



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

---



IGOR PEREIRA FERNANDES

**Análise estrutural de redes funcionais de indivíduos com  
transtorno do espectro autista**

Manaus-AM

2025

IGOR PEREIRA FERNANDES

**Análise estrutural de redes funcionais de indivíduos com  
transtorno do espectro autista**

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Amazonas, no Programa de Pós-Graduação em Física, para a obtenção do título de Mestre em Física.

**Área de concentração:** ciência das redes complexas

Orientador: Prof. Dr. Mircea Daniel Galiceanu

Manaus-AM

2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

---

- F363a      Fernandes, Igor Pereira  
Análise estrutural de redes funcionais de indivíduos com transtorno do espectro autista / Igor Pereira Fernandes. - 2025.  
92 f. : il., color. ; 31 cm.
- Orientador(a): Mircea Daniel Galiceanu.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Amazonas, Programa de Pós-Graduação em Física, Manaus, 2025.
1. Redes complexas. 2. Transtorno do espectro autista. 3. Conectividade cerebral. 4. fMRI. 5. Machine learning. I. Galiceanu, Mircea Daniel. II. Universidade Federal do Amazonas. Programa de Pós-Graduação em Física. III. Título
-

# **Análise estrutural de redes funcionais de indivíduos com transtorno do espectro autista**

IGOR PEREIRA FERNANDES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física (PPGFIS) da Universidade Federal do Amazonas como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Física.

Aprovado pela banca formada por:

Prof. Dr. Mircea Daniel Galiceanu  
Orientador (UFAM)

Prof. Dr. Carlos Fábio de Oliveira Mendes  
Membro (UFAM)

Prof. Dr. Marcus Werner Beims  
Membro (UFPR)

Manaus-AM, 26 de maio de 2025.

Aos meus pais, Delcy e Iva, por me fazerem ser quem sou hoje. À minha esposa, Fabíola, por me apoiar em todos os momentos da minha vida. A todo o cuidador de pessoas autistas, sua batalha não é em vão.

# AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Delcy e Iva, pelo apoio incondicional.

Agradeço à minha esposa, Fabíola, pela companhia e compreensão.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Mircea, por todos os conselhos, pela paciência e ajuda nesse período.

À CAPES pelo apoio financeiro para a realização deste trabalho de pesquisa

À Universidade Federal do Amazonas, por possibilitar a realização deste curso.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho.

*"O todo é mais do que a soma das partes"*

*(Aristóteles)*

# RESUMO

Fernandes, Igor. **Análise estrutural de redes funcionais de indivíduos com transtorno do espectro autista. 2025. 90f.** Dissertação de mestrado (Física) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus-AM, 2025.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neurodesenvolvimental caracterizada por déficits na comunicação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento. Apesar dos avanços no diagnóstico clínico, ainda não existem biomarcadores objetivos para sua identificação. Este trabalho utilizou a Ciência de Redes Complexas para analisar padrões de conectividade cerebral em indivíduos com TEA, buscando identificar possíveis assinaturas neurais da condição. Foram analisados dados de ressonância magnética funcional (fMRI) em repouso de 1.025 indivíduos (488 com TEA e 537 neurotípicos - NT) do banco de dados ABIDE (Autism Brain Imaging Data Exchange). O cérebro foi parcellado em 116 regiões de interesse (ROIs) usando o atlas AAL116, e matrizes de conectividade foram construídas a partir do coeficiente de Pearson entre séries temporais. As redes foram analisadas utilizando métricas de Teoria de Grafos, como coeficiente de agrupamento, assortatividade, diâmetro e distribuição de grau. Além disso, foi aplicado um modelo de Machine Learning (Discriminante Linear) para classificação dos grupos.

**Palavras-chave:** Transtorno do espectro autista, redes complexas, conectividade cerebral, fMRI, teoria de grafos, machine learning.

# ABSTRACT

Fernandes, Igor. **Structural analysis of functional networks of individuals with Autism spectrum disorder. 2025. 90f.** Master thesis (Physics) - Federal University of Amazonas, Manaus-AM, 2025.

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition characterized by deficits in social communication and restricted, repetitive behavioral patterns. Despite advances in clinical diagnosis, there are still no objective biomarkers for its identification. This study employed Network Science to analyze brain connectivity patterns in individuals with ASD, aiming to identify potential neural signatures of the condition. We analyzed resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) data from 1,025 individuals (488 with ASD and 537 neurotypical controls - NT) from the Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE) database. The brain was parcellated into 116 regions of interest (ROIs) using the AAL116 atlas, and connectivity matrices were constructed using Pearson correlation coefficients between time series. Networks were analyzed using Graph Theory metrics, including clustering coefficient, assortativity, diameter, and degree distribution. Additionally, a Machine Learning model (Linear Discriminant Analysis) was applied for group classification.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder, complex networks, brain connectivity, fMRI, graph theory, machine learning.

# LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Esquema das estruturas centrais do cérebro, destacando o Hipotálamo, Amígdala e Hipocampo. Disponível em: <a href="https://www.psicologia-online.com/amigdala-cerebral-que-es-ubicacion-partes-y-funciones-6129.html">https://www.psicologia-online.com/amigdala-cerebral-que-es-ubicacion-partes-y-funciones-6129.html</a> . . . . .	27
Figura 2	Anatomia do cerebelo humano. Acima o Lobo Anterior de I a V, seguido pelo Lobo Posterior de VI a IX e por fim o Lobo Flóculo-nodular X. (FERNÁNDEZ; SIERRA-ARREGUI; PEÑAGARIKANO, 2019) . . . . .	28
Figura 3	O cérebro humano, com o Cerebelo em destaque e o esquema de uma célula de Purkinje presente na região. Figura por Sandy Millar disponível em: <a href="https://unsplash.com/pt-br/s/fotografias/autism">https://unsplash.com/pt-br/s/fotografias/autism</a> .	29
Figura 4	Esquema do Cérebro dividido em 4 regiões principais destacadas em: Lobo Frontal, Lobo Parietal, Lobo Temporal e Lobo Occipital. disponível em <a href="http://www.conecteducacao.com/esconect/medio/bio/BIO07090501.asp">http://www.conecteducacao.com/esconect/medio/bio/BIO07090501.asp</a>	30
Figura 5	Gráfico representativo do crescimento do cérebro TEA comparado ao cérebro NT com o envelhecimento (COURCHESNE <i>et al.</i> , 2019). . . . .	32
Figura 6	Mapa da cidade de Königsberg. A localização das pontes está destacada em amarelo. . . . .	33
Figura 7	Representação do problema como um grafo de 4 nós conectados por 7 arestas . . . . .	34
Figura 8	Exemplo de grafo composto por 7 nós e 8 arestas. . . . .	35
Figura 9	Representação de 3 redes com Coeficiente de agrupamento crescente da esquerda para a direita. . . . .	38
Figura 10	3 redes com Assortatividade crescente da esquerda para a direita entre $-1$ e $1$ . . . . .	39

Figura 11	Esquema representativo de uma rede estruturada em 3 comunidades distintas destacadas em cinza. . . . .	40
Figura 12	Representação de uma rede estruturada em Núcleo e periferia. Os nós vermelhos possuem maior grau e os em azul possuem grau menor. . . . .	41
Figura 13	3 redes em representação circular com aleatoriedade crescente. Os extremos representam uma rede totalmente regular, $p=0$ e totalmente aleatória $p=1$ . Entre eles estão as redes de mundo pequeno. . . . .	42
Figura 14	Representação 3D de um scanner de Ressonância Magnética NexGen 7T MRI. . . . .	46
Figura 15	Representação tridimensional de um cérebro com as regiões AAL116 destacadas e legendadas (CAEYENBERGHS <i>et al.</i> , 2014). . . . .	49
Figura 16	Divisão em 17 subredes nas redes Schaefer. . . . .	50
Figura 17	6 perspectivas diferentes de uma representação tridimensional da média de 488 indivíduos com TEA utilizando o toolbox Brain-NetViewer(XIA; WANG; HE, 2013). A matriz média passou por um threshold com corte de 10% e foi dividida em 7 comunidades utilizando o método de Louvain. Cada comunidade possui uma das 7 cores indicadas na legenda e cada um dos nós possui um raio correspondente ao seu grau relativo sem as ligações. . . . .	54
Figura 18	Representação circular da rede média de indivíduos TEA, com 10% de corte binarizada. . . . .	55
Figura 19	Rede média de a. NT e b. TEA com corte de 10%. A espessura da ligação variável de acordo com seu peso. As cores foram divididas de acordo com 7 regiões do cérebro. . . . .	55
Figura 20	Mapa de calor da matriz diferença proporcional para os cortes a. 10 % b.16% c.20% d.24% e.34% entre -0.23 e 0.23 . . . . .	57
Figura 21	Redes médias de a.TEA e b.NT para corte de 20%. As ligações abaixo de 0.05 foram descartadas. As cores são ordenadas conforme a imagem 20. . . . .	58

Figura 22	Matriz Diferença com corte de 20%. Positivo (vermelho) corresponde a NT e negativo (azul) corresponde a TEA. 7 subregiões foram destacadas onde há a predominância de ligações em um dos subgrupos. . . . .	59
Figura 23	Azul: Distribuição de grau para a. NT e b. TEA com corte de 24%. Vermelho: <i>fitting</i> com Distribuição Normal para o intervalo de confiança de 99% . . . . .	63
Figura 24	Pontos do coeficiente de agrupamento médio para TEA(azul) e NT(vermelho) com os cortes: 10, 13, 15, 17, 20, 23, 25, 30, 40 e 50% .	65
Figura 25	coeficiente de Agrupamento local dos 116 ROIs subtraídos individualmente, com TEA >0 e NT<0. Os cortes são: 1. 40% 2. 30% 3. 25% 4. 20% 5. 15% 6. 10%. . . . .	66
Figura 26	Pontos da média do diâmetro para TEA(azul) e NT(vermelho) com os cortes: 10, 13, 15, 17, 20, 23, 25, 30, 40 e 50%. . . . .	67
Figura 27	Pontos da Assortatividade média para TEA(azul) e NT(vermelho) com os cortes: 10, 13, 15, 17, 20, 23, 25, 30 e 40% . . . . .	68
Figura 28	Matriz diferença calculada para para a porção positiva das redes Schaefer 100 com corte de a. 10%, b. 15%, c. 20% e 30%. .	69
Figura 29	Matriz diferença calculada para para a porção negativa das redes Schaefer 100 com corte de a. 10%, b. 15%, c. 20% e 30%. .	70
Figura 30	Matriz adjacência binária da subrede gerada pelo software NBS-predict. . . . .	72
Figura 31	Representação circular da subrede da figura 29 . . . . .	72
Figura 32	Visualização tridimensional da subrede da perspectiva: (a) axial (b) coronal (c) sagital. . . . .	73

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Matriz Adjacência do grafo da figura 8. Em verde as conexões existentes e em azul as ligações que não existem. . . . .	35
Tabela 2	Matriz Laplaciana representativa do mesmo grafo na figura 6.	36
Tabela 3	Tabela dos ROIs envolvidos em cada uma das regiões destacadas na matriz diferença. Os números entre parênteses indicam quais ROIs estão envolvidos em cada uma das regiões destacadas. . . .	60
Tabela 4	Tabela dos números e rótulos dos ROIs presentes nas subregiões destacadas. . . . .	60
Tabela 5	Tabela completa com a numeração, região anatômica, subdivisão do córtex e função de cada um dos ROIs identificados nas 7 subregiões. . . . .	61
Tabela 6	<i>fitting</i> de 10 cortes: 10, 14, 18, 20, 22, 24, 28, 30, 40 e 50% para 488 indivíduos TEA e 537 NT utilizando uma distribuição Normal com parâmetros $\mu$ e $\sigma$ com intervalo de confiança de 99%.	63
Tabela 7	Matriz confusão do resultado do Modelo de Machine Learning.	71
Tabela 8	Explicação de uma matriz confusão. . . . .	71
Tabela 9	Tabela das 116 regiões do Automated Anatomical Labeling 116	87

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFAM	Universidade Federal do Amazonas
TEA	Transtorno do espectro autista
NT	Neurotípico
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
CID	Classificação Internacional de Doenças
ROI	Região de Interesse
VOI	Volume de Interesse
ABIDE	Autism Brain Imaging Data Exchange
CA	Coeficiente de Agrupamento
AAL116	Automatic Anatomical Labelling 116
fMRI	Ressonância magnética funcional
OMS	Organização Mundial da Saúde

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
1.1	Objetivos . . . . .	18
1.1.1	Objetivo geral . . . . .	18
1.1.2	Objetivos específicos . . . . .	18
1.2	Descrição do trabalho . . . . .	18
<b>2</b>	<b>Transtorno do Espectro Autista</b>	<b>19</b>
2.1	Critérios de diagnóstico do DSM-5 . . . . .	20
2.2	Epidemiologia . . . . .	23
2.3	Prognóstico . . . . .	23
2.4	Intervenção educacional e médica . . . . .	24
2.5	Causas . . . . .	25
2.5.1	Genética . . . . .	25
2.6	Neuroanatomia . . . . .	26
2.6.1	Amígdala . . . . .	26
2.6.2	Cerebelo . . . . .	28
2.6.3	Córtex frontal . . . . .	30
2.6.4	Crescimento cerebral . . . . .	31
2.6.5	Conectividade na substância branca cerebral . . . . .	32
<b>3</b>	<b>Redes Complexas</b>	<b>33</b>
3.1	História . . . . .	33
3.2	Definições . . . . .	34
3.2.1	Representação de uma rede complexa . . . . .	35

3.2.2	Distribuição de grau . . . . .	36
3.2.3	Coeficiente de Agrupamento . . . . .	37
3.2.4	Assortatividade . . . . .	38
3.2.5	Diâmetro . . . . .	39
3.2.6	Comunidades . . . . .	40
3.2.7	Núcleo e periferia . . . . .	40
3.3	Redes de mundo pequeno . . . . .	41
3.4	Aplicações . . . . .	43
<b>4</b>	<b>Redes cerebrais</b>	<b>44</b>
4.1	Ressonância magnética . . . . .	45
4.1.1	Pré processamento . . . . .	46
4.2	Construção das redes . . . . .	47
4.3	Atlas . . . . .	49
4.3.1	AAL116 . . . . .	49
4.3.2	Schaefer 100 . . . . .	50
<b>5</b>	<b>Resultados e discussão</b>	<b>52</b>
5.1	Materiais e métodos . . . . .	52
5.2	Redes cerebrais reais . . . . .	52
5.2.1	Representação gráfica . . . . .	53
5.2.2	Matriz diferença . . . . .	56
5.3	Medidas de rede . . . . .	62
5.3.1	Distribuição de grau . . . . .	62
5.3.2	Coeficiente de agrupamento (Global) . . . . .	65
5.3.3	Coeficiente de agrupamento (Local) . . . . .	65
5.3.4	Diâmetro . . . . .	67

5.3.5	Assortatividade . . . . .	68
5.4	Schaefer 100 . . . . .	69
5.4.1	Redes cerebrais reais . . . . .	69
5.4.2	Subredes . . . . .	70
5.5	Aprendizado de máquina . . . . .	71
	<b>Conclusões e Trabalhos Futuros</b>	<b>74</b>
	<b>Referências</b>	<b>77</b>
	<b>Apêndice A</b>	<b>84</b>
	<b>Apêndice B</b>	<b>88</b>

# 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do espectro autista é uma condição que afeta 1 a cada 31 pessoas, principalmente meninos, e altera significativamente o neurodesenvolvimento, comprometendo a aquisição de habilidades de comunicação e interação social. O estudo da condição e a padronização do diagnóstico levaram a um aumento no número de casos registrados, que, por sua vez, possibilitam que os indivíduos recebam os cuidados necessários para a melhoria nas habilidades sociais e na redução de comportamentos problemáticos (CONTROL; PREVENTION, 2023).

A causa da condição ainda não é conhecida, mas sabe-se da existência de fatores genéticos essenciais. O diagnóstico pode ser feito já nos primeiros anos de vida e é padronizado segundo manuais como a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e a Classificação Internacional de Doenças (CID). A detecção precoce do TEA permite que os indivíduos possuam uma qualidade de vida muito maior e possam adquirir habilidades de interação social impossíveis de outra forma.

No entanto, ainda não existem biomarcadores que possibilitem outras vias de diagnóstico, o que poderia promover o reconhecimento da condição ainda mais precocemente, além de possivelmente aumentar o entendimento do funcionamento da condição, que mesmo hoje, ainda é bem limitado (JENSEN *et al.*, 2022). Alguns estudos demonstravam hipoconectividade, enquanto outros, hiperconectividade. Hoje, no entanto, sabemos que, muito provavelmente, o espectro autista reorganiza as conexões cerebrais, criando regiões hipoconectadas (MÜLLER *et al.*, 2011) ou hiperconectadas (SUPEKAR *et al.*, 2013).

O cérebro humano se organiza em diversas escalas, desde a organização entre neurônios individuais, que se comunicam por sinapses, até a escala macro, onde regiões do cérebro se conectam entre si e se sincronizam conforme a tarefa que o cérebro possui. Devido à quantidade exorbitante de neurônios e sinapses no

cérebro humano, além da diferença de escala entre cérebro e neurônio, ainda não há um mapa completo do córtex cerebral. Portanto, as formas mais comuns de análise do cérebro hoje envolvem técnicas de imagem, como DTI, MRI e fMRI.

A técnica que melhor captura as relações das ativações de regiões do cérebro no tempo é o fMRI (Ressonância magnética funcional). Essa técnica consiste em verificar a presença de sinais dependentes do nível de oxigenação sanguínea (BOLD), gerados por fluxos de sangue oxigenado no cérebro, que estão diretamente correlacionados à ativação de uma área do cérebro.

O fMRI cria diversas imagens intervaladas que indicam o grau de ativação de cada parte do cérebro. Como essas imagens são tridimensionais, cada pixel volumétrico (Voxel) é classificado em uma região de interesse específica (ROI), essas regiões dependem do atlas cerebral que será utilizado no pré-processamento.

No presente trabalho, os dados pré-processados foram providos pelo trabalho de Xu et al., 2022 em 5 atlas diferentes de 1025 indivíduos, dentre eles 488 no espectro autista (TEA) e 537 neurotípicos (NT) do banco de dados do Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE). Dentre eles, utilizamos o atlas mais usual Automatic Anatomic Labelling 116 (AAL116)(TZOURIO-MAZOYER *et al.*, 2002) que divide o cérebro em 116 ROIs anatômicos. Essas regiões de interesse são associadas individualmente às séries temporais que expressam a ativação de cada ROI durante 200 intervalos de tempo. Com as séries temporais, criamos as matrizes de conectividade por meio do Coeficiente de Pearson.

As matrizes de conectividade possuem dimensões  $116 \times 116$  e coeficientes entre  $-1 \leq c_{ij} \leq 1$ , sendo 0 sem correlação,  $-1$  correlação negativa e 1 correlação máxima entre o ROI  $i$  e o  $j$ . A correlação indica a sincronização entre as regiões de interesse, sendo as negativas usualmente descartadas.

Depois da construção das matrizes, cada um passa por um processo de corte relativo, que seleciona os nós com maiores conexões acima de uma porcentagem especificada. Essas matrizes agora passam a ser tratadas individualmente como redes complexas, e podemos analisá-las devidamente utilizando técnicas da Ciência das Redes Complexas.

As redes são estruturadas em nós e arestas, sendo os ROIs e as ligações respectivamente em nosso estudo. As redes possuem características como distribuição de grau e diversas medidas que podem ser feitas e comparadas entre os subgrupos

TEA e NT, medidas estas que podem indicar regiões com maior conectividade, como a rede se estrutura, etc.

No presente trabalho, buscamos utilizar o tratamento da Ciência das Redes complexas para buscar possíveis biomarcadores que facilitem a identificação de TEA por meio de exames de imagem.

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo geral**

Definir possíveis biomarcadores relacionados ao espectro autista a partir do estudo de redes funcionais de cérebros.

### **1.1.2 Objetivos específicos**

- Compreender divergências anatômicas e estruturais nos indivíduos com TEA.
- Utilizar técnicas de ciências das redes complexas para o auxílio na observação de divergências entre indivíduos TEA e NT.
- Comparar os resultados obtidos com estudos de neuroanatomia.

## **1.2 Descrição do trabalho**

O trabalho está organizado da seguinte maneira: após a presente Introdução, o Capítulo 2 traz uma descrição do TEA sob uma ótica epidemiológica e anatômica. O Capítulo 3 define as redes complexas e suas ferramentas e o Capítulo 4 correlaciona as redes complexas com o estudo do cérebro. No Capítulo 5 são apresentados e discutidos os resultados da pesquisa. Por fim, é trazida a conclusão juntamente com as perspectivas e sugestões para trabalhos futuros.

## 2 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O transtorno do espectro autista (TEA) (American Psychiatric Association, 2013) é um distúrbio neurodesenvolvimental caracterizado por déficits em interações sociais, comportamentos repetitivos e estereotipados e padrões de comportamento inflexíveis. O autismo é um grupo diverso de condições, portanto, a severidade da condição, assim como o suporte necessário, varia fortemente entre indivíduos.

O TEA apresenta um espectro amplo de comportamentos descritos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM):

- Dificuldade em interações sociais, como manter contato visual, expressar emoções, fazer amigos, identificar as emoções alheias e compreender gestos comunicativos.
- Dificuldade na comunicação, exemplificado pelo uso repetitivo na linguagem e dificuldade de manter diálogos. Em casos mais severos, o indivíduo pode chegar a não se comunicar verbalmente.
- Alterações comportamentais como manias, apego a rotinas, ações repetitivas, interesse intenso em atividades ou coisas específicas (hiperfoco) e dificuldade com imaginação.
- Hipersensibilidade sensorial a estímulos do ambiente, sejam visuais, sonoros ou de tato, o que pode causar crises quando há uma sobrecarga.

Uma das possíveis ramificações do TEA é a síndrome de Savant (TREFFERT, 1999), na qual o indivíduo possui habilidades excepcionais em áreas como música, matemática e artes visuais. No entanto, também são apresentadas diversas das mesmas dificuldades do autismo habitual.

Os sintomas começam a ficar evidentes após 6 meses de idade e se exibem mais claramente entre dois ou três anos, possibilitando o diagnóstico conforme as diretrizes do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). O manual descreve 3 graus de suporte dos pacientes: grau 1: autismo leve, grau 2: moderado e grau 3: autismo severo. No grau 1, o paciente precisa de pouco apoio; no grau 3 o paciente precisa de grande apoio em diversas tarefas essenciais em sua rotina.

## 2.1 Critérios de diagnóstico do DSM-5

Por se tratar de um transtorno altamente heterogêneo, não existem biomarcadores para o TEA, impossibilitando um diagnóstico conclusivo. Portanto, o diagnóstico é observacional e segue os critérios de manuais de referência. Dois são os principais guias para o diagnóstico do TEA: classificação internacional de doenças (CID) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM). A versão mais atual do DSM é a 5ª edição de 2013 e a revisão mais recente é de 2022, enquanto o CID publicou sua versão mais recente, CID-11, em 2022 (Organização Mundial da Saúde (OMS), 2019; American Psychiatric Association, 2013). A preferência por um dos dois métodos depende da regulação local do profissional.

Os critérios diagnósticos do DSM-5 são divididos de A a E e são listados abaixo:

**A.** Déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, conforme manifestado pelo que segue, atualmente ou por história prévia (os exemplos são apenas ilustrativos):

1. Déficits na reciprocidade socioemocional, variando, por exemplo, de abordagem social anormal e dificuldade para estabelecer uma conversa normal a compartilhamento reduzido de interesses, emoções ou afeto, a dificuldade para iniciar ou responder a interações sociais.
2. Déficits nos comportamentos comunicativos não verbais usados para interação social, variando, por exemplo, de comunicação verbal e não verbal pouco integrada a anormalidade no contato visual e linguagem corporal ou

déficits na compreensão e uso gestos, a ausência total de expressões faciais e comunicação não verbal.

3. Déficits para desenvolver, manter e compreender relacionamentos, variando, por exemplo, de dificuldade em ajustar o comportamento para se adequar a contextos sociais diversos a dificuldade em compartilhar brincadeiras imaginativas ou em fazer amigos, a ausência de interesse por pares.

**B.** Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, conforme manifestado por pelo menos dois dos seguintes, atualmente ou por história prévia:

1. Movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos (p. ex., estereotipias motoras simples, alinhar brinquedos ou girar objetos, ecolalia, frases idiossincráticas).
2. Insistência nas mesmas coisas, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal (p. ex., sofrimento extremo em relação a pequenas mudanças, dificuldades com transições, padrões rígidos de pensamento, rituais de saudação, necessidade de fazer o mesmo caminho ou ingerir os mesmos alimentos diariamente).
3. Interesses fixos e altamente restritos que são anormais em intensidade ou foco (p. ex., forte apego a ou preocupação com objetos incomuns, interesses excessivamente circunscritos ou perseverativos).
4. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente (p. ex., indiferença aparente a dor/temperatura, reação contrária a sons ou texturas específicas, cheirar ou tocar objetos de forma excessiva, fascinação visual por luzes ou movimento).

**C.** Os sintomas devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento (mas podem não se tornar plenamente manifestos até que as demandas sociais excedam as capacidades limitadas ou podem ser mascarados por estratégias aprendidas mais tarde na vida).

**D.** Os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo no presente.

E. Essas perturbações não são mais bem explicadas por deficiência intelectual (transtorno do desenvolvimento intelectual) ou por atraso global do desenvolvimento. Deficiência intelectual ou transtorno do espectro autista costumam ser comórbidos; para fazer o diagnóstico da comorbidade de transtorno do espectro autista e deficiência intelectual, a comunicação social deve estar abaixo do esperado para o nível geral do desenvolvimento.

Os critérios A e B são divididos em 3 níveis de gravidade: Nível 1(necessita suporte), Nível 2(necessita de suporte substancial) e Nível 3(necessita de suporte muito substancial). Esses níveis de gravidade dizem respeito ao nível de apoio necessário em interação/comunicação social e comportamento restritivo/repetitivo.

O diagnóstico confiável é feito a partir dos 2 anos, idealmente por um time de profissionais como neurologistas, pediatras e psiquiatras. Diversos testes são necessários para a avaliação completa, como testes de vocabulário, questionários de funcionamento cognitivo, etc.

Alguns desafios que o profissional de saúde pode se deparar se deve à heterogeneidade do TEA que se manifesta de maneira muito diferente em cada indivíduo, assim como o seu estágio de desenvolvimento. Existem diversas condições que podem apresentar sintomas similares ao TEA, como deficiência intelectual, deficiência auditiva, déficit específico da linguagem, TDAH, transtorno de ansiedade generalizada e transtornos psicóticos. O TEA também pode dificultar o diagnóstico de outros transtornos psiquiátricos, como depressão.

Existe também um nível substancial de diagnósticos equivocados, tipicamente em crianças. Cerca de 18 a 37% perde o diagnóstico com a idade; a razão mais comum é um diagnóstico substituto, tal que a avaliação inicial foi equivocada e substituída por outro transtorno como TDAH ou outras condições(JOHNSON; MYERS; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities, 2007). A falta de um diagnóstico padronizado de imagem, genético ou molecular é determinante nesses equívocos, já que um teste humano é subjetivo e sujeito a diversos fatores externos não controláveis.

## 2.2 Epidemiologia

O primeiro ponto a ser destacado na epidemiologia do TEA é a problemática das mudanças da padronização do diagnóstico do DSM nas últimas 3 décadas. Podemos também destacar o aumento da conscientização sobre a condição e a melhoria na preparação dos profissionais em notar e caracterizar sintomas do TEA.

Tendo isso em vista, o número de casos registrados de TEA vem aumentando drasticamente com os anos. O CDC, Centro de Controle e Prevenção de Doenças americano, afirma que 1 a cada 166 crianças nos EUA possuía TEA no ano de 2004, 1 a cada 88 em 2012, 1 a cada 59 em 2018 e 1 a cada 31 crianças em 2022 (CONTROL; PREVENTION, 2023). Estudos afirmam que a proporção de autismo entre os sexos é de 4:1 de meninos para meninas (LOOMES LAURA HULL, 2017) ou até 3:1 (LOOMES LAURA HULL, 2017). Alguns pesquisadores afirmam que o aumento pode se dar devido a fatores externos do ambiente, como a hipótese das vacinas, que foi provada ser fraudulenta (GODLEE JANE SMITH, 2011). No entanto, ainda não podemos descartar totalmente outros fatores externos ainda não estudados.

A pandemia de COVID-19 também pode ter impactado o número atual de diagnósticos e nota-se que o número de casos registrados diminuiu no período pós-pandêmico (CONTROL; PREVENTION, 2020). No Brasil, há uma grande falta de dados sobre o autismo e pesquisas estatísticas locais. Sendo assim, o máximo possível é estimar o número de casos a partir da proporção do CDC de 1 a cada 36 crianças. Esses dados são relevantes para a tomada de decisão em políticas públicas de suporte para as famílias com indivíduos TEA.

## 2.3 Prognóstico

Por se tratar de um transtorno neurodesenvolvimental, não existe hoje nenhuma cura para o TEA (LEVY; MANDELL; SCHULTZ, 2009). No entanto, existem dois caminhos para o desenvolvimento da condição. O primeiro é um desenvolvimento que surge nos primeiros anos de vida e evolui gradualmente conforme o indivíduo envelhece (ZWAIGENBAUM, 2001). O segundo é chamado de desenvolvimento regressivo, quando a criança parece se desenvolver tipicamente,

mas começa a perder habilidades como fala e habilidades sociais (STEFANATOS, 2008). Mesmo que não exista cura, existem diversas terapias capazes de melhorar a qualidade de vida do indivíduo e de seus familiares. Essas terapias caem em 2 categorias: intervenção educacional e apoio médico.

## 2.4 Intervenção educacional e médica

Intervenções educacionais buscam ajudar as crianças com TEA a adquirirem habilidades que uma criança NT possui, como leitura e comunicação funcionais. Essas intervenções podem atuar também na melhoria de aptidões sociais, atenção e capacidade cognitiva.

O foco do tratamento deve ser estruturado de acordo com a etapa da vida do paciente (BOSA, 2006).

- Crianças: terapia da fala, interação social/linguagem, educação especial e suporte familiar
- Adolescentes: habilidades sociais, terapia ocupacional e sexualidade
- Adultos: opções de moradia e tutela

Segundo Cleonice Alves Bosa (BOSA, 2006), todo e qualquer tratamento deve ter 4 pontos básicos:

1. Estimular o desenvolvimento social e comunicativo.
2. Aprimorar o aprendizado e a capacidade de solução de problemas.
3. Diminuir comportamentos que interferem com o aprendizado e às oportunidades de experiência do cotidiano.
4. Ajudar as famílias a lidarem com o autismo.

No entanto, poucas intervenções psicoeducacionais tiveram embasamento empírico. Não existe uma abordagem eficaz com todas as crianças TEA em todos os cenários e a eficácia depende muito do contexto e período em que é aplicada. Mas destaca-se a importância e a dificuldade de um diagnóstico precoce, já que,

mesmo para um profissional, é difícil distinguir o TEA de crianças não-verbais com déficits de aprendizado antes dos 3 anos de idade.(BOSA, 2006)

Além das dificuldades no diagnóstico, muitos pais apresentam resistência à ideia de que seus filhos possuam alguma forma de neurodivergência, o que leva a um grande atraso nas intervenções e conseqüentemente, na evolução do paciente.

É comum que pacientes com TEA possuam outros sintomas diversos como convulsões, distúrbios de sono, irritabilidade e hiperatividade, interferindo no aprendizado, adaptação social e até causar dano a si mesmo ou aos outros (LEVY; HYMAN, 2005). No entanto, poucos são os tratamentos médicos com apoio científico. Dentre os medicamentos mais comuns para indivíduos com TEA estão drogas psicoativas ou anticonvulsionantes, dentre eles antidepressivos, estimulantes e antipsicóticos (OSWALD; SONENKLAR, 2007). No Brasil, esses medicamentos estão disponíveis gratuitamente no SUS mediante preenchimento de LME.

## 2.5 Causas

Ainda não se sabe ao certo como funciona e o que pode causá-lo. Há indícios para afirmar que TEA não possui uma causa única, mas diversos fatores de risco que podem contribuir para que ocorra. Esses fatores são genéticos, pré-natais, perinatais e ambientais (TAGER-FLUSBERG, 2010).

### 2.5.1 Genética

É possível comparar o diagnóstico de autismo entre gêmeos monozigóticos e gêmeos dizigóticos, sendo os índices observados de 60% para monozigóticos e 0% para dizigóticos. Se for considerado um espectro mais amplo de anormalidades sociais ou cognitivas, são observadas porcentagens de 92% e 10% respectivamente (BAILEY *et al.*, 1995). Essas porcentagens indicam uma forte causalidade genética. Diversos genes foram associados ao TEA, mas a maioria das mutações que aumentam o fator de risco não foi identificada (INSIGHTS... , 2015). Estudos recentes identificaram mais de 102 genes associados ao autismo, sendo 49 presentes nas formas mais graves do transtorno (MONTENEGRO *et al.*, 2020), dentre estes, foram identificadas mutações relacionadas ao retardo mental e comprometimentos ao desenvolvimento.

Alguns fatores de risco foram identificados mais presentes em crianças com TEA do que em seus irmãos NT, apesar da falta de comprovação na causalidade. Esses fatores são diabetes gestacional, idades paterna e materna acima dos 30, sangramentos durante a gestação após o primeiro trimestre, uso de medicações prescritas durante a gestação e presença de mecônio no fluido amniótico (GARDENER; SPIEGELMAN; BUKA, 2009). Outros fatores também podem aumentar o risco de TEA, como: subnutrição materna, inflamações, restrição de crescimento intrauterino, doenças autoimunes, infecções pré-natais, exposição a antibióticos. Fatores externos também podem aumentar o risco de autismo, tais como poluição do ar e metais pesados. (VOHR *et al.*, 2017) (LYALL; SCHMIDT; HERTZ-PICCIOTTO, 2014)

## 2.6 Neuroanatomia

O cérebro TEA se desenvolve de maneira diferente tanto em microescala quanto em macroescala.

### 2.6.1 Amígdala

A amígdala é um grupo de núcleos no fundo do lobo temporal medial, conforme demonstrado na figura 1, e possui função no processamento emocional, incluindo medo, prazer e agressão. Dificuldades na interação social e predição de premiação, memória emocional e facial e reconhecimento emocional podem ser indicativos de mau funcionamento da amígdala e estruturas associadas (DAVIS; WHALEN, 2001).

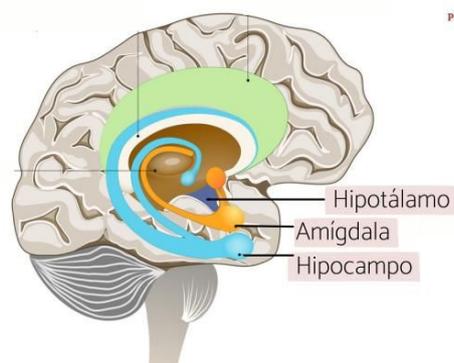


Figura 1: Esquema das estruturas centrais do cérebro, destacando o Hipotálamo, Amígdala e Hipocampo. Disponível em: <https://www.psicologia-online.com/amigdala-cerebral-que-es-ubicacion-partes-y-funciones-6129.html>

Kemper et al. (1993) foram os primeiros a observar anormalidades na amígdala de indivíduos autistas, encontrando aumento de densidades celulares e diminuição do tamanho das células. No entanto, foram verificados apenas 6 casos, com 4 apresentando comorbidades epilépticas. Estudos mais recentes indicaram participação da amígdala na neuropatologia do autismo. Por exemplo, Schumann et al (2006) não verificaram mudança no volume total da amígdala ou do tamanho celular, mas notaram redução no número de neurônios na amígdala de indivíduos autistas comparados com o controle (SCHUMANN; AMARAL, 2006).

Em outros estudos, Schumann (2009) notou mudanças no tamanho relativo da amígdala no MRI de 89 crianças (1 a 5 anos) e observaram um aumento do volume em crianças diagnosticadas com autismo (SCHUMANN *et al.*, 2009). Também notaram que o grau do aumento da amígdala estava correlacionado com o déficit comunicacional e de interação social aos 5 anos. No entanto, Schumann (2004) não observou nenhuma variação do tamanho da amígdala em adolescentes autistas, indicando uma dependência com a idade. O consenso atual é que o volume amigdalar apresenta um grande crescimento na infância, mas diminui com os anos, apresentando até uma regressão (SCHUMANN *et al.*, 2004).

Estudos em primatas indicam que lesões na amígdala causam um aumento em ansiedade associado com autismo (AMARAL, 2003), mas não existe um link claro com os déficits observados em comportamentos sociais. Um estudo mais recente de Hong et al. (2014) mostrou que uma subpopulação de neurônios na amígdala possui papel importante para comportamentos sociais e associativos (HONG; KIM; ANDERSON, 2014). E uma subpopulação glutamatérgica na

mesma região promoveu comportamento associativo, essas duas subpopulações agem regulando uma à outra.

## 2.6.2 Cerebelo

O cerebelo é uma região responsável por propriocepção e controle motor. Novos estudos também indicam que possui funções que auxiliam na linguagem, processamento cognitivo e regulação afetiva (STRICK *et al.*, 2009; BASSON; WINGATE, 2013; BECKER; STOODLEY, 2013). Uma das primeiras mudanças notadas no cérebro de autistas foi a hipoplasia, redução do volume, dos vermis cerebelares centrais VI e VII (COURCHESNE *et al.*, 1988).

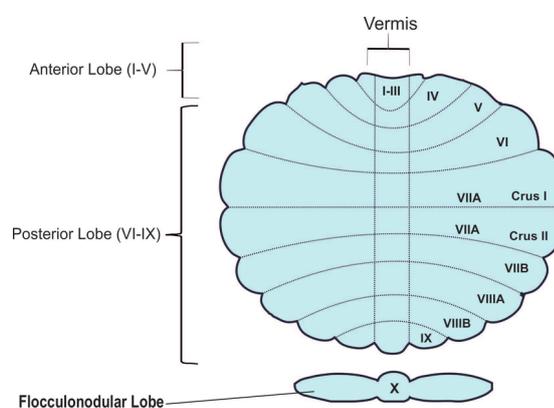


Figura 2: Anatomia do cerebelo humano. Acima o Lobo Anterior de I a V, seguido pelo Lobo Posterior de VI a IX e por fim o Lobo Flóculo-nodular X. (FERNÁNDEZ; SIERRA-ARREGUI; PEÑAGARIKANO, 2019)

Stood *et al.* (2014) atestou diminuição volumétrica no vermis cerebelar inferior, (Lóbulos) XI, Crus direito I e Lóbulo esquerdo VIII-B, observados na figura 2, no entanto, não é consistente entre todos os pacientes e alguns demonstraram o fenótipo oposto, hiperplasia cerebelar (STOODLEY, 2014).

Essas discrepâncias são indicativas da alta heterogeneidade do autismo, devendo ser feita uma seleção cautelosa dos pacientes. Um estudo recente aponta matéria cinzenta reduzida no Lóbulo VII e Crus I/II e demonstrou correlação entre essas mudanças e a severidade de diversos déficits cognitivos e comportamentais, como interação social, comunicação e comportamentos repetitivos (D'MELLO; STOODLEY, 2015).

Uma das anormalidades mais consistentes é o número reduzido de células

de Purkinje, principalmente nas regiões posterolaterais neocerebelar e córtices arquicerebelares (FATEMI *et al.*, 2012).

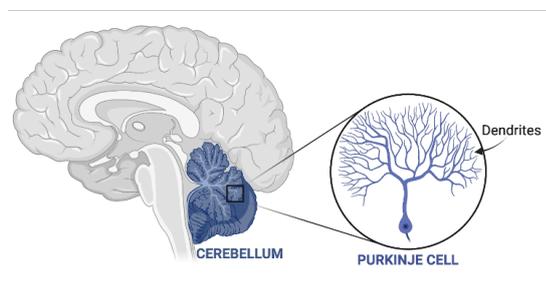


Figura 3: O cérebro humano, com o Cerebelo em destaque e o esquema de uma célula de Purkinje presente na região. Figura por Sandy Millar disponível em: <https://unsplash.com/pt-br/s/fotografias/autism>

Dados de 24 estudos pós-morte demonstraram uma incidência de 79% menos células de Purkinje nos hemisférios cerebelares de cérebros autistas (WEGIEL *et al.*, 2014). Apesar da evidência de hipocelularidade em autistas, ainda existem estudos com apenas uma pequena porcentagem de indivíduos com déficits em células Purkinje, esquematizadas conforme a figura 3. Uma possibilidade é que drogas psicoativas sejam responsáveis por algumas observações pós-morte. (WHITNEY *et al.*, 2008)

Estudos recentes indicam uma relação causal da hipocelularidade e autismo. No estudo de Tsai *et al.* (2012) (TSAI *et al.*, 2012), a inativação do gene *Tsc1*, especificamente com células Purkinje, causa comportamentos relacionados ao autismo em camundongos. Há um debate se a disfunção cerebelar leva ao autismo (BASSON; WINGATE, 2013; BAUMAN; KEMPER, 2005). Evidências em primatas sugerem um modelo onde o cerebelo modula a atividade cortical de áreas implicadas em funções executivas e outras funções comprometidas no autismo. O envolvimento do cerebelo em atividades cognitivas já é estabelecido por imagens de ressonância magnética funcional (fMRI) em tarefas visuais, linguísticas, espaciais e de memória (STOODLEY, 2012).

O estudo de 350 dados de fMRI mostrou pouca evidência do envolvimento do cerebelo em tarefas sociais que requerem pouca a nenhuma abstração. Van Overwalle *et al.* (2014) sugerem que exista um papel importante, mas não essencial do cerebelo em cognição social que requer abstração nas interações sociais, um processo cognitivo que requer memória autobiográfica episódica ou hipotética.

Os autores afirmam, no entanto, que a análise foi limitada pela falta de fMRI coletados (OVERWALLE *et al.*, 2014).

É claro que existe variação considerável em estudos focados no papel do cerebelo em autistas. Estudos com camundongos contribuem com insights em como defeitos cerebelares específicos podem levar a comportamentos relacionados ao autismo.

### 2.6.3 Córtex frontal

O córtex frontal ou lobo frontal está localizado na fossa anterior do crânio, conforme observado na figura 4. Controla diversas funções do cérebro, incluindo processos cognitivos de ordem superior, como tomada de decisão, planejamento e comunicação. Como o autismo modifica esses processos, o córtex é uma região que recebeu muita atenção recentemente (DONOVAN; BASSON, 2017).

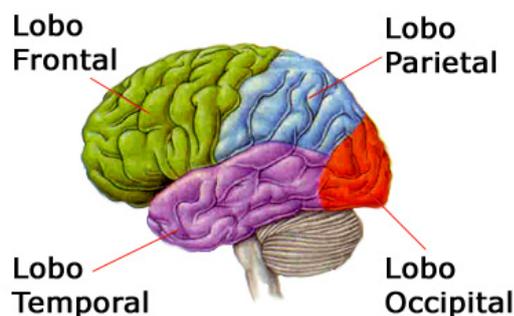


Figura 4: Esquema do Cérebro dividido em 4 regiões principais destacadas em: Lobo Frontal, Lobo Parietal, Lobo Temporal e Lobo Occipital. disponível em <http://www.conecteeducacao.com/esconect/medio/bio/BIO07090501.asp>

A observação principal em indivíduos autistas inclui padrões anormais de crescimento cortical, anormalidades na espessura do córtex e desorganização de neurônios em camadas corticais e nas suas conexões com outras regiões do cérebro (DONOVAN; BASSON, 2017).

Os primeiros resultados de estudos longitudinais volumétricos de Schumann *et al.* (2010) com 41 TEA e 44 NT, os TEA demonstraram aumento do cerebrum de 7% no tamanho total até 2,5 anos de idade, com aumento de 10 e 5% na matéria branca e cinzenta, respectivamente (SCHUMANN *et al.*, 2010). Isso corrobora o padrão de supercrescimento anormal de crianças com TEA antes dos 2 anos.

Também se destaca a necessidade de incluir crianças menores nesses estudos, para avaliar disrupções desenvolvimentais associadas ao autismo.

Courchesne et al. (2011a) avaliou o cérebro de indivíduos entre 1 e 50 anos e reportou evidências de supercrescimento seguido por redução do tamanho cerebral em casos de autismo. Um estudo pós-morte de Courchesne et al. (2011b) encontrou aumento em neurônios e no peso da parte dorsolateral e medial do córtex pré-frontal infantil de TEA (COURCHESNE; CAMPBELL; SOLSO, 2011; COURCHESNE *et al.*, 2011).

Zieliski (2014) fez outro estudo longitudinal procurando por mudanças da espessura cortical. Pelo estudo, foi observado aumento da espessura na infância, seguido por diminuição do desenvolvimento e estagnação no fim da infância que persiste na adolescência. Também foi reportada normalização da espessura entre 8-18 anos (ZIELINSKI *et al.*, 2014).

Ohta 2016 tentou resolver visões opostas se área cortical ou espessura é mais significativamente alterada em crianças com TEA. Foram demonstradas evidências de que o aumento do volume de matéria cinzenta se devia somente ao aumento da área cortical e não à espessura, indicando que o supercrescimento se deve primeiramente ao aumento da área cortical. No entanto, estudos de MRI demonstraram que a espessura cortical ainda é a observação mais confiável (OHTA *et al.*, 2016).

#### **2.6.4 Crescimento cerebral**

Consistentemente, estudos observam que o volume cerebral de recém-nascidos com TEA é normal, mas é maior durante 2 a 3 anos de idade (SHEN; PIVEN, 2017). Um estudo recente acompanhou o crescimento de 15 crianças com alto risco de TEA aos 6, 12 e 24 meses de idade, medindo volume total cerebral, área superficial e espessura cortical. O estudo observou um aumento da taxa de crescimento da área superficial de 6 a 12 meses, seguido por um aumento do volume total de 12 a 24 meses. Nenhuma diferença foi observada em espessura cortical no intervalo. Também observou-se correlação entre o aumento na taxa de crescimento cerebral e a severidade do autismo (HAZLETT *et al.*, 2017).

Evidências convincentes indicam que a trajetória do crescimento cerebral é

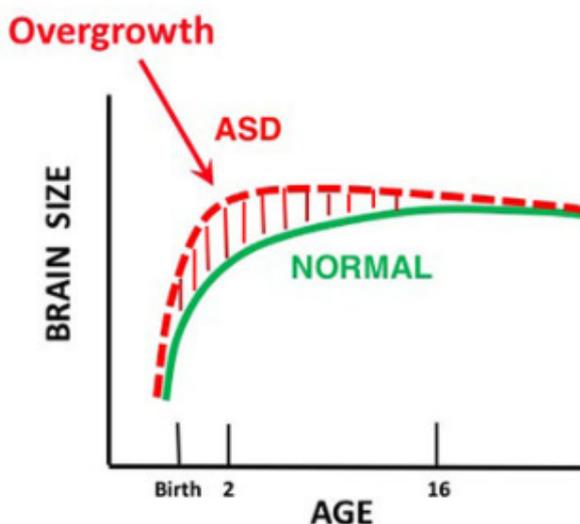


Figura 5: Gráfico representativo do crescimento do cérebro TEA comparado ao cérebro NT com o envelhecimento (COURCHESNE *et al.*, 2019).

alterada em TEA. Amígdala e Córtex Frontal parecem crescer muito nos primeiros anos, seguido por uma normalização e até decréscimo em volume e celularidade, comparado com controles NT. Hipoplasia cerebelar e hipocelularidade de células Purkinje também foram reportadas, mas o crescimento cerebelar ainda não foi investigado (COURCHESNE *et al.*, 2007).

### 2.6.5 Conectividade na substância branca cerebral

A substância branca cerebral é o que compõe metade do volume cerebral na parte interna do cérebro, interligando áreas corticais e subcorticais com a função de transportar sinais.

Estudos de tractografia DTI observaram anormalidades na organização da substância branca de crianças com alto risco de TEA já aos 6 meses de idade, principalmente no Corpo Caloso do cérebro, área associada com responsividade sensorial anormal aos 24 meses (WOLFF *et al.*, 2015).

## 3 REDES COMPLEXAS

### 3.1 História

O trabalho de Leonhard Euler com as 7 pontes de Königsberg, destacadas em amarelo na figura 6 em 1736 é creditado como o primeiro trabalho na história da teoria de grafos. A premissa do problema é descobrir um caminho que passe por todas as 7 pontes cruzando-as apenas uma vez.

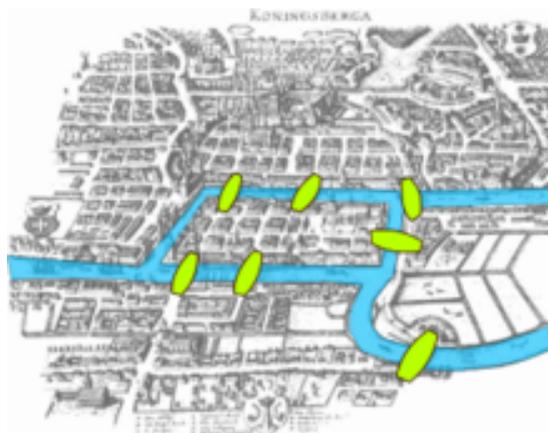


Figura 6: Mapa da cidade de Königsberg. A localização das pontes está destacada em amarelo.

O problema foi esquematizado como vértices e arestas, tal que cada vértice representava uma porção de terra e cada aresta uma ponte, observado na figura 7.

Euler então demonstrou que uma caminhada em um grafo atravessando cada aresta apenas uma vez depende do número de ligações de cada vértice, denominado grau. Sendo possível existirem zero ou dois vértices de grau ímpar, o que não ocorre no problema anterior, já que todos os vértices possuem grau ímpar. Esse caminho ficou conhecido como caminho de Euler, onde cada aresta é visitada apenas uma vez.

Apesar de a origem ser muito antiga e a teoria de grafos ser muito estudada, o

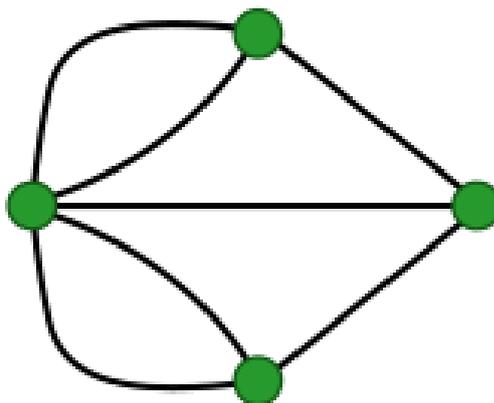


Figura 7: Representação do problema como um grafo de 4 nós conectados por 7 arestas

ramo da ciência de redes é recente. Pode-se dizer que um dos primeiros trabalhos na área foi o modelo de Erdős–Rényi em 1959 que tratava sobre a evolução de redes aleatórias (BARABASI, 2016). Esse modelo guiou o pensamento na ciência de redes nas próximas décadas e possibilitou novos avanços como as classificações de redes de mundo pequeno e livre de escala. A criação desses modelos possibilitou maior entendimento de redes reais e ferramentas para lidar com redes cada vez maiores com o advento da internet e outras tecnologias. Além disso, a interação das redes complexas com outras ciências é fundamental tanto para o crescimento da área quanto como ferramenta para novas análises na solução de problemas (NEWMAN, 2010).

## 3.2 Definições

Redes complexas são aplicações da teoria de grafos em problemas do mundo real. Grafos são definidos como um par ordenado  $G = (V, E)$ , onde  $V$  é o conjunto dos vértices (pontos ou nós) e  $E$  é o conjunto das arestas (ligações) de tal forma que  $E$  é um subconjunto dos pares  $\{v_i, v_j\}$  tal que  $v_i, v_j \in V$ . Se o par  $\{v_i, v_i\} \in E$ , significa que existe um loop. Essas ligações podem ser direcionadas ou não. Grafos direcionados, também chamados de dígrafos, permitem que as ligações possuam uma direção, saindo de um nó em direção a outro, sendo assim  $v_i, v_j \in V^2$  tal que  $v_i, v_j$  pode ser diferente de  $v_j, v_i$ , pois possuem direções invertidas do nó  $i$  para o nó  $j$  e vice-versa.

Redes complexas podem ser binárias, tal que as ligações são todas iguais entre

si ou podem possuir peso, de forma que cada ligação possui um valor positivo atribuído.

### 3.2.1 Representação de uma rede complexa

Grafos são representados por pontos, os nós e linhas, as ligações. No exemplo abaixo, podemos ver que existem 7 nós e 8 ligações.

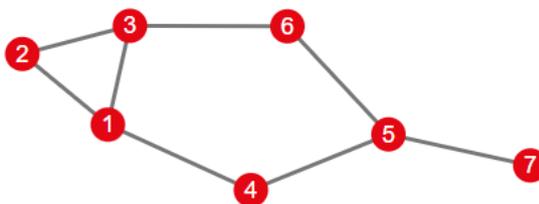


Figura 8: Exemplo de grafo composto por 7 nós e 8 arestas.

Para que possamos representar o grafo da figura 8, utilizaremos uma matriz  $7 \times 7$ , com as entradas  $A_{ij}$  representando a ligação do nó  $i$  com o nó  $j$ , sendo 1 caso exista e 0 caso contrário e é denominada matriz adjacência.

Nós	1	2	3	4	5	6	7
1	0	1	1	1	0	0	0
2	1	0	1	0	0	0	0
3	1	1	0	0	0	1	0
4	1	0	0	0	1	0	0
5	0	0	0	1	0	1	1
6	0	0	1	0	1	0	0
7	0	0	0	0	1	0	0

Tabela 1: Matriz Adjacência do grafo da figura 8. Em verde as conexões existentes e em azul as ligações que não existem.

Em verde, destacam-se os valores onde existem ligações e em azul onde não há. A primeira observação que podemos fazer é que a diagonal principal é nula, já que não existem loops, ligações consigo mesmo. Outra observação é que a matriz é simétrica e isso se deve ao fato do grafo exemplificado não ser direcionado, ou seja a ligação de  $i$  com  $j$  é a mesma de  $j$  com  $i$ . Caso o grafo possuísse peso, as entradas da matriz seriam o valor do peso ao invés de 0 ou 1.

Outra maneira de representar um grafo é por meio de uma matriz laplaciana, dada por:  $L = D - A$ , sendo  $D$  a matriz de grau e  $A$  a matriz adjacência. A matriz de grau,  $D$ , possui apenas os valores da soma de todas as ligações - grau - de cada um dos nós em sua diagonal principal. Portanto, a representação Laplaciana do grafo fica:

3	-1	-1	-1	0	0	0
-1	2	-1	0	0	0	0
-1	-1	3	0	0	-1	0
-1	0	0	2	-1	0	0
0	0	0	-1	3	-1	-1
0	0	-1	0	-1	2	0
0	0	0	0	-1	0	1

Tabela 2: Matriz Laplaciana representativa do mesmo grafo na figura 6.

Diversas medidas podem ser feitas para destacar as propriedades das redes ou de nós específicos. Essas medidas nos ajudam a calcular a importância de um nó, quão bem conectada é a rede, quais os padrões das conexões e até como certas regiões formam comunidades. As propriedades a seguir apresentadas foram as utilizadas no presente projeto.

### 3.2.2 Distribuição de grau

A distribuição de grau estipula a probabilidade  $P(k)$  de que um nó qualquer possua grau  $k$ . Ela é capaz de descrever comportamentos estruturais das redes e descrever sua organização.

- Distribuição normal - redes aleatórias;
- Distribuição de lei de potência - redes livre de escala;
- Distribuição exponencial - Intermediária entre redes aleatórias e livres de escala.

Essas classificações permitem afirmar sobre o comportamento estrutural das redes e verificar a existência de distúrbios conectivos, comparando os subgrupos TEA e NT. As redes cerebrais se caracterizam como redes de mundo pequeno, portanto seguindo uma distribuição normal:

$$P(k) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{k-\mu}{\sigma}\right)^2} \quad (3.1)$$

### 3.2.3 Coeficiente de Agrupamento

O coeficiente de agrupamento é uma medida que pode avaliar quão agrupados estão os nós, tanto a nível local, assim como global. O coeficiente de agrupamento local computa quão agrupado um nó está com seus vizinhos (NEWMAN, 2010).

Suponha que um nó  $i$  possui  $k_i$  vizinhos, significa que existem  $r$  ligações possíveis:

$$r = \frac{k_i(k_i - 1)}{2}. \quad (3.2)$$

Se o nó  $i$  possuir 2 vizinhos conectados entre si, existirá um triângulo, denominado clique. Seja  $T_i$  o número de triângulos que  $i$  forma com os vizinhos, o coeficiente de agrupamento local é definido como:

$$C_i = \frac{T_i}{r} = \frac{2T_i}{k_i(k_i - 1)}. \quad (3.3)$$

Ou seja, o coeficiente de agrupamento calcula quantos triângulos são formados com relação ao número total possível de ligações.

Globalmente, o Coeficiente de agrupamento é similar, mas será dado por:

$$C = \frac{3 \times \text{número de triângulos}}{\text{número de triplas}}. \quad (3.4)$$

O coeficiente de agrupamento utiliza o número total de triplas, ligações entre três nós quaisquer, e verifica quantas triplas são fechadas, portanto, triângulos. O número de triângulos é multiplicado por 3, pois cada um forma 3 triplas fechadas.

Sendo assim, o coeficiente de agrupamento será dado por um número real entre 0 e 1. Na imagem, podemos notar que  $C = 0$  implica que não existem triângulos formados, a rede apenas se expande a partir de um ponto central, formando um padrão chamado de árvore. Já para  $C = 1$ , a rede é completa, ou seja, todas as ligações possíveis estão presentes.

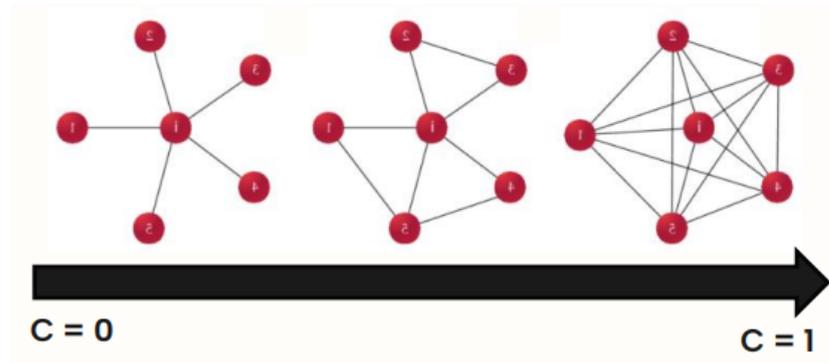


Figura 9: Representação de 3 redes com Coeficiente de agrupamento crescente da esquerda para a direita.

Redes reais possuem a tendência de se aglomerarem fortemente em comunidades, permitindo que seja feita uma análise das subredes a partir do coeficiente de agrupamento.

### 3.2.4 Assortatividade

Assortatividade é uma medida que calcula a preferência de nós se ligarem a outros com alguma característica parecida; essa característica pode variar, mas normalmente se utiliza o grau. O coeficiente de assortatividade é calculado pela correlação de Pearson entre pares de nós ligados (NEWMAN, 2010).

$$A = \frac{M^{-1} \sum_i j_i k_i - [M^{-1} \sum_i 1/2(j_i - k_i)]^2}{M^{-1} \sum_i 1/2(j_i^2 + k_i^2) - [M^{-1} \sum_i 1/2(j_i - k_i)]^2}. \quad (3.5)$$

Onde  $j_i$  e  $k_i$  são os graus dos nós no fim da  $i$ ésima ligação, com  $i = 1, \dots, M$  e  $M$  é o número de nós da rede. O valor de  $A$  varia de  $-1$  a  $1$ , sendo  $-1$  uma rede dissortativa e  $1$  uma rede assortativa.

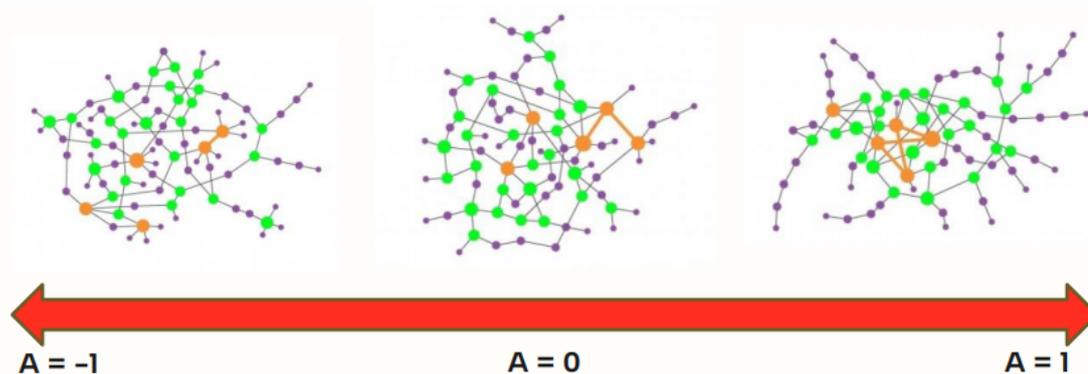


Figura 10: 3 redes com Assortatividade crescente da esquerda para a direita entre  $-1$  e  $1$ .

Na figura 10, podemos observar qualitativamente o que significam redes assortativas e disassortativas. As cores e tamanhos dos nós indicam o seu grau, portanto, devemos procurar padrões de ligações entre nós de mesmas cores. À esquerda, observamos um exemplo de rede disassortativa, formando o padrão de nós diferentes se ligando entre si, de maneira misturada. À direita, há uma rede assortativa, onde verificamos ligações entre nós similares.

Redes assortativas podem se configurar com estrutura de núcleo e periferia, onde o centro possui nós de alto grau fortemente conectados entre si e a periferia menos conectada.

### 3.2.5 Diâmetro

O diâmetro de uma rede representa a maior distância entre quaisquer dois nós, medida em número de conexões necessárias para ligá-los. Em redes cerebrais, um diâmetro pequeno indica comunicação eficiente entre regiões distantes, característica essencial para funções cognitivas integradas. Por outro lado, um diâmetro aumentado pode sugerir fragmentação ou dificuldade de integração entre sistemas neuronais — um padrão observado em estudos sobre o TEA (RUDIE *et al.*, 2012). Essa métrica é particularmente relevante para investigar se o cérebro autista apresenta desconexão funcional em circuitos de longa distância, como aqueles entre lobos frontais e occipitais, que promovem processos sociais e sensoriais.

### 3.2.6 Comunidades

Redes cerebrais se organizam a partir de comunidades, que são similares a subredes mais fortemente ligadas, mas fracamente conectadas entre comunidades (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016).

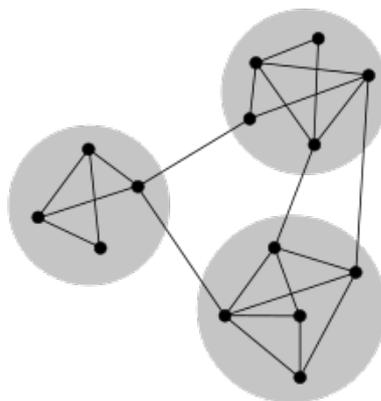


Figura 11: Esquema representativo de uma rede estruturada em 3 comunidades distintas destacadas em cinza.

É importante destacar essas comunidades (ou módulos) para que possamos fazer análises de rede em cada uma. Medidas globais irão avaliar apenas uma generalização de características locais de cada uma das comunidades. Portanto, é importante destacar e segregar cada uma das comunidades e analisá-las separadamente.

### 3.2.7 Núcleo e periferia

Outra organização importante em redes biológicas é a de núcleo e periferia. Nessas redes, há núcleos fortemente conectados entre si e periferias. Os núcleos, também chamados de clubes ricos, são fortemente ligados entre si e formados por nós de altos graus, enquanto as periferias são regiões com poucas ligações, pouco conectadas entre si, mas buscando conexões com os núcleos (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016).

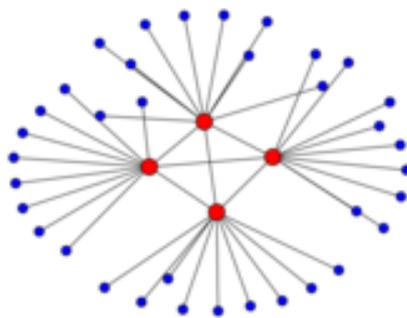


Figura 12: Representação de uma rede estruturada em Núcleo e periferia. Os nós vermelhos possuem maior grau e os em azul possuem grau menor.

Essa configuração possibilita maior robustez à rede, pois a retirada de um dos nós tem uma probabilidade menor de comprometer a rede, já que a maioria se encontra na periferia. No entanto, um ataque diretamente ao núcleo é muito mais danoso do que seria em uma rede aleatória.

Outra característica de redes com núcleo e periferia é a capacidade de transmitir informação de maneira eficiente. A informação segue o caminho de Periferia > Núcleo > Periferia. Como o núcleo é fortemente conectado com os nós da periferia, essa é uma maneira eficaz de transmitir informação com poucos saltos.

### 3.3 Redes de mundo pequeno

As redes de mundo pequeno foram identificadas por Duncan Watts e Steven Strogatz em 1998 em um projeto de criar redes aleatórias a partir de redes regulares (WATTS; STROGATZ, 1998).

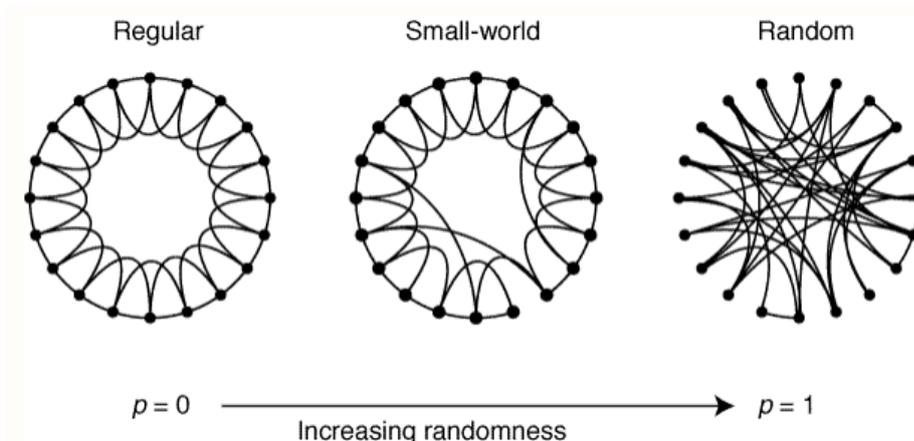


Figura 13: 3 redes em representação circular com aleatoriedade crescente. Os extremos representam uma rede totalmente regular,  $p=0$  e totalmente aleatória  $p=1$ . Entre eles estão as redes de mundo pequeno.

O algoritmo de Watts e Strogatz redirecionava ligações em redes regulares aleatoriamente com uma probabilidade  $p$  que variava de 0 a 1. 0 e 1 são os extremos esperados de uma rede regular e uma rede aleatória, respectivamente. Entre os extremos, ocorre um fenômeno da diminuição do menor caminho médio e aumento do coeficiente de agrupamento. Essas são as duas características que definem as redes de mundo pequeno, então calculamos:

$$\omega = \frac{L_r}{L} - \frac{C}{C_l}. \quad (3.6)$$

Definimos  $\omega$  como o coeficiente de mundo pequeno, sendo  $L$  o menor caminho médio e  $C$  o coeficiente de agrupamento,  $C_l$  e  $L_r$  são o coeficiente de agrupamento de uma rede regular e o menor caminho médio de uma rede aleatória. O valor de  $\omega$  varia de  $-1$  a  $1$ , sendo valores próximos de 0 considerados de mundo pequeno, pois  $C \approx C_l$  e  $L \approx L_r$ . Valores positivos indicam uma rede mais aleatória e negativos indicam uma rede mais regular, dependendo de qual das frações domina o valor de  $\omega$ .

Outra categoria importante de redes é a livre de escala. Uma das características que as define é a distribuição de grau em lei de potência, em contraste com as redes de mundo pequeno, que seguem um padrão de distribuição de Poisson, similar às redes aleatórias.

## 3.4 Aplicações

A teoria de grafos, e por consequência, as redes complexas, criam um arcabouço extremamente abstrato no que diz respeito aos nós e ligações. Esse arcabouço possibilita uma análise de qualquer sistema que se encaixe nesse padrão com as ferramentas citadas anteriormente e diversas outras (BARABÁSI; PÓSFAL, 2016).

Aplicações são diversas e permitem uma interação interdisciplinar na solução de problemas. Algumas das aplicações que podemos destacar são:

- Neurociência: microescala (neurônios) até macroescala.
- Biologia: sistema nervoso, genoma, proteínas, teia alimentar, ecologia, evolução, etc.
- Sociais: indivíduos, sociedades, grupos, organizações e comunidades.
- Transporte: ferroviário, rodoviário, aéreo, etc.
- Tecnologia: telefonia, internet, redes sociais, malha elétrica, etc.
- Epidemiologia: transmissão de doenças.
- Economia: modelagem de sistemas econômicos de pequena ou larga escala.
- Mecânica Quântica: modelagem de arranjos de átomos/moléculas e interação entre eles

Mesmo sendo considerada nova, a ciência de redes já se destaca por sua versatilidade e multidisciplinaridade. As possibilidades são ilimitadas e a lista de aplicações tende a aumentar e se diversificar com o tempo; portanto, é importante que o cientista de redes saiba trabalhar em disciplinas diversas e interaja com profissionais de outras áreas (BARABASI, 2016; NEWMAN, 2010).

## 4 REDES CEREBRAIS

As redes cerebrais se organizam seguindo alguns padrões favorecidos pelo processo evolutivo. A construção dessas redes segue a lógica de maximizar a conectividade e minimizar o custo energético. Proporcionalmente, o cérebro é um grande gastador de energia do corpo e é essencial que exista a maior otimização energética possível, ou seja, minimizando o número de conexões e as distâncias das conexões. Esse balanço entre poder de processamento e eficiência energética cria as seguintes características (CHEN; LUI, 2025):

- Redes de mundo pequeno - proporciona alto agrupamento e minimiza as distâncias;
- Formação de comunidades - subredes agrupadas e com designações em tarefas específicas;
- Estrutura de núcleo e periferia - facilita a transmissão de sinais pela rede e aumenta sua robustez.

Essas redes possuem complexidades em diversas escalas: A primeiro nível, em microescala, a rede é constituída por neurônios individuais, onde cada nó representa um neurônio e as sinapses são as arestas das redes. Nessa escala, toda a informação sobre a rede cerebral é conhecida, mas existem grandes dificuldades experimentais de criar uma rede completa de um cérebro humano, já que são cerca de 100 bilhões de neurônios e os núcleos possuem ordem microns, além de mais de 1 quadrilhão de sinapses (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016).

Hoje um estudo individual de cada neurônio é impraticável para o cérebro humano. Portanto, a saída é buscar opções de análise de macroescala do cérebro. Essas opções de macroescala são possíveis por exames de imagem ou posicionando eletrodos no couro cabeludo do paciente. Essas técnicas de imagem possibilitam

observar o cérebro como um todo, tanto estruturalmente quanto sua conectividade com outras regiões.

Dentre as opções de análise de macroescala, a mais comumente utilizada é a por fMRI, que constata a ativação de regiões do cérebro por meio do aumento do fluxo sanguíneo. O cérebro então é dividido em diversas Regiões de Interesse (ROI) que serão analisadas individualmente como interagem com outras ROIs (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016).

## 4.1 Ressonância magnética

Para a observação do fenômeno da ressonância magnética nuclear, inicialmente, um campo magnético de 0.5 a 3 T é aplicado no paciente, alinhando os spins das moléculas do corpo humano, em seguida um pulso de ondas de rádio perturba o alinhamento dos spins e dá energia para movimentos de precessão, ao fim do pulso, as moléculas voltam ao seu estado original e liberam energia na forma de ondas de rádio. Ou seja, os núcleos entram em ressonância com a frequência aplicada e reemitem ondas em frequências características, localizando os tecidos presentes no local (BUXTON, 2013).

Cada tecido se diferencia a partir de seu tempo de relaxação, que é o intervalo de tempo para o núcleo voltar ao seu estado original de energia. Por exemplo, o hidrogênio possui um tempo de relaxação muito mais curto em lipídios do que na água. Essa diferença permite diferenciar as células brancas e cinzentas no cérebro (BUXTON, 2013).

Glicose é a principal fonte de energia do cérebro, no entanto, é pouco armazenada localmente, sendo o cérebro responsável por 2% do peso total do corpo, mas consumindo 20% da glicose total produzida. O transporte de glicose é feito por meio de fluxo sanguíneo oxigenado a uma região entre 2 a 3 mm de distância do local do aumento da atividade cerebral (GLOVER, 2011).

No sangue, quem transporta o oxigênio é a hemoglobina, uma proteína com 4 sítios de ligação para transporte de moléculas de  $O_2$ . Oxiemoglobina, hemoglobina oxigenada, é diamagnética, enquanto desoxiemoglobina é paramagnética, ou seja, há uma mudança magnética mensurável quando uma região do cérebro (GLOVER, 2011).

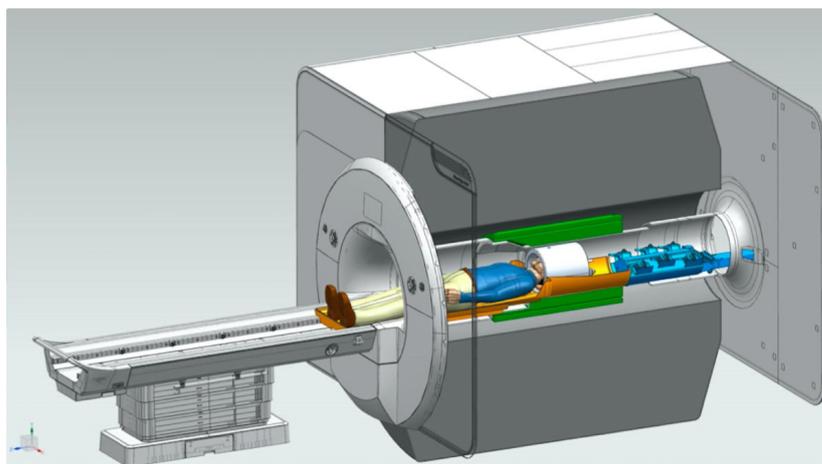


Figura 14: Representação 3D de um scanner de Ressonância Magnética NexGen 7T MRI.

O aumento do fluxo sanguíneo traz consigo um aumento em oxihemoglobina, conseqüentemente uma diminuição em desoxihemoglobina localmente. Esse aumento é um sinal dependente do nível de oxigenação do sangue (sinal BOLD) e aumenta o sinal de ressonância magnética localmente, capturado por um scanner conforme a figura 14. As imagens de ressonância então são feitas em intervalos de alguns segundos, possibilitando uma resolução temporal em cada um dos voxels (pixel de volume).

A ressonância magnética funcional (fMRI) proporciona uma resolução espacial menor do que a ressonância magnética anatômica, assim como uma menor resolução temporal do que técnicas elétricas como EEG. No entanto, o fMRI permite uma análise temporal de tecidos inalcançáveis em um experimento de EEG e constitui uma observação das ativações cerebrais e como elas afetam umas as outras (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016).

#### 4.1.1 Pré processamento

A cada intervalo da resolução temporal (em média 1 a 2 segundos), o scanner gera um mapa volumétrico do cérebro do paciente constituída por voxels e cada um com sua intensidade. Cada volume tridimensional faz parte de um volume 4D correspondente a uma análise completa, tal que a quarta dimensão é a duração do exame.

O volume 3D não é capturado instantaneamente, mas sim em cortes paralelos

entre si. Para que seja construído o volume, devemos corrigir o tempo em que cada corte foi capturado e assumir que todos foram coletados simultaneamente. Portanto, nos intervalos em que não foi capturada a intensidade de um voxel, é feita uma interpolação para obter uma continuidade da curva (GLOVER, 2011). Movimentação da cabeça causa distorções nos dados e deve ser corrigida, já que altera as posições na imagem. Correção de movimentação trata de desfazer esses efeitos tratando o volume do crânio como um corpo rígido, rotacionando e transladando todo o volume de acordo com o movimento do paciente.

Existem também diversas fontes de ruído que podem ser filtradas dos dados finais, dentre elas, é possível que os dados sejam alterados por fontes fisiológicas ou experimentais. Fisiologicamente, diversos eventos podem causar ruídos ou picos inesperados, esses fatores podem ser térmicos, por alteração nos batimentos, pressão cardíaca, movimentos, respiração, etc. Experimentalmente, o aparelho utilizado pode ter problemas de calibragem ou até no software utilizado, causando discrepâncias nos dados (GLOVER, 2011).

## 4.2 Construção das redes

O primeiro passo é dividir o cérebro em regiões que representam uma referência espacial do cérebro, e possibilitam análises de áreas específicas do cérebro. A divisão do cérebro em diversas regiões de interesse (ROI) distintas, dependendo do intuito do estudo, formam um atlas, ou parcelamento, divididos em regiões anatômicas ou funcionais.

Cada um dos ROIs representa um nó da rede que será construída. Quanto maior o número de ROIs, maior é a resolução das redes, com um aumento do custo computacional. Em uma representação espacial da rede no cérebro, cada nó é posicionado no centro de massa da região que o Atlas captura. Após a divisão do cérebro, são calculadas séries temporais para cada um dos ROIs do Atlas utilizado. Essas séries temporais indicam a média de ativação de todos os voxels presentes em cada um dos ROIs. Cada série temporal representa a ativação do ROI como função do tempo.

Para a construção final da rede, é feita uma correlação de Pearson de dois a dois ROIs. Cada série temporal é representada por um vetor de dimensão igual

ao número de intervalos de tempo registrados, uma correlação do primeiro nó é feita com o segundo nó e assim por diante, sendo então preenchida a matriz de adjacência, onde  $A_{ij} = r_{ij}$ , sendo  $r_{ij}$  o coeficiente de Pearson do nó  $i$  com  $j$ , tal que  $A_{ii} = r_{ii} = 1$  e  $r_{ij} = r_{ji}$ , ou seja,  $A$  é uma matriz simétrica, portanto uma rede não direcionada. Outros métodos de criação de redes a partir das séries temporais existem, no entanto, o coeficiente de Pearson é um dos métodos mais simples e comumente utilizados na literatura.

Valores do coeficiente  $r \approx 1$  apontam que os ROIs são fortemente correlacionados, ou seja, se ativam simultaneamente e devem possuir forte sincronia, enquanto valores  $r \approx 0$  não demonstram correlação entre si. No entanto, o coeficiente de Pearson assume valores entre  $-1$  e  $1$ , ou seja, valores negativos designam dessincronização entre os ROIs. No entanto, não é bem definida a existência de pesos negativos em redes complexas e isso exige que esses dados sejam tratados (FORNITO; ZALESKY; BULLMORE, 2016).

O tratamento de dados é chamado de corte, que consiste em lidar com valores negativos e retirar valores de conexões que possam ser considerados como ruído. O processo de corte, do inglês *thresholding* consiste em definir um corte mínimo para os pesos da matriz adjacência; esse corte pode ser feito por valor absoluto, proporcional, valor  $p$  ou outros métodos. A metodologia utilizada no seguinte trabalho é o corte proporcional, do inglês onde os pesos entre os  $x\%$  maiores ficam e o restante é definido como zero, sendo  $x$  a proporção de corte entre 0 e 100%. O método é executado seguindo os passos abaixo:

1. Definir a diagonal principal da matriz adjacência como zero;
2. Determinar o valor de corte entre  $0\% < x < 100\%$ ;
3. Substituir os valores fora dos  $x\%$  maiores por 0;
4. (Opcional) Substituir os valores maiores que 0 por 1.

O processo de binarização transformará a rede em uma sem peso, o que possibilita e simplifica diversos cálculos, além de ser uma ferramenta útil na análise. Uma boa prática é analisar os dados para diversos valores de corte, o que diminui as chances de comportamentos observados não serem artefatos criados em cortes específicos.

Naturalmente também notamos que os pesos negativos são excluídos e, se quisermos recuperá-los, o ideal é dividir a matriz adjacência em uma porção positiva e outra negativa e utilizar seu módulo. Em seguida, segue o mesmo processo de análise a partir do corte descrito anteriormente. Isso permitirá que seja feita uma análise da rede de dessincronização, ou seja, os nós que não se ativam simultaneamente.

## 4.3 Atlas

Nesta seção destacaremos os atlas utilizados neste projeto, sendo um deles anatômico e outro funcional, buscando diferentes análises com a mesma base de dados.

### 4.3.1 AAL116

Automated Anatomical Labeling (AAL) é um parcelamento anatômico baseado no MRI ponderado  $T_1$  espacialmente normalizado de um único indivíduo provido pelo Instituto Neurológico de Montreal (MNI). São 116 Volumes de Interesse (VOI), sendo 90 nós do córtex, 45 em cada hemisfério e 26 referentes ao cerebelo, totalizando 116 nós (TZOURIO-MAZOYER *et al.*, 2002).



Figura 15: Representação tridimensional de um cérebro com as regiões AAL116 destacadas e legendadas (CAEYENBERGHS *et al.*, 2014).

Cada VOI da figura 15 representa um sulco ou região específica do cérebro, o que nos permite validar se há hiperconectividade ou hipoconectividade presentes em regiões anatômicas, como cerebelo ou amígdala, exploradas na seção 2.7.

### 4.3.2 Schaefer 100

O cérebro humano não funciona somente ativando regiões anatomicamente vizinhas, mas sim regiões totalmente diversas dependendo da tarefa recebida. O que pesquisadores atestaram é que áreas distintas do cérebro se ativam simultaneamente dependendo da atividade executada.

Um Atlas funcional divide o cérebro em Redes Cerebrais. As redes de larga escala cerebrais são áreas específicas que se ativam durante uma atividade ou em repouso. São divididas em 7 ou 17 subredes, que são:

- Rede de modo padrão - atua durante o repouso;
- Saliencia - redireciona a atenção para eventos biológicos significantes;
- Atenção dorsal - envolvida na atenção voluntária;
- Límbico - regula emoções e comportamentos;
- Frontoparietal - inicia e modula o controle cognitivo;
- Somatomotor - processa informação somatosensorial e coordena movimentos;
- Visual - processa informações visuais.

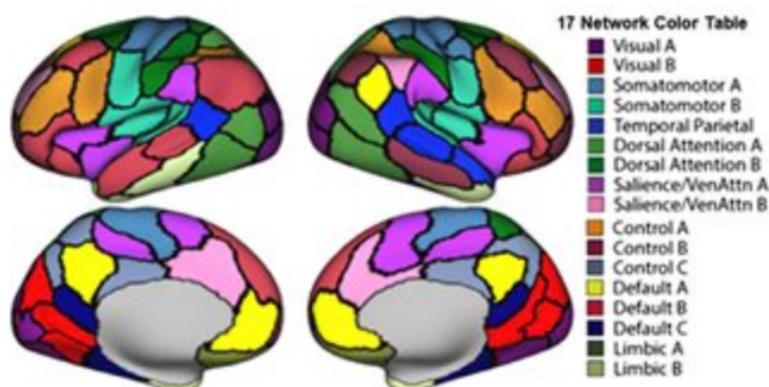


Figura 16: Divisão em 17 subredes nas redes Schaefer.

O atlas Schaefer divide o cérebro em 100, 200, 300, ... ou 1000 nós e os classifica dentre uma das 7 ou 17 subredes citadas anteriormente, sendo 17 subredes observadas na figura 16, subdivisões das 7 subredes principais (SCHAEFER *et al.*, 2018). Este parcelamento possibilita que seja observado o funcionamento do cérebro de acordo com a ativação de diversas subredes. Ou seja, podemos observar se existem alterações e como interação entre si.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, descreveremos os métodos e a base de dados utilizada no trabalho.

### 5.1 Materiais e métodos

Foram utilizados dados do Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE), um banco de dados aberto que envolve 17 instituições globalmente que incluem fMRI de repouso em 20 experimentos diferentes. Os dados incluem 1112 indivíduos, 539 TEA e 573 NT entre 5 e 64 anos.

Todo o pré-processamento das imagens foi realizado e distribuído por Jiaxing Xu et al (2022). Dos 1112 indivíduos, foram retirados aqueles com dados comprometidos, restando 1025 indivíduos, 488 TEA e 537 NT. Os dados foram providenciados em 5 parcelamentos diferentes: AAL116, Schaefer100, Harvard-Oxford, k-means e Ward, todos validados por métodos de machine learning.

As matrizes foram disponibilizadas nos servidores da Universidade de Auckland em formato .mat e todas as análises foram realizadas utilizando MATLAB R2023b. Foram utilizados os toolboxes Brain Connectivity Toolbox para os cálculos das grandezas de rede, BrainNetViewer 2019 para visualização das redes no cérebro 3D e NBS Predict 1.0.0.

### 5.2 Redes cerebrais reais

Cada um dos 1025 indivíduos possui uma série temporal para cada um dos ROI do respectivo parcelamento. Como o trabalho foi feito utilizando prioritariamente o parcelamento AAL116, cada um dos 116 ROIs possui uma série temporal com

200 pontos e sua respectiva matriz é criada a partir da correlação entre as séries temporais tomadas duas a duas.

Cada uma das redes passa pelo pré-processamento, passando pelo processo de corte, como descrito na seção 3.3. Se necessário, as redes são binarizadas para que sejam possibilitadas algumas medições específicas.

Devido à grande quantidade de redes, é custoso analisar rigorosamente cada rede e suas peculiaridades uma por vez; portanto, há a necessidade da utilização de medidas estatísticas para cada um dos subgrupos de interesse.

### 5.2.1 Representação gráfica

No capítulo 2, introduzimos o conceito de grafos e suas definições, destacando os nós e as arestas. Usualmente, os nós são representados por pontos ou esferas e as arestas são pequenos bastões. No entanto, existem alguns empecilhos na criação de um grafo, já que não é bem definida a existência de pesos negativos, os quais estão presentes em uma correlação de Pearson. No processo de corte, habitualmente os pesos negativos são anulados nas matrizes, o que pode deixar de lado algumas interpretações de ROIs que estejam negativamente correlacionados, ou seja, que possuam ativações com delay entre si, o que é raro, mas é possível. Inicialmente, as conexões negativas serão ignoradas para que possamos construir redes com peso entre 0 e 1.

Ressaltamos que não existe uma interpretação consensual do que cada peso representaria em uma rede, já que os valores surgem de uma correlação da ativação entre dois ROIs distintos, o que, por si só, não carrega uma descrição que seja bem definida em uma rede complexa.

Firmado o alicerce para a construção das redes, as representações gráficas possibilitam constatações antes improváveis somente com as matrizes. Sabendo que o parcelamento AAL116 cria ROIs anatômicos do cérebro, a maneira mais intuitiva de criar uma representação gráfica é posicionar esferas em um espaço tridimensional do cérebro e ligá-las conforme indicam as matrizes.

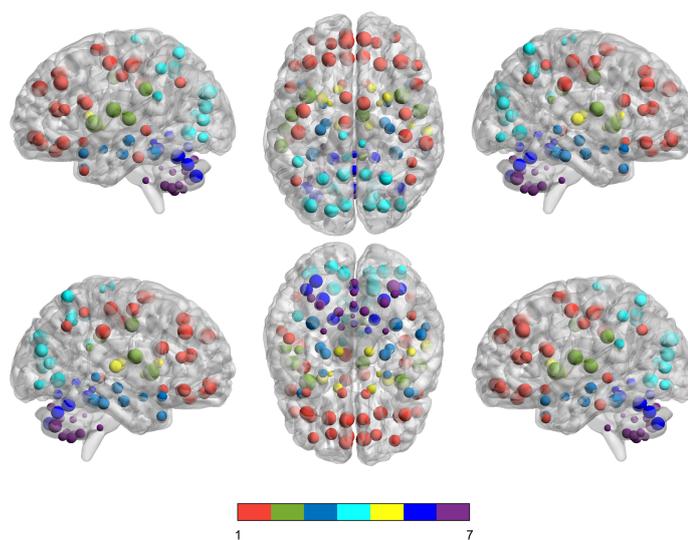


Figura 17: 6 perspectivas diferentes de uma representação tridimensional da média de 488 indivíduos com TEA utilizando o toolbox BrainNetViewer(XIA; WANG; HE, 2013). A matriz média passou por um threshold com corte de 10% e foi dividida em 7 comunidades utilizando o método de Louvain. Cada comunidade possui uma das 7 cores indicadas na legenda e cada um dos nós possui um raio correspondente ao seu grau relativo sem as ligações.

Observe que a figura 17 não apresenta as ligações entre os nós, mas somente os ROIs com diferentes volumes e cores. Caso as ligações fossem traçadas na figura acima, a representação ficaria extremamente confusa, devido à grande quantidade de ligações. A representação foi feita a partir da média de 488 indivíduos e cada uma das 6 imagens se trata do mesmo volume observado em diferentes perspectivas. Cada nó foi classificado em 7 comunidades de diferentes cores. A representação tridimensional nos traz grande valor visual sobre a disposição dos ROIs e quais regiões do cérebro possuem maior conectividade entre si, no entanto, o discernimento visual entre os grupos de TEA e NT é um processo de grande dificuldade, já que exige a comparação entre cada um dos 116 nós individualmente em ambos grupos para diversos cortes diferentes.

Outra estratégia para a representação gráfica é dispor todos os 116 nós de maneira circular e dispor as conexões conformemente, conhecido como representação circular. Esse tipo de representação nos possibilita observar com mais detalhes as ligações e clarificar as regiões em que cada um dos nós está localizado espacialmente.

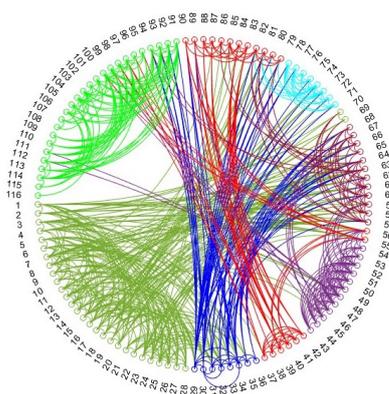


Figura 18: Representação circular da rede média de indivíduos TEA, com 10% de corte binarizada.

A rede da figura 18 é uma média das 488 redes de indivíduos TEA com corte de 10% e binarizada para melhor observação de cada uma das ligações. As cores são dispostas de acordo com as regiões do cérebro: Lobo frontal, ínsula/giro do cíngulo, Lobo temporal, Lobo occipital, Lobo parietal, estruturas centrais e fossa posterior (SPITZ *et al.*, 2013). Pela simetria do cérebro, cada cor representa uma estrutura presente do lado direito e esquerdo do cérebro, assim como os ROIs.

Na figura 18, podemos discernir com melhor qualidade cada uma das ligações presentes e como cada ROI se conecta seguindo a tabela do apêndice 9.

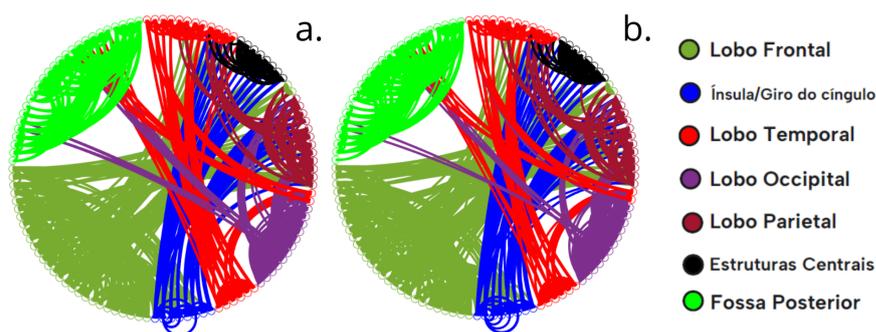


Figura 19: Rede média de a. NT e b. TEA com corte de 10%. A espessura da ligação variável de acordo com seu peso. As cores foram divididas de acordo com 7 regiões do cérebro.

A figura 19 mostra ambas redes médias com corte de 10%. Lado a lado podemos discernir algumas ligações e intensidades diferentes entre as redes, no

entanto, ainda assim é difícil discernir visualmente distinções relevantes entre os grupos TEA e NT.

### 5.2.2 Matriz diferença

Buscando facilitar a visualização das diferenças entre os grupos, uma estratégia é subtrair as médias de cada uma das matrizes. Sendo assim, definimos a Matriz diferença proporcional como:

$$Dif(t) = med_c(t) - med_p(t). \quad (5.1)$$

Onde  $t$  é o valor da porcentagem de corte e  $med_c$ ,  $med_p$  são respectivamente as médias binarizadas do subgrupo de controle (neurotípicos) e de pacientes (espectro autista). Consequentemente, o processo de subtração nos permite observar em qual dos dois grupos aquela ligação é mais presente proporcionalmente. Por exemplo, se um valor  $d_{ij} = -0.05$  da matriz  $Dif(15)$  com linha  $i$  e coluna  $j$ , significa que o nó  $i$  se liga ao  $j$  5% mais vezes em TEA do que em NT para um corte de 15% e vice-versa caso seja um valor positivo.

Essa simples subtração pode ser uma boa ferramenta na observação de regiões hipoconectadas e hiperconectadas. Primeiramente, as matrizes foram observadas por mapas de calor, possibilitando que visualmente fossem observadas regiões específicas com mais ou menos ligações em cada um dos grupos.

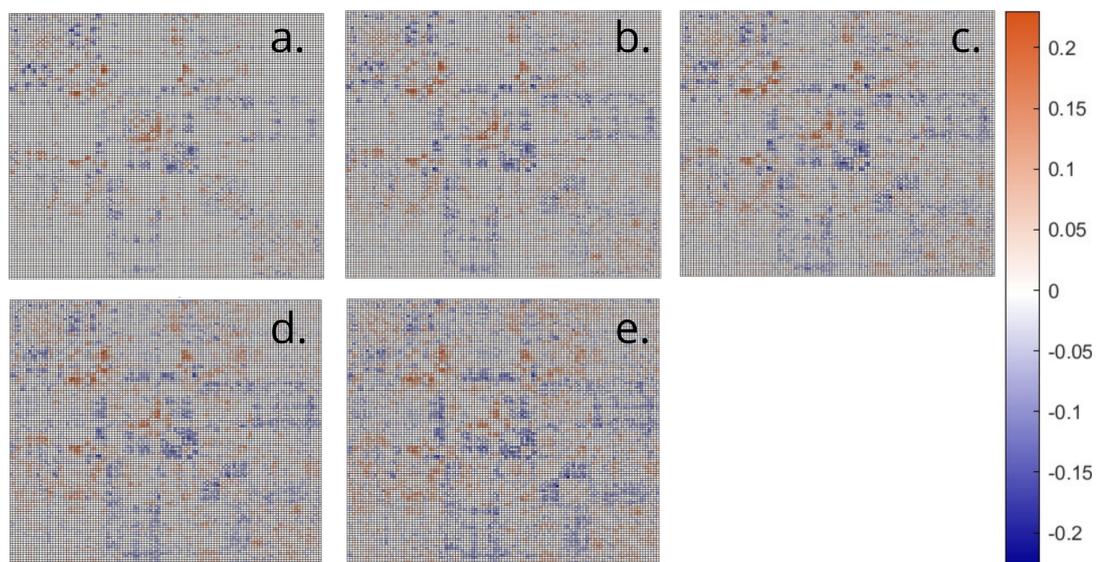


Figura 20: Mapa de calor da matriz diferença proporcional para os cortes a. 10 % b.16% c.20% d.24% e.34% entre -0.23 e 0.23

A figura 20 expõe a matriz diferença para 5 valores de corte: 10, 16, 20, 24 e 34%. Cada entrada da matriz possui um valor entre  $-0.25$  e  $0.25$  indicando a proporção de vezes que cada ligação esteve presente em cada um dos subgrupos, com vermelho indicando os indivíduos NT e azul os indivíduos TEA. Os desvios também foram calculados e todos se mantiveram em uma margem de  $\pm 5\%$ , ou seja, devemos observar as regiões na figura 20 com valores de módulo maiores que 0.05, que serão as regiões acima do desvio padrão calculado para aquela ligação em específico.

A matriz subtração também pode ser representada como uma rede circular, que traz consigo o benefício da clareza na observação das ligações, assim como a melhor identificação de quais regiões estão mais conectadas em cada um dos grupos.

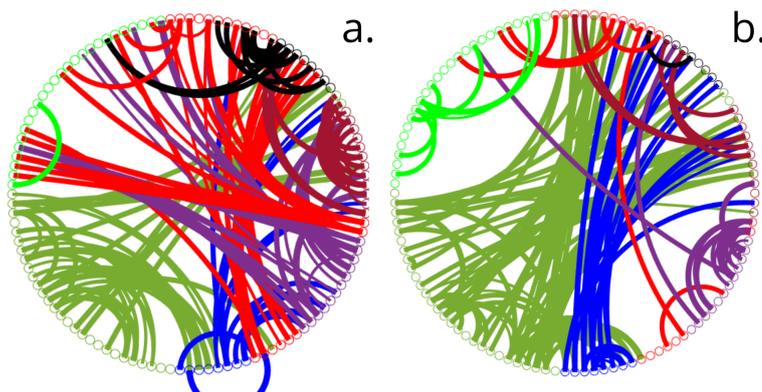


Figura 21: Redes médias de a.TEA e b.NT para corte de 20%. As ligações abaixo de 0.05 foram descartadas. As cores são ordenadas conforme a imagem 20.

Na figura 21, há duas redes de a. TEA e b. NT com corte de 20%. Cada uma das redes foi construída a partir das Matrizes subtração expostas na figura 20. A Matriz subtração proporcional foi dividida em duas, uma parte positiva (NT) e uma negativa (TEA), que teve seu sinal invertido. Em seguida, todas as ligações com valor  $\leq 0.05$  tiveram seus valores zerados e as matrizes resultantes foram representadas por uma rede circular com peso.

Sucintamente, podemos afirmar que as redes expostas demonstram quais áreas do cérebro são mais conectadas em um cérebro TEA(subfigura a.) e NT (subfigura b.) da figura 21 em estado de repouso, podendo assim comparar com as propostas de hipo e hiperconectividade do cérebro no Espectro Autista expostas anteriormente. Uma limitação do trabalho está relacionada ao fMRI de repouso (rs-fMRI), que faz uma análise do cérebro dos indivíduos sem que estejam realizando alguma tarefa específica. No entanto, sabe-se que o cérebro TEA processa informações de maneira diferente.

A análise das redes médias envolve observar as regiões do cérebro que apresentem hiperconectividade ou hipoconectividade e onde se ligam mais ou menos frequentemente. Para que possamos evitar a comparação visualmente de cada uma das redes com diferentes cortes, a Matriz diferença pode ser uma valiosa ferramenta, já que, por definição, ela nos permite verificar a proporção em que uma ligação ocorre mais em um dos subgrupos.

Na figura 20, observamos que certas regiões permanecem consistentemente em todos os cortes com hiperconectividade para um dos subgrupos. Cada uma

das regiões foi identificada e destacada em qual dos subgrupos possui maior conectividade.

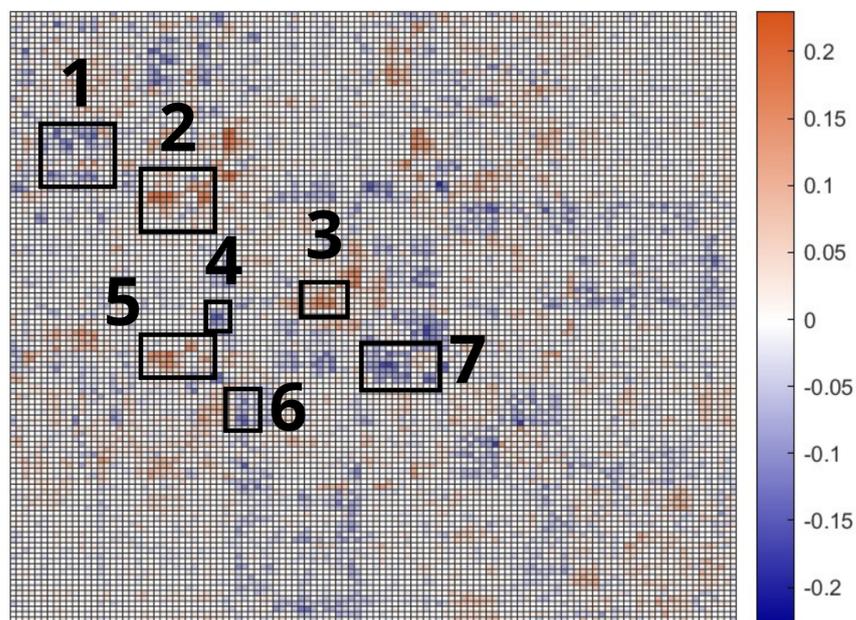


Figura 22: Matriz Diferença com corte de 20%. Positivo (vermelho) corresponde a NT e negativo (azul) corresponde a TEA. 7 subregiões foram destacadas onde há a predominância de ligações em um dos subgrupos.

Foram destacadas 7 subregiões na figura 22 mais claras na matriz diferença com corte de 20%, essas regiões se mantiveram constantes em todos os cortes e possuem diferença maior do que 5%, que foi o maior desvio calculado com esses dados. Devido à sua construção baseada em Matrizes de adjacências não direcionadas, a matriz da figura 22 é simétrica e a diagonal principal é nula. Sendo assim, precisamos destacar as regiões em apenas uma das metades da matriz.

Região	Subgrupo	ROI
1	TEA	(23-31)—(8-14)
2	NT	(34-38)—(23-27)
3	NT	(53-58)—(49-52)
4	TEA	(57-61)—(33-36)
5	NT	(65-67)—(23-28)
6	TEA	(73-76)—(37-39)
7	TEA	(62-70)—(57-64)

Tabela 3: Tabela dos ROIs envolvidos em cada uma das regiões destacadas na matriz diferença. Os números entre parênteses indicam quais ROIs estão envolvidos em cada uma das regiões destacadas.

Na tabela acima, ressaltamos cada uma das 7 regiões, o subgrupo dominante e quais ROIs estão envolvidos. Foi ressaltada a figura com 20% de corte, pois ela demonstra bem as características que desejamos analisar.

ROI	AAL116	ROI	AAL116
8	Giro frontal médio direito	51-52	Giro occipital médio
9-10	Giro frontal médio orbital	53-54	Giro occipital inferior
11-12	Giro frontal inferior, opercular	55-56	Giro fusiforme
13-14	Giro frontal inferior, triangular	57-58	Giro pós-central
23-24	Giro frontal superior, médio	59-60	Lobo parietal superior
25-26	Giro frontal superior, médio orbital	61-62	Lobo parietal inferior
27-28	Giro reto	63-64	Giro supramarginal
29-30	Ínsula	65-66	Giro angular
33-34	Cíngulo médio direito	67-68	Pré-cúneo
35-36	Cíngulo posterior	69-70	Lobo paracentral
37-38	Hipocampo	73-74	Putâmen
39	Giro para-hipocampal esquerdo	75-76	Globo pálido
49-50	Giro occipital superior		

Tabela 4: Tabela dos números e rótulos dos ROIs presentes nas subregiões destacadas.

Dentre as subregiões destacadas, 1,4,6 e 7 possuem maior conectividade em

indivíduos TEA, enquanto as regiões 2, 3 e 5 possuem maior conectividade em indivíduos NT. A figura 21 expõe os mesmos dados de maneira diferente e também contribui para a melhor observação.

AAL116	Região anatômica	Subdivisão	Função Principal
8	Giro frontal médio direito	Lobo Frontal	Processamento de informações sociais e emocionais
9-10	Giro frontal médio orbital	Lobo Frontal	Tomada de decisão e regulação emocional
11-12	Giro frontal inferior opercular	Lobo Frontal	Produção da fala e linguagem
13-14	Giro frontal inferior triangular	Lobo Frontal	Planejamento e controle motor
23-24	Giro frontal superior médio	Lobo Frontal	Controle executivo e atenção
25-26	Giro frontal superior médio orbital	Lobo Frontal	Processamento emocional e recompensa
27-28	Giro reto	Lobo Frontal	Processamento de emoções e comportamento social
29-30	Ínsula	Lobo Insular	Processamento de emoções e percepção interoceptiva
31	Cíngulo esquerdo anterior	Lobo Limbico	Regulação emocional, processamento de dor e tomada de decisão
33-34	Cíngulo médio	Lobo Limbico	Regulação emocional e motivação
35-36	Cíngulo posterior	Lobo Limbico	Processamento de emoções e memória
37-38	Hipocampo	Lobo Limbico	Formação e recuperação de memórias
39	Giro para-hipocampal esquerdo	Lobo Limbico	Memória e emoção
49-50	Giro occipital superior	Lobo Occipital	Processamento visual e percepção de cores
51-52	Giro occipital médio	Lobo Occipital	Processamento visual e percepção de movimento
53-54	Giro occipital inferior	Lobo Occipital	Processamento de formas e reconhecimento visual
55-56	Giro fusiforme	Lobo Temporal	Reconhecimento de faces e objetos
57-58	Giro pós-central	Lobo Parietal	Sensação tátil e percepção corporal
59-60	Lobo parietal superior	Lobo Parietal	Integração sensorial e percepção espacial
61-62	Lobo parietal inferior	Lobo Parietal	Processamento de linguagem e habilidades visuo-espaciais
63-64	Giro supramarginal	Lobo Parietal	Integração de informações sensoriais e linguagem
65-66	Giro angular	Lobo Parietal	Processamento de linguagem e matemática
67-68	Pré-cúneo	Lobo Parietal	Processamento de atenção e memória espacial
69-70	Lobo paracentral	Lobo Parietal	Controle motor e percepção sensorial
73-74	Putâmen	Gânglios Basais	Controle motor e funções relacionadas à recompensa
75-76	Globo pálido	Gânglios Basais	Controle motor e coordenação de movimentos

Tabela 5: Tabela completa com a numeração, região anatômica, subdivisão do córtex e função de cada um dos ROIs identificados nas 7 subregiões.

Destacamos em laranja na tabela 5 as regiões com hiperconectividade em cérebros TEA e em azul as regiões com hipoconectividade, já em branco as regiões que demonstraram ambos. Perceba que um mesmo nó pode apresentar tanto hiperconectividade assim como hipoconectividade, ou seja, não devemos tomar a média de conectividade de cada um dos nós, mas sim observar localmente à quem se conectam em maior frequência.

O Lobo Occipital é uma subdivisão do córtex que demonstrou primariamente hipoconectividade em cérebros TEA. Foi demonstrado que há diminuição da conectividade estrutural em crianças TEA, sugerindo que há correlação entre

estímulos visuais na integração entre a comunicação verbal e não verbal dos indivíduos (JUNG *et al.*, 2019).

Outra observação importante é que a hiperconectividade do Lobo Parietal consigo mesmo em indivíduos TEA, no entanto, há uma diminuição das conexões entre o Lobo Parietal e o Lobo Frontal, mais especificamente na Região destacada 5 da figura 22. O Lobo Parietal é responsável por processar linguagem, percepção sensorial e orientação espacial (ONG; FAN, 2023) e sabemos que linguagem e percepção sensorial são atípicas em indivíduos TEA, apesar da falta de estudos que explorem o desenvolvimento do Lobo Parietal em indivíduos TEA.

Na região destacada número 2, observamos hipoconectividade entre o Lobo Frontal e o Lobo límbico em indivíduos TEA, mas uma hiperconectividade entre o Lobo Frontal consigo mesmo. Os ROIs 23-28 apresentam menor conectividade com cíngulo e hipocampo, mas maior conectividade com o Giro frontal em TEA. Um estudo de 2005 de Eric Courchesne e Karen Pierce demonstrou que o Lobo Frontal "conversa" apenas consigo mesmo, ou seja, é fortemente conectado consigo mesmo, mas fracamente conectado à outras regiões do cérebro.

## 5.3 Medidas de rede

Na seção 2.2, definimos diversas medidas de rede e como calculá-las para diversas redes e quais são os requisitos necessários. Dentre as medidas, faremos: distribuição de grau, assortatividade, coeficiente de agrupamento local e global e o diâmetro das redes.

### 5.3.1 Distribuição de grau

Discutimos como a distribuição de grau demonstra características de organização das redes. Portanto, para que possamos entender melhor o comportamento das redes, devemos observar padrões das distribuições dos graus das redes.

No entanto, a distribuição de grau é específica de cada rede e devemos analisar cada uma das 1025 redes, ou seja, uma tarefa impraticável. Outro empecilho é a pequena quantidade de nós, o que dificulta que seja feito um *fitting* satisfatório individual.

Tendo em conta esses fatos, ao invés de analisarmos um histograma composto por apenas uma rede, analisamos histogramas que levam em conta os subgrupos em sua totalidade. Em suma, foi construído um histograma único por subgrupo e o *fitting* corresponde a todos os indivíduos. Esse processo foi repetido para cada um dos cortes selecionados para cada subgrupo NT e TEA.

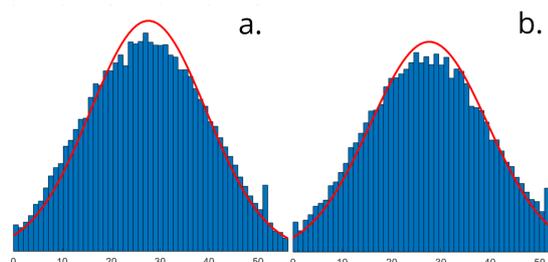


Figura 23: Azul: Distribuição de grau para a. NT e b. TEA com corte de 24%. Vermelho: *fitting* com Distribuição Normal para o intervalo de confiança de 99%

Diversas distribuições foram testadas, no entanto, a mais adequada foi a Normal, apesar de divergências em ambas as distribuições. Acima, na figura 23, utilizamos de exemplo a distribuição com corte de 24% e o *fitting* em vermelho.

Corte	Pacientes		Controle	
	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$
10%	11.5000±0.0763	7.3834±0.0539	11.5000±0.0798	7.3675±0.0564
14%	16.1034±0.0941	9.1054±0.0665	16.1034±0.0985	9.1018±0.0697
18%	20.7069± 0.1078	10.4327±0.0762	20.7069±0.1134	10.4721±0.0802
20%	23.0000± 0.1135	10.9872±0.0803	23.0000±0.1194	11.0313±0.0844
22%	25.2931± 0.1185	11.4712±0.0838	25.2931±0.1248	11.5277±0.0882
24%	27.6034± 0.1229	11.8959±0.0869	27.6034±0.1295	11.9593± 0.0916
28%	32.2069± 0.1298	12.5630±0.0918	32.2069±0.1369	12.6417±0.0968
30%	34.5000± 0.1324	12.8169±0.0936	34.5000±0.1398	12.9109± 0.0988
40%	46.0000±0.1385	13.4053±0.0979	46.0000±0.1465	13.5310± 0.1036
50%	57.5000± 0.1346	13.0278±0.0952	57.5000±0.1428	13.1936± 0.1010

Tabela 6: *fitting* de 10 cortes: 10, 14, 18, 20, 22, 24, 28, 30, 40 e 50% para 488 indivíduos TEA e 537 NT utilizando uma distribuição Normal com parâmetros  $\mu$  e  $\sigma$  com intervalo de confiança de 99%.

Na tabela 6, demonstramos o *fitting* de 10 cortes: 10, 14, 18, 20, 22, 24, 28, 30, 40 e 50% para 488 indivíduos TEA e 537 NT utilizando uma distribuição Normal com parâmetros  $\mu$  e  $\sigma$  e intervalo de confiança de 99%. Além do fim de atestar o padrão de rede de mundo pequeno, também desejamos comparar cada um dos subgrupos e observar se existem diferenças entre os parâmetros do *fitting*.

Um padrão que permeia grande parte das medidas é a consistência nos resultados. Por se tratar de uma condição altamente heterogênea observada em indivíduos em diferentes estágios do neurodesenvolvimento, ou seja, padrões globais de rede possuem pouca ou nenhuma diferença estatisticamente relevante entre os subgrupos.

Individualmente, as redes são relativamente pequenas e com densidade entre 50 e 60%, variando ainda mais dependendo do corte escolhido. Esses são fatores impeditivos para a observação individual na distribuição de grau. No entanto, dadas as limitações, é observada a presença de um padrão de função Normal. O *fitting* da tabela 6 nos permite comparar  $\mu$  e  $\sigma$  para cada um dos subgrupos. As distribuições por si só são extremamente similares para todos os níveis de corte. Ou seja, a heterogeneidade tanto dos indivíduos, como da condição cria grupos estatisticamente similares.

A uma primeira vista, podemos descartar esses resultados, já que, por si só, não aparentam trazer nenhuma nova informação. No entanto, estudos afirmam que o cérebro TEA não possui mais ou menos ligações que um cérebro NT, mas sim as ligações de longa distância são substituídas por de curta distância, criando regiões hiper ou hipoconectadas, mas em média, não observa-se diferença alguma (MOHAMMAD-REZAZADEH *et al.*, 2016). Essa afirmação condiz com os dados observados de *fitting*, que demonstram que as distribuições são extremamente similares para quaisquer níveis de corte, o que indica a inexistência de um cérebro mais ou menos conectado em algum subgrupo. No entanto, é importante destacar que a base de dados utilizada não possui uma resolução espacial alta o suficiente para que possamos afirmar com certeza maior conectividade local, mas sim em escalas superiores.

### 5.3.2 Coeficiente de agrupamento (Global)

O coeficiente de agrupamento (CA) é uma medida que pode ser feita tanto globalmente assim como localmente. O coeficiente de agrupamento global gera um valor escalar entre 0 e 1 para cada rede.

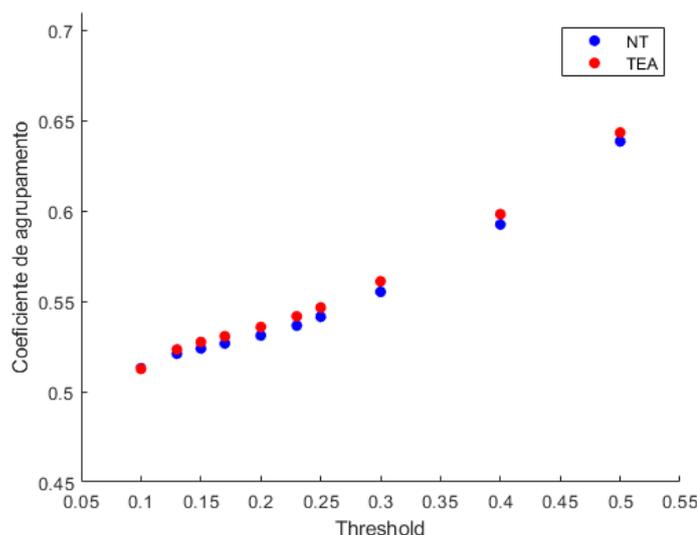


Figura 24: Pontos do coeficiente de agrupamento médio para TEA(azul) e NT(vermelho) com os cortes: 10, 13, 15, 17, 20, 23, 25, 30, 40 e 50% .

O CA foi medido individualmente para cada uma das 1025 redes e em seguida foi calculada a média para cada um dos cortes: 10, 13, 15, 17, 20, 23, 25, 30, 40 e 50%. Na figura 24 praticamente não há diferença entre o CA global para cada um dos subgrupos, o que novamente condiz com a hipótese das relações.

### 5.3.3 Coeficiente de agrupamento (Local)

Localmente, o CA nos permite discernir quão agrupado cada nó está com seus vizinhos. Ou seja, cada um dos 116 nós possui seu próprio CA e podemos compará-los entre si em diferentes subgrupos.

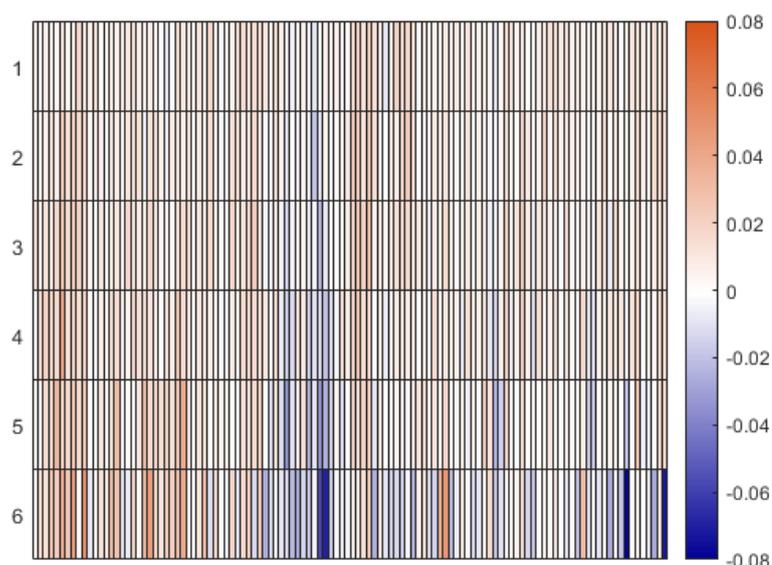


Figura 25: coeficiente de Agrupamento local dos 116 ROIs subtraídos individualmente, com TEA  $>0$  e NT  $<0$ . Os cortes são: 1. 40% 2. 30% 3. 25% 4. 20% 5. 15% 6. 10%.

O coeficiente de agrupamento local foi calculado individualmente para cada nó das 1025 redes para os cortes: 40, 30, 25, 20, 15, 10% e tomada a média para cada um dos 116 ROIs. Assim como fizemos anteriormente, subtraímos o valor das médias de cada nó de TEA por NT, ou seja, valores positivos indicam um CA maior para TEA e valores negativos indicam aumento em indivíduos NT. Os dados das 116 médias foram organizados em ordem de corte decrescente de 40% a 10% ordenados horizontalmente de 1 a 6 em um mapa de calor variando de -0.08 a 0.08.

Em suma, devemos procurar quais ROIs possuem maior coeficiente de agrupamento local em cada subgrupo e destacar as regiões do cérebro participantes, comparando-as com os estudos feitos no capítulo 1. Na figura 25, observamos que a maior parte dos ROIs possui maior CA local em indivíduos TEA, no entanto, os valores médios variaram entre 0.4 e 1 dentro todos os 6 cortes, ou seja, a diferença de  $\pm 0.08$  é baixa se considerada relativa às medidas. Dentre os ROIs, podemos destacar 53 e 54 (Occipital inferior esquerdo e direito), 109 (Vermis 1-2) e 116 (Vermis 10) com maior CA local em indivíduos NT. Para os indivíduos TEA, não há ROIs de grande destaque, mas as regiões do Lobo Frontal e pouco no Lobo Parietal possuem predominância do subgrupo. Novamente, do mapa

de calor temos dados consistentes com os retirados da matriz diferença, sendo dominância do grupo TEA no Lobo Frontal e alguma no Lobo Parietal, enquanto a parte Occipital do cérebro possui maior agrupamento em indivíduos NT. Outra observação importante é uma leve superioridade NT em alguns ROIs presentes no Cerebelo, o que, apesar da relevância apenas nos cortes mais baixos, condiz com estudos que mostraram grande diminuição no Vermis cerebelar comparado aos dados do controle (LEVITT *et al.*, 1999).

### 5.3.4 Diâmetro

O diâmetro de uma rede é definido como o comprimento da maior distância entre dois nós, sendo necessária a utilização de redes sem peso.

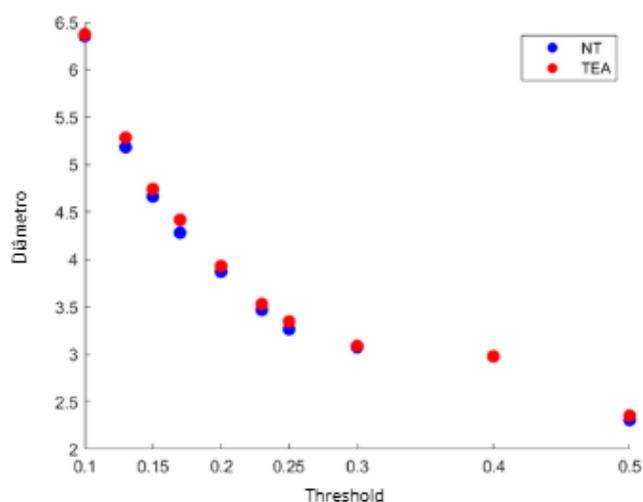


Figura 26: Pontos da média do diâmetro para TEA(azul) e NT(vermelho) com os cortes: 10, 13, 15, 17, 20, 23, 25, 30, 40 e 50%.

Cada rede teve seu diâmetro calculado para os cortes de: 10, 13, 15, 17, 20, 23, 25, 30, 40 e 50% e em seguida foi obtida a média para cada corte de ambos os subgrupos, conforme observamos na figura 26.

O diâmetro pode ser uma medida interessante pois redes mais conectadas demonstram menor diâmetro. Não obstante, ambos subgrupos demonstraram um padrão bem claro de decréscimo do diâmetro, com exceção do ponto com corte de 40%, que fugiu do padrão esperado em ambos os subgrupos e houve uma pequena variação no corte de 17%, mas que não foi consistente e relativamente pequena se considerado o desvio padrão da média.

### 5.3.5 Assortatividade

A assortatividade é uma grandeza que busca quantificar a preferência das ligações na rede. Ou seja, se nós de alto grau buscam se ligar entre si ou com nós de grau baixo.

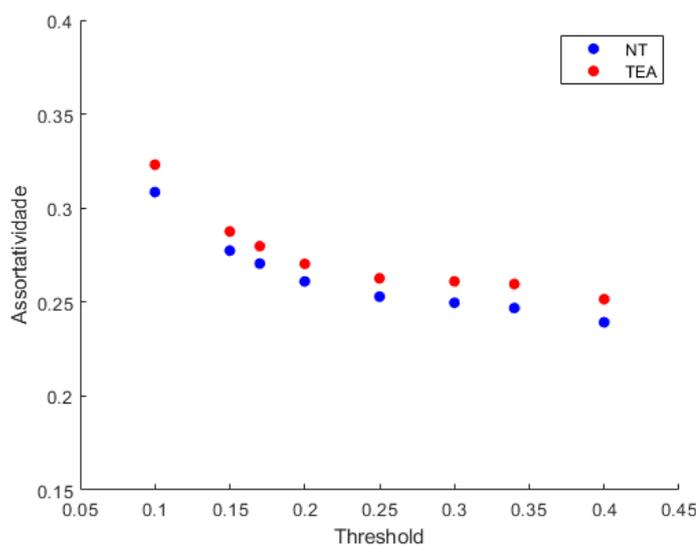


Figura 27: Pontos da Assortatividade média para TEA(azul) e NT(vermelho) com os cortes: 10, 13, 15, 17, 20, 23, 25, 30 e 40%

As medidas foram calculadas para os cortes de: 10, 15, 17, 20, 23, 25, 30, 34 e 40% para cada indivíduo e as médias estão expostas na figura acima. Conforme observamos na figura 27.

Todas as redes observadas demonstraram um padrão razoavelmente assortativo, que diminui conforme aumentamos o corte. Essa diminuição se deve muito provavelmente ao aumento de ruído aleatório que é adicionado com o aumento dos cortes, que por sua vez aumenta a aleatoriedade das redes, comprometendo o padrão assortativo. Nos dados observados, há um claro aumento da assortatividade em redes TEA consistentemente em todos os cortes, no entanto, é difícil afirmarmos algo contundente, já que a diferença relativa é pequena e some caso considerarmos o desvio padrão.

Dadas as limitações acima citadas, esse pequeno aumento na assortatividade pode indicar um distúrbio na conectividade de indivíduos TEA, já que ligações de longas distâncias podem contribuir para uma diminuição na assortatividade. Um olhar mais rigoroso é necessário com esses dados para que seja retirado algo

mais contundente, talvez exigindo uma melhor resolução espacial e a análise de redes com mais ROIs.

## 5.4 Schaefer 100

As mesmas imagens de fMRI passaram por diversos pré-processamentos para gerar outras séries temporais em outros tipos de parcelamento. Na sessão ??, explicamos como o parcelamento de Schaefer proporciona um subdivisão funcional do cérebro como um todo, dividindo-o em 7 subredes relacionadas entre si por função e não por anatomia como AAL116.

### 5.4.1 Redes cerebrais reais

Como as redes por parcelamento de Schaefer dividem o cérebro em funções, decidimos observar não somente a parte positiva nas redes, mas também as negativas, que poderiam trazer informações importantes sobre áreas do cérebro correlacionadas dessincronizadas.

Todas as redes foram divididas em positivas e negativas para diversos cortes e foram realizados os mesmos processos da seção 4.2.

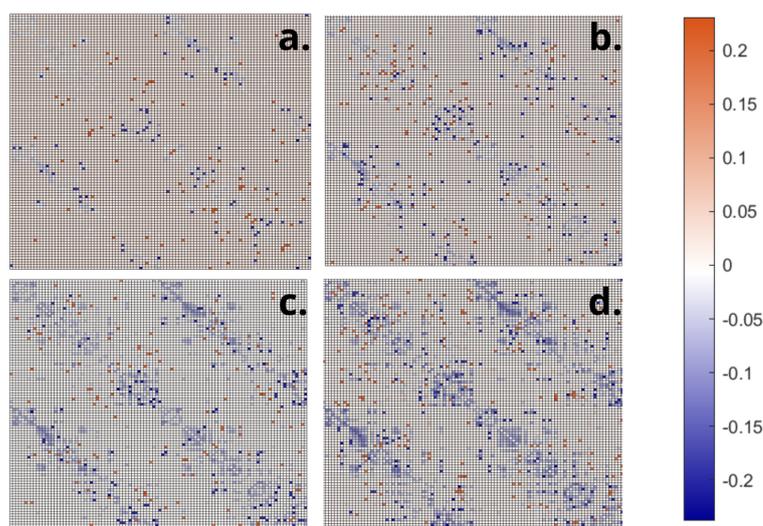


Figura 28: Matriz diferença calculada para para a porção positiva das redes Schaefer 100 com corte de a. 10%, b. 15%, c. 20% e 30%.

Foi calculada a média para cada subgrupo com parcelamento Schaefer das

matrizes e feita a subtração para os cortes: 10, 15, 20 e 30%. A parte positiva indica maior conectividade em TEA e negativa em NT, conforme observada na figura 28.

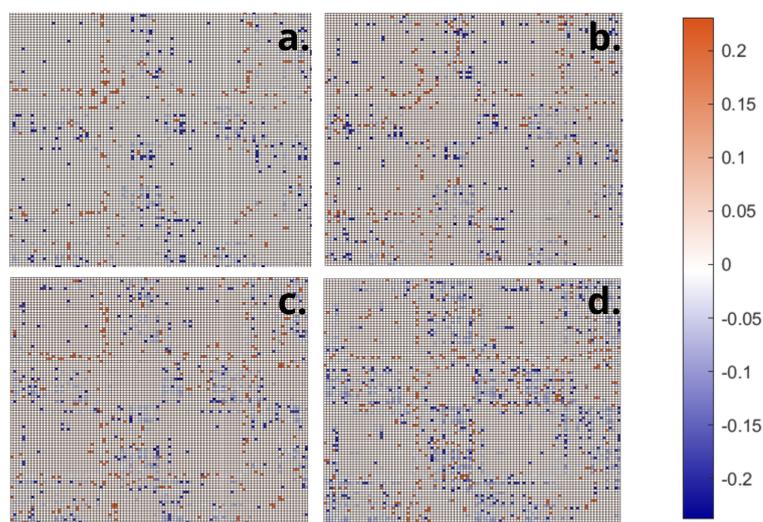


Figura 29: Matriz diferença calculada para para a porção negativa das redes Schaefer 100 com corte de a. 10%, b. 15%, c. 20% e 30%.

O mesmo processo foi repetido, mas agora para a porção negativa das matrizes. Observado na figura 29.

### 5.4.2 Subredes

O parcelamento Schaefer 100 pode ser dividido em 7 subredes bem definidas por funções. Isso nos permite calcular grandezas de rede em cada uma das subredes e observar diferenças, tanto na porção positiva assim como na negativa.

Cada uma das redes foi dividida em 7 subredes e efetuado o cálculo individualmente da Assortatividade e coeficiente de Agrupamento global, tanto para a porção positiva assim como a negativa. Os cortes selecionados foram: 10, 15, 20, 30 e 40%.

A tabela completa dos dados está disponível nos Anexos.

## 5.5 Aprendizado de máquina

O artigo original por Jiaying Xu et al (2022) aplica diversos algoritmos de machine learning com o fim de validar o pré-processamento realizado. Buscando replicar esse procedimento, foi utilizado o software NBS-predict 1.0.0, que fornece uma metodologia simplificada na aplicação de algoritmos de predição para subgrupos de redes cerebrais. Além do modelo de predição, o software também gera uma subrede que melhor captura características de diferenciação entre os subgrupos. Portanto, também avaliamos essa subrede e comparamos com resultados anteriores. O modelo que proporcionou melhores resultados foi o de Análise do Discriminante Linear.

		Predição	
		Sim	Não
Real	Sim	57.2%	42.8%
	Não	32.2%	67.8%

Tabela 7: Matriz confusão do resultado do Modelo de Machine Learning.

A matriz confusão exprime quão preciso é o modelo no que diz respeito à predição de positivos e negativos. As porcentagens na tabela 7 indicam as porcentagens de acerto conforme observamos na tabela 8.

		Predição	
		Sim	Não
Real	Sim	Verdadeiro Positivo (VP)	Falso Negativo (FN)
	Não	Falso Positivo (FP)	Verdadeiro Negativo (VN)

Tabela 8: Explicação de uma matriz confusão.

E definimos a acurácia como:

$$Acuracia = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (5.2)$$

A acurácia calculada é de 62.72%. Em seguida, analisamos a subrede gerada pelo software com  $\text{threshold} = 1$ :

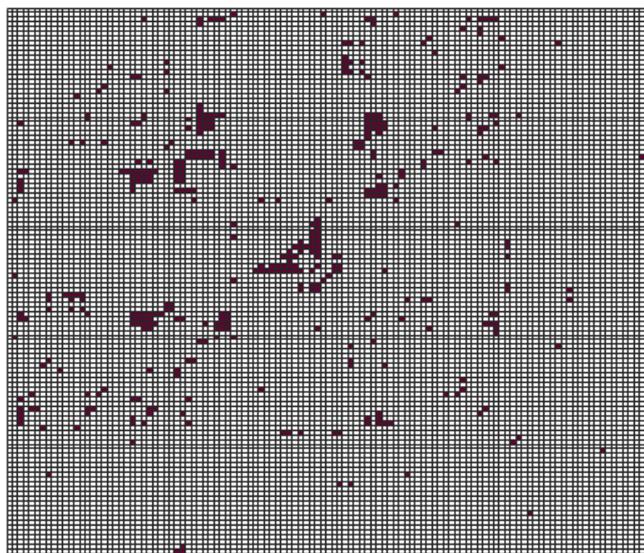


Figura 30: Matriz adjacência binária da subrede gerada pelo software NBS-predict.

Que é a matriz adjacência da subrede de maior importância para o algoritmo do software, com as conexões presentes em preto na figura 30. Podemos também observar a subrede utilizando a representação circular na figura 31.

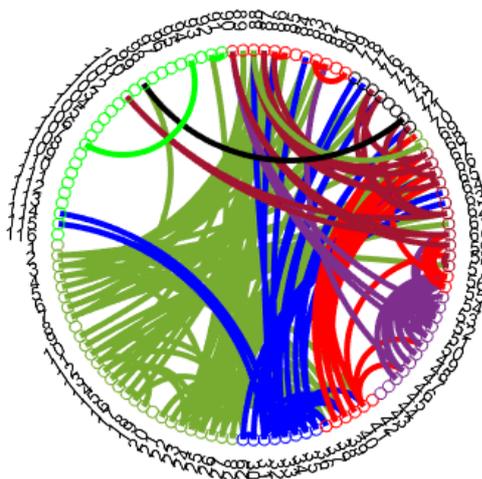


Figura 31: Representação circular da subrede da figura 29

Por fim, a representação tridimensional de 3 ângulos diferentes seguindo as posições designadas pelo AAL116 32.

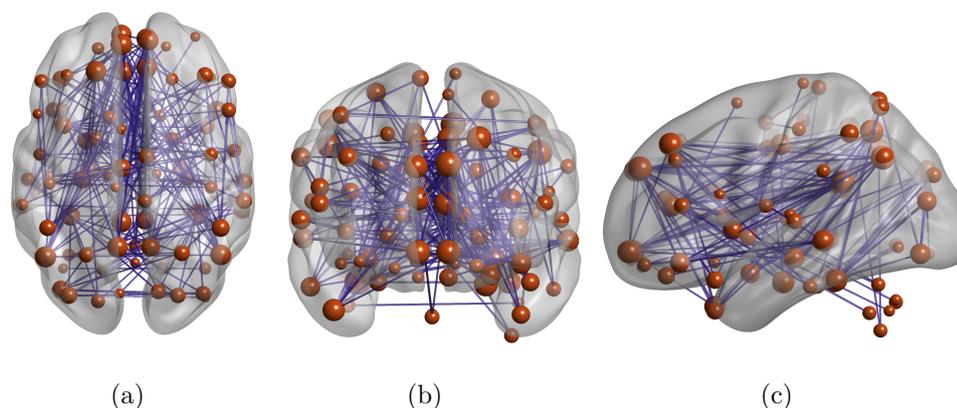


Figura 32: Visualização tridimensional da subrede da perspectiva: (a) axial (b) coronal (c) sagital.

Com auxílio da ferramenta NBS-predict, foi possível aplicar o modelo de discriminante linear para a análise e diferenciação das 1025 redes. O modelo tenta encontrar uma combinação de características que diferenciem os dois subgrupos por meio de aprendizagem supervisionada (SERIN *et al.*, 2021).

O melhor resultado de predição gerou uma acurácia de 62.72% com os dados 1025 matrizes AAL116 sem corte, sendo 537 NT e 488 TEA. O resultado do modelo é considerado fraco e no próprio artigo original de Jiaying Xu (2022) foram obtidos resultados melhores, superiores a 70%, mas que ainda são bem abaixo do necessário para a confecção de um neurodiagnóstico bem-sucedido. Novamente, há duas problemáticas importantes para explicar a predição limitada dos modelos de ML: a base de dados utilizada e a natureza do espectro autista. A base de dados que utilizamos não leva em conta especificidades dos indivíduos, como QI, idade, mão dominante, etc. Isso leva a indivíduos amplamente diferentes e dificulta análises mais precisas. A outra problemática se trata da forte heterogeneidade dos indivíduos TEA, que abrange diversos níveis e dificulta a observação de biomarcadores precisos.

Apesar das limitações do modelo, podemos retirar informações da subrede que o modelo considera como mais importantes para as predições. A primeira observação clara é que a fossa posterior e as estruturas centrais são pouco ou nada importantes no modelo de predição. Assim como nas redes, as regiões do Lobo Frontal e Ínsula/Giro do Cíngulo possuem grande relevância; em menor importância, temos Lobo Occipital e Lobo Temporal.

## CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Neste presente trabalho, foi investigado o funcionamento e possíveis biomarcadores do Transtorno do espectro autista sob a luz da Ciência das Redes Complexas. Ao invés da realização de um trabalho com um grupo menor e com características específicas, foi buscada uma base de dados maior e muito mais heterogênea com 1025 indivíduos, sendo 537 NT e 488 TEA retirada do banco de dados ABIDE (XU *et al.*, 2024).

Essa grande quantidade de indivíduos possibilita que sejam observados atributos presentes em muito mais indivíduos, além de possibilitar medidas mais significativas estatisticamente. No entanto, aumenta-se a dificuldade das análises, já que, por si só, a condição é fortemente heterogênea entre indivíduos, e há um reforço desse aspecto devido à diversidade no banco de dados. Além disso, há uma limitação intrínseca em dados de fMRI de repouso, visto que o cérebro estará se ativando de uma maneira específica associada ao repouso (HULL *et al.*, 2016).

A partir de imagens de fMRI em estado de repouso, o cérebro foi dividido em 116 Regiões de Interesse (ROIs) com 200 intervalos de tempo, que foram transformados em uma rede por meio da correlação de Pearson. Cada uma das 1025 redes possui 116 nós e foi parcelada segundo o atlas Automated Anatomical Labelling 116 (AAL116). Essas redes foram tratadas individualmente por um processo de corte para diminuir o ruído ao máximo e estudadas segundo ferramentas providas pela Ciência das Redes Complexas. Iniciou-se com a representação gráfica, em seguida foram feitas as medidas das redes e, por fim, a análise de Machine Learning.

Como não é exequível analisar individualmente as redes, foi feita a análise de redes médias em que cada uma das ligações representa a porcentagem de redes em que a ligação está presente no subgrupo observado. Essa rede média foi então subtraída para que pudéssemos melhor comparar as diferenças entre os subgrupos e contrapor com o que a literatura diz a respeito. Na matriz diferença, destacamos 7 regiões com maior conectividade em NT ou TEA, chegando a 23% a mais em um

dos grupos. Dentre as áreas destacadas, foi observada hipoconectividade no Lobo Occipital em indivíduos TEA, verificada anteriormente na literatura por Jung et al. (2019). Notamos também que o Lobo Frontal e Parietal tendem a "conversar consigo mesmo", mas pouco entre si, que também foi uma validação de estudos anteriores que propõem a existência de hiperconectividade em curtas distâncias e o oposto em ligações de longas distâncias no cérebro TEA (COURCHESNE; PIERCE, 2005).

A primeira medida de rede calculada foi a distribuição de grau, que dá informação sobre a organização da rede; no entanto, as redes são muito pequenas para que possamos identificar qual distribuição melhor se enquadra. Portanto, todos os graus de todas as redes de cada um dos subgrupos foram unidos em uma única distribuição que pode ser realizado o *fitting* com uma distribuição Normal. O processo foi realizado para diversos cortes e não foi observada nenhuma alteração dos parâmetros de *fitting* para os subgrupos, o que pode ser um indício da hipótese de um cérebro reconectado, com hiperconectividade e hipoconectividade local (HULL *et al.*, 2016).

O Coeficiente de Agrupamento foi calculado tanto globalmente quanto localmente. O Coeficiente de agrupamento global foi calculado para diversos níveis de corte, o que, novamente, aponta para a hipótese das reconexões. No entanto, quando calculado o CA local, destacamos alguns nós novamente do Lobo Occipital e agora também do Vermis com dominância de NT, enquanto para os TEA, as regiões do Lobo Frontal e Lobo Parietal aparecem com maiores níveis no subgrupo TEA, novamente indicando hiperconectividade local em indivíduos do espectro autista.

Ambos diâmetro e assortatividade demonstraram pouca variação entre os indivíduos, no entanto, há um pequeno aumento da assortatividade consistentemente em todos os cortes em indivíduos TEA se comparados aos NT, o que pode indicar a presença de distúrbios nas conexões.

Para o Machine Learning, foi utilizado o software NBS-predict (SERIN *et al.*, 2021) e aplicado o modelo de Discriminante Linear, obtendo uma acurácia de 62,72%. Apesar do modelo limitado, a subrede de maior importância para a predição exclui quase que totalmente a fossa posterior e estruturas centrais, dando maior relevância para Lobo Frontal e Íngula/Giro do Cíngulo.

O cérebro humano ainda é pouco compreendido em sua totalidade, assim como os diversos distúrbios que o afligem. A neurociência busca utilizar todas as ferramentas disponíveis no estudo micro e macro do sistema nervoso e a Ciência das Redes Complexas pode ser uma importante aliada para o futuro do entendimento do nosso cérebro. Mesmo com as adversidades citadas e se tratando de uma Ciência de fronteira, foram demonstrados resultados condizentes com os estudos da atualidade que dizem respeito ao neurodesenvolvimento do cérebro no espectro autista.

Pode-se dizer que ainda há muito a ser explorado no estudo do Transtorno do Espectro autista por meio das redes complexas. Em trabalhos futuros, podemos fazer ao nosso próprio pré-processamento, o que permitiria construir redes com resoluções melhores, permitindo análises mais complexas. Além disso, podemos também explorar mais profundamente o Machine Learning e buscar modelos de predição mais precisos que possam auxiliar no diagnóstico por biomarcadores.

## REFERÊNCIAS

AMARAL, D. G. The amygdala, social behavior, and danger detection. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, Wiley, v. 1000, n. 1, p. 337–347, dez. 2003.

American Psychiatric Association. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. 5<sup>a</sup> ed.. ed. Washington, DC: Autor, 2013.

BAILEY, A. *et al.* Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a british twin study. **Psychol. Med.**, Cambridge University Press (CUP), v. 25, n. 1, p. 63–77, jan. 1995.

BARABASI, A.-L. **Network Science**. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2016.

BARABÁSI, A.-L.; PÓSFAL, M. **Network science**. Cambridge: Cambridge University Press, 2016. ISBN 9781107076266 1107076269.

BASSON, M. A.; WINGATE, R. J. Congenital hypoplasia of the cerebellum: developmental causes and behavioral consequences. **Front. Neuroanat.**, Frontiers Media SA, v. 7, p. 29, set. 2013.

BAUMAN, M. L.; KEMPER, T. L. **The neurobiology of autism**. [S.l.]: JHU Press, 2005.

BECKER, E. B. E.; STOODLEY, C. J. Autism spectrum disorder and the cerebellum. **Int. Rev. Neurobiol.**, v. 113, p. 1–34, 2013.

BOSA, C. A. Autismo: intervenções psicoeducacionais. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, FapUNIFESP (SciELO), v. 28, n. suppl 1, p. s47–s53, maio 2006.

BUXTON, R. B. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Rep. Prog. Phys.**, IOP Publishing, v. 76, n. 9, p. 096601, set. 2013.

CAEYENBERGHS, K. *et al.* Altered structural networks and executive deficits in traumatic brain injury patients. **Brain Struct. Funct.**, Springer Science and Business Media LLC, v. 219, n. 1, p. 193–209, jan. 2014.

CHEN, I.; LUI, F. Neuroanatomy, neuron action potential. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

CONTROL, C. for D.; PREVENTION. **Key Findings from the ADDM Network**. 2020.

CONTROL, C. for D.; PREVENTION. **Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020**. 2023. 1-14 p. Surveillance Summaries.

COURCHESNE, E.; CAMPBELL, K.; SOLSO, S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. **Brain Res.**, Elsevier BV, v. 1380, p. 138–145, mar. 2011.

COURCHESNE, E. *et al.* Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. **JAMA**, American Medical Association (AMA), v. 306, n. 18, p. 2001, nov. 2011.

COURCHESNE, E.; PIERCE, K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. **Curr. Opin. Neurobiol.**, Elsevier BV, v. 15, n. 2, p. 225–230, abr. 2005.

COURCHESNE, E. *et al.* Mapping early brain development in autism. **Neuron**, Elsevier BV, v. 56, n. 2, p. 399–413, out. 2007.

COURCHESNE, E. *et al.* The ASD living biology: from cell proliferation to clinical phenotype. **Mol. Psychiatry**, Springer Science and Business Media LLC, v. 24, n. 1, p. 88–107, jan. 2019.

COURCHESNE, E. *et al.* Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. **N. Engl. J. Med.**, Massachusetts Medical Society, v. 318, n. 21, p. 1349–1354, maio 1988.

DAVIS, M.; WHALEN, P. J. The amygdala: vigilance and emotion. **Mol. Psychiatry**, Springer Science and Business Media LLC, v. 6, n. 1, p. 13–34, jan. 2001.

D'MELLO, A. M.; STOODLEY, C. J. Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. **Front. Neurosci.**, Frontiers Media SA, v. 9, p. 408, nov. 2015.

DONOVAN, A. P. A.; BASSON, M. A. The neuroanatomy of autism - a developmental perspective. **J. Anat.**, Wiley, v. 230, n. 1, p. 4–15, jan. 2017.

FATEMI, S. H. *et al.* Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. **Cerebellum**, Springer Science and Business Media LLC, v. 11, n. 3, p. 777–807, set. 2012.

FERNÁNDEZ, M.; SIERRA-ARREGUI, T.; PEÑAGARIKANO, O. The cerebellum and autism: More than motor control. In: **Behavioral Neuroscience [Working Title]**. [S.l.]: IntechOpen, 2019.

FORNITO, A.; ZALESKY, A.; BULLMORE, E. **Fundamentals of brain network analysis**. San Diego, CA: Academic Press, 2016.

GARDENER, H.; SPIEGELMAN, D.; BUKA, S. L. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. **Br. J. Psychiatry**, v. 195, n. 1, p. 7–14, jul. 2009.

GLOVER, G. H. Overview of functional magnetic resonance imaging. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 22, n. 2, p. 133–139, 2011. ISSN 1042-3680. Functional Imaging.

GODLEE JANE SMITH, H. M. F. Wakefield's article linking mmr vaccine and autism was fraudulent. **BMJ**, v. 342, n. 7452, 2011.

HAZLETT, H. C. *et al.* Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. **Nature**, v. 542, n. 7641, p. 348–351, fev. 2017.

HONG, W.; KIM, D.-W.; ANDERSON, D. J. Antagonistic control of social versus repetitive self-grooming behaviors by separable amygdala neuronal subsets. **Cell**, Elsevier BV, v. 158, n. 6, p. 1348–1361, set. 2014.

HULL, J. V. *et al.* Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: A review. **Front. Psychiatry**, Frontiers Media SA, v. 7, p. 205, 2016.

INSIGHTS into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. **Neuron**, Elsevier BV, v. 87, n. 6, p. 1215–1233, 2015.

JENSEN, A. R. *et al.* Modern biomarkers for autism spectrum disorder: Future directions. **Mol. Diagn. Ther.**, Springer Science and Business Media LLC, v. 26, n. 5, p. 483–495, set. 2022.

JOHNSON, C. P.; MYERS, S. M.; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. **Pediatrics**, American Academy of Pediatrics (AAP), v. 120, n. 5, p. 1183–1215, nov. 2007.

JUNG, M. *et al.* Decreased structural connectivity and resting-state brain activity in the lateral occipital cortex is associated with social communication deficits in boys with autism spectrum disorder. **NeuroImage**, v. 190, p. 205–212, 2019. ISSN 1053-8119. Mapping diseased brains.

LEVITT, J. G. *et al.* Cerebellar vermis lobules VIII-X in autism. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, Elsevier BV, v. 23, n. 4, p. 625–633, maio 1999.

LEVY, S. E.; HYMAN, S. L. Novel treatments for autistic spectrum disorders. **Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.**, Wiley, v. 11, n. 2, p. 131–142, 2005.

LEVY, S. E.; MANDELL, D. S.; SCHULTZ, R. T. Autism. **Lancet**, v. 374, n. 9701, p. 1627–1638, nov. 2009.

LOOMES LAURA HULL, W. P. L. M. R. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry**, v. 56, n. 6, p. 466–474, 2017. ISSN 0890-8567.

LYALL, K.; SCHMIDT, R. J.; HERTZ-PICCIOTTO, I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. **Int. J. Epidemiol.**, Oxford University Press (OUP), v. 43, n. 2, p. 443–464, abr. 2014.

MOHAMMAD-REZAZADEH, I. *et al.* Brain connectivity in autism spectrum disorder. **Curr. Opin. Neurol.**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 29, n. 2, p. 137–147, abr. 2016.

MONTENEGRO, E. M. da S. *et al.* Meta-analyses support previous and novel autism candidate genes: Outcomes of an unexplored brazilian cohort. **Autism Res.**, Wiley, v. 13, n. 2, p. 199–206, fev. 2020.

MÜLLER, R.-A. *et al.* Underconnected, but how? a survey of functional connectivity MRI studies in autism spectrum disorders. **Cereb. Cortex**, Oxford University Press (OUP), v. 21, n. 10, p. 2233–2243, out. 2011.

NEWMAN, M. **Networks: An introduction**. London, England: Oxford University Press, 2010.

OHTA, H. *et al.* Increased surface area, but not cortical thickness, in a subset of young boys with autism spectrum disorder. **Autism Res.**, Wiley, v. 9, n. 2, p. 232–248, fev. 2016.

ONG, L. T.; FAN, S. W. D. Morphological and functional changes of cerebral cortex in autism spectrum disorder. **Innov Clin Neurosci**, United States, v. 20, n. 10-12, p. 40–47, dez. 2023.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Classificação Internacional de Doenças - 11<sup>a</sup> revisão**. 11<sup>a</sup> ed.. ed. Genebra: Autor, 2019.

OSWALD, D. P.; SONENKLAR, N. A. Medication use among children with autism spectrum disorders. **J. Child Adolesc. Psychopharmacol.**, Mary Ann Liebert Inc, v. 17, n. 3, p. 348–355, jun. 2007.

OVERWALLE, F. V. *et al.* Social cognition and the cerebellum: a meta-analysis of over 350 fMRI studies. **Neuroimage**, Elsevier BV, v. 86, p. 554–572, fev. 2014.

RUDIE, J. D. *et al.* Altered functional and structural brain network organization in autism. **NeuroImage Clin.**, Elsevier BV, v. 2, p. 79–94, nov. 2012.

SCHAEFER, A. *et al.* Local-global parcellation of the human cerebral cortex from intrinsic functional connectivity MRI. **Cereb. Cortex**, Oxford University Press (OUP), v. 28, n. 9, p. 3095–3114, set. 2018.

SCHUMANN, C. M.; AMARAL, D. G. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. **J. Neurosci.**, Society for Neuroscience, v. 26, n. 29, p. 7674–7679, jul. 2006.

SCHUMANN, C. M. *et al.* Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. **Biol. Psychiatry**, Elsevier BV, v. 66, n. 10, p. 942–949, nov. 2009.

SCHUMANN, C. M. *et al.* Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. **J. Neurosci.**, Society for Neuroscience, v. 30, n. 12, p. 4419–4427, mar. 2010.

SCHUMANN, C. M. *et al.* The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. **J. Neurosci.**, Society for Neuroscience, v. 24, n. 28, p. 6392–6401, jul. 2004.

SERIN, E. *et al.* NBS-Predict: A prediction-based extension of the network-based statistic. **Neuroimage**, Elsevier BV, v. 244, n. 118625, p. 118625, dez. 2021.

SHEN, M. D.; PIVEN, J. Brain and behavior development in autism from birth through infancy. **Dialogues Clin. Neurosci.**, Informa UK Limited, v. 19, n. 4, p. 325–333, dez. 2017.

SPITZ, G. *et al.* Detecting lesions after traumatic brain injury using susceptibility weighted imaging: A comparison with fluid-attenuated inversion recovery and correlation with clinical outcome. **Journal of neurotrauma**, v. 30, 08 2013.

STEFANATOS, G. A. Regression in autistic spectrum disorders. **Neuropsychol. Rev.**, Springer Science and Business Media LLC, v. 18, n. 4, p. 305–319, dez. 2008.

STOODLEY, C. J. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. **Cerebellum**, Springer Science and Business Media LLC, v. 11, n. 2, p. 352–365, jun. 2012.

STOODLEY, C. J. Distinct regions of the cerebellum show gray matter decreases in autism, ADHD, and developmental dyslexia. **Front. Syst. Neurosci.**, Frontiers Media SA, v. 8, p. 92, maio 2014.

STRICK, M. *et al.* Finding comfort in a joke: consolatory effects of humor through cognitive distraction. **Emotion**, American Psychological Association (APA), v. 9, n. 4, p. 574–578, ago. 2009.

SUPEKAR, K. *et al.* Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits. **Cell Rep.**, Elsevier BV, v. 5, n. 3, p. 738–747, nov. 2013.

TAGER-FLUSBERG, H. The origins of social impairments in autism spectrum disorder: studies of infants at risk. **Neural Netw.**, Elsevier BV, v. 23, n. 8-9, p. 1072–1076, out. 2010.

TREFFERT, D. A. The savant syndrome and autistic disorder. **CNS Spectr.**, Cambridge University Press (CUP), v. 4, n. 12, p. 57–60, dez. 1999.

TSAI, P. T. *et al.* Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in purkinje cell *tsc1* mutant mice. **Nature**, Springer Science and Business Media LLC, v. 488, n. 7413, p. 647–651, ago. 2012.

TZOURIO-MAZOYER, N. *et al.* Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. **Neuroimage**, Elsevier BV, v. 15, n. 1, p. 273–289, jan. 2002.

VOHR, B. R. *et al.* Neurodevelopment: The impact of nutrition and inflammation during preconception and pregnancy in low-resource settings. **Pediatrics**, American Academy of Pediatrics (AAP), v. 139, n. Suppl 1, p. S38–S49, abr. 2017.

WATTS, D. J.; STROGATZ, S. H. Collective dynamics of 'small-world' networks. **Nature**, Springer Science and Business Media LLC, v. 393, n. 6684, p. 440–442, jun. 1998.

WEGIEL, J. *et al.* Stereological study of the neuronal number and volume of 38 brain subdivisions of subjects diagnosed with autism reveals significant alterations restricted to the striatum, amygdala and cerebellum. **Acta Neuropathol. Commun.**, Springer Nature, v. 2, n. 1, p. 141, set. 2014.

WHITNEY, E. R. *et al.* Cerebellar purkinje cells are reduced in a subpopulation of autistic brains: a stereological experiment using calbindin-d28k. **Cerebellum**, Springer Science and Business Media LLC, v. 7, n. 3, p. 406–416, 2008.

WOLFF, J. J. *et al.* Altered corpus callosum morphology associated with autism over the first 2 years of life. **Brain**, Oxford University Press (OUP), v. 138, n. Pt 7, p. 2046–2058, jul. 2015.

XIA, M.; WANG, J.; HE, Y. Brainnet viewer: A network visualization tool for human brain connectomics. **PLOS ONE**, Public Library of Science, v. 8, n. 7, p. 1–15, 07 2013.

XU, J. *et al.* Data-driven network neuroscience: On data collection and benchmark. **Advances in Neural Information Processing Systems**, v. 36, 2024.

ZIELINSKI, B. A. *et al.* Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. **Brain**, Oxford University Press (OUP), v. 137, n. 6, p. 1799–1812, jun. 2014.

ZWAIGENBAUM, L. Autistic spectrum disorders in preschool children. **Can. Fam. Physician**, v. 47, p. 2037–2042, out. 2001.

## APÊNDICE A

AAL 116	Sigla	Região de Interesse
1	PreCG.L	Giro pré-central Esquerdo
2	PreCG.R	Giro pré-central Direito
3	SFGdor.L	Giro frontal superior (dorsolateral) Esquerdo
4	SFGdor.R	Giro frontal superior (dorsolateral) Direito
5	ORBsup.L	Giro frontal médio (parte orbital) Esquerdo
6	ORBsup.R	Giro frontal médio (parte orbital) Direito
7	MFG.L	Giro frontal médio Esquerdo
8	MFG.R	Giro frontal médio Direito
9	ORBmid.L	Giro frontal médio (parte orbital) Esquerdo
10	ORBmid.R	Giro frontal médio (parte orbital) Direito
11	IFGoperc.L	Giro frontal inferior (parte opercular) Esquerdo
12	IFGoperc.R	Giro frontal inferior (parte opercular) Direito
13	IFGtriang.L	Giro frontal inferior (parte triangular) Esquerdo
14	IFGtriang.R	Giro frontal inferior (parte triangular) Direito
15	ORBinf.L	Giro frontal inferior (parte orbital) Esquerdo
16	ORBinf.R	Giro frontal inferior (parte orbital) Direito
17	ROL.L	Operculum rolandico Esquerdo
18	ROL.R	Operculum rolandico Direito
19	SMA.L	Área motora suplementar Esquerdo
20	SMA.R	Área motora suplementar Direito
21	OLF.L	Córtex olfatório Esquerdo
22	OLF.R	Córtex olfatório Direito
23	SFGmed.L	Giro frontal superior (medial) Esquerdo
24	SFGmed.R	Giro frontal superior (medial) Direito
25	ORBsupmed.L	Giro frontal superior (orbital medial) Esquerdo
26	ORBsupmed.R	Giro frontal superior (orbital medial) Direito
27	REC.L	Giro reto Esquerdo
28	REC.R	Giro reto Direito
29	INS.L	Ínsula Esquerdo
30	INS.R	Ínsula Direito

31	ACG.L	Giros cingulados anteriores e paracingulados Esquerdo
32	ACG.R	Giros cingulados anteriores e paracingulados Direito
33	DCG.L	Giros cingulados medianos e paracingulados Esquerdo
34	DCG.R	Giros cingulados medianos e paracingulados Direito
35	PCG.L	Giro cingulado posterior Esquerdo
36	PCG.R	Giro cingulado posterior Direito
37	HIP.L	Hipocampo Esquerdo
38	HIP.R	Hipocampo Direito
39	PHG.L	Giro parahipocampal Esquerdo
40	PHG.R	Giro parahipocampal Direito
41	AMYG.L	Amígdala Esquerdo
42	AMYG.R	Amígdala Direito
43	CAL.L	Fissura calcarina e córtex circundante Esquerdo
44	CAL.R	Fissura calcarina e córtex circundante Direito
45	CUN.L	Cuneus Esquerdo
46	CUN.R	Cuneus Direito
47	LING.L	Giro lingual Esquerdo
48	LING.R	Giro lingual Direito
49	SOG.L	Giro occipital superior Esquerdo
50	SOG.R	Giro occipital superior Direito
51	MOG.L	Giro occipital médio Esquerdo
52	MOG.R	Giro occipital médio Direito
53	IOG.L	Giro occipital inferior Esquerdo
54	IOG.R	Giro occipital inferior Direito
55	FFG.L	Giro fusiforme Esquerdo
56	FFG.R	Giro fusiforme Direito
57	PoCG.L	Giro pós-central Esquerdo
58	PoCG.R	Giro pós-central Direito
59	SPG.L	Giro parietal superior Esquerdo
60	SPG.R	Giro parietal superior Direito

61	IPL.L	Giro parietal inferior, mas supramarginal e angular Esquerdo
62	IPL.R	Giro parietal inferior, mas supramarginal e angular Direito
63	SMG.L	Giro supramarginal Esquerdo
64	SMG.R	Giro supramarginal Direito
65	ANG.L	Giro angular Esquerdo
66	ANG.R	Giro angular Direito
67	PCUN.L	Precuneus Esquerdo
68	PCUN.R	Precuneus Direito
69	PCL.L	Lobulo paracentral Esquerdo
70	PCL.R	Lobulo paracentral Direito
71	CAU.L	Núcleo caudado Esquerdo
72	CAU.R	Núcleo caudado Direito
73	PUT.L	Núcleo lenticular putâmen Esquerdo
74	PUT.R	Núcleo lenticular putâmen Direito
75	PAL.L	Núcleo lenticular pálido Esquerdo
76	PAL.R	Núcleo lenticular pálido Direito
77	THA.L	Tálamo Esquerdo
78	THA.R	Tálamo Direito
79	HES.L	Giro de Heschl Esquerdo
80	HES.R	Giro de Heschl Direito
81	STG.L	Giro temporal superior Esquerdo
82	STG.R	Giro temporal superior Direito
83	TPOsup.L	Polo temporal: giro temporal superior Esquerdo
84	TPOsup.R	Polo temporal: giro temporal superior Direito
85	MTG.L	Giro temporal médio Esquerdo
86	MTG.R	Giro temporal médio Direito
87	TPOmid.L	Polo temporal: giro temporal médio Esquerdo
88	TPOmid.R	Polo temporal: giro temporal médio Direito
89	ITG.L	Giro temporal inferior Esquerdo
90	ITG.R	Giro temporal inferior Direito

91	CC1.L	Cerebelo_Crus1_Esquerdo
92	CC1.R	Cerebelo_Crus1_Direito
93	CC2.L	Cerebelo_Crus2_Esquerdo
94	CC2.R	Cerebelo_Crus2_Direito
95	C3.L	Cerebelo_3_Esquerdo
96	C3.R	Cerebelo_3_Direito
97	C45.L	Cerebelo_4_5_Esquerdo
98	C45.R	Cerebelo_4_5_Direito
99	C6.L	Cerebelo_6_Esquerdo
100	C6.R	Cerebelo_6_Direito
101	C7b.L	Cerebelo_7b_Esquerdo
102	C7b.R	Cerebelo_7b_Direito
103	C8.L	Cerebelo_8_Esquerdo
104	C8.R	Cerebelo_8_Direito
105	C9.L	Cerebelo_9_Esquerdo
106	C9.R	Cerebelo_9_Direito
107	C10.L	Cerebelo_10_Esquerdo
108	C10.R	Cerebelo_10_Direito
109	V12	Vermis_1_2
110	V3	Vermis_3
111	V45	Vermis_4_5
112	V6	Vermis_6
113	V7	Vermis_7
114	V8	Vermis_8
115	V9	Vermis_9
116	V10	Vermis_10

Tabela 9: Tabela das 116 regiões do Automated Anatomical Labeling 116

## APÊNDICE B

Dados das redes Schaefer 100 divididos em Paciente (TEA) e Controle (NT). Foram calculadas as medidas de Assortatividade, Eficiência global e Coeficiente de Agrupamento global para as redes Schaefer 100 divididas entre positiva e negativa. Abaixo foram calculados assortatividade e coeficiente de agrupamento global para as 7 subredes. Com cortes de 10, 15, 20, 30 e 40%.

Paciente	Assortatividade	10%		15%		20%		30%		40%	
		Média	Desvio								
	Positiva	0,36603516	0,11995823	0,3401933	0,11958889	0,32183838	0,11786659	0,28560174	0,11159716	0,24740435	0,10271288
	Negativa	-0,22205295	0,16843674	-0,24044317	0,1543504	-0,25318024	0,13844839	-0,25473759	0,10852281	-0,23484442	0,083725989

Controle	Assortatividade	10%		15%		20%		30%		40%	
		Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
	Positiva	0,37105897	0,11237925	0,34905279	0,10741048	0,32946762	0,10488818	0,29596442	0,099835917	0,25759009	0,093180425
	Negativa	-0,24697122	0,1691584	-0,26346031	0,15475368	-0,27134401	0,13859943	-0,26899758	0,10834578	-0,2463955	0,085238934

Paciente	Eficiência global	10%		15%		20%		30%		40%	
		Média	Desvio								
	Positiva	0,1929830632	0,01750397757	0,2112807397	0,02159897855	0,2168843688	0,024230016	0,2191963614	0,02638908796	0,2193874598	0,02676979874
	Negativa	0,1609306563	0,01768948577	0,1761828668	0,02179481648	0,1810308454	0,02381088729	0,1828545574	0,02480134579	0,1828841298	0,02483316709

Controle	Eficiência global	10%		15%		20%		30%		40%	
		Média	Desvio								
	Positiva	0,1924112325	0,01502968154	0,2105494713	0,01855799258	0,2163152615	0,02118486802	0,2184040406	0,02288062784	0,2185374111	0,02309554934
	Negativa	0,1607446651	0,01605908916	0,1763290364	0,02008197892	0,1814873274	0,0222642367	0,1834621646	0,02343289668	0,1834940606	0,02346492916

Paciente	Clustering Coef.	10%		15%		20%		30%		40%	
		Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
	Positiva	0,27949536	0,05340869	0,25470614	0,051268026	0,2353455	0,049530625	0,20436773	0,046926916	0,17721577	0,045038894
	Negativa	0,0012799609	0,0014746592	0,0050377841	0,003472588	0,011142996	0,0050375499	0,026694192	0,0053540068	0,038886569	0,0057646972

Controle	Clustering Coef.	10%		15%		20%		30%		40%	
		Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
	Positiva	0,28065205	0,052110113	0,25512275	0,049502011	0,2354908	0,047268722	0,20362614	0,043890681	0,17586868	0,041338082
	Negativa	0,0012189029	0,0014456376	0,0048533515	0,0033122005	0,010920809	0,0049074935	0,026548749	0,0058858483	0,039154556	0,0058597135

**7 Subredes Positivo**

Paciente	Assortatividade	10%		15%		20%		30%		40%	
		Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
	Subredes										
	Atenção dorsal	0,073432319	0,33585325	0,13949843	0,28864262	0,16473708	0,24970166	0,19274324	0,1894529	0,18087208	0,17056809
	Atenção saliencia	0,040132996	0,45053613	0,062058412	0,3625899	0,028200312	0,29908895	0,019501112	0,24619529	0,0057860548	0,22840852
	Limbico	NaN	NaN	-0,75156403	0,60119271	-0,75156403	0,60119271	-0,52351105	0,21921995	-0,48366889	0,33570462
	Modo padrão	0,17986977	0,2168086	0,20404051	0,19421096	0,21007365	0,17931119	0,19216351	0,1583454	0,16442122	0,13407886
	Somatomotor	0,19310762	0,43477884	0,20904641	0,35434645	0,20904422	0,28642446	0,21872841	0,24231677	0,20022513	0,2063099
	Frontoparietal	0,027003767	0,36067468	0,09209428	0,28602016	0,12666555	0,26679316	0,13283354	0,22360677	0,13727187	0,19062516
	Visual	0,1725978	0,29950497	0,23076405	0,24975549	0,26956618	0,22860907	0,26902112	0,17474139	0,22104873	0,15252347

**Negativo**

Paciente	Assortatividade	10%		15%		20%		30%		40%	
		Média	Desvio								
	Subredes										
	Atenção dorsal	-0,4925504	0,2461842	-0,48808166	0,21377543	-0,48128879	0,18472502	-0,4315483	0,16279177	-0,3926934	0,14613517
	Atenção saliencia	-0,61800122	0,27341366	-0,56959349	0,23024288	-0,52166545	0,20787974	-0,44369608	0,18531573	-0,41981524	0,18440296
	Limbico	NaN	NaN	-0,8660934	0,32017571	-0,8660934	0,32017571	-0,85242265	0,23201761	-0,83334911	0,24175918
	Modo padrão	-0,38291556	0,18558609	-0,36129099	0,15889762	-0,33758008	0,14430791	-0,29479891	0,1136886	-0,27776659	0,10977233
	Somatomotor	-0,45555776	0,29218501	-0,43128765	0,27190331	-0,41513601	0,25469485	-0,40318581	0,248107	-0,39084467	0,24571949
	Frontoparietal	-0,52417433	0,27811608	-0,51489544	0,25208831	-0,5033707	0,23354837	-0,46584073	0,20125596	-0,42030358	0,18264198
	Visual	-0,54609585	0,29950497	-0,51720786	0,24975549	-0,49236628	0,22860907	-0,43795311	0,17474139	-0,39823115	0,15252347

**Positivo**

Controle	Assortatividade	10%		15%		20%		30%		40%	
		Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
	Subredes										
	Atenção dorsal	0,11243356	0,31789595	0,16749583	0,29351965	0,20635012	0,2576589	0,21502765	0,19030459	0,19913065	0,16477773
	Atenção saliencia	0,032730214	0,46128651	0,039092179	0,38350499	0,011536073	0,30969507	-0,02324748	0,24423537	-0,016533358	0,22017866
	Limbico	NaN	NaN	-0,74664128	0,61065227	-0,74664128	0,61065227	-0,54161257	0,23099944	-0,51222789	0,2783055
	Modo padrão	0,17393494	0,20722073	0,18778551	0,18752842	0,18227613	0,16425879	0,16960169	0,13449605	0,15092887	0,12158257
	Somatomotor	0,14260206	0,40697396	0,16205315	0,32161918	0,17281534	0,28035721	0,23393999	0,25650996	0,21583648	0,21197115
	Frontoparietal	0,046641663	0,36598709	0,080227099	0,29133722	0,099088922	0,26153168	0,1192439	0,23558076	0,1260726	0,19890013
	Visual	0,18354325	0,29712683	0,27548143	0,24844368	0,28711921	0,22175729	0,25901413	0,18424077	0,21280549	0,15975074

**Negativo**

Controle	Assortatividade	10%		15%		20%		30%		40%	
		Média	Desvio								
	Subredes										
	Atenção dorsal	-0,48054776	0,23552752	-0,47717172	0,20187756	-0,46520954	0,18873432	-0,42893401	0,1571776	-0,38990018	0,14119045
	Atenção saliencia	-0,68353885	0,2748563	-0,60932446	0,22497475	-0,54851878	0,17716727	-0,45711908	0,17296918	-0,43266505	0,17690298
	Limbico	NaN	NaN	-0,83637977	0,37161469	-0,83637977	0,37161469	-0,84235251	0,28461596	-0,8220399	0,29075113
	Modo padrão	-0,4158611	0,17603666	-0,38508466	0,15423617	-0,36035538	0,13335803	-0,31690446	0,11530546	-0,30141208	0,1140072
	Somatomotor	-0,4480288	0,29767895	-0,42457265	0,28094983	-0,41205141	0,26655725	-0,40154976	0,26191723	-0,39474699	0,25967437
	Frontoparietal	-0,52953929	0,29578996	-0,52548236	0,24888764	-0,51315194	0,22873591	-0,46752954	0,1928173	-0,42608315	0,1757583
	Visual	-0,54162282	0,29712683	-0,51593136	0,24844368	-0,48874122	0,22175729	-0,43182155	0,18424077	-0,39367294	0,15975074

**Positivo**

Paciente	Clustering Coef.	10%		15%		20%		30%		40%	
		Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
	Subredes										
	Atenção dorsal	0,30478418	0,12612708	0,31210396	0,10291004	0,30572203	0,09050405	0,28335837	0,079460219	0,26072356	0,077041648
	Atenção saliencia	0,24342653	0,19072746	0,26607949	0,13688377	0,26519543	0,098834187	0,25717619	0,077637695	0,24891479	0,071382731
	Limbico	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	0,28515887	0,28811023	0,30162495	0,10079757
	Modo padrão	0,27097106	0,1014104	0,27330837	0,086483143	0,26889065	0,077430494	0,25314629	0,063209325	0,23600253	0,055514079
	Somatomotor	0,39821333	0,19309679	0,42007771	0,11878748	0,41703042	0,098159164	0,38771489	0,090662539	0,35647574	0,089285053
	Frontoparietal	0,22490148	0,1656374	0,24778989	0,11613317	0,25428528	0,095855564	0,24756399	0,075108379	0,23378727	0,065021142
	Visual	0,37626663	0,12118375	0,38190943	0,11001354	0,37553963	0,099824749	0,34469947	0,086866096	0,31274176	0,082196973

**Negativo**

Paciente	Clustering Coef.	10%	15%	20%	30%	40%
----------	------------------	-----	-----	-----	-----	-----

Subredes	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
Atenção dorsal	0,0018214572	0,0081170043	0,0055282046	0,010604082	0,0099627962	0,011396856	0,022188345	0,012893767	0,028371817	0,013532509
Atenção saliencia	0,0014712281	0,0080655692	0,0046299789	0,010918785	0,0092098974	0,0123886	0,018874688	0,01475604	0,021890955	0,015778661
Limbico	NaN	NaN	0	0	0	0	0,0014479322	0,01233508	0,0021252101	0,012654221
Modo padrão	0,0021727288	0,0046154042	0,0057425499	0,0065224594	0,0099709462	0,007510812	0,017844513	0,0087460997	0,021497177	0,010070587
Somatomotor	0,00066616677	0,0052496567	0,0019286775	0,0066583785	0,0026395391	0,0063929693	0,0047298595	0,0085902112	0,0060878643	0,0099718431
Frontoparietal	0,0011427113	0,0075236405	0,0044184364	0,010958881	0,0092755044	0,013449475	0,019744232	0,013973663	0,027509758	0,015509528
Visual	0,0022351504	0,12118375	0,0067369686	0,11001354	0,013186396	0,099824749	0,024371605	0,086866096	0,028280234	0,082196973

### Positivo

Subredes	10%		15%		20%		30%		40%	
	Média	Desvio								
Atenção dorsal	0,31094414	0,12268245	0,3143754	0,10137456	0,30892792	0,087972298	0,28166297	0,074961305	0,25613299	0,07253205
Atenção saliencia	0,23845208	0,19490488	0,27097431	0,1369454	0,26966044	0,094894163	0,26049954	0,069012702	0,25338408	0,061872125
Limbico	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	0,26769409	0,28286213	0,29189214	0,098126657
Modo padrão	0,26382819	0,090085723	0,2647945	0,077189535	0,26307529	0,068051897	0,25547877	0,062160291	0,24287221	0,056111157
Somatomotor	0,37574714	0,17950724	0,41054896	0,11648243	0,41484523	0,10117577	0,40093043	0,092001639	0,3713249	0,091438323
Frontoparietal	0,22118881	0,16462158	0,24548726	0,10733428	0,2558887	0,091940425	0,2551935	0,075076282	0,24463862	0,065494888
Visual	0,37801483	0,13104512	0,38476539	0,11796566	0,37581795	0,10871597	0,34086818	0,090552256	0,30830589	0,080458485

### Negativo

Subredes	10%		15%		20%		30%		40%	
	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
Atenção dorsal	0,0015942859	0,0076861237	0,0043719918	0,0093667386	0,0095414305	0,01137786	0,021786137	0,012908429	0,029391345	0,013473385
Atenção saliencia	0,00070084975	0,0055231308	0,0041841655	0,0098260539	0,0096774232	0,012513794	0,019354515	0,015481018	0,021488262	0,015938375
Limbico	NaN	NaN	0	0	0	0	0,0012637186	0,013306255	0,002336364	0,014459223
Modo padrão	0,0023360667	0,0049306625	0,0059032128	0,0062538702	0,010542168	0,0073064296	0,017078437	0,0085337246	0,019343082	0,0097890571
Somatomotor	0,00031010702	0,0024046423	0,001145064	0,0051526921	0,0017189576	0,0050888648	0,0029258667	0,0061736428	0,0039221146	0,0078587122
Frontoparietal	0,00072392268	0,0060503636	0,0034692341	0,0096325073	0,0092661558	0,012658209	0,019283302	0,013047128	0,025613582	0,013823056
Visual	0,0027645247	0,13104512	0,0069102207	0,11796566	0,013662612	0,10871597	0,025354862	0,090552256	0,029459799	0,080458485