P. The temporal lobe and limbic system. New York: Oxford; 1997.
  43. Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci*. 2000;4(7):267-78.
  44. Blakemore SJ, Decety J. From the perception of action to the understanding of intention. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(8):561-7.
  45. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*. 1985;21(1):37-46.
  46. Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F. The enactive mind, or from actions to cognition: lessons from autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003;358(1430):345-60.
  47. Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(9):661-70.
  48. Belin P, Zatorre RJ, Lafaille P, Ahad P, Pike B. Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature*. 2000;403(6767):309-12.
  49. Rapin I. Autism. *N Engl J Med*. 1997;337(2):97-104.
  50. Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1996;39(5):643-9.
  51. Bolton PF, Griffiths PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet*. 1997;349(9049):392-5.
  52. Garreau B, Zilbovicius M, Guerin P, Samson Y, Syrota A, Lelord G. Effects of auditory stimulation on regional cerebral blood flow in autistic children. *Dev Brain Dysfunct*. 1994;7:119-28.
  53. Muller RA, Behen ME, Rothermel RD, Chugani DC, Muzik O, Mangner TJ, Chugani HT. Brain mapping of language and auditory perception in high-functioning autistic adults: a PET study. *J Autism Dev Disord*. 1999;29(1):19-31.
  54. Boddart N, Belin P, Chabane N, Poline JB, Barthelemy C, Mouren-Simeoni MC, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M. Perception of complex sounds: abnormal pattern of cortical activation in autism. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):2057-60.
  55. Boddart N, Chabane C, Belin P, Bourgeois M, Royer V, Barthelemy C, Mouren-Simeoni MC, Philippe A, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M. Perception of complex sounds in autism: abnormal auditory cortical processing in children. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2117-20.
  56. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*. 2000;4(6):223-33.

57. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci.* 1997;17(11):4302-11.
58. Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar F, Skudlarski P, Lacadie C, Cohen DJ, Gore JC. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(4):331-40.
59. Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SC, Van Amelsvoort T, Robertson DM, Rowe A, Phillips M, McAlonan G, Howlin P, Murphy DG. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain.* 2000;123(Pt11):2203-12.
60. Pierce K, Muller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain.* 2001;124(Pt 10):2059-73.
61. Hall GB, Szechtman H, Nahmias C. Enhanced salience and emotion recognition in Autism: a PET study. *Am J Psychiatry.* 2003;160(8):1439-41.
62. Hubl D, Bolte S, Feineis-Matthews S, Lanfermann H, Federspiel A, Strik W, Poustka F, Dierks T. Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. *Neurology.* 2003;61(9):1232-7.
63. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Chabris CF, Clark J, Steele S, McGrath L, Vangel M, Aharon I, Feczko E, Harris GJ, Tager-Flusberg H. Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. *Neuroimage.* 2004;22(3):1141-50.
64. Gervais H, Belin P, Boddaert N, Leboyer M, Coez A, Sfaello I, Barthelemy C, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat Neurosci.* 2004;7(8):801-2.
65. Happe F, Ehlers S, Fletcher P, Frith U, Johansson M, Gillberg C, Dolan R, Frackowiak R, Frith C. 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport.* 1996;8(1):197-201.
66. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, Williams SC. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur J Neurosci.* 1999;11(6):1891-8.
67. Castelli F, Frith C, Happe F, Frith U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain.* 2002;125(Pt8):1839-49.
68. Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G. Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. *Brain.* 2005;128(Pt 5):1038-48.
69. Boddaert N, Barthelemy C, Poline JB, Samson Y, Brunelle F, Zilbovicius M. Autism: functional brain mapping of exceptional calendar capacity. *Br J Psychiatry.* 2005;187:83-6.
70. Ring HA, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Williams SC, Brammer M, Andrew C, Bullmore ET. Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism: a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain.* 1999;122(Pt7):1305-15.