

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE FILOSOFIA, LETRAS E CIÊNCIAS HUMANAS**

**PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA  
SOBRE OS SINTOMAS, HABILIDADES COGNITIVAS E COGNIÇÃO SOCIAL EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:  
Ensaio clínico cruzado, controlado, randomizado e duplo cego**

**Guarulhos  
2021**

**PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA  
SOBRE OS SINTOMAS, HABILIDADES COGNITIVAS E COGNIÇÃO SOCIAL EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:  
Ensaio clínico cruzado, controlado, randomizado e duplo cego**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação e Saúde na Infância e Adolescência da Universidade Federal de São Paulo, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências: Educação e Saúde na infância e na adolescência.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Muszkat

**Guarulhos**

**2021**

**PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA  
SOBRE OS SINTOMAS, HABILIDADES COGNITIVAS E COGNIÇÃO SOCIAL EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:  
Ensaio clínico cruzado, controlado, randomizado e duplo cego**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação e Saúde na Infância e Adolescência da Universidade Federal de São Paulo, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências: Educação e saúde na infância e na adolescência.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Muszkat

**Aprovada em: 09 de dezembro de 2021**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Claudia Berlim de Mello  
Universidade Federal de São Paulo

---

Prof.<sup>o</sup> Dr. Elizeu Coutinho de Macedo  
Universidade Presbiteriana Mackenzie

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Sonia Maria Motta Palma  
Universidade Santo Amaro

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Tatiana Pontrelli Mecca  
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Jacy Perissinoto  
Universidade Federal de São Paulo

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Luanda A. Collange Grecco  
Universidade de Sorocaba

---

Prof.<sup>o</sup> Dr. Mauro Muszkat (Orientador)  
Universidade Federal de São Paulo

Apoio:  
Este trabalho obtém apoio e financiamento da  
*Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal  
de Nível Superior*



## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Dr. Mauro Muszkat, muito obrigada por confiar em mim e acreditar que eu era capaz de realizar um projeto tão grandioso e bonito como esse. Seus constantes ensinamentos sobre neurociência foram de suma importância para o desenvolvimento dessa pesquisa, mas seus ensinamentos sobre o cuidado, carinho e atenção com o paciente foram essências. Sou muito grata por ter me confiado essa missão.

À Professora Dra. Sueli Rizzutti, muito obrigada pelos ensinamentos, pelas indicações, por todo o apoio nesses 4 anos, mas, acima de tudo, muitíssimo obrigada pelo seu eterno otimismo e bom humor, nos momentos mais conturbados você nos trazia paz e alegria para continuar.

Aos professores que compõem a banca de defesa, Dra. Claudia Berlin de Mello, Dr. Elizeu Coutinho de Macedo, Dra. Sonia Maria Motta Palma, Dra. Tatiana Pontrelli Mecca, Dra. Luana Collange Grecco e Dra. Jacy Perissinoto, obrigada pela disponibilidade, contribuições e atenção.

Um agradecimento especial à Dra. Tatiana Mecca, Tati muito obrigada por tudo que me ensinou durante a orientação do mestrado, sem isso eu não estaria aqui.

Às voluntárias (Camila, Ilma, Luciana, Mariane, Mislene e Sabrina) que nos auxiliaram com as avaliações ajudando a tornar esse projeto realidade, inclusive alguns “pegaram o gosto” e decidiram ingressar na carreira acadêmica, me orgulho muito de vocês!!

À toda a equipe do Centro Paulista de Neuropsicologia que sempre nos ajudou em tudo que era preciso, recebia e cuidava dos nossos pacientes com toda atenção e carinho. Especialmente à Ariane.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro que viabilizou a realização dessa pesquisa.

Às minhas companheiras de LAND (Laboratório de Neuromodulação e Desenvolvimento) Luzinete, Isabela, Denise, Claudia e Mariana muito obrigada por toda troca de conhecimento durante toda essa etapa.

Mas em especial, muitíssimo obrigada Mari!!! Você foi fundamental nesse processo todo. Com você aprendi muito, sobre muita coisa, mas assim como aprendi com o Mauro, aprendi contigo um olhar especial para o paciente, um olhar mais humanizado que vai além do diagnóstico, que enxerga o indivíduo na sua magnitude e, por isso, serei eternamente grata. Fora as horas de conversas e almoços deliciosos que elevaram nossa parceria para fora da pesquisa nos tornando amigas.

Aos meus familiares e amigos, super obrigada por sempre acreditarem em mim. Sandra e Antônio, meus amados pais, sou eternamente grata por tudo que vocês fizeram por mim, mesmo nos momentos de maior dificuldade vocês sempre me apoiaram e me incentivaram a correr atrás dos meus sonhos, sempre fizeram questão de mostrar que eu era capaz quando nem eu acreditava. O mesmo vale para meu querido irmão Rick que sempre cuidou de mim desde que eu nasci. “Um só coração”.

Ao maridão, Riky, obrigada por esses 17 anos de companheirismo, cumplicidade e amor. Assim como meus pais, você sempre acreditou em mim, sempre me incentivou e fez de tudo pra me apoiar tanto nos momentos mais alegres de conquistas, quanto nos mais sombrios. Obrigada por ouvir e participar por horas a fio das minhas elocubrações sobre neurociência, autismo, desenvolvimento e afins.

Por fim, meu mais profundo e sincero agradecimento aos pais e à todas as crianças que participaram desse estudo, pois foram vocês que o tornaram realidade. Obrigada pela confiança depositada em nós e pelo carinho com que sempre nos trataram.

## RESUMO

Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits na comunicação, interação social, padrões restritos e repetitivos de comportamentos e interesses. Apresenta alterações funcionais em diversas estruturas cerebrais causando prejuízos significativos na vida dos indivíduos. Portanto, faz-se necessário ampliar as pesquisas nas áreas de tratamento que se apresentam promissoras, tais como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos neuromodulatórios da ETCC anódica aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDL) com efeitos da estimulação placebo nos sintomas, comportamento, funcionamento global, cognição social, linguagem e funções executivas de crianças e adolescentes com TEA. Trata-se de um ensaio clínico cruzado, controlado, randomizado e duplo cego, do qual participaram 23 crianças e adolescentes na faixa etária de 6 a 12 anos com diagnóstico de TEA. O protocolo de intervenção foi formado por dois períodos de tratamento compostos por dez sessões de ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo (ativa ou placebo) com intensidade de 1mA, por 20 minutos cada sessão, associadas a atividades de reconhecimento de emoções e resolução de situações problemas. Por se tratar de um estudo cruzado, foi respeitado um período de 3 meses entre as intervenções (*washout*). O estudo envolve avaliações pré-intervenção, pós-intervenção e um *follow-up* de 3 meses após cada etapa, a fim de verificar se os efeitos se mantêm a longo prazo. Para avaliação dos sintomas, foram utilizadas as escalas *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*, *Autism Behavior Checklist (ABC)* e *Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC)*. Os problemas de comportamento foram avaliados com o *Child Behavior Checklist (CBCL)*, a cognição social com o *NEPSY-II*, a linguagem oral com o Teste Infantil de Nomeação (TIN) e as funções executivas com o *Five Digit Test (FDT)*. Para verificar se existiam diferenças entre os tempos de avaliação e entre os tipos de intervenção (ativo vs placebo) foram conduzidas análises intragrupo e intergrupo. O método utilizado foi o *Generalized Equations Estimating (GEE)* e o teste de Wilcoxon. Na ABC, a análise intergrupo demonstrou que, em comparação com o momento placebo, a ETCC ativa ocasionou redução estatisticamente significativa dos problemas relacionados a estímulos sensoriais na avaliação de *follow-up*. Por outro lado, ao contrário do que era esperado, na ATEC, a comparação intergrupos demonstrou diferença significativa no domínio “sociabilidade” na avaliação de *follow-up* com menores médias para o grupo placebo. Tanto na ABC quanto na ATEC, notaram-se reduções significantes em diversos subdomínios nos dois grupos, indicando efeito de tempo entre as avaliações. Ainda, o teste de *Wilcoxon* evidenciou redução significativa na gravidade dos sintomas em doze dos quinze domínios mensurados pela CARS, assim como melhora no funcionamento global após todas as etapas de estimulação. Nas demais medidas avaliadas, encontrou-se apenas efeito do tempo, mas não do tipo de estimulação. Até onde se sabe, esse foi o primeiro ensaio clínico que investigou os efeitos da ETCC sobre habilidades cognitivas e sociais na população pediátrica com TEA, sendo assim, são necessários mais estudos para avaliar a eficácia da técnica nesse público.

**Palavras-chave:** Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. Transtorno do Espectro Autista. Cognição Social. Funções Executivas. Comportamento.

## ABSTRACT

Autistic Spectrum Disorder (ASD) is a condition of neurodevelopment characterized by deficits in communication and social interaction, as well as restrictive and repetitive patterns of behaviors and interests. It presents functional alterations in several brain structures, causing significant damage to individuals' lives. Therefore, it is necessary to expand research in treatment areas that are promising, such as Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS). Thus, the present work aims to compare the neuromodulatory effects of anodic (TDCS) applied to the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) with the effects of placebo stimulation on symptoms, behavior, global functioning, social cognition, language and executive functions in children and adolescents with ASD. This is a crossover, controlled, randomized, double-blind clinical trial, in which 23 children and adolescents aged 6 to 12 years with a diagnosis of ASD participated. The intervention protocol consisted of two periods of treatment consisting of ten sessions of anodic tDCS on the left DLPFC (active or placebo) with 1mA, for 20 minutes each session, associated with activities of emotional recognition and problem-solving situations. As this is a crossover study, a 3-month period between interventions (washout) was respected. The study involves pre-intervention and post-intervention assessments and a 3-month follow-up after each step to see if the effects are sustained in the long term. To assess symptoms, the Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Behavior Checklist (ABC) and Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) were used. Behavior problems were assessed with the Child Behavior Checklist (CBCL), social cognition with NEPSY-II, oral language with the Child Naming Test (CNT) and executive functions with the Five Digit Test (FDT). To verify if there were differences between the evaluation times and between the types of intervention (active vs placebo) intragroup and intergroup analyzes were conducted. The used method was the Generalized Equations Estimating (GEE) and the Wilcoxon test. At ABC, the intergroup analysis showed that, compared to the placebo moment, active tDCS caused a statistically significant reduction in problems related to sensory stimuli in the follow-up assessment. On the other hand, contrary to what was expected, in the ATEC the intergroup comparison showed a significant difference in the "sociability" domain in the follow-up assessment with lower means for the placebo group. Both ABC and ATEC showed significant reductions in several subdomains in both groups, indicating an effect of time between assessments. Furthermore, the Wilcoxon test showed a significant reduction in symptom severity in twelve of the fifteen domains measured by the CARS, as well as an improvement in global functioning after all stages of stimulation. In the other measures evaluated, only the effect of time was found, but not of the type of stimulation. As far as we know, this was the first clinical trial that investigated the effects of tDCS on cognitive and social skills in the pediatric population with ASD, therefore, further studies are needed to assess the effectiveness of the technique in this audience.

Keywords: Transcranial direct current stimulation. Autistic Spectrum Disorder. Social Cognition. Executive Functions. Behavior.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma do estudo.....	54
Figura 2 – Área de posicionamento do eletrodo ânodo .....	55
Figura 3 - Exemplo das cartas do baralho “Que emoção é esta?” .....	57
Figura 4 - Exemplo das cartas do baralho “Onde está o absurdo?” .....	58
Figura 5 - Jogo “Pulo do gato” .....	59

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da amostra em função de gênero, idade, grau de gravidade dos sintomas de TEA e tratamentos realizados.....	48
Tabela 2 - Comparações intra e intergrupo para os domínios da ABC.....	63
Tabela 3 - Comparações intra e intergrupo para os domínios da ATEC.....	64
Tabela 4 - Comparação entre os dois tempos na CARS.....	66
Tabela 5 - Comparações intra e intergrupo para os índices de problemas de comportamento do CBCL.....	68
Tabela 6 - Comparações intra e intergrupo no teste de teoria da mente.....	71
Tabela 7 - Comparações intra e intergrupo no teste de reconhecimento de emoções.....	72
Tabela 8 - Comparações intra e intergrupo no Teste Infantil de Nomeação.....	72
Tabela 9 - Comparações intra e intergrupo nos domínios do FDT.....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
TEA	Transtorno do Espectro Autista
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
ONU	Organização das Nações Unidas
OMS	Organização Mundial de Saúde
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
GF	Giro Fusiforme
CPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
CPFVM	Córtex pré-frontal ventromedial
SNE	Sistema de Neurônios Espelho
CS	Cognição Social
ToM	Teoria da Mente
FES	Funções Executivas
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
TN	Transtorno do Neurodesenvolvimento
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
CARS	<i>Childhood Autism Rating Scale</i>
ABC	<i>Autism Behavior Checklist</i>
ATEC	<i>Autism Treatment Evaluation Checklist</i>
CGAS	Escala de Avaliação Global para Crianças e Adolescentes
TIN	Teste Infantil de Nomeação
FDT	<i>Five Digit Test</i>
WASI	Escala Wechsler Abreviada de Inteligência
GEE	<i>Generalized Equations Estimating</i>

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2.</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1.</b>	<b>Transtorno do Espectro Autista .....</b>	<b>12</b>
2.1.1.	<i>Alterações neurobiológicas no TEA .....</i>	<i>14</i>
<b>2.2.</b>	<b>Cognição Social .....</b>	<b>17</b>
2.2.1.	<i>Alterações da Cognição Social no TEA.....</i>	<i>21</i>
<b>2.3.</b>	<b>Comportamento no TEA.....</b>	<b>24</b>
2.3.1.	<i>Alterações comportamentais e emocionais.....</i>	<i>24</i>
2.3.2.	<i>Comportamentos externalizantes.....</i>	<i>26</i>
2.3.3.	<i>Comportamentos internalizantes .....</i>	<i>28</i>
<b>2.4.</b>	<b>Funções Executivas .....</b>	<b>31</b>
<b>2.5.</b>	<b>Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua .....</b>	<b>36</b>
2.5.1.	<i>Características técnicas.....</i>	<i>36</i>
2.5.2.	<i>Segurança e tolerabilidade .....</i>	<i>38</i>
<b>2.6.</b>	<b>ETCC nos transtornos do neurodesenvolvimento .....</b>	<b>39</b>
2.6.1.	<i>ETCC no Transtorno do Espectro Autista.....</i>	<i>41</i>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>46</b>
<b>3.1.</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>46</b>
<b>3.2.</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>46</b>
<b>4.</b>	<b>MÉTODO .....</b>	<b>47</b>
<b>4.1.</b>	<b>Participantes.....</b>	<b>47</b>
<b>4.2.</b>	<b>Instrumentos.....</b>	<b>49</b>
<b>4.3.</b>	<b>Desenho do estudo.....</b>	<b>51</b>
<b>4.4.</b>	<b>Procedimentos .....</b>	<b>52</b>
4.4.1.	<i>Aspectos éticos.....</i>	<i>52</i>
4.4.2.	<i>Método de distribuição aleatória dos participantes.....</i>	<i>53</i>
4.4.3.	<i>Protocolo da intervenção com ETCC.....</i>	<i>54</i>
4.4.4.	<i>Controle de efeitos adversos potenciais da ETCC .....</i>	<i>56</i>
4.4.5.	<i>Estimulação Pareada.....</i>	<i>56</i>
4.4.6.	<i>Etapas de avaliação.....</i>	<i>59</i>

<b>4.5.</b>	<b>Análise de dados.....</b>	<b>60</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>62</b>
<b>5.1.</b>	<b>Efeitos adversos.....</b>	<b>62</b>
<b>5.2.</b>	<b>Análises descritivas e inferenciais do efeito da ETCC sobre os sintomas de TEA, gravidade e funcionamento global .....</b>	<b>62</b>
5.2.1.	<i>Análise dos efeitos mensurados pela escala ABC.....</i>	62
5.2.2.	<i>Análise dos efeitos mensurados pela escala ATEC .....</i>	64
5.2.3.	<i>Análise dos efeitos mensurados pela escala CARS.....</i>	65
5.2.4.	<i>Análise dos efeitos mensurados pela escala CGAS.....</i>	67
<b>5.3.</b>	<b>Análises descritivas e inferenciais dos efeitos da ETCC sobre os problemas de comportamentos .....</b>	<b>68</b>
<b>5.4.</b>	<b>Análises descritivas e inferenciais dos efeitos da ETCC sobre a cognição social, linguagem e funções executivas .....</b>	<b>70</b>
5.4.1.	<i>Análise dos efeitos sobre o teste de teoria da mente .....</i>	70
5.4.2.	<i>Análise dos efeitos sobre o teste de reconhecimento de emoções .....</i>	71
5.4.3.	<i>Análise dos efeitos sobre o teste de linguagem expressiva.....</i>	72
5.4.4.	<i>Análise dos efeitos sobre o teste FDT.....</i>	73
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>75</b>
<b>6.1.</b>	<b>Segurança e efeitos adversos .....</b>	<b>75</b>
<b>6.2.</b>	<b>Eficácia da ETCC nos sintomas de TEA e funcionamento global .....</b>	<b>76</b>
<b>6.3.</b>	<b>Eficácia da ETCC nos problemas de comportamento .....</b>	<b>79</b>
<b>6.4.</b>	<b>Eficácia da ETCC na cognição social, linguagem e funções executivas.....</b>	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>87</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>89</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>109</b>

## 1. APRESENTAÇÃO

Desde a primeira vez que foi descrito por Léo Kanner em 1943 como “Distúrbio autístico do contato afetivo” até os dias atuais, o Transtorno do Espectro Autista (TEA) passou por diversas formas de interpretação e classificação. Foi só em 1978 que ele começou a ser descrito como um transtorno neuropsiquiátrico a partir dos critérios estabelecidos por Rutter (1978) e, logo depois, entrou pela primeira vez para as classificações oficiais, sendo adicionado à terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-III. A noção de que se tratava de um espectro consolidou-se apenas na última edição do manual, o DSM-5 (APA, 2013) quando passou a ser chamado de Transtorno do Espectro Autista. Um marco importante que ocorreu no DSM-5 foi a redução da idade mínima de diagnóstico de 36 para 24 meses, uma vez que as pesquisas apontaram que os primeiros sinais podem ser percebidos bem precocemente, por volta de 6 a 9 meses de idade (LAMPREIA; LIMA, 2008).

O TEA é considerado uma questão de saúde pública, desta forma, diversos países começaram a desenvolver estratégias de saúde básica para acolher essas crianças e suas famílias, bem como assegurar o direito a tratamento e políticas de inclusão social. Entretanto, em contexto nacional, o reconhecimento do TEA, assim como de seus direitos, aconteceu apenas recentemente, no ano de 2012, com o decreto da Lei nº 12.764: Institui a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista (BRASIL, 2012).

No decorrer desse período, desde a primeira descrição até a atualidade, milhares de pesquisas foram feitas no mundo todo, buscando compreender desde a sua etiologia até as bases neurobiológicas que são subjacentes ao TEA, além de possíveis formas de tratamento (BARON-COHEN et al., 1999; GOLAN et al., 2010; KODAK; BERGMANN, 2020; STEENBURG et al., 2017; TANNER; DOUNAVI, 2021). Estima-se que aproximadamente 1,5% da população mundial tenha TEA (ONU, 2015) e, tratando-se de uma condição que mesmo na sua forma mais branda cursa junto a prejuízos significativos em vários âmbitos da vida do indivíduo, justificam-se estudos que tenham como objetivo pensar em estratégias de intervenção que possam vir a diminuir os sintomas desfavoráveis e melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

De acordo com este cenário, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos de uma técnica que tem se mostrado promissora para a diminuição dos sintomas do TEA, bem como melhora no funcionamento global e social (AMATACHAYA et al., 2014; COSTANZO

et al., 2015; GOMEZ et al., 2017; HADOUSH et al., 2020; WILSON et al., 2017; WILSON; TRUMBO; WILSON; TESCHE, 2018) à Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Para tal, foi desenvolvido um ensaio clínico, cruzado, duplo-cego e randomizado. Salienta-se que este estudo está inserido em um projeto maior que tem como objetivo investigar os efeitos da ETCC em crianças e adolescentes com Transtorno do Neurodesenvolvimento, especificamente na Dislexia, no Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade e no TEA.

Por ser uma técnica que começou a ser utilizada nessa população apenas recentemente, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos que visem compreender a sua eficácia terapêutica, se os efeitos perduram a longo prazo e se são generalizados para vida cotidiana, assim como investigar os parâmetros técnicos de aplicação, como intensidade da corrente, quantidade e duração das sessões e possíveis efeitos adversos (FINISGUERRA; BORGATTI; URGESI, 2019). Sendo assim, a presente pesquisa pretendeu contribuir com a área, trazendo evidências empíricas sobre o uso da ETCC na população pediátrica com TEA, especialmente investigando os efeitos sobre os sintomas, comportamento, cognição social, linguagem e funções executivas.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. Transtorno do Espectro Autista**

Transtorno do Espectro Autista é uma condição do desenvolvimento considerada complexa por possuir etiologia multifatorial, que combinam fatores genéticos, ambientais e outras causas não bem estabelecidas. A apresentação comportamental do TEA pode variar muito de um caso para outro, visto que existem diversos graus de gravidade (APA, 2014). De acordo com o DSM-5, o TEA é um Transtorno do Neurodesenvolvimento com início precoce, caracterizado por déficits significativos e persistentes em dois grandes domínios: comunicação e interação social em múltiplos contextos, e padrões restritos e repetitivos de comportamento e interesses.

De modo geral, o diagnóstico é clínico, ou seja, por meio de observação da sintomatologia e do comportamento do indivíduo, e por isso, ele deve ser complementado com escalas e questionários específicos para rastreio de comportamentos autísticos, bem como avaliações de comportamento, funcionamento adaptativo e cognitivo (MERCADANTE; TAMANAHA, 2013). O diagnóstico é realizado por equipe interdisciplinar e pode ser feito precocemente, entre 18-24 meses (MUSZKAT et al., 2014). No entanto, vale mencionar que por se tratar de um espectro com ampla variabilidade e intensidade de sintomas, o fechamento do diagnóstico pode ser complexo e não acontecer no período inicial da vida da criança (ZANON; BACKES; BOSA, 2014). Estudos indicam que quanto antes o diagnóstico for estabelecido e as intervenções necessárias iniciadas, melhor o prognóstico da criança (BRENTANI et al., 2013; LERNER, 2011; SACREY; BENNETT; ZWAINGENBAUM, 2015).

Apesar de se tratar de uma condição com apresentações heterogêneas de comportamentos e funcionamento adaptativo (KAMP-BECKER et al., 2010), alguns sintomas são comuns à maioria dos indivíduos com TEA e servem de auxílio para o diagnóstico diferencial. Dentre os sintomas, estão: déficits na reciprocidade socioemocional, anormalidades no contato visual, dificuldades em expressar e compreender expressões faciais, movimentos estereotipados e/ou repetitivos, padrões rígidos de comportamento, com adesão à rotina, rituais e resistência a mudanças, inflexibilidade mental que resulta em interesses fixos e restritos a determinados temas, alterações sensoriais, déficits nas interações sociais e jogo simbólico (APA, 2014). Outras características frequentes nessa população são os déficits significativos

nas habilidades de Cognição Social (CS), especificamente no âmbito da Teoria da Mente e do reconhecimento de emoções, assim como na linguagem e funções executivas que são preditoras do bom desenvolvimento da CS (BARON-COHEN, 2000; MUSZKAT et al., 2014; PETERSON; WELLMAN; SLAUGHTER, 2012; VELLOSO, 2011).

Por conta dos diversos sintomas comuns ao transtorno é normal que algumas crianças e adolescentes com TEA apresentem problemas no processo de aprendizagem, devido a dificuldades na capacidade de observação e imitação, que são necessárias para a aquisição de novos conhecimentos (GOMES, 2007; TEIXEIRA et al., 2015). Os déficits na aprendizagem não se referem apenas às habilidades acadêmicas, mas também às habilidades adaptativas, isto é, comunicação, socialização (relações interpessoais), autonomia para ações da vida diária, motricidade e manejo de comportamento (MATSON; SHOEMAKER, 2009).

Outro fator que pode influenciar de forma negativa o desenvolvimento da criança com TEA são os aspectos comportamentais, por exemplo, os problemas externalizantes, tais como comportamentos desafiadores, agressividade, auto e heteroagressão, bem como os problemas internalizantes, como alterações de humor, sintomas de ansiedade e depressão, principalmente frente a mudanças de rotina. Esses comportamentos podem, muitas vezes, acarretar dificuldades para a adaptação desses indivíduos nos diversos ambientes sociais (TEIXEIRA et al., 2015).

No que tange à prevalência de quadros de TEA, não há consenso na literatura, ela tende a variar de acordo com os países, por conta dos tipos de estudo de levantamento feitos em cada região. Dados da ONU (Organização das Nações Unidas) e da OMS (Organização Mundial de Saúde) indicam que a prevalência seja 1 para cada 160 nascidos vivos. Por outro lado, o CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) dos Estados Unidos, em uma pesquisa divulgada em 2014, apontou que ela poderia ser 1 para cada 59 crianças. Contudo, em um levantamento mais recente que cobre o ano de 2016, publicado em março de 2020, observou-se um aumento de aproximadamente 10% desse número, chegando a uma prevalência de 1 para 54 (MAENNER et al., 2020).

Em outra pesquisa recente, desta vez feita no Japão, Sasayama et al. (2020) descobriram que aproximadamente 3,1% das crianças pré-escolares que são atendidas em um sistema de triagem de rotina para detecção precoce de TEA têm o transtorno. No estudo chinês realizado por Zhou et al. (2020), os pesquisadores tentaram estimar a quantidade de crianças com TEA no país inteiro, um total de 125.806 crianças com faixa etária entre 6 a 12 anos foi acompanhada. Dessas 363 foram diagnosticadas com TEA, sendo assim, a prevalência estabelecida foi de 0,29%.

Os dados epidemiológicos no Brasil são mais limitados, especialmente no que diz respeito ao levantamento da prevalência de TEA. Em sua maioria, os estudos focam apenas em pequenas regiões e têm baixo número de participantes. Inclusive, para falar sobre prevalência de TEA no Brasil, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) produz estimativas a partir de dados de outros países. No estudo piloto realizado em um município do interior de São Paulo com 1.470 crianças entre 7 e 12 anos, Ribeiro (2007) chegou a uma prevalência de 0,88%. Já na metanálise realizada por Norte (2017) que buscou estimar a prevalência mundial de TEA a partir de artigos entre os períodos de 1996 a 2016 e que englobou mais de 3 milhões de indivíduos, chegou-se à prevalência de 0,42%.

Outra informação que é levantada nos estudos de prevalência é a diferença entre os gêneros, sendo que o TEA é mais comum no sexo masculino. Estima-se que seja cerca de 1 menina para cada 4,5 meninos (*Center for Disease Control and Prevention [CDC], 2014; MAENNER et al., 2020*). Por fim, uma consideração relevante a ser feita diz respeito ao fato da crescente prevalência que é observada mundialmente. Zanon, Backes e Bosa (2014) fazem uma discussão com a literatura, propondo que essa crescente pode não significar exatamente o aumento no número de casos, mas sim o incremento nos critérios e nas ferramentas de rastreio e diagnóstico. Nesse mesmo sentido, Fombonne (2019) levanta ainda outras questões que podem influenciar os resultados das pesquisas de prevalência, tanto para mais, como para menos, por exemplo, o tipo de questionários utilizados para confirmação dos casos, por isso há a necessidade de estudos oriundos de colaborações internacionais que visem a comparação intercultural.

### ***2.1.1. Alterações neurobiológicas no TEA***

Para aprofundamento no estudo sobre TEA, faz-se necessário compreender as redes neurais que se encontram afetadas nessa condição. Embora a fisiopatologia do TEA ainda não esteja totalmente esclarecida, os principais achados relacionam-se a um funcionamento inadequado e/ou alterações estruturais em regiões como lobo temporal, especificamente alterações bilaterais nos sulcos temporais superiores e giro fusiforme, alterações em regiões frontais e pré-frontais, bem como regiões subcorticais (BOADA et al.,2020; CHENG et al., 2015; CHOI et al., 2015; GIRAULT; PIVEN, 2019; SINIGAGLIA, 2012).

Zilbovicius, Meresse e Boddaert (2006) realizaram uma pesquisa com 45 indivíduos com TEA, a fim de investigar o fluxo sanguíneo cerebral em regiões parietais e correlacionar esses dados com características autísticas medidas por meio de questionários específico. Os

resultados indicaram que quanto maior os sintomas autísticos, ou seja, mais grave o caso, menor o fluxo sanguíneo no giro temporal esquerdo. Ainda, os autores discutem que esses achados podem explicar grande parte dos comportamentos característicos do TEA, tais como prejuízos em habilidades perceptivas, emocionais e cognitivas.

O giro fusiforme (GF) também aparece na literatura como sendo uma das regiões que sofrem alterações no TEA. O GF é uma estrutura que fica mais ativada durante a percepção de faces, entretanto, em exames de neuroimagem, observa-se uma hipoativação do GF em pessoas com TEA (KANWISHER; MCDERMONTT; CHUN, 1997; PATRIQUIN et al., 2016; SATO; UONO, 2019; SATO et al., 2019). A revisão realizada por Zilbovicius, Meresse e Boddaert (2006) apresenta diversos estudos realizados com indivíduos com TEA que corroboram a hipoativação ou nenhuma ativação do GF em tarefas de reconhecimento e processamento de expressões faciais.

Foi observada hipoativação também no córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), córtex orbitofrontal direito, lobo parietal e lobo occipital em tarefas de aprendizagem de recompensa social em indivíduos com TEA no estudo de Choi et al. (2015). No entanto, quando comparados ao grupo controle, notou-se aumento na atividade no giro para-hipocampal e giro temporal, sugerindo que eles processariam as informações de recompensa social, como elogios e sorrisos, de maneira diferente do grupo com desenvolvimento típico.

Especificamente sobre o CPF DL, na metanálise multimodal, revisando estudos de neuroanatomia e neurofunção, Carlisi et al. (2017) constaram que indivíduos com TEA (n=911), quando comparados à grupo controle (n=932), apresentam hipoativação do CPF DL durante tarefas cognitivas que envolvam controle inibitório, atenção e memória de trabalho. Por outro lado, no estudo de Herrington, Riley, Grupe e Schultz (2014) com 12 indivíduos com TEA e 19 com desenvolvimento típico, observaram que o grupo com TEA teve maior ativação do CPF DL do que o grupo controle ao realizar tarefa de processamento e reconhecimento visual, tarefa na qual deveriam distinguir imagens de casas e rostos. Os autores discutem como hipótese para tal achado que o CPF DL ativa-se mais para compensar os prejuízos no processamento da informação visual, especialmente no que tange a imagens de rostos.

Ao que tudo indica, as alterações do CPF DL no TEA são oriundas de perturbações funcionais e não anatômicas, como foi observado no estudo de Griebeling et al. (2010) que tinha o intuito de compreender se havia relação entre medidas volumétricas do CPF DL e desempenho em tarefas de funções executivas. Participaram desse estudo 38 indivíduos com TEA e 40 com desenvolvimento típico. De modo geral, o grupo com TEA teve desempenho inferior ao grupo

controle em praticamente todas as tarefas, contudo, não foi observada diferença no volume do CPFDL entre os grupos, o que sugere que o déficit do funcionamento dessa região está relacionado a alterações de conectividade e não estruturais.

Outra região frontal que apresentou atividade reduzida foi o córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM). Cheng et al. (2015) analisaram ressonâncias magnéticas de 418 indivíduos com TEA comparados a grupo controle de 509 indivíduos com desenvolvimento típico. Os resultados indicaram conectividade diminuída entre o córtex parietal e CPFVM e outras áreas frontais, além de alterações no funcionamento da amígdala. Vale mencionar que o CPFVM, junto à amígdala, são algumas das estruturas envolvidas na Cognição Social (ADOLPHS, 2001; FILMER; FOX; DUX, 2019; HAPPÉ; COOK; BIRD, 2017; PATRIQUIN et al., 2016; FRITH; FRITH, 2007).

Além disso, são relatadas alterações estruturais e/ou funcionais na amígdala (CODY; PELPHREY; PIVEN, 2002; CHENG et al., 2015; GIRAULT; PIVEN, 2019; SATO; UONO, 2019). Na pesquisa de Howard et al. (2000), foi possível correlacionar déficits em reconhecimento de expressões faciais, direção do olhar e memória para rostos, com aumento no volume da amígdala em indivíduos com TEA. Resultado semelhante foi observado no estudo de Sparks et al. (2002) que encontrou aumento bilateral no volume da amígdala e do hipocampo em crianças com TEA. Recentemente, Girault e Piven (2019) revisaram diversos estudos que apontam um aumento no volume da amígdala, bem como em outras regiões subcorticais, como o núcleo caudado, globus pallidus e putâmen. Um dado interessante apontado nesse estudo diz respeito à correlação de volumes maiores da amígdala na infância com problemas futuros em comunicação social.

Ao contrário da amígdala, que apresenta um corpo robusto de evidências de suas alterações no TEA, há também pesquisas que apontam alterações de atividade, conectividade, e/ou estruturais no giro do cíngulo, corpo caloso e hipocampo (CODY; PELPHREY; PIVEN, 2002; CHOI et al., 2015), porém essas são observadas com menor frequência. O mesmo acontece com o cerebelo, em que evidências vêm apontando cada vez mais alterações de conectividade entre essa região e as demais (BEDNARZ; KANA, 2019; GIRAULT; PIVEN, 2019; MOSCONI et al., 2015; OLIVITO et al.; 2017).

No estudo de Olivito et al. (2016), constatou-se que indivíduos com TEA tiveram menor conectividade de regiões cerebelares com as regiões do chamado “cérebro social”, envolvidas no processamento da Cognição Social, assim como com a Rede de Modo Padrão, quando comparados ao grupo controle. Já na pesquisa de Bednarz e Kana (2019), foi observada maior

conectividade entre essas regiões. Os autores discutem que essa diferença nos achados pode ter relação com a idade dos indivíduos, visto que o estudo de Olivito et al. (2017) ocorreu com adultos e o deles com crianças entre 7 e 12 anos. Eles ainda relatam que existem pesquisas que apontam hiperconectividade em crianças com TEA, o que muda para hipoconectividade na adolescência e vida adulta. Em suma, é possível inferir que haja, sim, alterações cerebelares no TEA, contudo, ainda são necessários mais estudos para certificar quais são essas alterações e se elas são variáveis de acordo com a idade do indivíduo.

Por fim, são relatados também déficits na circuitaria que compreende o Sistema de Neurônios Espelho (SNE) descrito primeiramente por Rizzolatti, Fadiga, Gallese e Fogassi (1996) e referido por Hadjikhani (2007) como uma rede de áreas que englobam o interior dos giros do lobo frontal inferior, parietal inferior e sulcos do lobo temporal superior. De acordo com os autores, essas áreas são ativadas em duas circunstâncias, uma é a representação mental de suas próprias ações, outra é na representação mental a partir da observação da ação de outro. É argumentado que o SNE seja, provavelmente, o substrato neural de compreensão das ações, visto que tem as mesmas redes que são ativadas por ambos os tipos de ação: a observação e a execução. Diversos estudos relacionam limitações no SNE em indivíduos com TEA (LAMEIRA; GAWRYSZEWSKI; JUNIOR PEREIRA, 2006; RAMACHANDRA; OBERMAN, 2006; SINIGAGLIA, 2008 e 2012).

A insuficiência no funcionamento do SNE e das demais redes apresentadas pode contribuir de forma importante para os sintomas do TEA, bem como os déficits em habilidades de interação social, comunicação e funcionamento adaptativo (CHENG et al., 2015; GIRAULT; PIVEN, 2019; LAMEIRA; GAWRYSZEWSKI; JUNIOR PEREIRA, 2006). Assim, fica evidente que a neurobiologia do TEA é complexa e ainda não totalmente elucidada, porém, foi possível notar que a circuitaria envolvida no processo de Cognição Social é comumente mencionada como uma das que sofre alterações. Dessa forma, a seguir, esse construto será abordado de forma mais detalhada em consonância com os objetivos do presente estudo.

## **2.2. Cognição Social**

A Cognição Social (CS) é o sistema pelo qual o cérebro processa as informações sociais, isto é, compreende e interpreta o comportamento, sentimentos e as intenções do outro e, com base nisso, consegue antecipar ações futuras e ajustar o seu comportamento em prol de uma

resposta adequada (BUTMAN; ALLEGRI, 2001; GREEN et al. 2008; HAPPÉ; COOK; BIRD, 2017). É por meio da CS também que atribuímos julgamentos às outras pessoas e situações, como confiável ou não, julgamento positivo ou negativo. Frith e Frith (2007) destacam que é a partir da compreensão dos signos sociais que o indivíduo torna-se capaz de assimilar as suas próprias intenções, emoções, desejos e crenças.

Esse conjunto de processos que caracterizam a CS são essenciais para as relações interpessoais, a partir deles que os humanos tornam-se capazes de compartilhar experiências, vivências e sentimentos (FRITH; FRITH, 2007). É um processo complexo que se subdivide em diferentes domínios e, quanto a essa subdivisão, não há consenso na literatura, mas, ainda assim algumas habilidades aparecem com mais frequência.

Em uma revisão sobre a neurociência da CS, Happé e Frith (2014) elencam 8 habilidades que fazem parte da CS, sendo: 1. *identificação do agente*, habilidade que se relaciona à percepção do outro por meio do processamento do rosto, rastreamento do olhar e reconhecimento da voz; 2. *processamento das emoções*, habilidade que se refere à percepção e compreensão das emoções das outras pessoas e de si próprio, bem como a regulação emocional; 3. *empatia emocional*, quando o indivíduo além de perceber a emoção do outro consegue gerar em si próprio uma resposta emocional semelhante, sendo capaz de se colocar no lugar da outra pessoa; 4. *autoprocessamento*, quando diz respeito à habilidade de perceber seu estado emocional e sua identidade social; 5. “*dentro/fora do grupo*”, sobre a percepção e caracterização dos diferentes grupos sociais; 6. *hierarquia social*, relativa ao reconhecimento de parentesco e de compreensão do seu lugar dentro de um determinado grupo; 7. *atribuição de estados mentais*, também chamada de Teoria da Mente (ToM), é a habilidade de atribuir a si e ao outro uma mente própria, ou seja, perceber que ambos podem ter pensamentos, desejos e crenças diferentes e, por fim; 8. *policimento social*, relacionada à noção de justiça, reconhecer quando alguém não é confiável e comportamento moral.

Por outro lado, Couture, Penn e Roberts (2006) dividiram a CS em 4 domínios e, anos mais tarde, no estudo de Pinkham et al. (2014), houve um levantamento por *experts* da área que chegou a esses mesmos domínios, que são: 1. *percepção social*, sobre a compreensão do ambiente que o circunda, bem como o entendimento das regras, papéis e metas sociais; 2. *percepção emocional*, ou seja, a forma como se reconhece e compreende as emoções expressas; 3. *teoria da mente*, já explicada anteriormente e; 4. *viés de atribuição*, sobre o modo como se atribui significado a uma situação social, ou seja, como se identifica as causas dos acontecimentos. Green et al. (2008) fazem uma divisão semelhante, porém adicionando um

quinto domínio que os autores chamam de *conhecimento social*, que corresponde à compreensão do que é socialmente esperado em determinadas situações e se complementa pela percepção social. Muszkat et al. (2014) acrescenta como domínio da CS a habilidade de *atenção compartilhada*, que é a capacidade de compartilhar um foco atencional com outra pessoa ou responder a um estímulo atencional iniciado por outro (MUNDY et al., 2007; TOMASELLO et al., 2005).

É possível notar que mesmo não havendo unanimidade quanto aos domínios que compõem a CS, vários se repetem, especialmente a percepção social, percepção emocional (junto com o reconhecimento de emoções) e a teoria da mente. Por serem os dois componentes da CS que serão avaliados neste estudo, a percepção emocional e a teoria da mente serão mais detalhadas.

De modo didático, a percepção emocional pode ser dividida em dois grupos: um mais básico que está relacionado ao reconhecimento das expressões faciais e o reconhecimento de emoções perante dicas não faciais, como o tom da voz do interlocutor, e outro grupo mais complexo, que se refere à compreensão e o gerenciamento das emoções (PINKHAN et al., 2014). Assim, para ter sucesso na percepção emocional, antes é necessário o reconhecimento das expressões faciais que manifestam uma emoção, ou seja, o cérebro deve decodificar a expressão vista, dando a ela um sentido emocional, como medo, tristeza, alegria, nojo, entre outras (este será o aspecto avaliado no presente estudo), ou até mesmo um juízo como confiável ou não (BUTMAN; ALLEGRI, 2001). A percepção emocional abrange não só o entendimento e a nomeação de uma emoção, mas também a compreensão das possíveis causas geradoras para, portanto, entender a relação entre emoção e comportamento, assim como o reconhecimento de uma dissimulação ou encenação (IZARD, 2001 *apud* ANDRADE et al., 2016).

Perceber e decifrar as emoções por meio da face é muito importante para o sucesso nas relações sociais. Indivíduos que conseguem reconhecer bem as emoções nos outros tentem a adequar-se melhor socialmente, pois terão melhor compreensão dos sentimentos das outras pessoas e, com isso, mais recursos para dar respostas emocionais mais precisas e eficazes. Essa percepção facilitaria ainda na predição de comportamentos e situações (RIBAS JUNIOR et al., 2013).

As principais regiões cerebrais envolvidas nesse processo são a amígdala e o giro fusiforme (ADOLPHS, 2008; FRITH; FRITH, 2007; SCHULTZ, 2005). Couture, Penn e Roberts (2006) destacam que há evidências de uma correlação positiva entre maior desempenho em percepção emocional e melhor funcionamento adaptativo, o que indica que intervenções

voltadas para o estímulo dessa habilidade possam beneficiar a adaptação dos indivíduos nos diversos contextos sociais.

Por sua vez, a ToM refere-se a um sistema de atribuição de estados mentais dos outros e de si próprio. Entende-se por estados mentais os pensamentos, sentimentos, conhecimentos, desejos e crenças que os indivíduos possuem (BARON-COHEN, 2000; BARTSCH; WELLMAN, 1989). É um momento marcante no desenvolvimento infantil, pois é a partir da evolução da ToM que a criança torna-se capaz de perceber que o outro tem uma mente própria, que pode pensar, sentir, saber e acreditar diferente dela e, com base nessa compreensão, consegue prever os comportamentos das outras pessoas (GOLDMAN, 2012; WELLMAN; LIU, 2004). Trata-se de uma habilidade que, de acordo com alguns autores, se desenvolve de forma gradual, sendo possível observar inferências mais básicas já entorno de 3 a 5 anos de idade, como atribuir uma emoção baseada em uma situação (e.g. compreender que se sentiu feliz porque ganhou o brinquedo que queria de aniversário), até chegar às mais complexas, como compreender que uma pessoa pode sentir uma emoção, mas demonstrar outra (e.g. perceber que o colega ficou triste por não ganhar o presente que queria, mas sorriu demonstrando alegria), habilidade que já pode ser observada por volta dos 6 a 7 anos (BARTSCH; WELLMAN, 1995; WELLMAN; LIU, 2004; WELLMAN, 2018). É importante explicar que não há consenso na literatura quanto a idade exata do desenvolvimento da ToM, estudos mais recentes vêm sugerindo que seja uma habilidade que se desenvolve e se consolida de forma mais tardia. Uma discussão mais aprofundada sobre o tema pode ser vista nos estudos de Westra e Carruthers (2018) e Fabricius, Gonzales, Pesch et al. (2021).

A chamada rede de mentalização, que é a circuitaria cerebral envolvida na ToM, inclui o córtex pré-frontal medial, especificamente o giro frontal superior, a junção parieto-temporal com a região posterior do sulco temporal superior e o giro angular e a porção posterior do córtex cingulado (FILMER; FOX; DUX, 2019; MAR, 2011; PATRIQUIN et al., 2016; SHAMAY-TSOORY; TIBI-ELHANANY; AHARON-PERETZ, 2007). Vale mencionar que essa circuitaria varia de acordo com o tipo de tarefa de ToM que está sendo realizada durante o exame de neuroimagem.

Existem algumas competências que são vistas como preditoras da ToM, como a atenção compartilhada (CARPENTER; NAGELL; TOMASELLO, 1998; MUNDY et al., 2007), a linguagem oral (ASTINGTON; JENKINS, 1999; DELEAU, MALUF; PANCIERA, 2008) e as funções executivas (CARLSON; CLAXTON; MOSES, 2015; POWELL; CAREY, 2017). De

acordo com os objetivos deste estudo, as funções executivas, assim como sua relação com a CS e comportamento, serão abordadas em um capítulo posterior.

A percepção emocional e a ToM, assim como os demais domínios da CS encontram-se prejudicados de forma importante em indivíduos com TEA (BARON-COHEN et al., 2000; BOADA et al., 2020; GOLDMAN, 2012; PATRIQUIN et al., 2016). Dessa forma, a seguir será apresentado uma síntese dessas alterações.

### ***2.2.1. Alterações da Cognição Social no TEA***

Estudos visando compreender o funcionamento da CS em indivíduos com TEA vêm acontecendo desde a década de 1980 e já reuniram um corpo robusto de evidências científicas que comprovam que há alterações significativas nesse processo (BAKSH et al., 2020; BAKSH; ABRAHAMS; AUYEUNG; MACPHERSON, 2018; BARON-COHEN; LESLIE; FRITH, 1985; BARON-COHEN et al., 1999; PETERSON; WELLMAN; SLAUGHTER, 2012). No entanto, é importante comentar que até o presente momento não existe uma ferramenta de avaliação específica para CS, a maior parte dos estudos utilizam tarefas ou testes que avaliam um ou alguns domínios, como por exemplo a ToM, reconhecimento de emoções, reconhecimentos de regras sociais, entre outros, mas não há nenhum estudo que avalie todos os componentes juntos (OLIVEIRA; MECCA, 2016).

No estudo de Baron-Cohen, Leslie e Frith (1985), crianças com TEA tiveram desempenho inferior em ToM, especificamente em tarefa de crença-falsa (Sally-Anne) quando comparadas a crianças com Síndrome de Down e desenvolvimento típico. Anos depois, Baron-Cohen et al. (1999) testando novas tarefas de ToM, compararam crianças com Asperger (ou autismo de alto funcionamento, como era chamado na época) com grupo de desenvolvimento típico. Novamente as crianças com TEA tiveram performance abaixo das do grupo controle. O mesmo aconteceu no estudo de Happé (1994), no qual os indivíduos com TEA foram comparados a grupos com Deficiência Intelectual e controle.

Em pesquisas mais recentes, o mesmo padrão de resultados também foi observado, como no estudo de Peterson, Wellman e Slaughter (2012) que comparou o desempenho na ToM em crianças de 3 a 12 anos com desenvolvimento típico, surdez, autismo e Asperger. A avaliação de ToM utilizada abrangia desde tarefas mais simples, como crença falsa e desejos diversos, até tarefas mais complexas envolvendo o reconhecimento de sarcasmo e ironia. Resultado semelhante foi observado na pesquisa de Velloso, Duarte e Schwartzman (2013) com crianças de 6 a 12 anos com TEA e controles. Nesse estudo, as tarefas para avaliar ToM eram

vinhetas com pequenas histórias as quais cada uma continha um tipo de atribuição de estado mental diferentes, como mentira, figura de linguagem, blefe, entre outras. Finalmente, no estudo de Baldimtsi, Nicolopoulou e Tsimpli (2020) que buscou avaliar a ToM em crianças com TEA de 7 a 14 anos, falantes do grego, tinha o intuito de entender se havia diferenças relacionadas à língua, e fazer uma comparação entre essas crianças e um grupo de desenvolvimento típico. No estudo, foram utilizadas tarefas que englobavam diferentes tipos de inferências, tais como crenças, percepções, desejos e emoções. Os resultados indicaram que as crianças com TEA tiveram desempenho inferior ao grupo controle nas tarefas de ToM.

Ainda avaliando ToM, mas, dessa vez, com um instrumento que avalia também a compreensão das normas sociais, Baksh, Abrahams, Auyeung e MacPherson (2018) e Baksh et al. (2020) observaram que os adultos com TEA tiveram desempenho inferior ao grupo controle, tanto nas tarefas de ToM quanto nas de compreensão social. Notaram ainda que a performance em ambas as tarefas diminuiu com o aumento da idade.

Para além da ToM, são relatados também prejuízos importantes na percepção e reconhecimento de expressões faciais e, conseqüentemente, no processamento de emoções (ADOLPHS, 2008; BARON-COHEN; GOLAN, 2009; OTSUKA; UONO; YOSHIMURA; ZHAO; TOICHI, 2017; VELIKONJA; FETT; VELTHORST, 2019; WALSH; CREIGHTON; RUTHERFORD, 2016). Na metanálise realizada por Velikonja, Fett e Velthorst (2019) com o objetivo de compreender o funcionamento cognitivo social e não social em indivíduos com TEA – pesquisa que incluiu 75 estudos, abrangendo um total de 3.361 indivíduos –, os prejuízos em ToM e percepção e processamento de emoções foi amplamente confirmado. Nesse mesmo sentido, Weigelt, Koldewyn e Kanwisher (2012) fizeram uma revisão de literatura, buscando compreender os déficits de percepção e reconhecimento facial no TEA e descobriram que quantitativamente há diferença quando comparados com grupo de desenvolvimento típico, contudo, explicam que essa diferença não se deve a um problema no processamento visual como um todo, e sim apenas no que diz respeito ao processamento de faces.

Em um estudo empírico, Walsh, Creighton e Rutherford (2016) investigaram se havia diferenças no padrão de reconhecimento e processamento de emoções por meio da face entre indivíduos com TEA (n=23) e grupo com desenvolvimento típico (n=23). Os resultados apontaram que o grupo com TEA teve desempenho significativamente inferior ao grupo controle em tarefas de reconhecimento de emoções básicas, assim como nas de emoções complexas. Já nas tarefas de identificação de gênero e percepção de confiabilidade os grupos não diferiram.

Spezio, Adolphs e Piven (2007) desenvolveram um estudo com adultos TEA de alto funcionamento, visando compreender quais regiões do rosto eram observadas durante tarefas de reconhecimento de emoções. Observou-se que o grupo com TEA olhou prioritariamente a região da boca ao julgar uma emoção, enquanto o grupo controle fixava sua atenção a maior parte do tempo nos olhos. Na pesquisa nacional, realizada por Orsati, Mecca, Schwartzman e Macedo (2009), constatou-se que as crianças com TEA apresentam um padrão de rastreamento da face diferente do grupo de desenvolvimento típico. No geral, eles fixam o olhar cerca de 0,5 segundos a menos na face, olham menos tempo na região dos olhos nas figuras masculinas, nas faces invertidas e quando os olhos estavam ocultados, em comparação ao grupo controle.

Resultado semelhante foi observado na pesquisa de Dalton et al. (2005), na qual o grupo com TEA, ao ver fotografias de rosto, olhava significativamente menos tempo para a região dos olhos quando comparados com o grupo controle. No entanto, nesse estudo a atividade cerebral funcional foi avaliada junto com o rastreamento ocular. Os resultados indicaram que o grupo com TEA teve menor ativação do giro fusiforme e maior ativação da amígdala ao observar imagens de rostos do que o grupo controle.

Estudos como o supracitado ajudam a entender melhor não só o padrão de rastreamento de faces, como também as regiões cerebrais que estão envolvidas na compreensão das expressões emocionais. Nesse sentido, a pesquisa de Sato et al. (2019) buscou investigar por meio da ressonância magnética funcional o padrão cerebral implicado no processo de reconhecimento de emoções expressas pela face, comparando indivíduos com TEA a um grupo de desenvolvimento típico. Antes de comparar o funcionamento dos grupos, os pesquisadores fizeram o levantamento das regiões que englobam o chamado “cérebro social”, em ambos os casos, determinando um circuito que vai de áreas mais subcorticais como a amígdala até áreas do neocórtex, como o giro fusiforme e o giro frontal inferior. Os resultados apontaram conectividade diminuída entre as áreas subcorticais e corticais no grupo com TEA, sugerindo que essa modulação atípica esteja subjacente aos prejuízos de CS no TEA.

Além das dificuldades para perceber, reconhecer e compreender as expressões faciais e emocionais dos outros, indivíduos com TEA tendem a ter um certo grau de prejuízo na hora de expressar suas próprias emoções. O estudo de Bangerter et al. (2020) avaliou a resposta emocional a vídeos engraçados a partir da expressão facial em indivíduos com TEA e grupo controle. Percebeu-se que, em média, o grupo com TEA demonstrou menos resposta emocional positiva diante dos vídeos quando comparados ao controle, no entanto, observou-se ampla variedade dentro do grupo de TEA. Por isso, os pesquisadores os dividiram em dois grupos os

“super-responsivos” e os “hipo-responsivos”. Ao analisarem os dados a partir dessa divisão, notou-se que o grupo super-responsivo demonstrou reações mais intensas do que o grupo controle, enquanto o grupo hipo-responsivo demonstrou menos expressões faciais positivas. Essas medidas foram correlacionadas a medidas de comportamentos, nas quais verificou-se correlação significativa entre expressão reduzida (grupo hipo-responsivo), com retraimento social relatado pelos pais, e correlações significativas e positivas entre medidas de hipersensibilidade e impulsividade no grupo de super-responsivos, indicando que o grupo que apresentou maior resposta emocional aos vídeos é relatado pelos pais como mais impulsivo e mais sensível aos estímulos sensoriais externos.

Desta maneira, é possível constatar que, de fato, há alterações na CS em indivíduos com TEA, e que déficits nessa habilidade podem prejudicar de forma significativa seu funcionamento social, dificultando ou até impossibilitando que eles consigam adequar seu comportamento frente às diversas situações sociais (BALDIMTSI; NICOLOPOULOU; TSIMPLI, 2020; PATRIQUIN et al., 2016). Contudo, além das dificuldades no âmbito da CS, alguns indivíduos com TEA podem apresentar padrões disfuncionais de comportamento, como apego excessivo a rotinas, rituais e interesses fixos e restritos (APA, 2014), levando-os a reações emocionais e comportamentais exacerbadas, como alterações de humor e comportamentos disruptivos. Isso posto, a seguir este tema será aprofundado.

## **2.3. Comportamento no TEA**

### ***2.3.1. Alterações comportamentais e emocionais***

Muitos indivíduos com TEA manifestam um padrão rígido de pensamento, levando a dificuldades em lidar com situações novas, que fogem da rotina habitual, dando preferência para situações que sejam planejadas e previsíveis. É comum que haja uma insistência em seguir sempre os mesmos costumes para todas as situações do dia a dia, por exemplo, o mesmo caminho para a escola, os mesmos horários para as atividades diárias de alimentação e higiene, seletividade alimentar, entre outros, especialmente nos pacientes de grau mais moderado e grave. Além da repetição na rotina, muitos perseveram em comportamentos já conhecidos, como assistir ao mesmo desenho várias vezes, repetir frases que ouviu outrora, organizar objetos e brinquedos de forma ritualística e movimentos estereotipados (APA, 2014; BARIBEAU et al., 2020; BRENTANI et al., 2013; ZLOMKE et al., 2020).

É possível utilizar um exemplo atual para demonstrar o quão esse padrão rígido de comportamento pode ser prejudicial para a adaptação frente a situações inesperadas nos indivíduos com TEA. A priori, é necessário contextualizar o momento de construção do presente estudo, que está acontecendo, em parte, no ano de 2020 durante a pandemia do COVID-19. Nesse contexto, diversos pesquisadores voltaram seu olhar para as possíveis dificuldades que pessoas com TEA possam estar enfrentando. Narzisi (2020), por exemplo, criou um editorial voltado para pais com 10 dicas de como organizar a vida diárias de crianças com TEA. Já Smile (2020) abriu uma discussão sobre a necessidade de manter as terapias que as crianças realizavam antes da pandemia, e como pensar em modelos que possam ser realizados de forma virtual para não atrapalhar no progresso terapêutico e nem adiar o diagnóstico precoce no caso daqueles que ainda estão em fase de investigação.

Com o intuito de compreender de forma empírica os desafios que a pandemia trouxe para os indivíduos com TEA e seus familiares, Colizzi et al. (2020) realizaram uma pesquisa do tipo *survey* com 527 famílias. Observou-se aumento na intensidade de problemas de comportamento em 35,5% das crianças, assim como aumento na frequência desses problemas em 41,5% das crianças, sendo que 19,1% precisaram recorrer a serviços de emergência neuropsiquiátrica. Um dado interessante apresentado nesse estudo é o de que crianças que já apresentavam problemas de comportamento antes do isolamento foram consideradas de maior risco para o agravamento desses comportamentos durante a pandemia. Nesse mesmo sentido, Türkoğlu et al. (2020) investigaram se o confinamento gerou impacto na qualidade do sono e na gravidade dos sintomas de 46 crianças com TEA. Os resultados indicaram que houve aumento significativo em problemas de sono e na gravidade dos sintomas do autismo durante a quarentena quando comparados a antes e depois do confinamento.

Fica evidente que as alterações emocionais e comportamentais no TEA diante de situações inerentes à vida cotidiana, desde as mais simples como a rotina do dia a dia, até situações mais inesperadas, como as mudanças causadas por uma pandemia, impactam significativamente esses indivíduos e toda a sua família. A desregulação emocional é amplamente estudada nessa população, um exemplo é o estudo de Neuhaus, Webb e Berniers (2019) que investigou a regulação emocional em 2.079 crianças e adolescentes com TEA entre 4 e 18 anos. No estudo, foram utilizados os domínios do *Child Behavior Checklist* – CBCL, a saber: ansiedade e depressão; comportamento agressivo; problemas de atenção. Observou-se que cerca de 64% deles apresentaram índices clínicos para desregulação emocional em pelo menos um domínio da escala, sendo que 9,5% tiveram índices clínicos em todos os domínios

avaliados. Baseado nesses resultados, é possível inferir que em muitos casos essa inflexibilidade cognitiva associada ao padrão de dificuldades em processar e compreender suas próprias emoções em relação às de outras pessoas, pode gerar um desajuste desses indivíduos, levando-os a desenvolverem comorbidades psiquiátricas, manifestadas por problemas de comportamentos externalizantes e internalizantes (LI et al., 2020).

### ***2.3.2. Comportamentos externalizantes***

Um dos comportamentos que impacta negativamente os indivíduos com TEA são os comportamentos disruptivos, que de acordo com Bearss et al. (2012) afetam cerca de 50 a 70% das crianças com TEA. Dentre eles estão a auto e heteroagressão, irritabilidade e acessos de raiva, birras, desacato às regras e hiperatividade. Em uma pesquisa realizada com 1.584 crianças e adolescentes com TEA, 53,7% tiveram relatos de agressão física, sendo mais comum em crianças mais novas (MAZUREK; KANNE; WODKA, 2013).

Esse tipo de comportamento é enquadrado como comportamentos externalizantes e afetam de maneira significativamente não só o indivíduo com TEA como todo o seio familiar. Na pesquisa de Rodriguez, Hartley e Bolt (2019) evidenciou-se que os problemas externalizantes de crianças com TEA correlacionam-se de forma importante com aumento do nível de estresse dos pais. No entanto, alto nível de críticas dos pais, estão diretamente associados a problemas de comportamentos externalizantes nas crianças com TEA (BAKER; FENNING; HOWLAND; HUYNH, 2019). Ainda, observa-se também impacto negativo nas relações interpessoais, principalmente no contexto escolar, tratando-se de crianças e adolescentes, visto que os problemas de comportamentos externalizantes muitas vezes atrapalham a dinâmica da sala de aula e tendem a gerar rejeição pelos colegas (TEIXEIRA et al., 2015).

É fundamental que a causa desses comportamentos seja investigada, pois só a partir da compreensão do porquê é que será possível pensar em estratégias de manejo. Brentani et al. (2013) salientam que esses comportamentos podem estar relacionados à dificuldade de comunicação e de expressão de sentimentos, desejos e necessidade, o que sugere que parte dos problemas comportamentais nos TEAs podem ser subjacentes a déficits em CS. Em consonância, o estudo de Leno et al. (2020) investigou se existe relação entre níveis de ToM, problemas de conduta, problemas emocionais, hiperatividade e desatenção, em jovens com TEA e grupo com desenvolvimento típico. Os resultados indicaram que menores índices de ToM associam-se a maiores problemas de conduta, bem como hiperatividade e desatenção em

ambos os grupos. No entanto, os autores ressaltam que grande parte desse resultado está mediada pelo QI verbal dos participantes.

Na pesquisa de Shea, Payne e Russo (2018) constatou-se que as crianças e adolescentes com TEA (n=29 entre 7 e 16 anos) apresentavam índices significativamente maiores de comportamentos externalizantes quando comparados a grupo de desenvolvimento típico, sendo a média de 56.3 no grupo com TEA e 47.4 no grupo controle. Ainda, com o intuito de compreender se há relação entre habilidade de socialização e comportamento externalizantes, descobriram que menores índices de socialização foram associados a maiores índices de problemas externalizantes e que a socialização explica 50,1% da variância dos comportamentos externalizantes no grupo com TEA e nada no grupo de desenvolvimento típico. Isso indica que melhorar a habilidade de socialização de crianças e adolescentes com TEA poderia diminuir os problemas de comportamentos externalizantes.

Li et al. (2020) desenvolveram um estudo longitudinal para compreender como se dá o surgimento e desenvolvimento dos problemas de comportamento. Os autores acompanharam por 3 anos (uma avaliação por ano) 59 crianças com TEA e 97 com desenvolvimento típico. Os resultados indicaram, de modo geral, que os meninos com TEA apresentaram maiores níveis de problemas de comportamento externalizante e internalizante do que os de desenvolvimento típico. Observaram também que quanto maior o nível de reconhecimento de emoções e melhor vocabulário emocional, menor os índices de problemas internalizantes e externalizantes no grupo com TEA.

Já na pesquisa de Marteleto, Schoen-Ferreira, Chiari e Perissinoto (2011) as crianças com TEA, quando comparadas a grupo de crianças com Transtorno de Linguagem e grupo de desenvolvimento típico, apresentaram menores índices de problemas externalizantes, como agressividade e maiores índices de problemas com pensamento e atenção. Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Guerrero et al. (2019), em que das 472 crianças com TEA que foram avaliadas, apenas 6% apresentaram índices clínicos para problemas externalizantes. No entanto, cerca de 30% tiveram índices clínicos para problemas internalizantes. Em ambos os estudos, os problemas comportamentais foram mensurados utilizando o CBCL.

Apesar de aparecer em menor quantidade, os comportamentos disruptivos afetam de forma importante o desenvolvimento global das crianças e adolescentes com TEA, causando impacto negativo nos relacionamentos interpessoais em diversos ambientes sociais, como escola e comunidade, na aquisição de novas aprendizagens e na qualidade de vida da família

(BAGAIOLO et al., 2018; BEARSS et al., 2012; GUIMARÃES et al., 2018). Por esse motivo, diversas pesquisas foram feitas buscando estratégias para minimizar esses comportamentos, desde estudos visando a capacitação de cuidadores para gestão de comportamentos disruptivos (BEARS et al., 2012; BAGAIOLO et al., 2018; GUIMARÃES et al., 2018; SILVA, 2016) até estudos utilizando medicamentos, em sua maioria os da categoria neurolépticos (MATOS; OLIVEIRA, 2013; BARTRAM; LOZANO; COURRY, 2019; ALFAGEH et al., 2019). Apesar dos resultados promissores dessas intervenções, nem todos os indivíduos respondem da forma esperada às estratégias, o que torna necessário o desenvolvimento de novas opções de tratamento.

Entretanto, os problemas de comportamentos externalizantes, não são os únicos que comprometem o desenvolvimento e funcionamento no TEA, toda essa dinâmica conturbada acaba, muitas vezes, acarretando problemas emocionais. Há diversas evidências que apontam os prejuízos causados por problemas de comportamentos internalizantes (BARIBEAU et al., 2020; KUZMINSKITE; BEGEER; HOEKSTRA; GROVE, 2020; ZUKERMAN; YAHAV; ITZCHAK, 2021; SUKHODOLSKY, 2019).

### ***2.3.3. Comportamentos internalizantes***

Ao contrário dos comportamentos externalizantes, que são voltados para fora e/ou para o outro, os comportamentos internalizantes são voltados para o próprio indivíduo, como a ansiedade, depressão, mudanças bruscas de humor, inseguranças e preocupações ou medos em excesso (BOLSONI-SILVA; LOUREIRO; MARTURANO, 2016). Li et al. (2020) argumentam que há uma forte relação entre o funcionamento emocional, ou seja, a forma como indivíduo recebe, processa e compreende as informações emocionais do ambiente, assim como a maneira como ele comunica suas próprias emoções e o surgimento ou não de problemas de comportamento externalizante e internalizantes. De acordo com esses autores, quando existe um problema no funcionamento emocional, há a manifestação de comportamentos disfuncionais.

Sintomas de ansiedade são relativamente comuns em indivíduos com TEA. Sukhodolsky et al. (2019) levantam algumas hipóteses do porquê. Um motivo diz respeito à dificuldade na interação social, que acaba sendo complexa para muitos TEAs. O outro motivo estaria relacionado à fixação na rotina, que pode gerar um estado de vigilância excessivo e preocupação com quebra da mesma. Por fim, um dos fatores geradores de ansiedade pode ser o déficit na regulação emocional e na leitura de pistas e dos ambientes sociais.

Em uma pesquisa dos mesmos autores, 177 crianças com TEA de idade média de 4,7 anos foram avaliadas em escalas de ansiedade, dessas, 28% pontuaram para ansiedade alta. Nesse grupo, os índices de ansiedade se correlacionaram a maiores índices de irritabilidade, isolamento social e comportamento repetitivo. Ainda investigando ansiedade em crianças com TEA, mas dessa vez buscando entender se há uma relação entre índices de insistência na rotina (comportamento de mesmice de acordo com os autores) e problemas de ansiedade futuros, Baribeau et al. (2020) acompanharam longitudinalmente 421 crianças entre 3 e 11 anos. Das crianças que apresentaram alto nível de insistência a rotina, 95% seguiram com problemas de ansiedade. Quanto aos índices de problemas de ansiedade, 19,6% das crianças pontuaram para ansiedade moderada-crescente e 13,1% pontuaram para ansiedade alta-estável. Os autores destacam que as crianças que pontuam para alto risco podem se beneficiar de intervenções precoces voltadas para controle de ansiedade, mesmo antes de apresentarem nível clínico.

Kuzminskaite et al. (2020) comentam que muitos estudos são feitos na população infanto-juvenil, buscando compreender as causas da ansiedade no TEA, em sua maioria, utilizando de instrumentos que são preenchidos pelos pais, no entanto, poucos estudos com esse objetivo são feitos em adultos e utilizando-se de autorrelato. Nesse sentido, os autores avaliaram 742 indivíduos com TEA com idade média de 43 anos, com a intenção de verificar se dificuldades de comunicação social e comportamentos restritos e repetitivos são fatores de risco para ansiedade. A análise de regressão hierárquica apontou que os comportamentos restritos e repetitivos são preditores de problemas de ansiedade, enquanto a dificuldade de comunicação social não é. Sendo assim, é possível perceber que em muitos casos, quando não tratada durante a infância e adolescência a ansiedade, a ansiedade pode perdurar até a vida adulta causando grande sofrimento emocional nesses indivíduos.

Para além da ansiedade, outra comorbidade relativamente comum em indivíduos com TEA é a depressão. De acordo com Rieffe, Bruine, Rooij e Stockmann (2014) entre 15% a 24%, aproximadamente, das crianças e adolescentes com TEA têm depressão, enquanto nas crianças de desenvolvimento típico essa taxa varia de 0,4% a 8,3%. A depressão pode prejudicar de forma importante a qualidade de vida dos indivíduos, no entanto, é necessário compreender que no TEA ela pode se manifestar de formas diferentes do que em pessoas com desenvolvimento típico, como por exemplo, ao invés de apresentar tristeza, demonstra inquietação, falta de expressão de afeto e menor contato visual (RUGGIERI, 2020).

A fim de compreender as possíveis causas da depressão em crianças e adolescentes com TEA entre 9 e 15 anos, Rieffe et al (2014) investigaram longitudinalmente se os sintomas

depressivos se associavam a índices de regulação emocional, sendo eles: 1. *coping*, que se refere a estratégias de enfrentamento perante situações-problema, que pode ocorrer de duas formas, a primeira seria a aproximação e tentativa de solucionar a situação conflituosa e a segunda diz respeito à esquivar ou evitação da situação estressora; 2. *preocupação e ruminação mental*, os resultados indicaram que nos 3 tempos de avaliação (intervalo de 9 meses entre cada uma) as crianças e adolescente com TEA apresentaram escores mais altos de depressão do que o grupo controle, bem como menores índices aproximação. Outro dado relevante deste estudo é que quanto maior o uso da estratégia de aproximação, menor a pontuação de depressão, então, é possível inferir que intervenções voltadas ao treino da regulação emocional favoreceriam crianças e adolescentes com TEA, além de poder diminuir sintomas depressivos.

Além de entender como e porque os indivíduos com TEA apresentam depressão, é importante compreender também o impacto desses sintomas em seu funcionamento. Desse modo, Duan et al. (2020) realizaram uma pesquisa com 62 crianças e adolescentes com TEA e 36 com desenvolvimento típico, na faixa etária de 5 a 18 anos. Os pesquisadores buscaram descobrir se existe relação entre sintomas depressivos e funcionamento adaptativo. Como esperado, o grupo com TEA teve significativamente menor pontuação nos índices de funcionamento adaptativo quando comparados ao controle. Ainda, a análise de regressão evidenciou que maiores sintomas depressivos previam menor habilidade de socialização no grupo com TEA, já em relação aos domínios comunicação e habilidades de vida diária não houve relação.

Portanto, é possível notar que a desregulação emocional, sendo ela expressa por meio de problemas de comportamento externalizantes ou internalizantes, geram repercussões relevantes na vivência das crianças e adolescentes com TEA em diversos aspectos, desde índices aumentados de irritabilidade, isolamento social até prejuízos no funcionamento adaptativo. Outro fator de extrema relevância que vem sendo estudado é a associação desses problemas à ideação e/ou tentativas de suicídio. De acordo com Hunsche et al. (2020), pesquisas recentes apontam que o índice de ideação e tentativa de suicídio é de aproximadamente 5 a 6 vezes maior em adolescentes e adultos com TEA em comparação à população com desenvolvimento típico. Também tem sido observado que existe relação entre os níveis de problemas em comportamentos externalizantes e internalizante com os índices de autoagressão e ideação ou tentativa de suicídio (CONNER et al., 2020; HUNSCHE et al., 2020).

Além do déficit em CS que pode explicar parte dos problemas de comportamento no TEA, como citado por Leno et al. (2020), outra possível explicação que vem sendo pesquisada

são os déficits em funções executivas (FEs), visto que esse conjunto de processos ajudam a mediar a autorregulação do comportamento (DIAMOND, 2013; DIAS, et al., 2015; KOUKLARI; TSERMENTSELI; MONKS, 2019; MARANHÃO; PIRES, 2017). O estudo de Nelson et al. (2018) que acompanhou 280 crianças em idade pré-escolar, indicou que FEs mais pobres na primeira infância correlacionam-se com maiores sintomas de ansiedade e depressão no ensino fundamental. Em consonância, a pesquisa de Dias, Maioli, Santos e Mecca (2018) com 98 crianças de idade média 4,65 anos descobriu diversas correlações entre FE e problemas de comportamento, algumas delas são: crianças com melhor memória de trabalho apresentam menores índices de sintomas emocionais e hiperatividade, assim como as que têm um melhor controle inibitório demonstram menores índices de sintomas emocionais e problemas de relacionamento. Ainda, Otero, Bargker e Naglieri (2014) explicam que crianças com disfunções executivas tendem a ter um comportamento mais impulsivo, e muitas vezes são vistas como desafiadoras, inconvenientes e/ou desmotivadas. Frequentemente também apresentam dificuldades em se adaptar a mudanças repentinas, podendo ocasionar crises de ansiedade e raiva. Visto que as FEs aparecem como preditoras da ToM e ambas influenciam o comportamento dos indivíduos com TEA, a próxima seção se aprofundará no tema.

#### **2.4. Funções Executivas**

São chamadas de FEs um conjunto de habilidades cognitivas que estão envolvidas na manutenção do nosso comportamento, emoções e no planejamento das ações (DIAMOND, 2013). As FEs mediam grande parte das atividades diárias de um indivíduo e seu bom desenvolvimento é muito importante para o funcionamento adaptativo, socioemocional e cognitivo (DIAS; SEABRA, 2016; KNAPP; MORTON, 2013; OTERO; BARKER; NAGLIERI, 2014). Essas são competências que se constroem ao longo da vida, especialmente na infância e adolescência, e se consolidam no início da vida adulta (CARLSON; ZELAZO; FAJA, 2013; KNAPP; MORTON, 2013).

Referente aos componentes que constituem as FEs, há na literatura diferentes modelos que tentam compreender quais são essas habilidades. Alguns desses modelos foram testados no estudo de Dias et al. (2015) no qual constatou-se que o modelo que melhor se encaixa é o que propõe as FEs como um fator geral que, subordinado a elas, possui três elementos básicos: a inibição (ou controle inibitório), a flexibilidade cognitiva e a memória de trabalho. Vale mencionar que o quanto e quando cada componente irá atuar, depende do tipo e grau da tarefa

que está sendo realizada. Apesar de não haver consenso, o paradigma de que as FEs são compostas por essas três competências principais é amplamente aceito na literatura (DIAMOND, 2013; MIYAKE et al., 2000; MIYAKE; FRIEDMAN, 2012; VERAкса; ALMAZOVA; BUKHALENKOVA, 2020; ZELAZO; CARLSON, 2012). Sendo assim, o presente estudo irá adotar essa teoria e terá como foco principal o controle inibitório e a flexibilidade cognitiva.

Em síntese, o controle inibitório está relacionado a capacidade de inibir voluntariamente uma resposta mais automática, desta forma, o indivíduo torna-se capaz de controlar um impulso em prol de um comportamento mais adequado à situação (DIAMOND, 2013; MAGALHÃES, 2013). Um exemplo disso em crianças e adolescentes em idade escolar é conseguir manter-se focado em uma tarefa, mesmo quando está cansado e entediado com vontade de fazer algo mais divertido (CRISTOFORI; COHEN-ZIMERMAN; GRAFMAN, 2019). Por sua vez, a flexibilidade cognitiva diz respeito à habilidade de alternar seu foco atencional entre duas ou mais tarefas (e.g. cozinhar enquanto fala ao telefone), assim como agir de forma mais flexível/criativa perante novas situações resultando em um comportamento mais adaptativo (e.g. ao sair para o trabalho o pneu do seu carro fura, você pode pedir um táxi, pegar um ônibus ou qualquer outra ação que te faça chegar ao trabalho) (CRISTOFORI; COHEN-ZIMERMAN; GRAFMAN, 2019; DIAMOND, 2013). Já a memória de trabalho relaciona-se à competência de armazenar e manipular informações de forma provisória e limitada. No geral, a memória de trabalho retém uma informação enquanto ela está sendo manipulada, isto é, enquanto está sendo utilizada para algum fim, como por exemplo quando se ouve o número de um telefone e o indivíduo “decora” até anotar no papel e logo em seguida esquece o número (CRISTOFORI; COHEN-ZIMERMAN; GRAFMAN, 2019). Ou mesmo, como citado por Diamond (2013), relacionar ideias, tornando possível ouvir uma pessoa falar e ao mesmo tempo pensar em argumentos que queira expor após a fala.

Comprometimentos nas FEs são comuns em diversos transtornos neuropsiquiátricos principalmente nos Transtornos do Neurodesenvolvimento como no caso do Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) e no TEA (BAUSELA-HERRERAS; TIRAPU-USTÁRROZ; CORDERO-ANDRÉS, 2019; KOUKLARI; TSERMENTSSELI; MONKS, 2019; MARANHÃO; PIRES, 2017; NARZISI; MURATORI; CALDERONI; FABBRO; URGESI, 2013). Inclusive, alguns estudos buscam investigar as FEs nesses dois transtornos juntos, pois julgam que ambos compartilham disfunções em circuitarias cerebrais semelhantes, principalmente o córtex pré-frontal, como é o caso da pesquisa de Bausela-Herreras, Tirapu-

Ustárroz, Cordero-Andrés (2019) que constatou que a flexibilidade cognitiva se associou de forma estatisticamente significativa ao TEA e ao TDAH.

Em uma metanálise recente, Demetriou et al. (2018) revisaram 235 estudos sobre disfunção executiva no TEA. Os resultados indicaram um tamanho de efeito moderado para FEs reduzidas, confirmando a hipótese de déficits em FE nessa população. Quando comparadas a grupo com desenvolvimento típico, crianças com TEA apresentam desempenho inferior em tarefas de flexibilidade cognitiva e controle inibitório. Da mesma forma, observou-se que os prejuízos nas FEs estão relacionados também a maior severidade dos sintomas de TEA (VALERI et al., 2020). Alguns estudos vêm associando a insuficiência do funcionamento das FEs a comprometimento da ToM e a problemas de comportamento (KIMHI et al., 2014; BERENGUER; ROSELLÓ; COLOMER; BAIXAULI; MIRANDA, 2018; PINEDA-ALHUCEMA; ARISTIZABAL; ESCUREDO-CABARCAS; ACOSTA-LÓPEZ, 2018).

Por serem duas habilidades fundamentais para o ajustamento socioemocional e que impactam diretamente no comportamento dos indivíduos, a relação entre FEs e ToM vem sendo amplamente investigada. Ao que parece, a relação entre FEs e ToM é unidirecional, o que significa que FEs predizem o desenvolvimento de ToM, mas não o contrário (DEVINE; HUGHES, 2014; DIAS; BATISTA; MECCA, 2020; KOUKLARI; TSERMENTSELI; MONKS, 2019; PINEDA-ALHUCEMA et al., 2018; SHAHAEIAN et al., 2015; WILSON et al., 2018). Os estudos apontam correlações de todos os componentes principais das FEs com a ToM, o controle inibitório, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e, por consequência, a atenção.

No entanto, o controle inibitório tende a ser o domínio que mais se relaciona, como pode ser observado na revisão de Pineda et al. (2018) em que foram resgatadas cinco pesquisas empíricas que mostram essa correlação. Os mesmos autores discutem que isso pode ocorrer devido à alta demanda de inibição que é necessária para colocar-se no lugar do outro, isto é, controlar um impulso natural de responder de acordo com a sua perspectiva, dando uma resposta pensada a partir do ponto de vista de uma outra pessoa. No mesmo estudo, encontraram dois artigos que mostram a relação de ToM com flexibilidade cognitiva e outros dois com memória de trabalho. Resultado semelhante foi observado no estudo nacional realizado por Dias, Batista e Mecca (2020) em crianças pré-escolares com desenvolvimento típico, no qual também foi observada correlação entre FEs e ToM, especificamente, controle inibitório e memória de trabalho. Além disso, as autoras fizeram análises de regressão, das quais observou-

se que o controle inibitório e a memória de trabalho auditiva predizem o desenvolvimento da ToM.

No que diz respeito a crianças com TEA, a correlação entre FE e ToM também é observada, o estudo de Narzisi et al. (2013) com 22 crianças, mostrou que parte dos resultados da avaliação de CS com o NEPSY-II (subtestes de ToM e reconhecimento de emoções) foi mediada pelas FEs. Esse mesmo padrão foi verificado na pesquisa de Kimhi et al. (2014) que comparou a performance em ToM e FEs em crianças com TEA (n= 29) e desenvolvimento típico (n=30). Os resultados indicaram que em ambos os grupos a flexibilidade cognitiva correlacionou-se significativamente com as medidas de ToM. Também se notou que as crianças com TEA tiveram desempenho significativamente inferior em flexibilidade cognitiva e planejamento quando comparadas ao grupo controle, entretanto as crianças com TEA que tiveram melhor desempenho na tarefa de planejamento obtiveram melhores escores nas tarefas de ToM.

Interessados em compreender os mecanismos subjacentes à comorbidade entre TEA e TDAH, Berenguer et al. (2018) investigaram as FEs, ToM e problemas de comportamento nesses grupos, a saber: TEA, TDAH, TEA+TDAH. Os principais resultados apontaram que o TEA+TDAH e o TDAH apresentam prejuízos significativos em FEs, comparados ao grupo com desenvolvimento típico. Já o grupo TEA+TDAH apresentou também déficits em ToM, porém esse prejuízo se assemelhava ao do TEA sem TDAH. Tais achados sugerem que crianças com TEA associado ao TDAH apresentam maiores problemas em FEs do que as crianças só com o TEA, contudo, é importante observar que em todos os grupos clínicos os índices de FE e ToM foram menores e os de problemas de comportamento foram maiores que os do grupo controle.

Fica evidente a importância das FEs para o desenvolvimento e funcionamento biopsicossocial dos indivíduos, bem como sua direta conexão com outras habilidades e consequências sobre o comportamento. Nesse sentido, de acordo com Blair (2017) pensar em estratégias de intervenção e treinamentos dessas competências de forma precoce, enquanto os circuitos cerebrais ainda estão em fase de desenvolvimento, é fundamental para atingir resultados mais promissores e duradouros. A autora ainda destaca que as regiões cerebrais que são subjacentes as FEs são áreas interconectadas com outras regiões e, portanto, afetadas por suas atividades.

Quanto às áreas subjacentes às FEs, Cristofori, Cohen-Zimmerman e Grafman (2019) explicam em sua revisão que muitos autores atribuem suas atividades basicamente ao córtex pré-frontal (CPF) e suas subdivisões, a saber: córtex ventromedial; córtex dorsolateral e córtex

orbitofrontal. Essa informação está correta, pois é o CPF quem principalmente gerencia essas habilidades, no entanto, a partir da revisão de estudos de neuroimagem é percebida a ativação de várias outras regiões cerebrais que, sobretudo, fazem a integração entre a informação e a emoção (para maior aprofundamento visitar a obra *Executive functions*, capítulo 11 de CRISTOFORI; COHEN-ZIMMERMAN; GRAFMAN, 2019). Outra informação interessante trazida pelos autores é sobre as principais áreas neocorticais que se conectam altamente com o CPF durante tarefas de FEs, como a parietal e algumas regiões temporais, e também regiões mais subcorticais como o córtex cingulado e o hipocampo. Vale lembrar que algumas dessas circuitarias são também compartilhadas com a CS, como citado no capítulo correspondente.

Outro estudo interessante para compreender a circuitaria envolvida nas FEs é o de Panikratova et al. (2020) no qual os participantes faziam tarefas de FEs enquanto eram monitorados por exame de ressonância magnética funcional. Nesse estudo são apresentadas as principais regiões que se ativam a depender do tipo de tarefa e é observado uma forte contribuição do CPFDL em tarefas que envolvam inibição, alternância e o componente verbal das FEs. Por fim, é possível observar o quão complexo é o funcionamento dessas redes cerebrais e suas interconexões, por este motivo, ao pensar em um protocolo avaliativo e/ou interventivo, é de suma importância compreender minimamente esse funcionamento como também suas alterações.

Conforme as informações apresentadas até o presente momento, é notório que mesmo na sua forma mais branda o TEA cursa junto a dificuldades importantes que impactam significativamente a vida dos indivíduos. Nesse sentido, surge a necessidade de ampliar as pesquisas na área de estratégias e instrumentos terapêuticos que visem diminuir os comportamentos mal adaptativos, assim como melhorar as habilidades de interação e reciprocidade social. Diversas técnicas e métodos terapêuticos são estudados no TEA, alguns com um corpo mais robusto de evidências, como o caso da Análise Aplicada do Comportamento (do inglês *Applied Behavior Analysis*) até métodos mais novos que ainda estão em investigação, como o uso da oxitocina intranasal (RIZZUTTI, 2017). O estudo realizado por Hume et al. (2021) traz uma revisão atualizada e detalhada sobre os principais tipos de terapia baseada em evidências para o TEA. Na última década, outra técnica que vem se mostrando promissora para o tratamento de algumas características disfuncionais no TEA é a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua que tem como objetivo alterar a excitabilidade cerebral, criando um efeito neuromodulatório que pode potencializar os efeitos

de outras terapias. Sendo assim, a seção seguinte abordará de forma mais abrangente as características dessa técnica.

## **2.5. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua**

### ***2.5.1. Características técnicas***

Trata-se de uma técnica de estimulação cerebral não invasiva e indolor que tem como objetivo alterar a excitabilidade cerebral, criando um efeito de neuroplasticidade. É considerada uma alternativa de neuromodulação segura e de baixo custo, que vem sendo estudada e ministrada em diversas condições que envolvem alterações neurológicas, tais como tratamento de dor crônica, epilepsia, desordens motoras, paralisias, transtornos psiquiátricos, transtornos do neurodesenvolvimento, entre outros (BRUNONI et al., 2011; SILVA; SCHESTATSKY, 2017).

A ETCC vem se mostrando promissora pelo seu potencial de induzir alterações da excitabilidade cortical que perduram mesmo depois da aplicação (NITSCHKE et al., 2007), no entanto, o tempo de duração dos efeitos neuromodulatório dependerão da duração e da quantidade de aplicações (FREGNI; LEONE, 2007). O seu mecanismo de ação se dá por meio da movimentação dos elétrons que seguem do polo negativo para o polo positivo. Essa movimentação altera a permeabilidade da membrana neuronal, causando modificações nos níveis de excitabilidade, isto é, alterando a quantidade de disparos do neurônio (GRECCO, 2015; WOODS et al., 2016). O tipo de alteração da excitabilidade dependerá do tipo de estimulação realizada, sendo possível facilitar e, portanto, aumentar a quantidade de disparo neuronal por meio da estimulação anódica, causando uma maior excitabilidade na região ou a estimulação catódica que dificulta esse disparo, resultando em uma menor excitabilidade dos neurônios (BRUNONI; PINHEIRO; BOGGIO, 2012).

A aplicação da ETCC é feita por meio de dois eletrodos, o ânodo (polo positivo) e o cátodo (polo negativo) que ficam dentro de uma superfície do tipo silicone-esponja que é embebida em soro fisiológico antes da aplicação no couro cabeludo. O tamanho do eletrodo varia entre 25-35 cm<sup>2</sup> e, quando esses eletrodos são ativados, inicia-se a administração de uma corrente elétrica contínua de baixa intensidade que adentra o crânio chegando ao córtex cerebral. Contudo, estima-se que apenas 50% da corrente aplicada chegue ao cérebro, o restante é diluído na calota craniana e no líquido (BRUNONI; PINHEIRO; BOGGIO, 2012; COSTA; BOGGIO; VENTURA, 2014).

Quanto à intensidade da corrente, estudos apontam uma variação de 0,5 a 2mA (STAGG; NITSCHKE, 2011; ZHAO et al., 2017). Os autores discutem que a intensidade da corrente será determinada a partir da necessidade, e também da idade do paciente, assim como a localização dos eletrodos. A posição em que os eletrodos serão colocados e o efeito empregado (aumentar ou diminuir excitabilidade cortical) dependerão da indicação para qual o tratamento está sendo feito. Para localização das regiões cerebrais que serão estimuladas, o método mais comum utilizado é o Sistema Internacional 10/20 de eletroencefalograma, no entanto, também é possível utilizar outros métodos como o estudo neuroanatômico por sistema de coordenadas ou neuronavegação (WOODS et al., 2016).

No que diz respeito à duração e quantidade de sessões, Zhao et al. (2017) fizeram uma ampla revisão de literatura, visando levantar os principais protocolos de ETCC utilizados em pesquisas. Constatou-se que a duração mais comumente utilizada é de 20 minutos em cada sessão. Já Brunoni, Pinheiro e Boggio (2012) e Woods et al. (2016) discutem que a duração da aplicação irá depender do efeito desejado, sendo que sessões mais curtas resultam em efeitos mais agudos, porém que não se mantêm muito tempo após a estimulação. Por sua vez, nas sessões com uma duração mais longa, há a tendência desses efeitos perdurarem por mais tempo. O mesmo acontece com a quantidade de sessões, que em tese, se feitas de maneira sucessivas, podem gerar um efeito por um período maior, porém não há estabelecido na literatura um consenso quanto à quantidade ideal de sessões (BRUNONI; PINHEIRO; BOGGIO, 2012). É possível encontrar estudos que utilizam apenas 1 sessão de ETCC (AMATACHAYA et al., 2015; SCHNEIDER; HOPP, 2011), 5 a 10 sessões (AMATACHAYA et al., 2014; HADOUSH et al., 2020; SOFF et al., 2017), chegando até a 28 sessões (GOMEZ et al., 2017).

Além do tipo de estimulação, intensidade da corrente, da quantidade e duração das sessões, outra questão importante diz respeito ao estímulo que o indivíduo irá receber durante a intervenção. Estudos apontam que o efeito da ETCC é limitado quando não é associado a alguma tarefa. Na pesquisa de Gill, Shah-Basak e Hamilton (2015), os indivíduos que realizaram treino cognitivo associados à ETCC tiveram desempenho melhor na memória de trabalho após a estimulação do que o grupo que só fez a ETCC. Resultado semelhante foi observado no estudo de Segrave, Arnold, Hoy e Fitzgerald (2014) no qual observou-se redução maior dos sintomas depressivos nos pacientes que fizeram a ETCC junto com o treino de controle cognitivo, quando comparados aos que fizeram só a ETCC ou só o treino de controle cognitivo. De acordo com Cardoso (2017), esse efeito é chamado de tarefa-dependente. Sendo

assim, é fundamental pensar em treinos cognitivos, comportamentais ou motores que estimulem a habilidade que se pretende melhorar com a ETCC.

Por se tratar de uma técnica com alto potencial de efeito sobre sintomas presentes em diversas condições clínicas, com baixo custo e que não apresenta efeitos adversos importantes, os estudos estão sendo agora estendidos à população infanto-juvenil (PALM et al., 2016). A revisão sistemática realizada por Bikson et al. (2016) indicou que a ETCC tem se mostrado uma alternativa de intervenção segura a ser realizada em crianças e adolescentes. Nesse sentido, a seguir, serão apresentadas informações acerca da segurança e tolerabilidade da ETCC em crianças e adolescentes.

### ***2.5.2. Segurança e tolerabilidade***

A ETCC tem sido considerada uma técnica de neuromodulação que causa poucos efeitos adversos, que são bem tolerados por crianças e adolescentes e transitórios, acabando assim que a estimulação é finalizada. Na revisão feita por Krishnan et al. (2015), na qual foram resgatados 16 estudos somando 191 crianças e adolescentes, notou-se que os efeitos adversos foram raros, leves e transitórios, sendo os mais comuns: vermelhidão no local do eletrodo, formigamento leve e coceira. Todos os sintomas desapareceram logo após o início da estimulação e nenhum efeito tardio foi relatado. Resultados semelhantes também foram encontrados nas revisões de Palm et al. (2016) e Zhao et al. (2017).

Além dos efeitos já mencionados como sendo os mais comuns, no estudo de Cardoso e Muszkat (2021) com crianças com Paralisia Cerebral, foi observada também sensação de queimação em 16% das sessões e sonolência leve em 8%. Na pesquisa de Bandeira et al. (2016) com crianças e adolescentes com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, dos efeitos relatados, 5% foram de dor de cabeça e 6% disseram ter sentido uma sensação leve de choque, que pode estar relacionada ao fato de ter sido usada uma corrente mais alta (2mA).

Krishnan et al. (2015) discutem que vários motivos podem estar associados às sensações percebidas pelos indivíduos, como a intensidade da corrente por exemplo, sendo que quanto mais alta, mais prováveis são as sensações incômodas como formigamento e sensação de queimação. O mesmo acontece em relação ao tamanho do eletrodo, uma vez que quanto menor for o eletrodo, maior será a densidade e, conseqüentemente, mais focalizada a estimulação acaba sendo, podendo também aumentar o desconforto. Dessa forma, todos esses parâmetros de segurança devem ser pensados na elaboração dos protocolos de ETCC. Bikson et al. (2016) explicam que os protocolos mais comuns em crianças são os com intensidade de 1mA com

eletrodos medindo por volta de 25 a 35 cm<sup>2</sup>, entretanto há estudos que chegam a utilizar 2mA e não relatam efeitos adversos importantes.

Com base nessas evidências, é possível considerar que a ETCC seja de fato uma técnica segura para ser aplicada na população infanto-juvenil, ainda assim é fundamental que o aplicador monitore os possíveis efeitos adversos que possam vir a aparecer. Pensar em estratégias de intervenção de forma precoce é essencial, visto que é um período em que o cérebro das crianças e adolescentes ainda se encontra em fase de desenvolvimento e, portanto, mais propenso a efeitos de neuroplasticidade (Zhao et al., 2017). Contudo, como alerta Muszkat, Polanczyk, Dias e Brunoni (2016), há fatores importantes que devem ser levados em consideração ao utilizar a ETCC na população pediátrica, como por exemplo menor tamanho do perímetro cefálico, maior condutividade do tecido craniano, diferença na distribuição da matéria cinzenta e branca, entre outros. Esses aspectos naturais do desenvolvimento podem levar a respostas diferentes das encontradas em adultos, por esse motivo é essencial pensar nessas características específicas da faixa etária antes da elaboração dos protocolos de ETCC.

Devido às evidências encontradas até o momento que apontam a ETCC como uma técnica segura, pesquisas visando compreender seus efeitos em crianças e adolescentes com transtornos do neurodesenvolvimento cresceram exponencialmente nos últimos anos. Sendo assim, a seguir serão apresentados os principais resultados encontrados.

## **2.6. ETCC nos transtornos do neurodesenvolvimento**

Os transtornos do neurodesenvolvimento (TN) são caracterizados por déficits no desenvolvimento; alterações na maturação, conectividade e funcionamento cerebral; têm início precoce; apresentam sintomatologia heterogênea; e causam prejuízos importantes em diversas esferas da vida da criança (APA, 2014; MIRANDA; RIZZUTTI; MUSZKAT, 2013). A grande maioria das pesquisas utilizando a ETCC nos TN estão centradas no TDAH, na Dislexia e no TEA.

De modo geral, os resultados encontrados até o presente momento vêm demonstrando efeitos terapêuticos interessantes. No TDAH, por exemplo, a estimulação anódica no CPFDL esquerdo (F3) resultou em diminuição nos sintomas de desatenção e impulsividade. Houve maiores efeitos após 7 dias da estimulação (SOFF et al., 2017), além de aprimoramento da memória de trabalho e inibição de interferências (NEJATI et al., 2017; SOTNIKOVA et al., 2017), melhora na atenção seletiva e diminuição dos erros por omissão, bem como redução do

tempo na execução das tarefas e melhor precisão (BANDEIRA et al., 2016). Em contrapartida, no estudo de Sotnikova et al. (2017), apesar da melhora nos sintomas do TDAH e memória de trabalho, o grupo ativo teve maior número de erros de omissão e menos precisão do que o placebo em tarefa de atenção após a ETCC. Já a estimulação catódica no CPFDL esquerdo com ânodo na região supraorbital resultou em aumento do controle inibitório (SOLTANINEJAD; NEJADI; EKHTIARI, 2015; NEJATI et al., 2017).

Por outro lado, no estudo de Cosmo (2015) em adultos com TDAH, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo de ETCC ativa e o placebo em tarefas de controle inibitório. Esse resultado pode estar relacionado a quantidade de sessões, visto que foi realizada apenas uma sessão de ETCC anódica no CPFDL. No entanto, houve aumento da conectividade cerebral após a ETCC no grupo ativo, tanto na região alvo da estimulação como em áreas correlatas.

O potencial de outros tipos de montagem também é investigado, como no caso do estudo de Breitling et al. (2016) em que a região estimulada foi o giro frontal inferior direito. Os pesquisadores testaram a estimulação anódica, catódica e placebo e observaram que o número de erros por comissão diminuiu na estimulação anódica, indicando melhora na impulsividade, o mesmo não foi notado na estimulação catódica e placebo. Na revisão sistemática feita por Cosmo et al. (2020) sobre ETCC no TDAH, foram analisados onze estudos e os resultados principais indicaram melhora significativa em FEs, especificamente na atenção, controle inibitório e memória de trabalho.

Outro exemplo são as pesquisas que investigam o potencial de efeito da ETCC na Dislexia. Nos estudos de Costanzo et al. (2016) e Costanzo et al. (2019), a estimulação anódica a esquerda e catódica a direita na região parietotemporal resultou em aumento da acurácia e velocidade na leitura e os resultados mantiveram-se por mais um mês após a estimulação, no entanto, no grupo placebo nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada. A leitura de palavras e pseudopalavras também melhorou no grupo ativo no estudo de Rios et al. (2018) no qual o ânodo foi posicionado na região temporal média e posterior esquerda enquanto o cátodo estava na supraorbital direita. No estudo piloto de Castro (2020) com 5 crianças e adolescentes com Dislexia, a estimulação anódica, combinada com programa de estimulação de leitura, resultou em melhora da acurácia na leitura de texto e palavras e pseudopalavras em 1 e 6 meses após a estimulação com repercussão positiva na compreensão do texto.

Por fim, em virtude dos objetivos do presente estudo, as pesquisas que investigam a ETCC em crianças e adolescentes com TEA serão apresentadas de forma mais detalhada em ordem cronológica, com seus respectivos métodos e principais resultados.

### **2.6.1. ETCC no Transtorno do Espectro Autista**

Com base no maior conhecimento das alterações cerebrais envolvidas no TEA, um crescente interesse nos efeitos da ETCC enquanto terapia complementar para auxílio na diminuição dos sintomas, melhora nas habilidades comunicativas, cognitivas, de interação social e comportamental é observado na literatura científica. Antes de relatar os principais achados na população infanto-juvenil é importante destacar que há também estudos com adultos que demonstram resultados promissores, como diminuição dos sintomas de TEA (D'URSO et al., 2015), melhora na memória de trabalho (STEENBURG et al., 2017), aumento no índice de funcionamento social (WILSON et al., 2017) e melhor desempenho em tarefas de fluência verbal de emoção (WILSON; TRUMBO; WILSON; TESCHE, 2018).

Em relação às pesquisas com crianças e adolescentes, a revisão de literatura aqui feita encontrou apenas 9 estudos, todos realizados na última década. Além dessas 9 pesquisas, foi encontrada uma décima (HUPFELD; KETCHAM, 2016), no entanto, tratava-se de um estudo no qual o diagnóstico de TEA não era confirmado (ou estava em investigação ou era baseado apenas no relato dos pais), sendo assim esse estudo não entrou na revisão. Encontrou-se também o resumo de um décimo primeiro estudo, apresentado no “*3rd European Conference on Brain Stimulation in Psychiatry / L'Encéphale 45S2 (2019)*” de Toscano et al. (2019), contudo por não estar disponível na íntegra esta pesquisa também não foi incluída.

A busca pelos artigos foi feita no mês de abril de 2020, nas bases de dados *Scopus*, *Pubmed*, *Web of Science*, *Scielo* e no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME). Foram utilizadas as seguintes combinações de descritores: “*Autism Spectrum Disorders and Brain Stimulation*”; “*Autism and Brain Stimulation*”; “*Autism Spectrum Disorders and Transcranial Direct Current Stimulation*”; “*Autism and Transcranial Direct Current Stimulation*”; “*Autism Spectrum Disorders and tDCS*”; “*Autism and tDCS*”; “*Autism Spectrum Disorders and noninvasive brain stimulation*”; “*Autism and non-invasive brain stimulation*”. Utilizou-se o Operador Booleano *and* para assegurar que os resultados encontrados fossem da combinação dos dois termos buscados. Os critérios de inclusão foram: a) pesquisas com crianças e adolescentes; b) que tivessem diagnóstico de TEA confirmado; c) que utilizassem a ETCC e não outro tipo de neuromodulação; d) estudos disponíveis na íntegra.

Por ser uma técnica que seu uso nessa população ainda é experimental e, portanto, há poucos estudos, não foi estabelecido recorte temporal.

Dos 9 estudos, o primeiro foi o de Schneider e Hopp (2011) com objetivo de compreender se a ETCC tem efeito sobre habilidades de linguagem. Dez crianças com idade média de 9,8 anos que receberam uma sessão de estimulação anódica de 0.08 mA no CPFDL esquerdo por 30 minutos demonstraram melhoras significativas em tarefas de vocabulário e sintaxe.

O CPFDL esquerdo também foi a região alvo na pesquisa de Amatachaya et al. (2014) cujo objetivo foi verificar os efeitos da ETCC sobre os sintomas e funcionamento global no TEA. Trata-se de um ensaio clínico, cruzado, duplo-cego no qual foram realizadas 5 sessões consecutivas de 20 minutos cada, com estimulação anódica de 1mA, e eletrodo cátodo estava posicionado no músculo deltoide do braço direito. Por ser um estudo cruzado após a primeira etapa de estimulação, foi respeitado um intervalo (*washout*) de 4 semanas. Participaram de 20 crianças entre 5 e 8 anos. Os principais resultados indicaram diminuição estatisticamente significativa no escore da escala CARS, assim como em todos os domínios da ATEC, exceto o domínio linguagem, sete dias após a estimulação ativa. Amatachaya et al. (2015) fizeram outro estudo com o mesmo desenho do anterior só que dessa vez testando o efeito de apenas 1 dia de estimulação. As crianças foram avaliadas antes, depois de 24, 48 e 72 horas e 7 dias após a estimulação. Na estimulação ativa, notou-se redução nos domínios “social”, “problemas de saúde e comportamento” e no escore total da ATEC na avaliação após 7 dias. O mesmo não foi observado na estimulação placebo.

No estudo de caso realizado por Costanzo et al. (2015), uma adolescente de 14 anos com TEA e catatonia resistente à medicação e terapia que estava hospitalizada fez um protocolo de 28 dias de ETCC anódica no CPFDL esquerdo e catódica no direito, de 1mA por 20 minutos cada sessão. Os sintomas da catatonia foram avaliados antes da intervenção, 10, 20, 28 sessões e 1 mês após. Observou-se redução de 30% dos sintomas totais, bem como a extinção de alguns sintomas, como rigidez, estereotípias, impulsividade e recusa a comer. A única piora observada foi na postura, relatada como leve pelos autores.

Ainda estimulando o CPFDL esquerdo, só que dessa vez com estimulação catódica, Gomez et al. (2017) fizeram um estudo com 24 crianças e adolescentes com TEA, entretanto, nessa pesquisa, foram utilizadas dois tipos de neuromodulação, a ETCC em crianças com 10 anos ou menos, e a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) nas crianças acima de 11 anos. Os autores explicam que optaram por essa modalidade mista, pois a EMT exige maior

colaboração do paciente por ser mais focal, enquanto na ETCC a criança pode se mover e fazer outras atividades, sendo mais fácil para aplicação em crianças mais novas. No protocolo de ETCC, especificamente, foram realizadas 20 sessões com intensidade de 1mA, o cátodo estava posicionado no CPFDL esquerdo e o ânodo no músculo deltoide do braço contralateral. Os resultados indicaram diminuição no comportamento autista em todas as escalas utilizadas (ABC, ATEC e ADI-R), esse efeito se manteve até 6 meses após a intervenção. Quanto ao tipo de estimulação, não houve diferença entre a ETCC e a EMT.

Com o objetivo de verificar possíveis alterações eletroencefalográficas após a aplicação da ETCC, Kang et al. (2018) realizaram um protocolo de 10 sessões de estimulação anódica sobre o CPFDL esquerdo, sendo uma sessão a cada 2 dias, com duração de 20 minutos e corrente de 1mA. Participaram 26 crianças com TEA na faixa etária média de 6,5 anos, dessas crianças, 13 foram alocados para o grupo ativo, enquanto as outras 13 formaram o grupo controle e receberam a estimulação ao final do estudo. Para calcular as mudanças do eletroencefalograma (EEG), foi utilizado o método de razão de entropia máxima (MER). Os resultados mostraram que no grupo ativo o MER aumentou significativamente após a aplicação da ETCC, indicando uma mudança da frequência do EEG no CPFDL, fornecendo suporte para as evidências de que a ETCC pode modular a atividade cerebral.

Na pesquisa de Hadoush et al. (2020), foi testado um tipo diferente de montagem, a chamada estimulação bilateral, na qual utilizaram dois eletrodos ânodos, que foram posicionados na região FC1 e FC2 do sistema internacional 10/20 de eletroencefalograma que, de acordo com os autores, cobrem uma área pré-frontal e uma área pré-motora e motora primária do córtex. Os eletrodos cátodos estavam posicionados também bilateralmente na região supraorbital (FP1 e FP2). Participaram da pesquisa 50 crianças e adolescentes com TEA entre 4 e 14 anos, sendo 25 alocadas no grupo de estimulação ativa e 25 no grupo controle. Foi realizado um total de 10 sessões com 20 minutos cada, a intensidade utilizada foi de 1mA e os desfechos foram mensurados utilizando a escala ATEC. No grupo ativo, observou-se redução significativa nos prejuízos dos domínios “sociabilidade”, “saúde física e comportamento” e no total da ATEC, nos demais domínios, não houve diferença. No grupo controle, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada.

Zhou, Kang, Li, Chene Li (2020) também buscaram investigar as alterações de conectividade em crianças com TEA após a aplicação da ETCC. Nessa pesquisa, foi realizada uma sessão de ETCC anódica, de 1mA sobre o CPFDL com duração de 20 minutos. Participaram dela 38 crianças com idade média de 6,5 anos, sendo 18 no grupo de ETCC ativa

e 20 no placebo. Os pesquisadores fizeram o exame de EEG cinco minutos antes da ETCC e logo após o término aplicação. De modo geral, foi observado aumento na flexibilidade das redes, bem como aumento na conectividade inter-hemisférica no grupo de ETCC ativa em relação ao controle. Esses achados sugerem que a estimulação anódica no CPFDL pode induzir alterações na excitabilidade cortical tanto em termos locais quanto globais.

Por fim, Mahmoodifar e Sotoodeh (2020) desenvolveram uma pesquisa com o intuito de compreender se a ETCC anódica aplicada no córtex motor primário associada a treino motor resultaria em maior ganho do que a estimulação placebo junto com o treino. Participaram desse estudo 18 crianças e adolescentes com TEA na faixa etária de 6 a 14 anos, sendo 9 do grupo ativo e 9 do grupo controle e foram realizadas 10 sessões de estimulação (anódica ou placebo) com corrente de 1,5mA por 10 dias. Todos os participantes fizeram o treino motor junto, independente do grupo que foi alocado, além disso, todos passaram por duas etapas de avaliação do equilíbrio, sendo uma pré-intervenção e outra logo após os 10 dias de estimulação. Os resultados apontaram que os dois grupos tiveram melhora estatisticamente significativa após a intervenção, no entanto, o desempenho do grupo ativo foi significativamente superior ao do grupo controle, mostrando que a ETCC anódica no córtex motor primário potencializou os efeitos da terapia motora.

Em síntese, é notório que a região alvo para estimulação mais escolhida no TEA foi o CPFDL. No que se refere à intensidade da corrente, quase todos os estudos revisados utilizaram 1mA, com exceção do estudo de Schneider e Hopp (2011) que aplicou 0,08 mA e o de Mahmoodifar e Sotoodeh (2020) que aplicou 1,5 mA. Quanto a quantidade de sessões houve maior variação, indo de uma até 28 sessões. Finalmente, sobre os efeitos observados, os principais e mais comuns foram na redução dos sintomas do TEA. Entretanto, apesar dos resultados positivos que foram relatados e da segurança da técnica, ainda são poucos os estudos feitos nessa população, dificultando as inferências que podem ser feitas, como por exemplo, qual a quantidade de sessões mais adequada? Por quanto tempo perduram os resultados obtidos? A partir disso, é necessário compreender de quanto em quanto tempo a técnica deve ser repetida, assim como a inclusão de outras medidas de desfecho para além das escalas de sintomas, tais como medidas neuropsicológicas e neurofisiológicas.

Como já mencionado, foram encontrados apenas 9 estudos, sendo que, somando a população de todos, o resultado é um total de 187 crianças e adolescentes, o que é considerado pouco quando o objetivo é compreender a eficiência de uma nova ferramenta de intervenção. Outra limitação observada refere-se ao método, visto que apenas em 6 estudos foi utilizado ou

grupo controle ou o desenho *crossover*, que são tipos de estudos que fornecem evidências mais robustas. Por último, a ausência de métodos de randomização para a escolha dos grupos de intervenção *x* placebo e avaliações cegas, ou seja, quem aplicava as avaliações não sabia em que grupo os participantes tinham sido alocados. De acordo com Oliveira, Velarde e Sá (2015) e Sharma, Srevastav e Samuel (2020), os ensaios clínicos randomizados são considerados padrão ouro para pesquisas cujo objetivo seja testar a eficácia de uma intervenção, pois esse tipo de desenho de pesquisa tende a diminuir o viés.

Neste sentido, o presente estudo visa contribuir com essa investigação, por meio de um ensaio clínico cruzado, randomizado, placebo-controlado e duplo cego. O problema de pesquisa proposto é verificar se a ETCC anódica aplicada no CPFDL esquerdo pode contribuir de forma positiva para a redução dos sintomas, melhora nas funções executivas, diminuição de problemas de comportamento e melhora da cognição social em crianças e adolescentes com TEA. A escolha do CPFDL esquerdo se deu a partir da hipótese de que, sendo uma região “chave” para as FEs e de alta interconectividade com regiões mais subcorticais – que também estão envolvidas na CS –, estimulá-lo poderia gerar melhora no controle inibitório e na flexibilidade cognitiva e, conseqüentemente, beneficiar a CS e reduzir os problemas de comportamento.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Comparar os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua anódica associada a intervenção pareada sobre o CPFDL esquerdo, com efeitos da estimulação placebo em crianças e adolescentes com TEA.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Investigar os efeitos da ETCC anódica enquanto terapia complementar para diminuição dos sintomas do TEA;
- Analisar os efeitos da ETCC anódica enquanto para diminuição de problemas de comportamento;
- Verificar os efeitos da ETCC anódica na Cognição Social, especificamente na teoria da mente e no reconhecimento de emoções;
- Analisar os efeitos da ETCC anódica na habilidade de linguagem expressiva, especificamente em tarefa de nomeação;
- Investigar os efeitos da ETCC anódica nas funções executivas, especificamente no controle inibitório e na flexibilidade cognitiva;
- Verificar se os efeitos obtidos perduram a longo prazo (*follow-up* de 3 meses) após a intervenção;
- Compreender se houve alteração no funcionamento global dos participantes após todas as etapas de intervenção.

## 4. MÉTODO

### 4.1. Participantes

Inicialmente 41 crianças e adolescentes foram triados para a participação na pesquisa, contudo, após aplicados os critérios de elegibilidade, 14 crianças foram excluídas, e 27 foram incluídas no estudo. Os critérios de inclusão foram participantes que: a) possuísem diagnóstico de Transtornos do Espectro Autista, segundo os critérios do DSM-5; b) idade entre 6 e 12 anos; c) inseridas no ambiente escolar regular; d) possuísem graus de compreensão e colaboração compatíveis com a realização da intervenção proposta, ou seja, aceitassem a colocação dos eletrodos e o tempo necessário para a estimulação; e) pontuassem 30 ou mais na escala *Childhood Autism Rating Scale - CARS*; f) e que os responsáveis concordassem com a sua participação no estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de exclusão foram crianças e adolescentes com: a) epilepsia; b) implante metálico no encéfalo ou aparelhos auditivos; c) crianças que possuísem outro transtorno mental ou neurológico comórbidos ao TEA; d) deficiências sensoriais ou motoras que limitassem a realização dos procedimentos propostos no estudo.

Dos 27 participantes que entraram no estudo, todos tiveram diagnóstico de TEA confirmado por médico neuropediatra, segundo revisão dos critérios do DSM-5. Os participantes foram acompanhados no Núcleo de Atendimento Neuropsicológico Infantil Interdisciplinar (NANI) do Centro Paulista de Neuropsicologia - CPN do Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo.

Após a primeira etapa, 4 participantes deixaram o estudo, sendo que um saiu por dificuldade relacionada a logística, pois morava em outro estado e era complicado passar 10 dias em São Paulo. Dois saíram, pois conseguiram vaga para participar de uma instituição que oferece diversos tipos de terapia e atividades para TEA e não seria possível compartilhar as agendas. O quarto participante que deixou o estudo foi por não ter ninguém que pudesse trazê-lo, visto que os responsáveis não poderiam se ausentar do trabalho por mais 10 dias consecutivos.

Sendo assim, um total de 23 crianças e adolescentes com idade média de 8,08 (DP= 1,91) anos completaram todas as etapas do estudo e entraram nas análises. É importante explicar que se optou por incluir no estudo crianças e adolescentes que estivessem em qualquer grau de classificação do TEA (leve, moderado ou grave), desta forma, devido ao grau de

comprometimento de algumas crianças, especificamente no que diz respeito à linguagem oral, nem todas fizeram a avaliação neuropsicológica. Por este motivo, as análises serão divididas em duas partes, a primeira contemplando as 23 crianças na avaliação dos sintomas, funcionamento global e comportamento e a segunda com 12 indivíduos que fizeram a bateria neuropsicológica.

A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra em função do gênero, idade, grau de classificação do TEA de acordo com a escala CARS e tratamentos a que são submetidos.

*Tabela 1 - Caracterização da amostra em função de gênero, idade, grau de gravidade dos sintomas de TEA e tratamentos realizados*

Id	Sexo	Idade	Grau CARS	Tratamento	
				Medicação	Terapêutico
1	M	10	Severo	Neuleptil, Fenobarbital	Fono
2	F	7	Moderado	Risperidona	Psi, Equo
3	M	8	Severo	Risperidona	Fono, TO, Psi
4	M	9	Moderado	Risperidona	Fono, Psi
5	M	7	Severo	Risperidona	Fono, Pp
6	M	7	Leve	Risperidona	Fono, TO
7	M	10	Leve	-	Psi
8	M	12	Leve	-	Psi, TO
9	M	12	Severo	-	Fono, Pp
10	F	6	Leve	Risperidona	Fono, Psi, Pp
11	M	9	Severo	Risperidona	Fono, TO
12	M	7	Leve	Risperidona	Fono, Psi
13	M	10	Leve	Ritalina	Psi, Pp, TO
14	F	7	Leve	Imipramina	Fono, Psi, Pp, TO
15	F	6	Severo	Depakene, Rivotril, Risperidona	Fono, TO
16	F	6	Moderado	-	Fono, Psi, Pp
17	M	6	Moderado	-	Fono, Psi,
18	M	7	Moderado	Aristab	Fono, Psi, Pp, TO
19	M	10	Moderado	-	Fono, Pp
20	M	7	Moderado	Aristab	Fono, TO, Equo
21	M	7	Leve	Risperidona	Fono, Psi, Pp, Equo
22	M	8	Leve	Aristab	Psi,
23	F	8	Severo	Risperidona e Aristab	Fono, Psi, Pp, TO

Legenda: Fono = Fonoaudiologia, Psi = Psicoterapia; Equo = Equoterapia, TO = Terapia Ocupacional, Pp = Psicopedagogia

## 4.2. Instrumentos

***Childhood Autism Rating Scale (CARS)***: Trata-se de uma escala com 15 itens que abordam 14 domínios diferentes que auxiliam a identificação e o diagnóstico de crianças com autismo, além de ajudar a estabelecer a classificação clínica da gravidade dos sintomas, indo de leve, moderado a severo. A pontuação para cada questão varia de 1 a 4, podendo também ser atribuídos valores fracionados, como 2,5 por exemplo. O ponto de corte para TEA é de  $\geq 30$  (PEREIRA; RIESGO; WAGNER, 2008).

***Autism Behavior Checklist (ABC)***: É um checklist composto por 57 itens que listam comportamentos atípicos que são característicos no TEA. É dividido em 5 subescalas que estão relacionadas a 5 áreas diferentes, sendo elas: 1. *estímulo sensorial*; 2. *relacionamento*; 3. *uso do corpo e de objetos*; 4. *linguagem*; 5. *autocuidado e socialização*. No final é feita a soma de todas as subescalas chegando a um escore total, pontuações igual ou maior do que 49 são classificadas como TEA (MARTELETO; PEDROMÔNICO, 2005).

***Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC)***: Esse checklist tem como objetivo mensurar a evolução ou regressão de crianças com TEA mediante algum tratamento. É uma escala sensível para acompanhar os efeitos durante procedimentos de intervenção. É composta por 77 itens que são subdivididos em 4 domínios, a saber: 1. *discurso/ linguagem/ comunicação* com 14 itens; 2. *sociabilidade* com 20 itens; 3. *consciência cognitiva/sensorial* com 18 itens; e 4. *saúde/físico/ comportamento* com 25 itens. A pontuação máxima é de 180 e pontuações mais baixas indicam melhora enquanto pontuações mais altas indicam piora (RIMLAND; EDELSON, 2012).

***Child Behavior Checklist 6-18 (CBCL)***: É um questionário que avalia o perfil de comportamento da criança e do adolescente, pode ser respondido pelos pais ou responsáveis. É destinado a uma faixa etária de 6 a 18 anos. O inventário abrange itens de problemas de comportamento que se subdividem em 8 categorias, sendo: 1. *ansiedade e depressão*; 2. *isolamento*; 3. *queixas somáticas*; 4. *problemas sociais*; 5. *problemas de pensamento*; 6. *problemas de atenção*; 7. *quebra de regras*; 8. *comportamento agressivo*. A soma desses 8 itens gera a escala de comportamento internalizantes e externalizantes. Cada questão é acompanhada por três opções de respostas, 0= não é verdadeira; 1= um pouco verdadeira ou algumas vezes

verdadeira; 2= muito verdadeira ou frequentemente verdadeira (ACHENBACH; EDELBROCK, 1980; adaptação brasileira BORDIN; MARI; CAEIRO, 1995).

***Escala de avaliação global para crianças e adolescentes (CGAS):*** A escala avalia o funcionamento psicossocial global de crianças e adolescentes com faixa etária de 4 a 16 anos. Nessa escala, o responsável deve atribuir uma única pontuação que melhor se encaixe no perfil atual do participante. A pontuação varia de 1 a 100, sendo que pontuação mais próxima de 1 significa que o indivíduo necessita de supervisão e apoio constante (24h por dia), pontuações mais próximas de 50, 60 indicam dificuldades variáveis, geralmente em alguns domínios específicos, mas não em todos, por fim, pontuações próximas a 100 referem-se à um funcionamento superior em todas as áreas (SHAFFER et al., 1983).

***NESPSY II – Domínio Percepção Social – Subteste Reconhecendo emoções:*** O teste tem por objetivo avaliar a habilidade de reconhecimento de emoções por meio de expressões faciais. Destinado a crianças e adolescentes entre 5 a 16 anos. É composto por 35 itens, que se subdividem em 4 tipos diferentes de tarefas com grau progressivo de dificuldade. Cada item apresenta fotografias de crianças expressando alguma emoção básica como alegria, tristeza, medo, raiva, nojo e uma expressão neutra (KORKMAN; KIRK; KEMP, 2007; adaptação brasileira ARGOLLO et al., 2009).

***NESPSY II – Domínio Percepção Social – Subteste Teoria da Mente:*** O teste avalia a habilidade de teoria da mente em crianças e adolescentes de 5 a 16 anos. É dividido em duas partes, a primeira corresponde à Teoria da Mente Verbal, com itens que envolvem pequenas histórias e vinhetas que narram alguma situação vivida por um personagem e, em seguida, são feitas perguntas para verificar se o indivíduo consegue atribuir estados mentais aos personagens. A segunda parte refere-se à Teoria da Mente Contextual, nessas tarefas são apresentadas figuras com uma situação e é solicitado que o participante responda como o personagem está se sentindo com base naquele contexto.

Os itens têm grau de dificuldade progressivos e abrangem tarefas que são baseadas em vários paradigmas da ToM, como a crença falsa, identificação de emoções com base no desejo e/ou situação, ToM de segunda ordem, entre outros (KORKMAN; KIRK; KEMP, 2007; adaptação brasileira ARGOLLO et al., 2009).

**Teste Infantil de Nomeação (TIN):** É um instrumento que avalia a habilidade de vocabulário expressivo por meio de nomeação verbal de figuras. O público-alvo são crianças de 3 a 14 anos. É composto por 60 itens que são apresentados um a um pelo avaliador. O indivíduo deve falar o nome do item que lhe foi mostrado. É atribuído um ponto para cada acerto e, ao final, somados todos eles, é possível atribuir uma classificação de acordo com a pontuação padrão para cada idade (TREVISAN; DIAS; SEABRA, 2012).

**Teste dos Cinco Dígitos ou Five Digit Test (FDT):** O teste tem como objetivo avaliar a velocidade e eficiência do processamento cognitivo, especificamente a habilidade de focar a atenção, assim como reorientá-la para outro foco de acordo com a demanda externa, isto é, alternar entre uma regra e outra (flexibilidade cognitiva). Avalia também o controle inibitório, visto que em algumas etapas do teste é necessário controlar o impulso de uma resposta mais automática. O teste ainda contempla 4 tarefas distintas, a primeira requer a leitura dos dígitos, na segunda é solicitado que o participante conte quantos dígitos existem e nas duas últimas é necessário alternar entre leitura e contagem. De acordo com os autores, as duas primeiras requerem processos cognitivos mais automáticos, enquanto nas duas últimas é necessário um maior controle cognitivo. Ao final do teste é possível calcular os índices de leitura, contagem, escolha e alternância, bem como o escore de dois domínios maiores, inibição e flexibilidade. Nas análises do presente estudo, esses dois domínios serão a medida de desfecho (SEDÓ; PAULA; MALLOY-DINIZ, 2015).

**Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (WASI):** É uma escala para medida breve da capacidade intelectual, que atende a faixa etária de 6 a 89 anos. É composta por 4 subtestes, sendo dois deles referentes ao QI de execução (cubos e raciocínio matricial) e dois referentes ao QI verbal (vocabulário e semelhanças). O cálculo dos 4 subtestes formam o valor do QI total. Essa medida foi utilizada como parte da caracterização da amostra (WECHSLER, 2014; adaptação brasileira TRENTINI; YATES; HECK, 2014).

#### **4.3. Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de fase II do tipo ensaio clínico cruzado, aleatorizado, placebo-controlado e duplo cego. Por se tratar de um estudo cruzado, foram respeitados períodos de

interrupção de 3 meses entre as intervenções (*washout*), a fim de evitar um possível efeito *carry-over*, ou seja, para evitar o prolongamento de efeitos residuais da intervenção anterior.

A definição do tempo de *washout* se deu com base em pesquisas anteriores que utilizaram o mesmo desenho de estudo, como o de Amatachaya et al. (2014), por exemplo, que aplicou 5 sessões de ETCC e deu um intervalo de um mês antes de cruzar os grupos. No estudo de Nejati et al. (2017), foi feita uma sessão de ETCC e esperaram 72 horas antes de aplicar em outra região. Já o estudo de Soff et al. (2017) no qual foram feitas 5 sessões o período de *washout* foi de duas semanas. Como já citado no presente estudo, estima-se que quantidades maiores de sessões tendem a gerar efeitos por um prazo maior, ainda, outras pesquisas mostraram que o efeito da ETCC pode durar de 7 dias a 3 meses após a estimulação (GOMEZ et al., 2017; SOFF et al., 2017). Sendo assim, optamos por um período de *washout* de 3 meses. É importante mencionar que os participantes mantiveram todas as intervenções terapêuticas e medicamentosas que já faziam durante todas as etapas do estudo.

O tipo de cegamento utilizado foi o duplo-cego, isto é, tanto o participante (e seu responsável) não sabiam o tipo de estimulação que iria receber, quanto o pesquisador responsável pela avaliação das crianças.

#### **4.4. Procedimentos**

##### ***4.4.1. Aspectos éticos***

O presente estudo obedece às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, formuladas pelo Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, estabelecidas em outubro de 1996 e atualizada na resolução 466 em 2012, no Brasil. Ressalta-se que esta pesquisa está inserida em um projeto maior, intitulado “Neuromodulação em neurodesenvolvimento: Uso da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em crianças e adolescentes com Transtornos do Neurodesenvolvimento”. Tal projeto obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (CAAE 87656918.7.0000.5505).

O estudo foi desenvolvido no Núcleo de Atendimento Neuropsicológico Infantil Interdisciplinar que faz parte do Centro Paulista de Neuropsicologia no período de setembro de 2018 até fevereiro de 2020. Obteve aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (CAAE 87656918.7.0000.5505 – Número do Parecer 2.696.826) e está cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - REBEC sob número RBR-93wgtg.

Todos os responsáveis concordaram com a participação da criança por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, onde declararam ter ciência de que o procedimento ao qual submeteram seus filhos é voluntário, gratuito e experimental. Ficou esclarecido que o participante terá acesso a todas as informações e poderá desistir da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou dano, se assim o desejar. Além disso, foi garantido sigilo absoluto a identificação dos indivíduos, baseado nos princípios éticos de confidencialidade e privacidade.

#### ***4.4.2. Método de distribuição aleatória dos participantes***

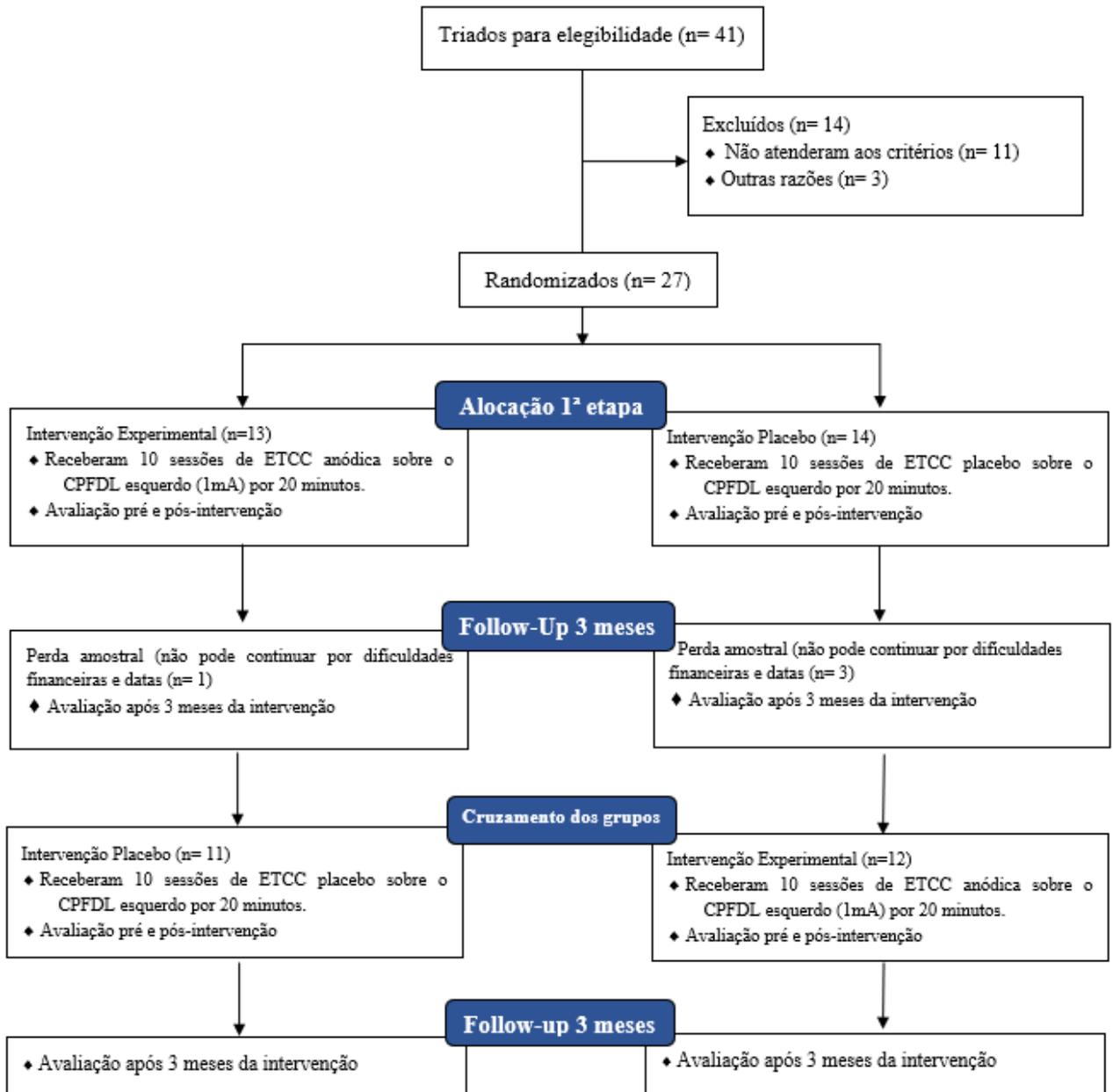
Os participantes foram alocados para iniciar a intervenção com um dos dois procedimentos proposto no estudo, por um método de aleatorização em blocos. Seguem as intervenções:

- Intervenção experimental: estimulação transcraniana por corrente contínua anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e catódica posicionada no músculo deltoide contralateral;
- Intervenção controle: estimulação transcraniana por corrente contínua placebo, com um eletrodo posicionado sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e outro sobre o músculo deltoide contralateral.

Um conjunto de envelopes numerados, opacos e selados foi utilizado para garantir a confidencialidade. Cada envelope continha um cartão com um código que estipulava a qual intervenção inicial o participante seria alocado. Esse processo foi feito por um membro da equipe que não estava envolvido no processo de recrutamento ou desenvolvimento da pesquisa que, após realizar o processo de randomização, passava o código para o pesquisador responsável pela aplicação da ETCC.

Após três meses os grupos foram cruzados; quem inicialmente recebeu a estimulação ativa, receberá a estimulação placebo, assim como os participantes que na primeira fase receberam a estimulação placebo serão submetidos à intervenção ativa, dessa forma todos receberam os dois tipos de estimulação. A Figura 1 ilustra a distribuição dos participantes de acordo com cada fase do estudo. No final dos procedimentos, os envelopes foram abertos para análise estatística.

Figura 1- Fluxograma do estudo



Fonte: CONSORT, 2010, Flow Diagram

#### 4.4.3. Protocolo da intervenção com ETCC

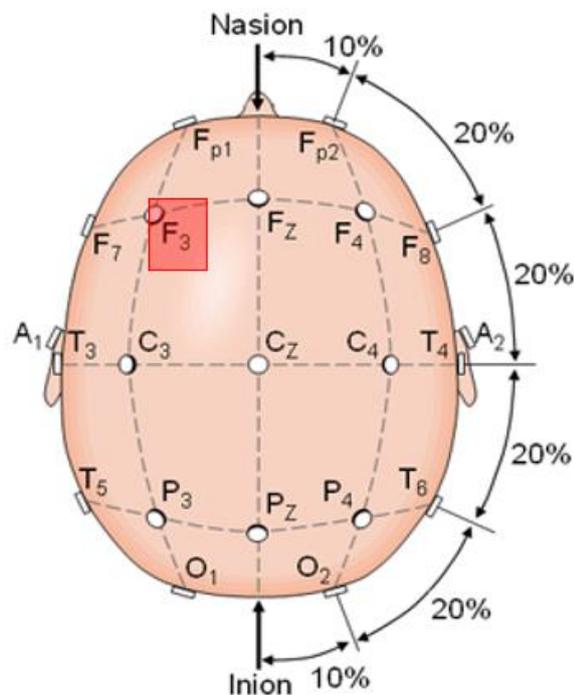
O protocolo desenvolvido no presente estudo foi constituído de 10 sessões consecutivas (exceto final de semana) de estimulação anódica aplicada sobre o CPFDL esquerdo que corresponde a área F3 do sistema internacional 10/20 de eletroencefalograma (Figura 2), com uma corrente de 1mA (densidade da corrente:  $0.029 \text{ mA/cm}^2$ ) aplicada durante 20 minutos. O

eletrodo cátodo estava posicionado no músculo deltoide do braço contralateral (braço direito). Os eletrodos-esponjas de superfície não-metálicas mediam  $35 \text{ cm}^2$  e eram embebidos em solução salina. O grupo controle (ETCC placebo) realizou os mesmos procedimentos que o grupo experimental, desde a localização da região alvo que era calculada com o auxílio de uma fita métrica, seguindo o sistema 10/20, até a colocação dos eletrodos na mesma região. A única diferença é que no grupo controle o estimulador era ligado apenas nos 30 segundos iniciais e depois desativado, deste modo os participantes vivenciavam a sensação inicial da estimulação, mas sem recebê-la nos 20 minutos restantes.

A estimulação foi realizada com o aparelho de ETCC *DC-Stimulator mobile – Neuroconn*. Foi utilizada uma rampa de subida e descida de 30 segundos, ou seja, a intensidade era elevada gradualmente chegando ao pico desejado (1mA), no final desse tempo e após os 20 minutos de estimulação, ela era reduzida até o aparelho desligar.

Em todas as sessões, ativas ou placebo os participantes realizavam junto a intervenção pareada que será melhor descrita na sessão 4.4.5.

Figura 2 – Área de posicionamento do eletrodo ânodo



#### ***4.4.4. Controle de efeitos adversos potenciais da ETCC***

Conforme descrito na seção 2.5.2, Segurança e tolerabilidade, não foram encontradas referências de efeitos adversos importantes, apenas efeitos leves e transitórios. Contudo, para segurança e controle dos possíveis efeitos adversos, foi deixado à disposição dos pais o questionário de efeitos colaterais de Brunoni et al. (2011) e, ao final de cada sessão, o pesquisador responsável pela aplicação da ETCC fazia perguntas sobre como o participante estava se sentindo ou se havia sentido algo incomodo durante a aplicação. Esse método foi escolhido em detrimento à resposta da criança, devido ao perfil da amostra, visto que algumas crianças não sabiam ler e nem tinham linguagem oral bem desenvolvida.

Caso ocorresse algum efeito adverso, o participante seria acompanhado por equipe médica (neurologista e psiquiatra) e multiprofissional (fisioterapeuta, psicólogo, psicopedagogos) com competência para atendimentos específicos adequados e com orientação.

#### ***4.4.5. Estimulação Pareada***

Com base nas evidências da literatura que mostram que o efeito da ETCC pode ser potencializado quando associado a tarefas de estimulação cognitiva (CARDOSO, 2017; GILL; SHAH-BASAK; HAMILTON, 2015; SEGRAVE; ARNOLD; FITZGERALD, 2014), foram propostas duas atividades que eram realizadas durante as sessões. A primeira visava estimular a habilidade de reconhecimento de emoções e a segunda a compreensão de situações estranhas e resolução de problemas.

Para a primeira tarefa foi utilizado o baralho “Que emoção é esta” (CLARO, 2018) – Figura 3 – que é composto por 10 cartas com nomes de emoções e mais 30 cartas com situações nas quais essas emoções são expressas. O objetivo é que a criança associe o nome à emoção equivalente demonstrada na carta. Em cada sessão eram utilizadas 3 cartas. Uma adaptação ao jogo foi planejada para crianças que não estavam alfabetizadas, nessa situação era solicitado apenas que a criança nomeasse a emoção que estava vendo na carta, não precisando associar o nome à figura. Para cada carta apresentada eram feitas as seguintes perguntas:

- 1- O que ele(a) está sentindo?
- 2- Por que ele(a) está sentindo essa emoção/sentimento?
- 3- Como você se sentiria nessa situação?

Figura 3 - Exemplo das cartas do baralho “Que emoção é esta?”



Na segunda parte da intervenção, foi utilizado o baralho “Onde está o absurdo?” (CLARO, 2017) – Figura 4 – que contém 40 cartas nas quais são apresentadas situações fora do comum em que algo está errado. O objetivo nessa atividade era verificar se as crianças percebem o que tem de incomum na imagem e se elas conseguem propor uma solução para aquela situação. Em cada sessão eram utilizadas 3 cartas do baralho e para cada uma apresentada eram feitas as seguintes perguntas:

- 1- Onde está o absurdo/situação estranha?
- 2- Por que isso é absurdo?
- 3- Qual seria a maneira certa/adequada?

Figura 4 - Exemplo das cartas do baralho “Onde está o absurdo?”



Após a atividade com os baralhos, se sobrasse tempo, a sessão era finalizada com algum jogo escolhido pela criança. Por outro lado, para as crianças que não conseguiam desenvolver a tarefa com os baralhos (n= 6) eram propostas desde o início atividades lúdicas de estimulação cognitiva e sensorial, como jogos de encaixe, jogo de memória, quebra-cabeça, *slimes* com texturas diferentes, entre outros. Isto foi feito para garantir que todos os participantes fossem estimulados de alguma maneira. A Figura 5 ilustra um dos jogos que eram utilizados durante as sessões para promoção de atenção, percepção, memória visuoespacial e coordenação motora, no qual a criança via uma ficha com a ilustração de um cenário que ela deveria reproduzir com os materiais fornecidos.

*Figura 5 - Jogo “Pulo do gato”*



#### **4.4.6. Etapas de avaliação**

Todos os participantes foram avaliados pré-intervenção, pós-intervenção e depois de 3 meses. As escalas ABC, ATEC e CBCL foram preenchidas pelo cuidador principal com o auxílio de um pesquisador. As avaliações neuropsicológicas foram feitas por neuropsicólogos cegos aos objetivos do estudo e aos tipos de tratamento, e teve duração de aproximadamente 2 horas. A fim de minimizar o efeito de aprendizagem dos testes, a avaliação pré-intervenção ocorreu 20 dias antes da intervenção, resultando em um intervalo de um mês entre as aplicações. O WASI foi o único teste que foi aplicado apenas uma vez, na avaliação de *baseline*, com o intuito de traçar o perfil intelectual dos 12 participantes que fizeram a avaliação neuropsicológica.

Houve duas exceções no cronograma de avaliação, a escala CARS e a CGAS, as duas foram aplicadas na avaliação pré-intervenção da fase I e tiveram a segunda aplicação só na avaliação de seis meses após a etapa II. Isto ocorreu devido ao perfil das escalas, visto que a CARS, por ser uma escala utilizada para triagem e classificação da gravidade dos sintomas de TEA e avaliar domínios mais amplos, não é muito sensível a alterações a curto prazo. O mesmo acontece com a CGAS que necessita de um intervalo maior de tempo para que os responsáveis

consigam perceber e mensurar progressos ou regressão no funcionamento global da criança ou adolescente.

#### 4.5. Análise de dados

Para verificar se houve diferenças entre os tempos de avaliação (pré-intervenção, pós-intervenção e *follow-up*) e entre os tipos de intervenção (ativo vs placebo), foram conduzidas análises intragrupo e intergrupo. O método utilizado foi o GEE (*Generalized Equations Estimating*) (LIANG; ZEGER, 1986), que é um caminho para contabilizar a correlação existente entre as medidas repetidas dos mesmos indivíduos. O método GEE é conhecido como Modelos Marginais e pode ser considerado uma extensão de Modelos Lineares Generalizados (MCCULLAGH; NELDER, 1989) que diretamente incorporam a correlação entre as medidas da mesma unidade amostral.

A escolha do método se deu devido ao tipo da amostra que é relativamente pequena e ao tipo de estudo que é longitudinal e cruzado. De acordo com Ma, Mazumdar e Memtsoudis (2012), em amostras menores, o GEE tem um poder estatístico, cerca de 80% maior do que a ANOVA de medidas repetidas. Ainda é um modelo preferível para estudos de áreas médicas ou correlatas, no qual as condições clínicas dos participantes são alteradas no decorrer da intervenção (GUIMARÃES; HIRAKATA, 2012).

A família utilizada nos modelos para todos os testes, exceto o FDT, foi a distribuição de Poisson, que é uma distribuição discreta de probabilidade aplicável a contagens. Para o FDT utilizou-se a distribuição Gaussiana, utilizada em regressão linear para dados contínuos.

A análise intragrupo consiste em comparar os tempos em cada um dos grupos, enquanto a análise intergrupo consiste em analisar a homogeneidade dos grupos em cada tempo. Para descrever as variáveis numéricas de acordo com cada grupo, foram utilizadas média e desvio padrão. Além disso, foi apresentado o *d* de Cohen (COHEN, 1988) que é uma medida de Tamanho de Efeito. O *d* de Cohen representa a diferença em desvios padrões entre as médias de dois grupos. Isto é, se um *d* de 0,3 é observado entre os dois grupos, significa que a média de um dos grupos é 0,3 desvios padrões maior. Segundo Cohen (1988), um *d* entre 0,20 e 0,50 representa um tamanho de efeito pequeno, *d* entre 0,50 e 0,80 representa um tamanho de efeito médio e *d* superior a 0,80 representa um tamanho de efeito grande.

A fim de verificar se houve diferenças entre os dois tempos de avaliação (pré-intervenção e *follow-up* de 6 meses) nas escalas CARS e CGAS, o teste de *Wilcoxon* foi

utilizado. Por se tratar de um teste não paramétrico, optou-se por calcular o tamanho de efeito dessas duas medidas pelo coeficiente de correlação  $r$  de Pearson, por meio da fórmula:  $r = \frac{z}{\sqrt{N}}$ . Foram considerados como tamanho de efeito pequenos resultados menores do que 0,3, médio a partir de 0,3 e grandes maiores do que 0,5 (FIELD, 2009).

O nível de significância adotado foi de 5%. Optou-se por apresentar os resultados estatisticamente significativos ( $p \leq 0,05$ ) em negrito e os marginalmente significativos ( $p$  entre 0,051 e 0,059) em itálico. O software utilizado nas análises foi o R (versão 4.0.2).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Efeitos adversos

Não foram relatados efeitos adversos importantes durante as estimulações em nenhum dos dois grupos. A incidência de efeitos descritos foi baixa, sendo que todos foram leves, bem toleráveis e transitórios de acordo com a descrição das próprias crianças e seus responsáveis. Coceira leve foi descrita por 8 crianças no grupo ativo e 2 no grupo placebo, coceira moderada foi descrita por uma criança na ETCC anódica ativa. Sensação de formigamento nos minutos iniciais da estimulação foi relatada por 6 crianças. Houve dois relatos de dor de cabeça leve, ambos após algumas horas da ETCC ativa, os responsáveis não souberam determinar se estava relacionado a aplicação da ETCC. Vermelhidão local foi observada em 6 participantes, tendo desaparecido logo após a estimulação.

Apenas um participante referiu sentir dor durante a estimulação, primeiro na placebo e depois na ativa, contudo como essa criança já relatava sentir dor durante o procedimento de colocação dos eletrodos, sendo necessária a presença da mãe junto nas primeiras sessões. Levantamos a hipótese de que o incomodo dele fosse mais causado pela fita do tipo “*thera-band*” que era utilizada para segurar os eletrodos do que pela estimulação em si, visto que muitas crianças com TEA apresentam hipersensibilidade ao toque. Depois de alguns minutos de estimulação, quando já estava engajado em outra atividade, ele não relatava mais incomodo.

### 5.2. Análises descritivas e inferenciais do efeito da ETCC sobre os sintomas de TEA, gravidade e funcionamento global

#### 5.2.1. Análise dos efeitos mensurados pela escala ABC

Inicialmente foram conduzidas análises descritivas de cada domínio e do escore total da ABC nos três tempos de avaliação (pré-intervenção, pós-intervenção e *follow-up* de 3 meses) para cada momento dos grupos estudados, estimulação ativa e estimulação placebo, que estão expressos em média e desvio-padrão. Para facilitar a menção dos mesmos, a partir deste ponto, o momento de estimulação ativa será chamado de “grupo experimental” e o momento de estimulação sham será chamado de “grupo placebo”. Em seguida, conforme exposto no plano

de análises, para verificar se houve diferenças entre as avaliações, bem como entre os grupos, foram feitas análises intragrupo e intergrupo. A Tabela 2 apresenta uma síntese dessa análise.

Tabela 2 - Comparações intra e intergrupo para os domínios da ABC.

DO	Tempo	Experimental			Placebo			Experimental x Placebo	
		Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>
RE	Pré	22,22 (7,44)	-	-	22,87 (8,20)	-	-	0,617	0,09
	Pós	20,74 (7,72)	0,183	0,20	21,83 (7,92)	0,473	0,13	0,372	0,14
	FU	18,30 (9,53)	<b>0,004</b>	0,47	20,96 (7,71)	0,116	0,25	0,056	0,31
ES	Pré	14,00 (7,43)	-	-	14,09 (6,16)	-	-	0,951	0,01
	Pós	11,91 (6,18)	<b>0,028</b>	0,31	13,43 (6,10)	0,608	0,11	0,149	0,25
	FU	11,48 (5,66)	<b>0,004</b>	0,39	13,35 (7,18)	0,573	0,11	<b>0,021</b>	0,30
CO	Pré	19,52 (10,12)	-	-	19,26 (8,37)	-	-	0,863	0,03
	Pós	17,30 (10,47)	<b>0,004</b>	0,22	18,78 (8,01)	0,764	0,06	0,364	0,16
	FU	16,39 (9,72)	<b>0,014</b>	0,32	16,17 (9,38)	<b>0,020</b>	0,35	0,865	0,02
LG	Pré	24,74 (4,95)	-	-	23,65 (5,45)	-	-	0,207	0,21
	Pós	23,13 (6,43)	<b>0,022</b>	0,29	22,91 (6,07)	0,381	0,13	0,804	0,04
	FU	22,04 (5,45)	<b>&lt;0,001</b>	0,53	22,78 (5,97)	0,262	0,16	0,357	0,13
PS	Pré	19,65 (4,17)	-	-	20,35 (3,59)	-	-	0,431	0,18
	Pós	19,30 (4,44)	0,517	0,08	18,00 (5,10)	<b>0,021</b>	0,54	0,105	0,28
	FU	19,17 (4,48)	0,501	0,11	17,87 (5,07)	<b>0,014</b>	0,58	0,159	0,28
Total	Pré	100,13 (23,22)	-	-	100,22 (22,82)	-	-	0,984	0,00
	Pós	92,39 (25,09)	<b>0,003</b>	0,33	94,96 (23,47)	0,253	0,23	0,488	0,11
	FU	87,39 (26,45)	<b>&lt;0,001</b>	0,52	91,13 (23,60)	<b>0,006</b>	0,40	0,129	0,15

<sup>1</sup>Modelos marginais (GEE); <sup>2</sup>d de Cohen

Legenda: DO = domínio; FU = *follow-up*; ES = estímulo sensorial; RE = relacionamento; CO = uso do corpo e objetos; LG = linguagem; PS = desenvolvimento pessoal e social.

Perante os resultados apresentados na Tabela 2, é possível observar que no grupo experimental houve diferença estatisticamente significativa em todos os domínios, exceto no PS. No domínio RE, a diferença foi entre a avaliação pré e o *follow-up* com tamanho de efeito pequeno, sendo que a menor média foi observada na avaliação de *follow-up*. Já nos domínios ES, CO, LG e no total, observou-se diferenças significativas entre as avaliações pós e *follow-up* comparadas a pré, com tamanho de efeito moderado na LG e no total, e pequeno nas demais. Esse resultado indica redução progressiva dos sintomas com maior diminuição após 3 meses da intervenção.

Por sua vez, no grupo placebo, notou-se diferença estatisticamente significativa nos domínios CO, PS e no total da ABC, sendo que no domínio CO e no escore total, a diferença foi entre as avaliações pré e *follow-up* com tamanho de efeito pequeno, enquanto no PS a diferença foi entre a pós e *follow-up* quando comparados ao pré com tamanho de efeito

moderado. Isso indica novamente que os sintomas tiveram maior redução após 3 meses da estimulação. Vale mencionar que mesmo o grupo placebo, tendo apresentado diminuição significativa no escore total, ainda assim, suas médias foram maiores do que as grupo experimental, mostrando que a redução dos sintomas foi maior no grupo de ETCC ativa.

Em relação à comparação entre os grupos, observou-se diferença estatisticamente significativa no domínio ES na avaliação de *follow-up* e marginalmente significativa ( $p= 0,056$ ) no domínio RE. Em ambos, a pontuação do grupo experimental foi menor que a do grupo placebo e o tamanho de efeito foi pequeno. Esses resultados demonstram que os participantes ao serem submetidos à estimulação ativa tiveram maior redução dos sintomas quando comparados ao grupo de estimulação placebo.

### 5.2.2. Análise dos efeitos mensurados pela escala ATEC

Para compreender a evolução dos participantes após a aplicação da ETCC, primeiramente foram conduzidas análises descritivas de cada domínio da ATEC nos três tempos de avaliação para cada grupo. Esses dados são expressos em média e desvio-padrão. Logo após, para investigar se houve diferença entre os tempos de avaliação e entre os dois grupos, foram realizadas análises intragrupo e intergrupo, conforme pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparações intra e intergrupo para os domínios da ATEC

DO	Tempo	Experimental			Placebo			Experimental X Placebo	
		Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>
LC	Pré	10,61 (7,18)	-	-	10,65 (7,52)	-	-	0,952	0,01
	Pós	9,91 (7,90)	0,259	0,09	10,26 (8,32)	0,403	0,05	0,465	0,04
	FU	9,04 (7,24)	<b>0,040</b>	0,22	9,65 (7,91)	<b>0,048</b>	0,13	0,289	0,08
SO	Pré	12,52 (5,98)	-	-	13,74 (5,92)	-	-	0,240	0,21
	Pós	10,74 (5,89)	<b>0,002</b>	0,31	11,04 (5,58)	<b>0,001</b>	0,48	0,714	0,05
	FU	12,39 (6,46)	0,855	0,02	10,83 (5,38)	<b>0,001</b>	0,53	<b>0,007</b>	0,27
CCS	Pré	13,74 (6,33)	-	-	14,52 (7,32)	-	-	0,276	0,12
	Pós	12,39 (6,26)	<b>0,011</b>	0,22	13,43 (7,61)	0,106	0,15	0,084	0,15
	FU	12,48 (6,97)	0,078	0,19	12,09 (6,85)	<b>0,001</b>	0,35	0,641	0,06
SFC	Pré	18,35 (9,93)	-	-	18,57 (9,11)	-	-	0,858	0,02
	Pós	17,00 (9,07)	<b>0,050</b>	0,14	16,17 (7,88)	<b>&lt;0,001</b>	0,29	0,533	0,10
	FU	14,78 (8,71)	<b>&lt;0,001</b>	0,39	15,61 (8,34)	<b>&lt;0,001</b>	0,35	0,301	0,10
Total	Pré	55,22 (22,12)	-	-	57,48 (22,78)	-	-	0,355	0,10
	Pós	50,13 (21,76)	<b>&lt;0,001</b>	0,24	50,91 (22,97)	<b>&lt;0,001</b>	0,29	0,706	0,04
	FU	48,70 (22,97)	<b>&lt;0,001</b>	0,30	48,13 (22,34)	<b>&lt;0,001</b>	0,42	0,784	0,03

<sup>1</sup>Modelos marginais (GEE); <sup>2</sup>d de Cohen.

Legenda: DO = domínio; FU = *follow-up*; LC = linguagem e comunicação; SO = sociabilidade; CCS = consciência cognitiva/sensorial; SFC = saúde/ físico/ comportamento.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 3, nota-se que no grupo experimental houve redução estatisticamente significativa em todos os domínios da ATEC. No quesito LC, a diferença foi entre as avaliações pré-intervenção e *follow-up*, indicando que os sintomas diminuíram de forma mais proeminente após 3 meses da estimulação. Na sociabilidade e CCS, as diferenças foram entre as avaliações pré e pós-intervenção, enquanto no domínio SFC e no total existiram diferenças entre as avaliações pós e *follow-up* comparadas a pré-intervenção, todos com tamanho de efeito pequeno.

Resultado semelhante foi observado no grupo placebo que também apresentou diminuição em todos os domínios da ATEC. Nos quesitos LC e CCS, as diferenças foram entre as avaliações pré-intervenção e *follow-up* de três meses. Nos demais domínios e no total, as diferenças observadas aconteceram nas avaliações de pós e *follow-up* quando comparadas a avaliação pré-intervenção. Apenas no *follow-up* da sociabilidade o tamanho de efeito foi moderado, nos demais foi pequeno.

Diferente do que foi observado na ABC, na ATEC, as menores médias variaram entre os grupos, sendo que em alguns domínios o grupo ativo teve médias menores, enquanto em outros foi o grupo placebo. No score total, a diferença final entre os grupos foi de menos de um ponto.

Por fim, no que diz respeito à comparação entre os grupos, a única diferença estatisticamente significativa encontrada foi na avaliação de *follow-up* no domínio SO com tamanho de efeito pequeno, sendo que a média do grupo placebo foi menor do que a do grupo experimental. Esse resultado indica que na habilidade de socialização o grupo placebo teve uma melhora maior que o grupo experimental.

### **5.2.3. Análise dos efeitos mensurados pela escala CARS**

A escala CARS foi utilizada inicialmente como critério de inclusão dos participantes no estudo para auxiliar na confirmação do diagnóstico de TEA e fazer a classificação da gravidade dos sintomas, no entanto, após 6 meses da última etapa de intervenção, repetiu-se a aplicação da CARS com o intuito de verificar se houve alguma alteração do início para o final do estudo. Para tal, foram realizadas análises descritivas de cada domínio da CARS que são apresentadas em média e desvio-padrão, bem como análise de comparação entre os dois tempos de avaliação. Os resultados encontram-se sumariados na Tabela 4.

Tabela 4 - Comparação entre os dois tempos na CARS

Domínio		Média (D.P)	1ºQ	2ºQ	3ºQ	Valor-p	r
Relação com pessoas	Pré	2,39(0,89)	2,00	2,00	3,00	<b>0,001<sup>1</sup></b>	-0,71
	Pós	1,74(0,86)	1,00	2,00	2,00		
Imitação	Pré	2,04(1,02)	1,00	2,00	3,00	<b>0,006<sup>1</sup></b>	-0,58
	Pós	1,52(0,79)	1,00	1,00	2,00		
Resposta emocional	Pré	2,48(0,59)	2,00	2,00	3,00	<b>0,002<sup>1</sup></b>	-0,65
	Pós	1,83(0,83)	1,00	2,00	2,00		
Uso corporal	Pré	2,26(0,61)	2,00	2,00	3,00	<b>0,003<sup>1</sup></b>	-0,63
	Pós	1,74(0,68)	1,00	2,00	2,00		
Uso de objetos	Pré	1,87(0,75)	1,00	2,00	2,00	0,052 <sup>1</sup>	-0,40
	Pós	1,57(0,84)	1,00	1,00	2,00		
Adaptação à mudança	Pré	2,00(0,67)	2,00	2,00	2,00	<b>0,001<sup>1</sup></b>	-0,67
	Pós	1,43(0,57)	1,00	1,00	2,00		
Resposta visual	Pré	2,17(0,77)	2,00	2,00	3,00	<b>0,012<sup>1</sup></b>	-0,52
	Pós	1,70(0,87)	1,00	1,00	2,00		
Resposta auditiva	Pré	2,09(0,79)	1,00	2,00	3,00	<b>0,007<sup>1</sup></b>	-0,56
	Pós	1,57(0,72)	1,00	1,00	2,00		
Resposta ao paladar, olfato e tato	Pré	1,83(0,88)	1,00	2,00	2,00	<b>0,013<sup>1</sup></b>	-0,52
	Pós	1,35(0,64)	1,00	1,00	2,00		
Medo ou ansiedade	Pré	2,22(0,90)	2,00	2,00	3,00	0,123 <sup>1</sup>	-0,32
	Pós	1,87(0,54)	2,00	2,00	2,00		
Comunicação verbal	Pré	2,74(0,86)	2,00	3,00	3,00	<b>0,003<sup>1</sup></b>	-0,63
	Pós	2,22(0,900)	2,00	2,00	3,00		
Comunicação não verbal	Pré	2,17(0,88)	2,00	2,00	3,00	<b>0,008<sup>1</sup></b>	-0,55
	Pós	1,61(0,65)	1,00	2,00	2,00		
Nível de atividade	Pré	2,48(0,79)	2,00	2,00	3,00	<b>0,022<sup>1</sup></b>	-0,48
	Pós	2,00(0,73)	2,00	2,00	2,00		
Nível e consistência da resposta intelectual	Pré	2,57(0,84)	2,00	3,00	3,00	<b>0,022<sup>1</sup></b>	-0,48
	Pós	2,00(0,73)	1,00	2,00	3,00		
Impressão global	Pré	2,65(0,57)	2,00	3,00	3,00	0,206 <sup>1</sup>	-0,26
	Pós	2,48(0,66)	2,00	2,00	3,00		
Escala Total	Pré	34,91(5,46)	30,00	34,00	38,00	<b>0,000<sup>1</sup></b>	-0,86
	Pós	26,57(7,57)	20,00	24,00	31,00		

<sup>1</sup>Teste de Wilcoxon pareado; r = tamanho de efeito

Observando as médias apresentadas na Tabela 4 é possível reparar que em todos os domínios houve diminuição dos sintomas entre as avaliações de antes da intervenção (*baseline*) para a de depois. Quanto a comparação entre os dois tempos, nota-se que dos 15 domínios avaliados, em dois não foram observadas diferenças estatisticamente significantes, o “medo ou

ansiedade” e o “impressão global”. No domínio “uso de objetos”, a diferença foi marginalmente significativa ( $p=0,052$ ), em todos os demais a diferença foi estatisticamente significativa, indicando que os sintomas de TEA diminuíram após ao final das intervenções. O mesmo aconteceu no escore total da escala, sendo que em média os participantes desceram a pontuação abaixo do ponto de corte estabelecido na escala. O tamanho de efeito das diferenças observadas foi médio nos domínios *uso de objetos*, *nível de atividade* e *nível de consistência da resposta intelectual*, nos demais domínios o tamanho de efeito foi grande.

#### 5.2.4. Análise dos efeitos mensurados pela escala CGAS

Assim como na CARS, a escala CGAS foi aplicada em apenas dois momentos, na avaliação pré-intervenção da fase I e no acompanhamento de 6 meses após a etapa II. Dois participantes não responderam a CGAS, os participantes número 1 e o 21. Dessa forma, para as análises desta escala, foram considerados 21 participantes. De modo geral, observou-se um aumento na média da classificação do funcionamento global da avaliação inicial para a final, como pode ser verificado no Gráfico 1.

O teste de Wilcoxon mostrou que a classificação final foi significativamente superior ( $Z= -3,320$ ,  $p = 0,001$ ,  $r = 0,69$ ) ao da avaliação inicial com tamanho de efeito grande. Esse resultado indica que os participantes subiram em média um nível da classificação geral de funcionamento global, indo do “Grau moderado de interferência no funcionamento” para “funcionamento variável com dificuldades esporádicas”.

Gráfico 1. Comparação entre a etapa pré-intervenção com o follow-up de 6 meses.



### 5.3. Análises descritivas e inferenciais dos efeitos da ETCC sobre os problemas de comportamentos

Análises descritivas de cada índice comportamental do CBCL, bem como da escala de comportamentos internalizantes e externalizantes foram realizadas nos três tempos de avaliação para cada grupo, os resultados são expressos em média e desvio-padrão. Posteriormente, foram conduzidas análises intragrupo e intergrupo para verificar se houve diferenças entre os tempos de avaliação e entre os grupos. A Tabela 5 sintetiza esses resultados.

Tabela 5 - Comparações intra e intergrupo para os índices de problemas de comportamento do CBCL

Domínio	Tempo	Experimental			Placebo			Experimental X Placebo	
		Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>
Ansiedade	Pré	4,65 (3,51)	-	-	5,43 (4,27)	-	-	0,219	0,20
	Pós	4,17 (3,19)	0,212	0,15	4,91 (3,90)	0,218	0,13	0,102	0,21
	FU	4,17 (2,92)	0,260	0,15	4,26 (3,39)	<b>0,032</b>	0,31	0,814	0,03
Retraimento	Pré	4,00 (3,16)	-	-	3,57 (2,25)	-	-	0,360	0,16
	Pós	3,52 (2,83)	0,146	0,16	3,22 (2,73)	0,486	0,14	0,413	0,11
	FU	3,30 (2,38)	0,090	0,25	3,22 (2,41)	0,415	0,15	0,816	0,04
Queixas somáticas	Pré	2,48 (3,07)	-	-	2,39 (2,43)	-	-	0,838	0,03
	Pós	2,04 (2,82)	0,191	0,15	2,09 (2,73)	0,397	0,12	0,891	0,02
	FU	1,83 (2,33)	0,064	0,24	2,00 (2,71)	0,302	0,16	0,588	0,07
Problemas sociais	Pré	6,09 (2,09)	-	-	6,65 (3,01)	-	-	0,340	0,22
	Pós	5,57 (2,59)	0,229	0,23	5,43 (2,56)	<b>0,002</b>	0,45	0,750	0,05
	FU	5,39 (2,62)	0,243	0,30	5,70 (2,46)	<i>0,051</i>	0,36	0,557	0,12
Probl. de pensamento	Pré	5,26 (3,28)	-	-	6,04 (2,75)	-	-	0,157	0,26
	Pós	4,61 (3,66)	0,321	0,19	5,35 (2,82)	0,186	0,26	0,275	0,23
	FU	4,52 (3,36)	0,195	0,23	4,35 (2,95)	<b>0,010</b>	0,61	0,810	0,06
Probl. de atenção	Pré	8,70 (3,53)	-	-	8,83 (3,42)	-	-	0,830	0,04
	Pós	8,17 (3,83)	0,371	0,14	8,35 (3,27)	0,205	0,15	0,748	0,05
	FU	7,61 (2,92)	<b>0,032</b>	0,34	7,78 (2,65)	<b>0,004</b>	0,35	0,655	0,06
Quebra de regras	Pré	2,57 (2,02)	-	-	2,78 (1,93)	-	-	0,542	0,11
	Pós	2,13 (1,01)	0,201	0,28	2,57 (1,90)	0,419	0,12	0,169	0,29
	FU	2,35 (1,90)	0,560	0,11	1,96 (1,33)	<b>0,011</b>	0,51	0,309	0,24
Agressividade	Pré	8,30 (6,17)	-	-	8,96 (6,85)	-	-	0,455	0,10
	Pós	7,61 (6,21)	0,195	0,11	7,43 (5,93)	<b>0,039</b>	0,24	0,787	0,03
	FU	6,30 (6,00)	<b>0,025</b>	0,34	6,78 (6,25)	<b>0,003</b>	0,34	0,576	0,08
Probl. Internalizantes	Pré	11,04 (7,88)	-	-	11,48 (7,46)	-	-	0,708	0,06
	Pós	9,70 (7,14)	0,088	0,18	10,30 (7,15)	0,106	0,16	0,498	0,09
	FU	9,39 (6,33)	<b>0,046</b>	0,24	9,52 (6,67)	<b>0,025</b>	0,28	0,853	0,02
Probl. externalizantes	Pré	10,57 (7,27)	-	-	11,74 (8,27)	-	-	0,233	0,15
	Pós	9,74 (6,82)	0,221	0,12	10,00 (7,34)	<i>0,058</i>	0,23	0,735	0,04
	FU	9,13 (7,53)	0,145	0,20	8,65 (7,12)	<b>&lt;0,001</b>	0,41	0,621	0,07

<sup>1</sup>Modelos marginais (GEE); <sup>2</sup>d de Cohen

Legenda: FU = *follow-up*; Probl. = problemas

É possível observar com base nos resultados apresentados na Tabela 5 que no grupo experimental houve diminuição estatisticamente significativa nos índices de problemas de atenção, agressividade e problemas internalizantes. Nos três índices, as diferenças foram observadas entre as avaliações pré e *follow-up*, sendo que no *follow-up* as médias foram menores, o tamanho de efeito foi pequeno em todas. Tais resultados indicam que houve redução progressiva dos problemas de comportamento com maior atenuação após três meses da aplicação da ETCC.

Já no grupo placebo, observou-se diferenças estatisticamente significantes em quase todos os índices, com exceção do retraimento e queixas somáticas. Na ansiedade, problemas de pensamento, problemas de atenção, quebra de regras, problemas internalizantes e externalizantes, já as diferenças foram entre as avaliações pré e *follow-up*, com menores médias nas de FU. Apenas no problema de pensamento o tamanho de efeito foi médio, nos demais foi pequeno. Nos problemas externalizantes houve também um efeito marginalmente significativo ( $p=0,058$ ) entre as avaliações pré e pós-intervenção. Por sua vez, nos problemas sociais encontrou-se diferença significativa entre as avaliações pré e pós-intervenção e marginalmente significativa ( $p=0,051$ ) entre o pré e *follow-up*. Observou-se também uma diminuição do escore entre a avaliação pré e pós, e um pequeno aumento da média entre a pós e o *follow-up*. Já no quesito agressividade, notou-se diferenças significativas entre os três tempos de avaliação, sendo que as médias foram diminuindo progressivamente. Assim como no grupo experimental, esses resultados demonstram redução dos problemas de comportamento, principalmente após três meses da intervenção.

Ao explorar as médias de ambos os grupos, percebe-se que houve variação entre as menores médias, assim como entre a redução dos sintomas de uma avaliação para a outra. Em alguns domínios, o grupo experimental teve índices menores, enquanto em outros foi o grupo placebo.

Diferente das análises intragrupos, a comparação entre os grupos não demonstrou nenhuma diferença estatisticamente significativa. Ainda, ao analisar o  $d$  de Cohen, observa-se tamanho de efeito pequeno das comparações dos grupos em todos os domínios e em todos os tempos.

#### 5.4. Análises descritivas e inferenciais dos efeitos da ETCC sobre a cognição social, linguagem e funções executivas

Como mencionado na seção de método, a avaliação neuropsicológica foi aplicada apenas em 12 crianças/adolescentes, deste modo, a partir desse ponto, todas as análises apresentadas serão referentes a esses 12 participantes. O Quadro 1 apresenta a caracterização desses participantes de acordo com o Quociente Intelectual (QI) mensurado pelo WASI.

*Quadro 1 - Caracterização dos participantes a partir do QI*

ID	Sexo	Idade	QI		QI		QI	
			Total	Classificação	Verbal	Classificação	Execução	Classificação
1	M	10	97	M	87	MI	107	M
2	M	12	80	L	82	MI	85	MI
3	M	12	50	D	55	D	55	D
4	F	6	83	MI	65	D	104	M
5	M	7	81	MI	71	L	102	M
6	M	10	93	M	103	M	90	MI
7	F	7	84	MI	87	MI	86	MI
8	F	6	75	L	74	L	84	MI
9	M	7	52	D	75	L	45	D
10	M	10	79	L	82	MI	82	MI
11	M	7	69	MI	64	MI	77	I
12	M	8	95	M	94	M	98	M

Legenda: M = Médio; MI = Médio Inferior; L = Limítrofe; D= Deficiente

##### 5.4.1. Análise dos efeitos sobre o teste de teoria da mente

A princípio foram realizadas análises descritivas de cada subdomínio e do escore total do teste de ToM nos três tempos de avaliação (pré-intervenção, pós-intervenção e *follow-up* de 3 meses) para cada grupo estudado. Esses resultados são expostos em média e desvio-padrão. Logo após, a fim de verificar se houve diferenças entre os tempos de avaliação, assim como entre os grupos, foram conduzidas análises intragrupo e intergrupo. Os dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Comparações intra e intergrupo no teste de teoria da mente

Domínio	Tempo	Experimental			Placebo			Experimental x Placebo	
		Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>
ToM Verbal	Pré	10,58 (4,25)	-	-	11,83 (5,37)	-	-	0,130	0,27
	Pós	13,17 (3,79)	<b>0,001</b>	0,67	12,5 (4,17)	0,425	0,14	0,243	0,17
	FU	12,75 (4,81)	<b>&lt;0,001</b>	0,50	12,00 (4,55)	0,812	0,03	0,182	0,17
ToM Contextual	Pré	4,00 (1,60)	-	-	4,00 (1,60)	-	-	1,000	0,00
	Pós	3,92 (1,78)	0,882	0,05	4,33 (1,56)	0,072	0,22	0,462	0,26
	FU	4,17 (1,47)	0,669	0,11	4,67 (1,07)	0,070	0,51	0,226	0,41
ToM total	Pré	14,58 (5,04)	-	-	15,83 (6,45)	-	-	0,236	0,23
	Pós	17,08 (5,21)	<b>0,017</b>	0,51	16,83 (5,18)	0,251	0,18	0,788	0,05
	FU	16,92 (5,52)	<b>0,004</b>	0,46	16,67 (4,94)	0,303	0,15	0,702	0,05

<sup>1</sup>Modelos marginais (GEE); <sup>2</sup>d de Cohen; FU = *follow-up*

Diante dos resultados expostos na Tabela 5, verifica-se que no grupo experimental no domínio ToM verbal e no escore total do teste, observou-se diferenças estatisticamente significantes entre os três tempos de avaliação, sendo que as maiores médias foram entre as avaliações pré e pós-intervenção. No *follow-up* de 3 meses houve uma pequena redução, mesmo assim as médias ficaram 2 pontos acima da avaliação de *baseline*. O tamanho de efeito foi moderado para todas as diferenças encontradas, exceto no *follow-up* do escore total que foi pequeno. Já na ToM contextual não foram encontradas diferenças significantes. Esses achados apontam que houve melhora no desempenho em ToM, especificamente na ToM verbal no grupo experimental.

Por sua vez, no grupo placebo não foi observado nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os três tempos de avaliação. No que diz respeito à análise intergrupo, mais uma vez não foi verificada nenhuma diferença significativa.

#### 5.4.2. Análise dos efeitos sobre o teste de reconhecimento de emoções

Primeiramente foram conduzidas análises descritivas do teste de reconhecimento de emoções nos três tempos de avaliação para cada grupo que são apresentados em média e desvio-padrão. Em seguida, análises intragrupo e intergrupo foram realizadas para verificar se existiu diferenças entre os tempos de avaliação e entre os dois grupos. Os resultados podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7 - Comparações intra e intergrupo no teste de reconhecimento de emoções

RE	Tempo	Experimental			Placebo			Experimental x Placebo	
		Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>
Total	Pré	21,67 (7,16)	-	-	23,42 (5,92)	-	-	0,309	0,28
	Pós	22,92 (7,54)	0,456	0,18	23,42 (5,35)	1,000	0,00	0,743	0,08
	FU	23,08 (5,70)	0,383	0,23	24,17 (6,07)	0,601	0,13	0,393	0,19

<sup>1</sup>Modelos marginais (GEE); <sup>2</sup>d de Cohen; RE = reconhecimento de emoções.

Como pode ser observado na Tabela 7, diferente das outras medidas que foram apresentadas até o momento, no teste de reconhecimento de emoções não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as três avaliações em nenhum dos dois grupos, assim como na análise intergrupo. De modo geral, ao analisar as médias, nota-se que no grupo experimental houve um aumento progressivo das médias entre cada fase de avaliação, já no grupo placebo as médias entre o pré e pós-intervenção foram as mesmas, havendo apenas um pequeno aumento no *follow-up*. Esse resultado indica que na habilidade de reconhecimento de emoções, apesar de ter havido pequeno progresso, os participantes não melhoraram de forma estatisticamente significativa.

#### 5.4.3. Análise dos efeitos sobre o teste de linguagem expressiva

Inicialmente foram efetuadas análises descritivas do teste TIN nos três tempos de avaliação para cada grupo estudado, os resultados foram expressos em média e desvio-padrão. A seguir, procederam-se análises intragrupo e intergrupo para investigar se houve diferenças entre os tempos de avaliação e entre os dois grupos. Os resultados estão sumariados na Tabela 8.

Tabela 8 - Comparações intra e intergrupo no Teste Infantil de Nomeação

TIN	Tempo	Experimental			Placebo			Experimental x Placebo	
		Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>
TIN	Pré	37,25 (5,38)	-	-	37,08 (7,77)	-	-	0,884	0,03
	Pós	38,33 (8,34)	0,386	0,16	38,50 (7,31)	<b>0,049</b>	0,20	0,817	0,02
	FU	39,00 (6,94)	0,151	0,29	39,00 (7,41)	0,147	0,26	1,000	0,00

<sup>1</sup>Modelos marginais (GEE); <sup>2</sup>d de Cohen; TIN = Teste Infantil de Nomeação

Perante os resultados apresentados na Tabela 8, é possível constatar que houve um pequeno aumento das médias entre as três avaliações no grupo experimental, no entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada. Por sua vez, no grupo placebo, houve um aumento significativo entre a avaliação pré e pós-intervenção com tamanho de efeito pequeno.

Quanto à comparação entre os dois grupos, novamente nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada. Assim como na análise anterior, esse resultado indica que mesmo havendo um pequeno aumento nas médias entre as avaliações, os participantes não melhoraram de forma estatisticamente significativa na habilidade de linguagem expressiva.

#### 5.4.4. Análise dos efeitos sobre o teste FDT

Foram conduzidas estatísticas descritivas dos índices de inibição e flexibilidade do FDT nos três tempos de avaliação para cada grupo. Em seguida, para investigar se houve diferenças entre os tempos de avaliação e entre os dois grupos, foram realizadas análises intragrupo e intergrupo. Os resultados estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 - Comparações intra e intergrupo nos domínios do FDT

Domínio	Tempo	Experimental			Placebo			Experimental x Placebo	
		Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Média (D.P.)	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Valor-p <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>
FDT Inibição	Pré	-1,31 (1,90)	-	-	-0,24 (2,10)	-	-	0,228	0,56
	Pós	-0,29 (1,54)	0,057	0,62	-0,66 (2,09)	0,575	0,21	0,624	0,21
	FU	0,25 (1,14)	<b>0,024</b>	1,04	-0,55 (2,07)	0,685	0,15	0,160	0,50
FDT Flexibilidade	Pré	-0,40 (1,33)	-	-	-0,98 (4,99)	-	-	0,668	0,17
	Pós	-0,03 (1,57)	0,175	0,27	-0,93 (2,08)	0,972	0,01	0,224	0,51
	FU	0,14 (1,43)	0,222	0,41	-0,55 (1,70)	0,753	0,12	0,169	0,46

<sup>1</sup>Modelos marginais (GEE); <sup>2</sup>d de Cohen

Com base nos resultados apresentados na Tabela 9, é possível observar que no grupo experimental houve aumento nas médias entre as três avaliações nos dois domínios. No índice de *inibição*, a diferença entre a avaliação pré-intervenção e o *follow-up* foi estatisticamente significativa, sendo a maior média no *follow-up* e um efeito marginalmente significativo entre as avaliações pré e pós-intervenção ( $p=0,057$ ). Notou-se também um tamanho de efeito moderado

entre as avaliações pré e pós-intervenção e um tamanho de efeito grande entre os tempos pré e *follow-up*. Já no domínio flexibilidade nenhuma diferença significativa foi encontrada.

No grupo placebo nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada. Ao analisar as médias desse grupo, nota-se que no índice de inibição houve diminuição da média entre a avaliação pré e pós-intervenção, indicando uma pequena piora do grupo, já no *follow-up* a média volta a subir novamente. Na flexibilidade as médias aumentam progressivamente.

Resultado semelhante foi observado na comparação entre os grupos em que nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada. Analisando o tamanho de efeito, percebe-se tamanho moderado no domínio inibição no pré e *follow-up* e na flexibilidade no tempo pós-intervenção.

## **6. DISCUSSÃO**

O presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos da ETCC anódica aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo com os efeitos da estimulação placebo em crianças e adolescentes com TEA. Os desfechos investigados foram sobre os sintomas do TEA, problemas de comportamento, cognição social, linguagem e funções executivas. No estudo, ainda existia o objetivo de compreender se os efeitos perduram a longo prazo, especificamente 3 meses após a intervenção. Hipotetizava-se que na fase de estimulação ativa os participantes teriam maior redução dos sintomas, assim como melhora mais pronunciada nas medidas das avaliações neuropsicológicas, devido ao efeito neuromodulatório proporcionado pela ETCC anódica nas funções executivas que, conseqüentemente, poderiam favorecer a cognição social e gerar uma redução nos problemas de comportamento.

### **6.1. Segurança e efeitos adversos**

Em relação aos efeitos adversos, foi possível observar que todos os relatos foram leves e transitórios, sendo o mais comum coceira leve no local de colocação dos eletrodos e formigamento nos minutos iniciais. Esses achados estão em consonância com revisões de literatura sobre os efeitos adversos da ETCC em crianças e adolescentes, os quais apontam em sua maioria efeitos leves e que desaparecem logo após o início da aplicação (KRISHNAN et al., 2015; PALM et al., 2016; ZHAO et al., 2017). Vale ressaltar que dos 8 participantes que relataram algum desconforto, como por exemplo a coceira no couro cabeludo, 6 eram do grupo ativo, sendo possível inferir uma tendência maior desses efeitos na estimulação ativa.

Esse resultado é importante, pois auxilia na maior compreensão da segurança e tolerabilidade de técnica, especialmente na população infanto-juvenil, visto que se trata ainda de uma técnica experimental e que não há consenso sobre os melhores parâmetros de aplicação. Como já relatado neste estudo, diversos fatores podem contribuir para as sensações percebidas durante a ETCC, como o tamanho do eletrodo e a intensidade da corrente. Dessa forma, estudos que relatam os principais efeitos adversos são necessários para gerar um conjunto de evidências mais robusto sobre os melhores parâmetros de aplicação tanto em termos de segurança quanto eficácia. Essas informações são ainda mais relevantes tratando-se de uma população que tende a ter grande resistência a situações novas e inesperadas, assim como alterações sensoriais que, muitas vezes, tornam o contato físico incomodo.

Sobre a segurança da ETCC em relação aos desfechos mensurados (gravidade dos sintomas, funcionamento global, comportamento e funções cognitivas) não foi observada piora em nenhuma das medidas. Nas escalas que avaliaram sintomas, funcionamento e comportamento houve redução nos escores de todos os domínios e subdomínios em ambos os grupos. Na avaliação de desempenho, observou-se aumento em todas as médias, apenas no grupo ativo na avaliação de ToM notou-se um pequeno decréscimo entre as avaliações pós e *follow-up*, mesmo assim, o grupo terminou com um acréscimo médio de 2 pontos em relação a avaliação de *baseline*. Esses resultados indicam que a ETCC não causou nenhum prejuízo em nenhum dos parâmetros avaliados, podendo ser considerada mais uma evidência de segurança da técnica. Resultado semelhante já tinha sido relatado no estudo de Brunoni (2012) em que a aplicação da ETCC não causou piora nos escores de nenhum teste cognitivo feito em adultos.

## **6.2. Eficácia da ETCC nos sintomas de TEA e funcionamento global**

De modo geral, na avaliação dos sintomas mensurados pela escala ABC, foi possível observar interações significativas entre tempo e grupo. Sobre os tempos de avaliação, pré-intervenção, pós-intervenção e *follow-up*, observou-se que no momento ativo as crianças tiveram uma redução mais acentuada dos sintomas. Com exceção do domínio PS, em todos os demais houve diminuição significativa dos sintomas entre as 3 avaliações, sendo essa redução mais proeminente após três meses da intervenção. Por outro lado, no momento placebo, notou-se diferenças significativas apenas nos itens CO, PS e no total da escala que é a somatória de todos os domínios. Ao analisar tais resultados, principalmente o do escore total da ABC, que é de onde é tirado o ponto de corte para classificação ou não de risco de TEA, percebe-se que, quando os participantes receberam a estimulação ativa, tiveram uma redução de 2,57 pontos entre a avaliação pré e pós-intervenção e 3,74 entre a pré e *follow-up* em relação ao momento placebo.

No que se refere à comparação entre os grupos, observou-se uma diferença significativa no domínio ES e marginal no domínio RE, sendo que em ambos a média do grupo ativo foi menor que a do grupo placebo. Tais resultados indicam que nesse domínio a ETCC ativa mostrou-se superior à ETCC placebo para a redução dos sintomas de TEA neste grupo de crianças. O domínio ES está relacionado à estímulos sensoriais e busca investigar possíveis excessos ou diminuições nas respostas visuais, auditivas e táteis. De acordo com o DSM-5, alterações na reatividade a estímulos sensoriais (hipo ou hiper-reatividade) fazem parte da díade

de critérios diagnóstico de TEA e são sintomas comumente observados. Muitos indivíduos com TEA apresentam respostas exacerbadas ou diminuídas a dor, estímulos visuais como luzes e claridade, texturas de alimentos e objetos, sons, entre outros.

Em suma, os resultados da ABC indicaram dois fatores importantes, o primeiro refere-se às médias das avaliações iniciais, nas quais percebe-se que os grupos eram semelhantes entre si, no entanto, nas avaliações pós-intervenção e *follow-up* começam a aparecer diferenças, indicando melhora mais proeminente dos sintomas no momento ativo. Apenas no domínio PS o grupo placebo teve médias inferiores ao ativo. Em segundo lugar, as análises intergrupo mostraram que, em sua maioria, as diferenças observadas na análise intragrupo se perdem, ficando apenas a diferença no domínio ES. Contudo, esse resultado já pode ser visto como um indicativo de que a ETCC anódica auxiliou na redução dos sintomas e que os efeitos perduraram e se intensificaram após três meses da aplicação, o que sugere efeitos metaplásticos. Resultados semelhantes já foram relatados na literatura, como, por exemplo, os de Costanzo et al. (2016 e 2019), Castro (2019) com crianças com Dislexia e Gomez et al. (2017) com crianças com TEA, em que os efeitos se mantiveram após um e seis meses, respectivamente, da estimulação. Resultados sobre os efeitos a longo prazo da ETCC são importantes para determinar de quanto em quanto tempo a estimulação deve ser repetida para que os ganhos se mantenham (BRUNONI; PINHEIRO; BOGGIO, 2012).

Na ATEC também foram observadas interações significativas entre tempo e grupo, no entanto, os efeitos foram mais variados. Entre os tempos de avaliação houve reduções significativas em todos os domínios em ambos os grupos, porém, ao analisar as médias, nota-se que em alguns domínios as médias do momento ativo foram menores que a do placebo e em outras o efeito contrário. A mesma tendência encontrada na ABC de maior redução após 3 meses da estimulação foi observada na ATEC. Olhando para os resultados totais da ATEC que é a soma de todos os domínios, é possível perceber que nos dois tipos de estimulação existiram reduções significativas entre as três avaliações, porém o grupo placebo começou com praticamente dois pontos a mais que no momento experimental e ambos terminaram com menos de um ponto de diferença, o que indica que no momento placebo a diminuição dos sintomas foi mais acentuada nesse grupo.

Por sua vez, na comparação entre os grupos, assim como na ABC, a maioria das diferenças encontradas na análise intragrupo se perde, restando apenas uma diferença significativa no *follow-up* do domínio SO com menor média no grupo placebo, indicando que nesse domínio a ETCC placebo foi superior à ETCC ativa para aprimoramento da habilidade

de sociabilidade. A variável SO está relacionada aos sintomas referentes à socialização dos indivíduos com TEA, investiga, por exemplo, como e se eles estabelecem contato e se percebem as emoções das outras pessoas.

Ao analisar as médias iniciais desse domínio, nota-se que no momento placebo elas eram um ponto maior do que no momento ativo. Na avaliação pós-intervenção houve uma redução de 2 pontos nos dois grupos e na de *follow-up* a média do ativo voltou a subir, enquanto a do placebo manteve-se em queda. Esse resultado não era esperado, visto que outros estudos com métodos semelhantes como o de Amatachaya et al. (2014), Gomez et al. (2017) e Hadoush et al. (2020) relataram resultados positivos na ATEC, especialmente no domínio SO no grupo ativo em relação ao placebo. Uma hipótese que pode justificar tais achados é a de que no presente estudo junto à ETCC foi feita uma intervenção pareada, intervenção essa que por si só pode promover melhora do desempenho das crianças e redução dos sintomas centrais do TEA. No entanto, a priori hipotetizava-se que o efeito da intervenção fosse ser potencializado pela ETCC ativa (CARDOSO, 2017).

Como já mencionado, diferente das demais escalas, a CARS foi aplicada apenas na avaliação de *baseline* e na avaliação final, após 6 meses da última etapa, sendo assim os resultados observados devem ser interpretados com cautela, visto que não são o suficiente para comprovar ou não a eficácia da ETCC, mas sim para identificar como estava o grau de gravidade dos sintomas dos participantes antes e após a participação no estudo. De modo geral, foi possível observar redução significativa dos sintomas em 12 domínios avaliados e no total da escala. Ao analisar o total da CARS, que assim como as demais é a soma dos escores de cada domínio, nota-se que entre a avaliação de pré-intervenção e a de pós-intervenção houve uma redução de 23,9%. Vale mencionar que o ponto de corte para TEA da CARS é de 30 pontos, ou seja, em termos de média, a avaliação final dos participantes foi menor que o ponto de corte, mostrando uma diminuição dos sintomas, o que é bem interessante em termos clínicos.

No estudo de Amatachaya et al. (2014), também foi observada redução na pontuação da CARS após a ETCC, contudo, nessa pesquisa, os autores fizeram a avaliação antes e após 7 dias de cada etapa (ativa e placebo). No grupo ativo, notou-se uma diferença significativa de 7,87% entre as duas avaliações e nenhuma diferença significativa no grupo placebo. Diferente do retratado no presente estudo, esse resultado é mais robusto para sugerir que o efeito seja direto da ETCC ativa, porque ele foi observado em avaliações antes e após cada tipo de estimulação. No entanto, apesar das diferenças em termos de método apresentadas, pode-se inferir que parte do resultado encontrado na CARS na presente pesquisa possa ser devido à

ETCC também, já outras partes podem estar relacionadas à estimulação pareada e a características desenvolvimentais dos próprios participantes, visto que eles estão em uma faixa etária de pleno desenvolvimento biopsicossocial. Convém ressaltar que o período de *washout* utilizado por Amatachaya et al. (2014) pode ser considerado curto, o que pode influenciar os resultados encontrados. Essa hipótese será discutida de maneira mais detalhada posteriormente.

Devido ao tipo de escala, a CGAS também foi aplicada apenas no início e no final do estudo, pois possui características que são mais facilmente observadas a longo prazo, uma vez que avalia o funcionamento psicossocial dos participantes. Nessa avaliação, foi observado aumento estatisticamente significativo no funcionamento, aumento tal que fez com que, em média, as crianças passassem de um nível para o outro, indicando melhora no funcionamento global. Esse resultado também corrobora em partes os achados por Amatachaya et al. (2014), cabendo aqui a mesma discussão feita na CARS, a de que não é possível estabelecer uma conexão direta entre a melhora no funcionamento e a aplicação da ETCC, somente é possível afirmar que os participantes mostraram uma *evolução* nesse quesito ao participar do estudo. Outra hipótese que também será discutida em breve diz respeito ao efeito placebo, que é um viés natural de estudos clínicos em que a eficácia de uma intervenção é testada.

### **6.3. Eficácia da ETCC nos problemas de comportamento**

Em consonância com os objetivos deste estudo, investigou-se os possíveis efeitos da estimulação sobre os problemas de comportamento dos participantes. Acreditava-se que a ETCC ativa auxiliaria na redução desses problemas. Tinha-se como hipótese que ao estimular uma região pré-frontal que está diretamente relacionada às funções executivas, seria propiciado como efeito secundário um aumento na autorregulação emocional e conseqüentemente uma melhora no comportamento (OTERO; BARGKER; NAGLIERI, 2014). No entanto, os resultados do CBCL não evidenciaram nenhuma interação intergrupo (tipo de estimulação), foram observadas apenas interações intragrupo (tempo), isto é, existiram diferenças significantes entre os tempos de avaliação, sendo a maioria delas no grupo placebo, mas nenhuma diferença entre os tipos de estimulação. Esse resultado indica que não houve efeito da ETCC sobre os problemas de comportamento, contrariando a hipótese que fora levantada.

Infelizmente não foi encontrado na literatura pesquisas que avaliassem os níveis de problemas de comportamento em crianças e adolescentes com TEA, mediante intervenção com a ETCC, mas há estudos que investigaram isso em crianças com TDAH e que, diferente do

observado na presente pesquisa, relataram redução nos índices de hiperatividade, desatenção e impulsividade após a estimulação ativa no CPFDL (SOFF et al., 2017; SOTNIKOVA et al. 2017). Apesar dos resultados promissores observados nos participantes com TDAH, não é possível intentar transpor tais achados para os participantes com TEA, pois apesar de compartilharem alterações em algumas circuitarias cerebrais, as características sintomatológicas e a fisiopatologia dos transtornos são diferentes.

Sabe-se que, como citado na seção 2.3.1 sobre alterações comportamentais e emocionais, o TEA tende a ter padrões bem rígidos de comportamento que acarretam uma desregulação emocional prejudicando o seu funcionamento adaptativo. Por ser uma característica intrínseca ao TEA, é possível pressupor que seja algo mais difícil de alterar, principalmente com intervenções mais curtas, sendo essa uma possível resposta para a ausência de efeitos da ETCC nos problemas de comportamento. Mesmo assim, acredita-se que a ETCC aplicada no CPFDL esquerdo possa contribuir para a diminuição desses comportamentos, no entanto, com algumas alterações no protocolo, como, por exemplo, ela ser associada a uma intervenção comportamental que é reconhecidamente uma modalidade indicada para o tratamento do TEA (SILVA, 2016). Sabendo que a ETCC é uma técnica que serve para potencializar os efeitos de outras terapias, associá-la a métodos já eficazes poderia tanto aumentar os resultados, quanto alcançá-los em menor tempo de tratamento. Outro ponto é a quantidade de sessões, essa suposição vem da análise do estudo de caso de Costanzo et al. (2015) em que foram realizadas 28 sessões de ETCC no CPFDL esquerdo. Essa pesquisa encontrou resultados interessantes, como redução ou remissão total de sintomas comportamentais tais quais impulsividades, estereotípias, recusa a comer, combatividade, entre outros. Contudo é fundamental uma avaliação cuidadosa do público-alvo, pois para algumas crianças uma quantidade muito alta de sessões pode se tornar exaustiva, produzindo um efeito contrário ao esperado, gerando mais estresse e autodesregulação.

Finalmente, outra questão que poderia ser pensada em estudos futuros diz respeito ao tipo de estimulação. Nesta pesquisa, foi utilizada a estimulação anódica que é excitatória, no entanto há a possibilidade do uso da estimulação catódica que é inibitória (ver seção 2.5.1 - Características técnicas). Levanta-se essa hipótese a partir de algumas evidências utilizando a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) que é um outro tipo de neuromodulação não invasiva. Alguns estudos usando a EMT inibitória no CPFDL em indivíduos com TEA relataram melhora no comportamento restrito e repetitivo, irritabilidade, hiperatividade e redução de estereotípias (BARUTH et al., 2010; SOKHADZE et al. 2018; WANG et al., 2016).

#### **6.4. Eficácia da ETCC na cognição social, linguagem e funções executivas**

Outro objetivo deste estudo foi investigar se a ETCC anódica aplicada no CPFDL esquerdo teria efetividade sobre habilidades mais cognitivas. Apesar dos estudos aqui revisados não terem avaliado tais habilidades nas crianças com TEA que fizeram protocolos de neuromodulação, pesquisas com outros transtornos do neurodesenvolvimento o fizeram, levantando a possibilidade de que resultados semelhantes poderiam ser observados. Hipotetizava-se que a estimulação anódica causaria maior excitabilidade da região e, conseqüentemente, potencializaria os efeitos da intervenção pareada, favorecendo uma melhora nas habilidades de cognição social, linguagem e funções executivas. Cabe lembrar que a intervenção proposta envolvia habilidades de reconhecimento e julgamento de emoções, além de compreensão e resolução de situações problema. Cada sessão era finalizada com algum jogo que estimulava diversas competências cognitivas, como atenção, memória, concentração, coordenação motora, entre outras.

A avaliação da cognição social, especificamente o domínio teoria da mente, mostrou que o grupo ativo obteve melhora significativa no subteste verbal e no escore total do teste, o mesmo não foi observado no grupo placebo, no entanto essa diferença se perde na avaliação intergrupo, indicando que houve um efeito de tempo, mas não do tipo da estimulação. Inicialmente se poderia pensar que esse resultado foi devido a um efeito de treino do teste, algo que tende a ser um viés em estudos com avaliações próximas, contudo, se esse fosse o caso, teria sido observado algo semelhante no grupo placebo. Uma suposição que pode ser levantada é a de que possa ter havido um efeito um pouco maior no grupo ativo, visto que o tamanho de efeito das diferenças foi moderado, porém, devido ao pequeno tamanho da amostra, esse efeito se perde (FIELD, 2009). Isto posto, sugere-se que estudos futuros investiguem os possíveis efeitos da ETCC anódica no CPFDL esquerdo em amostras maiores, a fim de confirmar ou descartar essa hipótese.

Ainda na cognição social, mas, dessa vez, no domínio de reconhecimento de emoções, as avaliações indicaram não ter havido efeito nem de tempo nem de tipo de estimulação. Ao olhar para as médias, é possível constatar que no grupo ativo os participantes tiveram uma evolução na pontuação, indo de 21,67 para 23,08, apesar desse resultado não ser estatisticamente significativo, ainda pode ser clinicamente significativo. Curiosamente, o grupo placebo iniciou com uma média bem acima da do grupo controle, o que leva a reflexão de que isso possa ser resultado de um viés do método utilizado nesta pesquisa. Por ser um estudo

cruzado, metade dos participantes do grupo placebo participaram antes do grupo ativo e, não só nesta avaliação como em várias outras, constatou-se que houve uma melhora entre os tempos de avaliação, o que pode ser tanto devido ao desenvolvimento natural dos participantes, quanto à um efeito metaplástico causado pela ETCC. No entanto, mesmo começando com uma média maior que a do grupo ativo, o grupo placebo mostrou uma evolução menor entre as três avaliações.

Em suma, apesar dos pequenos efeitos observados, constatou-se que a neuromodulação anódica no CPFDL esquerdo não alterou de maneira significativa a habilidade de cognição social. De certo modo, isso era esperado, pois sabia-se que a região alvo da estimulação não era uma região diretamente relacionada à CS, tais como a junção parieto-temporal, o CPFVM e o giro fusiforme. Ainda assim, acreditava-se que ao aumentar a excitabilidade cortical de uma região altamente relacionada às funções executivas, que também aparecem como preditoras de um bom funcionamento da ToM, proporcionaria um efeito positivo secundário na CS.

Como já apontado, não foram encontrados estudos que investigassem os efeitos da ETCC sobre a CS em crianças e adolescente com TEA, porém, há dois estudos com adultos que avaliaram habilidades sociais e encontraram resultados interessantes (WILSON et al., 2017; WILSON et al., 2018). Em ambos, a região alvo escolhida para estimulação foi a junção parieto-temporal direita (JPTd), o que sugere que talvez essa seja uma área mais adequada quando o objetivo é o aprimoramento da CS. Cabe aqui uma ressalva importante, no estudo de Wilson et al. (2017), a conclusão de melhora no funcionamento social foi tirada a partir da escala ATEC, ou seja, de habilidades mais amplas e não específicas de CS. No estudo de Wilson et al. (2018), foi utilizado o TASSK-M que avalia o conhecimento do participante sobre habilidades sociais diversas como, por exemplo, o que significa alguém “popular” ou “intimidador”, mais uma vez conhecimentos sociais mais amplos. Sendo assim, fica nítido que o tipo de estimulação, assim como a região mais adequada irá depender da demanda do paciente.

A habilidade de linguagem também foi investigada, especificamente o vocabulário expressivo. A suposição de que a ETCC aplicada no CPFDL poderia trazer benefício para a linguagem se deu a partir de pressupostos teóricos e empíricos. Em primeiro lugar, pela conectividade funcional existente entre o CPFDL e funções cognitivas, como as FEs e a linguagem (PANIKRATOVA et al., 2020), em segundo lugar pelas evidências empíricas mostradas nos estudos de Schneider e Hopp (2011) com crianças com TEA que, após uma sessão de 30 minutos de estimulação anódica nessa região, apresentaram melhora significativa nas habilidades de vocabulário e sintaxe. Além disso, a suposição também foi reforçada pela

revisão sistemática feita por Khalegui, Zarafshan, Vand e Mohammadi (2020) que também encontrou estudos que relataram aprimoramento nesses dois domínios da linguagem após estimulação.

Ao contrário do que era esperado, no teste de nomeação não se observou efeito do tipo de estimulação, apenas um efeito de tempo entre as avaliações pré e pós no grupo placebo. Algo parecido foi encontrado no item de linguagem da ABC, no entanto a redução estatisticamente significativa foi entre as três avaliações no grupo ativo, novamente sem efeito do tipo. Resultado semelhante foi verificado no estudo de Amatachaya et al. (2014) no qual não se constatou redução significativa nos problemas de linguagem mensurados pela escala ATEC após estimular o CPFDL esquerdo. Nesse trecho, convém uma observação: ao contrário dessa pesquisa e da de Schneider e Hopp que utilizaram como medida de desfecho pelo menos um teste de desempenho do participante, a de Amatachaya utilizou apenas uma escala preenchida pelos pais em que um subdomínio era relacionado aos problemas de linguagem.

Assim, algumas hipóteses podem ser levantadas para compreender a ausência de efeitos sobre a linguagem. Uma delas diz respeito à diferença de habilidades linguísticas que foram avaliadas. No estudo de Schneider e Hopp (2011), foram feitas tarefas de sintaxe e vocabulário receptivo, ou seja, a criança ouvia uma palavra ou frase e tinha que apontar a figura que representava o que ela ouviu, exigindo uma demanda de compreensão oral do que foi dito. Já no presente estudo, foi utilizada uma tarefa de vocabulário expressivo na qual eram apresentadas figuras e os participantes tinham que nomeá-las, em outras palavras, o participante tinha que reconhecer o desenho visto para depois nomeá-lo.

Outra possível explicação é que a ausência possa ser devido à heterogeneidade da amostra. Schneider e Hopp fizeram uma avaliação de competências pré-linguísticas que foram consideradas como requisito para a avaliação do desfecho (sintaxe e vocabulário) e nela só entraram participantes que pontuaram acima na nota de corte estabelecida pelos pesquisadores. Esse critério de inclusão ajuda a deixar a amostra mais homogênea, pois garante que todos tenham um conhecimento mínimo da habilidade que será avaliada o que, conseqüentemente, favorece a intervenção e a avaliação, porque aumenta a chance de o participante entender o que é solicitado e diminui a variabilidade das respostas. Em contrapartida, no presente estudo não foi utilizado como critério de inclusão avaliações das habilidades linguísticas e, como apresentado na caracterização da amostra, no estudo, entraram participantes com diferentes graus de gravidade do TEA, o que torna a amostra mais heterogênea.

Por último, pode-se pensar na área estimulada, pois, apesar do CPFDL ser uma região que atua na organização de funções cognitivas superiores, inclusive dos componentes executivos da linguagem, ele não é uma área principal do funcionamento dessa habilidade. Deste modo, sugere-se que estudos futuros que pretendam investigar os efeitos da ETCC anódica sobre a linguagem oral estimulem a região inferior do lobo frontal, correspondente à área de Broca e/ou a porção posterior do lobo temporal na área de Wernicke.

O último objetivo do estudo foi investigar os efeitos da ETCC sobre as FEs, especificamente o controle inibitório e a flexibilidade cognitiva. Conforme apresentado na seção de resultados, encontrou-se um efeito de tempo, mas não de tipo de estimulação no domínio inibição no grupo ativo. Foi observado um efeito marginalmente significante entre as avaliações pré e pós com tamanho de efeito moderado e um efeito significante entre o pré e o *follow-up* com tamanho de efeito grande, e o mesmo não foi encontrado no grupo placebo. Em tese, esse efeito de tempo seria esperado de acordo com a literatura, visto que as FEs são habilidades que se desenvolvem rapidamente nesse período da vida da criança e do adolescente (CARLSON; ZELAZO; FAJA, 2013; KNAPP; MORTON, 2013). Entretanto, se essa fosse a única explicação para o efeito encontrado, teria sido notado algo semelhante no grupo placebo, o que não aconteceu. Assim, levanta-se aqui uma hipótese parecida com a discutida na avaliação da ToM, de que possa ter havido um efeito da ETCC sobre o controle inibitório, uma vez que o tamanho de efeito da diferença foi grande, porém, talvez devido ao pequeno tamanho amostral, esse efeito possa ter se perdido na comparação entre os grupos (FIELD, 2009). Sendo assim, sugere-se mais uma vez que estudos futuros investiguem os efeitos da ETCC nas FEs em indivíduos com TEA em amostras maiores.

Devido ao fato de não ter sido encontrado na literatura nenhum estudo que investigasse os efeitos da ETCC sobre as FEs em indivíduos com TEA e a grande maioria das pesquisas que avaliaram essas competências serem entre indivíduos com TDAH, os presentes achados serão discutidos em relação a esses estudos. Apesar dos resultados promissores sobre os sintomas centrais do TDAH e funções cognitivas como a memória de trabalho e a atenção seletiva, quando se tratou especificamente do controle inibitório, a ETCC anódica aplicada sobre o CPFDL esquerdo, assim como no presente estudo, não se mostrou superior a estimulação placebo (COSMO, 2015; SOTNIKOVA et al. 2017; NEJATI et al., 2017). Apenas no estudo de Nejati et al. (2017) houve aumento na inibição de interferências que pode ser considerada um componente executivo/cognitivo do controle inibitório (MAGALHÃES, 2013).

Por outro lado, a estimulação catódica em F3 e anódica na região supraorbital resultou em aumento do controle inibitório (controle de impulsos) (SOLTANINEJAD; NEJADI; EKHTIARI, 2015; NEJATI et al. 2017). Esses achados fazem sentido pensando pelo ponto de vista neuroanatômico, pois sabe-se que diversas áreas do córtex pré-frontal estão envolvidas nas FEs, inclusive o córtex-orbito frontal que, de acordo com algumas teorias, estaria relacionado a um componente mais emocional do controle inibitório e conectado a regiões mais límbicas, enquanto o CPFDL está associado a um componente mais cognitivo (CARLSON; ZELAZO; FAJA, 2013; CRISTOFORI; COHEN-ZIMERMAN; GRAFMAN, 2019). Portanto, é possível presumir que a escolha da região e do tipo de estimulação dependerá das principais queixas do paciente, podendo ser a estimulação anódica no CPFDL esquerdo e catódica no orbitofrontal, quando pretende-se alcançar um efeito de controle mais cognitivo (eg. inibição de interferências), e a estimulação anódica na região orbitofrontal e catódica no CPFDL, quando o efeito esperado é um maior controle de impulsos.

Por fim, uma importante discussão que deve ser feita é sobre o método utilizado em alguns dos estudos anteriores que investigaram a eficácia da ETCC no TEA. O primeiro ponto diz respeito ao período de *washout* que foi utilizado nos estudos cruzados de Amatachaya et al. (2014) e Amatachaya et al. (2015). No primeiro, os pesquisadores fizeram um intervalo de 4 semanas e, no segundo, um intervalo de 7 dias, o que pode ser considerado pouco devido aos efeitos a longo prazo relatados em outras pesquisas (CASTRO, 2020; COSTANZO et al., 2016; COSTANZO et al., 2019; SOFF et al. 2017) e até aos efeitos relatados no próprio estudo dos autores de 2015, no qual os sintomas diminuíram de forma mais proeminente no sétimo dia após a ETCC. Esse pode ser um viés de pesquisa importante, uma vez que os participantes que receberam a corrente ativa na primeira etapa de estimulação ainda podem estar com efeitos residuais da intervenção na segunda etapa, influenciando os resultados encontrados.

O segundo ponto é sobre a ausência de um grupo de controle como foi observado nos estudos de Schneider e Hopp (2011) e Costanzo et al. (2015), esse é outro viés que limita as interpretações que podem ser feitas a partir dos resultados obtidos, pois não é possível afirmar que os efeitos encontrados foram produzidos pela intervenção ou se foram causados por outras variáveis não controladas, como, por exemplo, o efeito placebo, efeito comum em estudos que propõem alguma forma de intervenção (SARETTA, 2019). A seriedade desse viés pode ser exemplificada com os próprios resultados apresentados na presente pesquisa, já que foram encontradas diferenças significativas na maioria das medidas avaliadas, no entanto, se não existisse o grupo de estimulação placebo para comparação, todos os efeitos poderiam ser

facilmente atribuídos à ETCC, não sendo levadas em consideração variáveis desenvolvimentais naturais da faixa etária dos participantes, ou o efeito placebo, ou o efeito da intervenção pareada, entre outros.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo investigou os efeitos da ETCC anódica aplicada no CPFDL esquerdo em crianças e adolescentes com TEA. Os objetivos foram alcançados de maneira satisfatória, sendo possível comparar os efeitos da estimulação ativa *x* placebo nas diferentes habilidades avaliadas, bem como compreender se os efeitos se mantiveram a longo prazo. De acordo com nosso conhecimento, este foi o primeiro ensaio clínico que investigou os efeitos da ETCC nas habilidades cognitivas e sociais em crianças e adolescentes com TEA, os estudos anteriores avaliaram apenas os sintomas e comportamentos.

A ETCC anódica aplicada sobre o CPFDL esquerdo, associada à intervenção pareada, mostrou-se eficiente para reduzir os problemas relacionados a estímulos sensoriais que fazem parte da díade diagnóstica do TEA, os efeitos observados foram imediatos e duradouros (3 meses após a estimulação). Ainda, constatou-se redução da gravidade dos sintomas e melhora do funcionamento global após todas as etapas de estimulação. De modo complementar, o estudo investigou também os parâmetros de segurança e possíveis efeitos adversos, em que foram relatados apenas efeitos leves e transitórios como coceira leve, sendo essa mais uma evidência de segurança e tolerabilidade do uso da ETCC na população infantojuvenil.

Nossos achados suportam parcialmente as evidências de que a ETCC anódica no CPFDL esquerdo é superior a ETCC placebo para promover redução dos sintomas e problemas de comportamento no TEA, dado que, ao contrário de outros estudos, na avaliação do domínio sociabilidade, a ETCC placebo mostrou-se superior à ativa. Deste modo, destacam-se aqui algumas limitações desta pesquisa, dentre elas o número reduzido da amostra, especialmente dos participantes que fizeram a avaliação neuropsicológica. Essa é uma questão pertinente, pois um número amostral pequeno reduz a força das evidências produzidas e corre-se o risco de “perder” algum efeito importante. Outra limitação é a heterogeneidade dos participantes, uma vez que foram incluídas crianças com graus variados de TEA, sendo: 9 como leve, 7 como moderado e 7 como grave. Amostras mais homogêneas tendem a diminuir a variabilidade das respostas o que, conseqüentemente, aumenta a força dos dados. Apesar de ser uma limitação desta pesquisa, pretendemos em análises futuras compreender se a ETCC promoveu resultados mais proeminentes em algum dos 3 grupos de sintomas (leve, moderado e grave), visto vez que essa é uma lacuna na literatura, pois praticamente todos os estudos encontrados trabalharam com TEA de alto funcionamento ou equivalente ao grau leve.

Para além das sugestões apresentadas na seção de discussão, espera-se que estudos futuros possam superar as limitações supracitadas, aumentando o número de participantes e garantindo a homogeneidade da amostra ou optando por fazer análises do grupo todo e depois separadas por graus de gravidade, controlando variáveis como linguagem e QI. Seriam importantes também estudos pilotos em que investigassem o potencial de outros tipos de montagem, a depender do objetivo principal e, principalmente, que avaliassem a possibilidade de um período de *washout* maior, como, por exemplo, seis meses entre um protocolo e outro, tendo em vista os efeitos a longo prazo encontrados nesta pesquisa e em outras.

Sabendo que o TEA é uma condição complexa do neurodesenvolvimento que apresenta uma sintomatologia heterogênea, que afeta o funcionamento de diferentes áreas cerebrais e causa diversos prejuízos na vida dos indivíduos, ressalta-se aqui a importância de investir em pesquisas que visem desenvolver e/ou aprimorar técnicas que possam contribuir e incrementar o tratamento dessa população. A capacidade da ETCC de induzir alterações da excitabilidade cortical, gerando um efeito de neuroplasticidade que, conseqüentemente, pode intensificar e até acelerar o processo terapêutico, é uma inovação de extrema importância que tem o potencial de beneficiar muitas pessoas, promovendo maior qualidade de vida. À vista disso, esperamos que este estudo contribua com as pesquisas sobre o potencial terapêutico dessa modalidade de neuromodulação em indivíduos com TEA e possa fomentar novas ideias para investigações futuras.

## REFERÊNCIAS

- ACHENBACH, T. M.; EDELBROCK, C. Child Behavior Checklist: CBCL. T. Achenbach, University of Vermont, 1980.
- ADOLPHS R. Fear, faces, and the human amygdala. **Current opinion in neurobiology**, v.18, n.2, p.166–172, 2008. doi.org/10.1016/j.conb.2008.06.006
- ADOLPHS, R. The neurobiology of social cognition. *Current Option in Neurobiology*, v. 11, n. 2, p. 231-236, 2001. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00202-6
- ALFAGEH, B.H.; WANG, Z.; MONGKHON, P. et al. Safety and Tolerability of Antipsychotic Medication in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Pediatric Drugs**, v.21, n.3, p.153-167, 2019. doi.org/10.1007/s40272-019-00333-x
- AMATACHAYA, A. et al. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behavioural Neurology*, v. 2014, artigo 173073, 2014. doi.org/10.1155/2014/173073
- AMATACHAYA, A. et al. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. **Behavioural Neurology**, v. 2015, artigo 928631, 2015. doi.org/10.1155/2015/928631
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (DSM-V): **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992 p.
- ANDRADE, N.C et al. Reconhecimento de emoções: reflexões para a promoção de saúde na primeira infância. In: MECCA, T. P.; DIAS, N. M.; BERBERIAN, A. A. (org). **Cognição Social: teoria, pesquisa e aplicação**. 1.ed. São Paulo: Memnon, 2016.
- ARGOLLO, N. et al. Adaptação transcultural da Bateria NEPSY - avaliação neuropsicológica do desenvolvimento: estudo-piloto. **Avaliação Psicológica**, v. 8, n. 1, p. 59-75, 2009.
- ASTINGTON, J.; JENKINS, J. A longitudinal study of the relation between language and Theory of Mind development. **Developmental Psychology**, v. 35, n. 5, p. 1311-1320, 1999.
- BAGAILOLO, L. F. et al . Capacitação parental para comunicação funcional e manejo de comportamentos disruptivos em indivíduos com transtorno do espectro autista. **Caderno Pós-Graduação em Distúrbio do Desenvolvimento**, v. 18, n. 2, p. 46-64, 2018 doi.org/10.5935/cadernosdisturbios.v18n2p46-64.
- BAKER, J. K.; FENNING, R. M.; HOWLAND, M. A.; HUYNH, D. Parental criticism and behavior problems in children with autism spectrum disorder. *Autism*, v.23, n.5, p. 1249-1261, 2019. doi:10.1177/1362361318804190

BAKSH, R. A. et al. Social cognition in adults with autism spectrum disorders: Validation of the Edinburgh Social Cognition Test (ESCoT). **The Clinical Neuropsychologist**, p.1-19, 2020. doi.org/10.1080/13854046.2020.1737236

BAKSH, R. A.; ABRAHAMS, S.; AUYEUNG, B.; MACPHERSON, S. E. The Edinburgh Social Cognition Test (ESCoT): Examining the effects of age on a new measure of theory of mind and social norm understanding. **Plos One**, v.13, n.4, p.1-16, 2018. doi:10.1371/journal.pone.0195818

BALDIMTSI, E.; NICOLOPOULOU, A.; TSIMPLI, I.M. Cognitive and Affective Aspects of Theory of Mind in Greek-Speaking Children with Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 2020. doi.org/10.1007/s10803-020-04595-0

BANDEIRA, I. D. et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Pilot Study. **Journal of Child Neurology**, v. 7, n. 31, p. 918-924, 2016. doi: 10.1177/0883073816630083

BANGERTER, A.; CHATTERJEE, M.; MANFREDONIA, J.; et al. Automated recognition of spontaneous facial expression in individuals with autism spectrum disorder: parsing response variability. **Molecular Autism**, v.11, n.31. p.2-15, 2020. doi.org/10.1186/s13229-020-00327-4.

BARIBEAU, D.A.; VIGOD, S.; PULLENAYEGUM, E. et al. Co-occurring trajectories of anxiety and insistence on sameness behaviour in autism spectrum disorder. **British Journal of Psychiatry**, p.1-8, 2020. doi:10.1192/bjp.2020.127

BARIBEAU, D.A.; VIGOD, S.; PULLENAYEGUM, E. et al. Co-occurring trajectories of anxiety and insistence on sameness behaviour in autism spectrum disorder. **British Journal of Psychiatry**, p.1-8, 2020. doi:10.1192/bjp.2020.127

BARON-COHEN S.; RING H. A.; BULLMORE E. T.; WHEELWRIGHT S.; ASHWIN C. WILLIAMS S. C. R. The amygdala theory of autism. **Neurosciences and Biobehavioral Review**, v. 24, n. 3, p. 355-364, 2000. doi: 10.1016/s0149-7634(00)00011-7

BARON-COHEN, S. Autism: the empathizing-systemizing (E-S) theory. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 1156, p.68-80, 2009. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04467.x

BARON-COHEN, S. Theory of mind and autism. In BARON-COHEN, S.; TAGER-FLUSBERG, H.; COHEN, D. (Eds.). **Understanding other minds**. Cambridge University Press, p. 3–17. 2000.

BARON-COHEN, S.; GOLAN, O. A. Can emotion recognition be taught to children with autism spectrum conditions?. **Philosophical Transactions of the Royal Society**, v. 364, n.1535, p.3567-3574, 2009. doi: 10.1098/rstb.2009.0191

BARON-COHEN, S.; LESLIE, A.M.; FRITH U. Does the autistic child have a "theory of mind"?. **Cognition**. v.21, n.1, p.37-46, 1985. doi:10.1016/0010-0277(85)90022-8

- BARON-COHEN, S.; O'RIORDAN, M.; STONE, V.; JONES, R.; PLAISTED, K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.29, n.5, p.407-418, 1999. doi:10.1023/a:1023035012436
- BARTRAM, L. A.; LOZANO, J.; COURY, D. L. Aripiprazole for treating irritability associated with autism spectrum disorders. **Expert Opi Pharmacother**, v.20, n.12, p.1421-1427, 2019. doi.org/10.1080/14656566.2019.1626825
- BARTSCH, K.; WELLMAN, H. **Children talk about the mind**. New York, Oxford: Oxford University Press, p.248, 1995.
- BARTSCH, K.; WELLMAN, H. Young Children's Attribution of Action to Beliefs and Desires. **Child Development**, v.60, n.4, p.946-964, 1989. doi:10.2307/1131035
- BARUTH, M. S. et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Modulates Evoked-Gamma Frequency Oscillations in Autism Spectrum Disorder. **Journal of Neurotherapy: Investigations in Neuromodulation, Neurofeedback and Applied Neuroscience**, v. 14, n. 3, p. 179-194, 2010. doi: 10.1080/10874208.2010.501500
- BAUSELA-HERRERAS, E.; TIRAPU-USTÁRROZ, J.; CORDERO-ANDRÉS, P. Déficit ejecutivo y trastornos del neurodesarrollo en la infancia y en la adolescencia [Executive function deficits and neurodevelopmental disorders in childhood and adolescence]. **Revista Neurologia**, v. 1, n. 69, p. 461-469, 2019. doi: 10.33588/rn.6911.2019133. PMID: 31762001
- BEARSS, K.; JOHNSON, C.; HANDEN, B.; SMITH, T.; SCAHILL, L. A pilot study of parent training in young children with autism spectrum disorders and disruptive behavior. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.43, n.4, p.829-840, 2012;. doi:10.1007/s10803-012-1624-7
- BEDNARZ, H. M.; KANA, R. K. Patterns of Cerebellar Connectivity with Intrinsic Connectivity Networks in Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.49, p.4498-4514, 2019. doi.org/10.1007/s10803-019-04168-w
- BERENGUER, C.; ROSELLÓ, B.; COLOMER, C. BAIXAULI, I. MIRANDA, A. Children with autism and attention deficit hyperactivity disorder. Relationships between symptoms and executive function, theory of mind, and behavioral problems. **Research in Developmental Disabilities**, v. 83, p. 260-269, 2018. doi: 10.1016/j.ridd.2018.10.001
- BIKSON, M. et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 5, p. 641-661, 2016. doi: 10.1016/j.brs.2016.06.004.
- BLAIR, C. Educating executive function. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science**, v. 8, n. 1-2, p. 2-7, 2017. doi: 10.1002/wcs.1403
- BOADA, L.; LAHERA, G.; PINA-CAMACHO, L. et al. Social Cognition in Autism and Schizophrenia Spectrum Disorders: The Same but Different?. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.50, n.8, p.3046-3059, 2020. doi.org/10.1007/s10803-020-04408-4

BOLSONI-SILVA, A. T.; LOUREIRO, S. R.; MARTURANO, E. M. Comportamentos internalizantes: associações com habilidades sociais, práticas educativas, recursos do ambiente familiar e depressão materna. **Psico (Porto Alegre)**, v. 47, n. 2, p. 111-120, 2016. doi.org/10.15448/1980-8623.2016.2.20806.

BORDIN, I. A. S.; MARI, J. J.; CAEIRO, M. F. Validação da versão brasileira do Child Behavior Checklist [CBCL] - Inventário de comportamento da infância e da adolescência: Dados preliminares. *Revista ABP - APAL*, v. 17, n. 2, p. 55-66, 1995.

BRASIL. Lei nº 10.764, de 27 de dezembro de 2012. **Institui a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2012.

BREITLING, C.; ZAEHLE, T.; DANNHAUER, M. et al. Improving Interference Control in ADHD Patients with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 10:72, 2016. doi: 10.3389/fncel.2016.00072

BRENTANI, H., et al. Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, Suppl, 1, p. 62-72, 2013. doi.org/10.1590/1516-4446-2013-S104

BRUNONI, A. R. **Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial**. Tese (Doutorado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

BRUNONI, A. R.; AMADERA, J.; BERBEL, B.; et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 8, p.1133-1145, 2011. doi: 10.1017/S1461145710001690

BRUNONI, A. R.; PINHEIRO, F. S.; BOGGIO, P. S. Estimulação transcraniana por corrente contínua. In: FREGNI, F; BOGGIO, P. S.; BRUNONI, A. R. **Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia**. São Paulo: Sarvier, 2012.

BUTMAN, J.; ALLEGRI, R. F.A. Cognição Social e o Córtex Cerebral. **Psicologia Reflexão Crítica**, v. 14, n. 2, p. 275-279, 2001. doi.org/10.1590/S0102-79722001000200003

CARDOSO, T. S. G. **Uso da Estimulação Transcraniana de Corrente Contínuo em Crianças e Adolescentes com Paralisia Cerebral: efeitos sobre a cognição numérica**. Tese (Doutorado). Guarulhos: Universidade Federal de São Paulo. 2017.

CARDOSO, T. S. G.; MUSZKAT, M. Safety and tolerability of anodic transcranial direct current stimulation in children and adolescents with cerebral palsy tDCS safety in children with cerebral palsy. **Saúde e Pesquisa**, v. 14, n. 1, p. e8158, 2021. doi:10.17765/2176-9206

CARLISI, C.O.; NORMAN, L. J.; LUKITO, S. S.; RADUA, J.; MATAIX-COLS, D. RUBIA, K. Comparative Multimodal Meta-analysis of Structural and Functional Brain Abnormalities

in Autism Spectrum Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, v. 82, n. 2, p. 83-102, 2017. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.10.006

CARLSON, S. M.; CLAXTON, L. J.; MOSES, L. J. The relation between executive function and theory of mind is more than skin deep. *Journal of Cognition and Development*, v. 16, n. 1, p. 186-197, 2015. doi: 10.1080/15248372.2013.824883

CARLSON, S. M.; ZELAZO, P. D; FAJA, S. Executive function: Body and mind. In: ZELAZO, P. D. (Ed.). **Oxford handbook of developmental psychology:Body and mind**. New York, NY: Oxford University Press, 2013. p. 706-743.

CARPENTER, M.; NAGELL, K.; TOMASELLO, M. Social Cognition, joint attention and communicative competence from 9 to 15 months of age. **Monographs of the Society for Research in Child Development**, v. 63, n. 4, p. 1-143, 1998.

CASTRO, I. C. **Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua combinada com estimulação de leitura na dislexia do desenvolvimento: estudo de casos**. 87 p. Dissertação (Mestrado) (Programa de Pós-Graduação em distúrbios da comunicação humana) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2020.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION [CDC]. Identified Prevalence of Autism Spectrum Disorder. (2014). Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>>

CHENG, W.; EDMUND, T. R.; HUAGUANG, G.; JIE, Z.; JIANFENG, F. Autism: reduced connectivity between cortical áreas involved in face expression., theory of mind, and the sense of self. *Brain*, v. 138, n. 5, p. 1382–1393, 2015. doi: 10.1093/brain/awv051

CHOI, U. S. et al. Abnormal brain activity in social reward learning in children with autism spectrum disorder: an fMRI study. *Yonsei Medical Journal*, v. 53, n. 3, p. 705-711, 2015. doi: 10.3349/ymj.2015.56.3.705

CLARO, R. **Onde está o absurdo?** Cartas para identificar situações fora do comum. 1. Ed. São Paulo: Matrix, 2017.

CLARO, R. **Que emoção é esta?** Cartas com desenhos para criança identificar as emoções. 1.ed. São Pauo: Matrix, 2018.

CODY, H.; PELPHREY, K.; PIVEN, J. Structural and functional magnetic ressonasse imaging of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 20, n. 3-5, 421-438, 2002. doi.org/10.1016/S0736-5748(02)00053-9

COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences** (2nd ed.). Statistical power analysis for the behavioural sciences, n. 363, p. 680, 1988.

COLIZZI, M. et al. Psychosocial and Behavioral Impact of COVID-19 in Autism Spectrum Disorder: An Online Parent Survey. *Brain Sciences*, v.10, n.6, p.2-14, 2020. doi: 10.3390/brainsci10060341

CONNER, C. et al. A Comparative Study of Suicidality and Its Association with Emotion Regulation Impairment in Large ASD and US Census-Matched Samples. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 2020. doi.org/10.1007/s10803-020-04370-1

COSMO, C.; DIBIASI, M.; LIMA, V. et al. A systematic review of transcranial direct current stimulation effects in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 276, n. 1, p. 1-13, 2020. doi:10.1016/j.jad.2020.06.054

COSMO, S. A. C. **Aspectos neurobiológicos do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade**: Contribuições da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua no controle inibitório. Tese (Doutorado) (Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas). Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.

COSTA, T. L.; BOGGIO, P. S.; VENTURA, D. F. Transcranial Direct Current Stimulation: From Basic Research on Psychological Processes to Rehabilitation. **Temas em Psicologia**, v.22, n.3, p.555-563, 2014. doi: 10.9788/TP2014.3-02

COSTANZO, F. et al. (2015). Transcranial direct current stimulation treatment in an adolescent with autism and drug-resistant catatonia. *Brain Stimulation*, v. 8, n. 6, p. 1233-1235, 2015. doi: 10.1016/j.brs.2015.08.009.

COSTANZO, F. et al. Transcranial Direct Current Stimulation Treatment in an Adolescent with Autism and Drug-Resistant Catatonia. **Brain Stimulation**, v. 8, n.6, p.1233-1235, 2015. doi: 10.1016/j.brs.2015.08.009

COSTANZO, F.; ROSSI, S.; VARUZZA, C.; VARVARA, P.; VICARI, S.; MENGHINI, D. Long-lasting improvement following tDCS treatment combined with a training for reading in children and adolescents with dyslexia. **Neuropsychologia**, v.1, n. 130, p.38-43, 2019. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.016

COSTANZO, F.; VARUZZA, C.; ROSSI, S. et al. Reading changes in children and adolescents with dyslexia after transcranial direct current stimulation. **NeuroReport**, v. 27, n.5, p.295-300, 2016. doi: 10.1097/WNR.0000000000000536

COUTURE, S.M.; PENN, D. L.; ROBERTS, D. L. The Functional Significance of Social Cognition in Schizophrenia: A Review. **Schizophrenia Bulletin**, v.32, n.S1, p.S44–S63, 2006. doi:10.1093/schbul/sbl029

CRISTOFORI, I.; COHEN-ZIMMERMAN, S.; GRAFMAN, J. Executive functions. In. *The Frontal Lobes*. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 163, p.163-219, 2019. doi: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2

D'URSO, G. et al. Transcranial direct current stimulation for autistic disorder. **Biological Psychiatry**, v. 76, n. 5, p. e5-6, 2015. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.11.009.

DALTON, K. M.; NACEWICZ, B. M.; JOHNSTONE, T, et al. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. **Nature Neuroscience**, v.8, n.4, p. 519-526, 2005. doi:10.1038/nn1421

DELEAU, M.; MALUF, M. R.; PANCIERA, S. D. P. O papel da linguagem no desenvolvimento de uma teoria da mente: como e quando as crianças se tornam capazes de representações de estados mentais (pp.93-130). In: SPERB, T. M., MALUF, M. R. (Org.) **Desenvolvimento sociocognitivo: Estudos brasileiros sobre teoria da mente**. São Paulo: Vetor, 2008.

DEMETRIOU, E. A. et al. Autism spectrum disorders: a meta-analysis of executive function. **Molecular Psychiatry**, v. 23, n. 5, p. 1198-1204, 2018. doi: 10.1038/mp.2017.75

DEVINE, R. T.; HUGHES, C. Relations between false belief understanding and executive function in early childhood: a meta-analysis. **Child Development**, v. 85, n. 5, p. 1777-1794, 2014. doi: 10.1111/cdev.12237

DIAMOND, A. Executive functions. **Annual Review of Psychology**, v. 64, p. 135-168, 2013.

DIAS, N. M. et al. Investigação da estrutura e composição das funções executivas: análise de modelos teóricos. **Psicologia Teoria e Prática**, v. 17, n. 2, p. 140-152, 2015. doi.org/10.15348/1980-6906/psicologia.v17n2p140-152.

DIAS, N. M.; BATISTA, L. S.; MECCA, T. P. Evidências de validade do Teste de Teoria da Mente para Crianças: relação com funções executivas. **Revista Neuropsicologia Latinoamericana**, v. 12, n. 2, p. 59-73, 2020. doi: 10.5579/rnl.2016.0553

DIAS, N. M.; MAIOLI, M. C. P.; SANTOS, C. C.; MECCA, T. P. Funções executivas e modelos explicativos de padrões comportamentais em pré-escolares. **Revista Neuropsicologia Latinoamericana**, v. 10, n.1, p. 24-34, 2018. doi: 10.5579/rnl.2016.0377

DIAS, N. M.; SEABRA, A. G. Intervention for executive functions development in early elementary school children: effects on learning and behaviour, and follow-up maintenance, **Educational Psychology**, v. 37, n. 4, p. 468-486, 2016. doi: 10.1080/01443410.2016.1214686

DUAN, S.; LEE, M.; WOLF, J.; NAPLES, A.J.; MCPARTLAND, J. C. Higher depressive Symptoms Predict Lower Social Adaptive Functioning in Children and Adolescents with ASD. **Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology**, 2020. doi:10.1080/15374416.2020.1750020

D'URSO, G. et al. Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in autistic disorder. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 16, n. 5, p.361-361, 2015. doi: 10.3109/15622975.2015.1014411

FIELD, A. **Descobrimos a estatística usando o SPSS**. 2ªed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FILMER, H. L.; FOX, A.; DUX, P. E. Causal evidence of right temporal parietal junction involvement in implicit Theory of Mind processing. **Neuroimage**, v. 196, p. 329-336, 2019. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.04.032

FINISGUERRA, A.; BORGATTI, R.; URGESI, C. Non-invasive Brain Stimulation for the Rehabilitation of Children and Adolescents With Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review. **Frontier in Psychology**, v. 10, n.135, p. 1-24, 2019. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00135

FOMBONNE, É. Current issues in epidemiological studies of autism. *Psicologia: Teoria e Prática*, v. 21, n. 3, p. 405-417, 2019. doi.org/10.5935/1980-6906

FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Technology Insight: noninvasive brain stimulation in neurology - perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology*, v. 3, n. 7, p.383-393, 2007.

FRITH, C. D.; FRITH, U. Social Cognition in humans. *Current Biology*, v. 17, n. 16, p. 724-732, 2007. doi.org/10.1016/j.cub.2007.05.068

GILL, J.; SHAH-BASAK, P. P.; HAMILTON, R. It's the thought that counts: examining the task-dependent effects of transcranial direct current stimulation on executive function. *Brain Stimulation*, v.8, n.2, p. 253-259, 2015. doi: 10.1016/j.brs.2014.10.018.

GIRAULT, J.; PIVEN, J. The neurodevelopment of autism from infancy through toddlerhood. *Neuroimaging clinics of North America*, v.30, n.1, p.97-114, 2019. doi.org/10.1016/j.nic.2019.09.009

GOLAN, O et al. Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: an intervention using animated vehicles with real emotional faces. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 40, n. 3, p. 269-279, 2010. doi: 10.1007/s10803-009-0862-9

GOLDMAN, A. L. **Theory of mind**. In: *The Oxford Handbook of Philosophy of Cognitive Science*. Oxford University Press. 2012. doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195309799.013.0017

GOMES, C. G. S. Autismo e ensino de habilidades acadêmicas: adição e subtração. *Revista Brasileira de Educação Especial*, v. 13, n 3, p. 345-364, 2007. doi.org/10.1590/S1413-65382007000300004.

GOMEZ, L. et al. Non-Invasive Brain Stimulation for Children with Autism Spectrum Disorders: A Short-Term Outcome Study. *Behavioral Sciences*, v. 7, n. 3, p. 2-12, 2017. doi.org/10.3390/bs7030063

GRECCO, L. A. C. **Estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treino de marcha e de mobilidade sobre a funcionalidade de crianças com paralisia cerebral: ensaio clínico, controlado, aleatorizado e duplo cego**. Tese (Doutorado) – Universidade Nove de Julho, São Paulo, 2015.

GREEN, M. F. et al. Social cognition in schizophrenia: na NIMH workshop on definition, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, v.34, n.6, p. 1211-1220, 2008. doi: 10.1093/schbul/sbm145

GRIEBLING, J, et al. Dorsolateral prefrontal cortex magnetic resonance imaging measurements and cognitive performance in autism. *Journal of Child Neurology*, v.25, n.7, p. 856-863, 2010. doi: 10.1177/0883073809351313

GUERRERA, S.; MENGHINI, D.; NAPOLI, E.; DI VARA, S.; VALERI, G.; VICARI, S. Assessment of Psychopathological Comorbidities in Children and Adolescents With Autism

Spectrum Disorder Using the Child Behavior Checklist. **Frontiers in Psychiatry**, v.10, n.535, p. 1-8, 2019. doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00535

GUIMARÃES, L. S. P.; HIRAKATA, V. N. Uso do Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas na análise de dados longitudinais. *Clinical & Biomedical Research*, [S.l.], v. 32, n. 4, 2012

GUIMARÃES, M. S. S. et al. Treino de cuidadores para manejo de comportamentos inadequados de crianças com transtorno do espectro do autismo. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v.20, n.3, p.40-53, 2018. doi.org/10.31505/rbtcc.v20i3.1217

HADJIKHAMI, N. Mirror Neuron System and autismo. **Nova Science Publishers. Progress in Autism Research**. 151-166, 2007.

HADOUSH, H.; NAZZAL, M.; ALMASRI, N. A.; KHALIL, H.; ALAFEEL, M. Therapeutic Effects of Bilateral Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Prefrontal and Motor Cortical Areas in Children with Autism Spectrum Disorders: A Pilot Study. **Autism Research**, v. 13, n. 5, p. 828-836, 2020. doi: 10.1002/aur.2290

HAPPÉ, F. F. E. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.24, p.129-154, 1994. doi: 10.1007/bf02172093

HAPPÉ, F.; COOK, J. L.; BIRD, G. The Structure of Social Cognition: In(ter)dependence of Sociocognitive Processes. *Annual Review of Psychology*, v. 3, n. 68, p. 243-267, 2017. doi: 10.1146/annurev-psych-010416-044046.

HAPPÉ, F.; FRITH, U. Annual research review: Towards a developmental neuroscience of atypical social cognition. **Journal Child Psychol Psychiatry**, v.55, n.6, p.553-557, 2014. doi:10.1111/jcpp.12162

HERRINGTON, J. D.; RILEY, M. E.; GRUPE, D. W.; SCHULTZ, R. T. Successful face recognition is associated with increased prefrontal cortex activation in autism spectrum disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 45, n.4, p.902-910, 2014. doi: 10.1007/s10803-014-2233-4

HOWARD, M. A.; COWELL, P. E; BOUCHER, J. B; BROKS, P.; MAYES, A.; FARRANTS, A.; ROBERTS, N. Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. **Neuroreport**, v.11, n.13, p. 2931-2935, 2000. doi:10.1097/00001756-200009110-00020

HUNSCHE, M. C.; SAQUI, S.; MIRENDA, P. et al. Parent-Reported Rates and Clinical Correlates of Suicidality in Children with Autism Spectrum Disorder: A Longitudinal Study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 2020. doi:10.1007/s10803-020-04373-y

HUPFELD, K. E.; KETCHAM, C. J. Behavioral effects of transcranial direct current stimulation on motor and language planning in minimally verbal children with autism spectrum

disorder (ASD): feasibility, limitations and future directions. **Journal of Childhood & Developmental Disorders**, v. 2, n. 3, p. 1-12, 2016. doi: 10.4172/2472-1786.100029

KAMP-BECKER, I., et al. Categorical and Dimensional Structure of Autism Spectrum Disorders: The Nosologic Validity of Asperger Syndrome. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 40, n. 8, p. 921-929, 2010. doi: 10.1007/s10803-010-0939-5

KANG, J. et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Can Modulate EEG Complexity of Children With Autism Spectrum Disorder. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, n. 201, p. 1-10, 2018. doi: 10.3389/fnins.2018.00201

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, v. 2, p. 217–250, 1943.

KANWISHER, N.; MCDERMONTT, J.; CHUN, M. M. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. **Journal Neuroscience**, v. 17, n. 11, p. 4302-4311, 1997. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-11-04302.1997

KHALEGHI, A.; ZARAFSHAN, H.; VAND, S. R. MOHAMMADI, M. R. Effects of Non-invasive Neurostimulation on Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, v. 18, n. 4, p. 527-552, 2020. doi.org/10.9758/cpn.2020.18.4.527

KIMHI, Y. et al. Theory of mind and executive function in preschoolers with typical development versus intellectually able preschoolers with autism spectrum disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 44, n.9, p. 2341-54, 2014. doi: 10.1007/s10803-014-2104-z. PMID: 24696374.

KNAPP, K.; MORTON, J. B. Desenvolvimento do cérebro e funcionamento executivo. Em: **Funções Executivas- Enciclopédia sobre o desenvolvimento na primeira infância**. University of Western Ontario, Canadá: 2013-2015. CEECD/ SKCECD, 2013.

KODAK, T.; BERGMANN, S. Autism Spectrum Disorder: Characteristics, Associated Behaviors, and Early Intervention. *Pediatric Clinics of North America*, v. 67, n.3, p. 525-535, 2020. doi: 10.1016/j.pcl.2020.02.007

KORKMAN, M; KIRK, U; KEMP, S. **NEPSY II: A developmental neuropsychological assessment** (2 ed.). San Antonio, TX: Harcourte Assessment. 2007.

KOUKLARI, E. C.; TSERMENTSSELI, S.; MONKS, C. P. Developmental trends of hot and cool executive function in school-aged children with and without autism spectrum disorder: Links with theory of mind. **Development and Psychopathology**, v. 31, n.2, p.541-556, 2019. doi: 10.1017/S0954579418000081

KRISHNAN, C.; SANTOS, L.; PETERSON, M. D.; EHINGER, M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. **Brain Stimulation**, v. 8, n.1, p.76-87, 2015. doi: 10.1016/j.brs.2014.10.012

KUZMINSKAITE, E.; BEGEER, S.; HOEKSTRA, R. A.; GROVE, R. Short report: Social communication difficulties and restricted repetitive behaviors as predictors of anxiety in adults with autism spectrum disorder. **Autism**, p.1-7, 2020. doi.org/10.1177/1362361320934218

LAMEIRA, A. P.; GAWRYSZEWSKI, G.; JUNIOR PEREIRA, A. Neurônios Espelho. **Psicologia USP**, v. 17, n. 4, p. 123-133, 2006. doi.org/10.1590/S0103-65642006000400007

LAMPREIA, C.; LIMA, M. M. R. **Instrumento de vigilância precoce do autismo: Manual e Vídeo**. Rio de Janeiro: Editora PUC-Rio; São Paulo: Edições Loyola, 2008.

LENO, V. C.; CHANDLER, S.; WHITE, P., et al. Associations between theory of mind and conduct problems in autistic and nonautistic youth. **Autism Research**, v.000, p.1-13, 2020. doi:10.1002/aur.2346

LERNER, R. **Indicadores clínicos de risco para o desenvolvimento infantil- IRDI: Verificação da capacidade discriminativa entre autismo, retardo mental e normalidade**. Tese (Livre Docência). Instituto de psicologia. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011.

LI, B.; MARIEKE, G.N.B.; STOCKMANN, L.; RIEFFE, C. Emotional functioning and the development of internalizing and externalizing problems in young boys with and without autism spectrum disorder. **Autism**, v.24, n.1, p. 200-210, 2020. doi.org/10.1177/1362361319874644

LIANG, K. Y.; ZEGER, S. L. **Longitudinal data analysis using generalized linear models**. [s.l.] Biometrika, 1986.

MA, Y.; MAZUMDAR, M.; MEMTSOUDIS, S. G. Beyond repeated-measures analysis of variance: advanced statistical methods for the analysis of longitudinal data in anesthesia research. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 37, n. 1, p. 99-105, 2012. doi: 10.1097/AAP.0b013e31823ebc74.

MAENNER, M. J.; SHAW, K. A. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. **Surveillance Summaries**, v. 69, n. 4, p.1-12, 2020. doi: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1

MAGALHÃES, S. S. **Estrutura fatorial do controle inibitório no envelhecimento: Comparação entre amostras de adultos e idosos**. Dissertação (Mestrado) (Programa de Pós-Graduação em Psicologia). Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

MAHMOODIFAR, E.; SOTOODEH, M. S. Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Selective Motor Training Enhances Balance in Children With Autism Spectrum Disorder. **Perceptual and Motor Skills**, v. 127, n.1, p.113-125, 2020. doi: 10.1177/0031512519888072

MAR, R. The neural bases of Social Cognition and story comprehension. **Annual Review of Psychology**, v.62, p.103-134, 2011. doi.org/10.1146/annurev-psych-120709-145406

MARANHÃO, S. S. A.; PIRES, I. A. H. Funções executivas e habilidades sociais no espectro autista: um estudo multicaseos. **Caderno de Pós-Graduação em Distúrbio do Desenvolvimento**, v. 17, n. 1, p. 100-113, 2017. doi.org/10.5935/cadernosdisturbios.v17n1p100-113.

MARTELETO, M. R. F.; PEDROMONICO, M. R. M. Validity of Autism Behavior Checklist (ABC): preliminary study. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 4, p. 295-301, 2005. doi.org/10.1590/S1516-44462005000400008.

MARTELETO, M.R.F.; SCHOEN-FERREIRA, T. H.; CHIARI, B. M.; PERISSINOTO, J. Problemas de Comportamento em Crianças com Transtorno Autista. **Psicologia: Teoria e Prática**, v. 27, n.1, p.5-12, 2011. doi.org/10.1590/S0102-37722011000100002.

MATOS, C.; OLIVEIRA, G. **Os Neuroléticos na Perturbação do Espectro do Autismo**. 2013. 37f. Dissertação (Mestrado). Universidade de Coimbra. Portugal.

MATSON, J. L.; SHOEMAKER, M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. **Research in Developmental Disabilities**, v. 30, n. 6, p. 1107-114, 2009. doi.org/10.1016/j.ridd.2009.06.003

MAZUREK, M. O.; KANNE, S. M.; WODKA, E. L. Physical aggression in children and adolescents with autism spectrum disorders. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v.7, n.3, p.455–465, 2013. doi.org/10.1016/j.rasd.2012.11.004

MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A. **Generalized Linear Models**. [s.l.] CRC press, 1989

MERCADANTE, M. T.; TAMANAHA, A. C. Transtornos Globais do Desenvolvimento. (105-117). In: MIRANDA, M. M.; MUSZKAT, M.; MELLO, C. B. **Neuropsicologia do desenvolvimento: Transtornos do neurodesenvolvimento**. Rio de Janeiro: Rubio, 2013.

MIRANDA, M. C.; RIZZUTTI, S.; MUSZKAT, M. Transtorno de Déficit de atenção e hiperatividade. In: MIRANDA, M.; MUSZKAT, M.; MELLO, C. B. **Neuropsicologia do desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Rubio, 2013.

MIYAKE, A.; FRIEDMAN, N. P. The nature and organization of individual differences in executive functions four general conclusions. **Current Directions in Psychological Science**, v. 21, n. 1, p. 8-14, 2012. doi: 10.1006/cogp.1999.0734

MIYAKE, A.; FRIEDMAN, N. P.; EMERSON, M. J.; WITZKI, A. H.; HOWERTER, A.; WAGER, T. D. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. **Cognitive Psychology**, v. 41, n. 1, p. 49-100, 2000.

MOSCONI, M.W.; MOHANTY, S.; GREENE, R.K.; COOK, E.H.; VAILLANCOURT, D.E.; SWEENEY, J. A. Feedforward and feedback motor control abnormalities implicate cerebellar dysfunctions in autism spectrum disorder. **The Journal of Neuroscience**. v.35. n.5, p.2015-2025, 2015. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2731-14.2015

MUNDY, P.; BLOCK, J.; DELGADO, C.; POMARES, Y.; HECKE, A. V. V.; PERLADE, M. V. Individual Differences and the Development of Joint Attention in Infancy. **Child Development**, v.78, n.3, p.938-954, 2007. doi: 10.1111/j.1467-8624.2007.01042.x

MUSZKAT, D.; POLANCZYK, G. V.; DIAS, T. G.; BRUNONI, A. R. Transcranial Direct Current Stimulation in Child and Adolescent Psychiatry. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 26, n. 7, p. 590-597, 2016. doi: 10.1089/cap.2015.0172.

MUSZKAT, M., ARARARIPE B. L., ANDRADE, N. C., MUÑOZ, P. O. L., MELLO, C. B. Neuropsicologia do autismo (pp. 183-191). In. Fuentes, et al. **Neuropsicologia: teoria e prática**. Porto Alegre, Artmed. 2014. 432p.

NARZISI, A. Handle the Autism Spectrum Condition During Coronavirus (COVID-19) Stay At Home period: Ten Tips for Helping Parents and Caregivers of Young Children. **Brain Sciences**, v.10, n.4, p.2-4, 2020. doi: 10.3390/brainsci10040207.

NARZISI, A.; MURATORI, F.; CALDERONI, S. et al. Neuropsychological Profile in High Functioning Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 43, p. 1895–1909, 2013. doi.org/10.1007/s10803-012-1736-0

NEJATI, V.; SALEHINEJAD, M. A.; NITSCHKE, M. A.; NAJIAN, A.; JAVADI, A. H. Transcranial Direct Current Stimulation Improves Executive Dysfunctions in ADHD: Implications for Inhibitory Control, Interference Control, Working Memory, and Cognitive Flexibility. **Journal of Attention Disorders**, p. 1-16, 2017. doi: 10.1177/1087054717730611.

NELSON, T. D.; KIDWELL, K. M.; NELSON, J. M.; TOMASO, C. C.; HANKEY, M. ESPY, K. A. Preschool Executive Control and Internalizing Symptoms in Elementary School. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 46, n. 7, p. 1509-1520, 2018. doi: 10.1007/s10802-017-0395-1

NEUHAUS, E.; WEBB, S.J.; BERNIER, R.A. Linking social motivation with social skill: The role of emotion dysregulation in autism spectrum disorder. **Development and Psychopathology**, v.31, n.3, p.931-943, 2019. doi.org/10.1017/S0954579419000361

NITSCHKE, M. A. et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. **Journal of Neurophysiology**, v. 97, n. 4, p. 3109-3117, 2007. doi.org/10.1152/jn.01312.2006

NORTE, D. M. **Prevalência mundial do transtorno do espectro do autismo: revisão sistemática e metanálise**. Dissertação (Mestrado) (Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2017.

OLIVEIRA, M. A. P.; VELARDE, L. G. C.; SÁ, R. A. M. Ensaio clínico randomizado: Série Entendendo a Pesquisa Clínica 2. **FEMINA**, v. 43, n. 1, p. 7-11, 2015.

OLIVEIRA, P.V.; MECCA, T. P. Ferramenta para avaliação de teoria da mente. In: MECCA, T. P.; DIAS, N. M.; BERBERIAN, A. A. (org). **Cognição Social: teoria, pesquisa e aplicação**. 1.ed. São Paulo: Memnon, 2016.

OLIVITO, G.; CLAUSI, S.; LAGHI, F., et al. Resting-State Functional Connectivity Changes Between Dentate Nucleus and Cortical Social Brain Regions in Autism Spectrum Disorders. **Cerebellum**, v.16, n.2, p.283-292, 2017. doi:10.1007/s12311-016-0795-8

ORSATI, F. T.; MECCA, T. P.; SCHWARTZMAN, J. S.; MACEDO, E. C. Percepção de faces em crianças e adolescentes com Transtorno Invasivo do Desenvolvimento. **Paidéia**, v. 19, n. 44, p. 349-356, 2009. doi.org/10.1590/S0103-863X2009000300009

OTERO, T. M.; BARKER, L. A.; NAGLIERI, J. A. Executive Function Treatment and Intervention in Schools. **Applied Neuropsychology: Child**, v. 3, n. 3, p. 205–214, 2014. doi: 10.1080/21622965.2014.897903

OTSUKA, S.; UONO, S.; YOSHIMURA, S.; ZHAO, S.; TOICHI, M. Emotion Perception Mediates the Predictive Relationship Between Verbal Ability and Functional Outcome in High-Functioning Adults with Autism Spectrum Disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.47, n. 4, p. 1166-1182, 2017. doi: 10.1007/s10803-017-3036-1

PALM, U. et al. Transcranial direct current stimulation in children and adolescents: a comprehensive review. **Journal Neural Transmission**, v. 123, n. 10, p. 1219-1234, 2016. doi: 10.1007/s00702-016-1572-z

PANIKRATOVA, Y. R. et al. Functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex contributes to different components of executive functions. **International Journal of Psychophysiology**, v. 151, p. 70-79, 2020. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2020.02.013

PATRIQUIN, M. A.; DeRAMUS, T.; LIBERO, L.E. Neuroanatomical and Neurofunctional Markers of Social Cognition in Autism Spectrum Disorder. **Human Brain Mapping**, v.37, p.3957–3978, 2016. doi.org/10.1002/hbm.23288

PEREIRA, A.; RIESGO, R. S.; WAGNER, M. B. Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. *Jornal Pediatria.*, v. 84, n. 6, p. 487-494, 2008. doi.org/10.1590/S0021-75572008000700004

PETERSON, C. C.; WELLMAN, H. M.; SLAUGHTER, V. The Mind Behind the Message: Advancing Theory-of-Mind Scales for Typically Developing Children, and Those With Deafness, Autism, or Asperger Syndrome. **Child Development**, v. 83, n. 2, p. 469-485, 2012. doi: 10.1111/j.1467-8624.2011.01728.x

PINEDA-ALHUCEMA, W.; ARISTIZABAL, E.; ESCUDERO-CABARCAS, J.; ACOSTA-LÓPEZ, J. E.; VÉLEZ, J. I. Executive Function and Theory of Mind in Children with ADHD: a Systematic Review. **Neuropsychology Review**, v. 28, n. 3, p. 341-358, 2018. doi: 10.1007/s11065-018-9381-9

PINKHAM, A. E.; PENN, D. L.; GREEN, M. F.; BUCK, B.; HEALEY, K.; HARVEY, P. D. The social cognition psychometric evaluation study: results of the expert survey and RAND panel. **Schizophrenia bulletin**, v.40, n.4, p.813-823, 2014. doi:10.1093/schbul/sbt081

POWELL, L. J.; CAREY, S. Executive function depletion in children and its impact on theory of mind. **Cognition**, v. 164, p. 150-162, 2017. doi: 10.1016/j.cognition.2017.03.022

RAMACHANDRAN, V. S.; OBERMAN, L. M. Broken Mirrors: a theory of autism. **Scientific American**, v. 295, n. 5, p. 62-69, 2006. doi: 10.1038/scientificamerican1106-62

RIBAS JUNIOR, R. C. et al. Reconhecimento de Emoções em Expressões Faciais: Estudo Exploratório Envolvendo Adultos. **Interação Psicológica**, v. 17, n.3, p. 225-234, 2013. doi: 10.5380/psi.v17i3.25025

RIBEIRO, S. H. B. **Prevalência dos transtornos invasivos do desenvolvimento no município de Atibaia: um estudo piloto**. 2007. 114 f. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2007.

RIEFFE, C.; BRUINE, M.; DE ROOIJ, M.; STOCKMANN, L. Approach and avoidant emotion regulation prevent depressive symptoms in children with an Autism Spectrum Disorder. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v.39, p.37-43, 2014. doi:10.1016/j.ijdevneu.2014.06.003

RIOS, D. M.; CORREIA, RIOS M, BANDEIRA, I. D., et al. Impact of Transcranial Direct Current Stimulation on Reading Skills of Children and Adolescents With Dyslexia. **Child Neurology Open**, v. 5, 2018. doi: 10.1177/2329048X18798255

RIZZOLATTI, G.; FADIGA, L.; GALLESE, V.; FOGASSI, L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. **Cognitive Brain Research**, v. 3, p. 131-141, 1996.

RIZZUTTI, S. Transtorno do Espectro Autista. (99-112). In: MUSZKAT, M.; GRECCO, L. A. C. (org.). **Estimulação cerebral não invasiva nos transtornos do neurodesenvolvimento** Curitiba: CRV. 188p., 2017.

RODRIGUEZ, G; HARTLEY, S. L.; BOLT, D. Transactional Relations Between Parenting Stress and Child Autism Symptoms and Behavior Problems. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.49, n.5, p.1887-1898, 2019. 10.1007/s10803-018-3845-x

RUGGIERI, V. Autism, depression y riesgo de suicídio. *Revisión Medica*, v.80, Supl. II, 2020.

RUTTER, M. Diagnosis and definitions of childhood autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 8, n. 2, p. 139-161, 1978. doi.org/10.1007/BF01537863

SACREY, L. A. R., BENNETT, J. A., & ZWAINGENBAUM, L. Early infant development and intervention for autismo spectrum disorder. **Journal of Child Neurology**, v. 30, n. 14, p. 1921-1929, 2015. doi: 10.1177/0883073815601500

SARETTA, M. E. **Feitos e efeitos do placebo: Corpo, dor e realidade a partir da antropologia social**. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Antropologia Social. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2019.

SASAYAMA, D.; KUDO, T.; KANEKO, W. et al. Brief Report: Cumulative Incidence of Autism Spectrum Disorder Before School Entry in a Thoroughly Screened Population. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 2020. doi.org/10.1007/s10803-020-04619-9

SATO, W., et al. Atypical Amygdala-Neocortex Interaction During Dynamic Facial Expression Processing in Autism Spectrum Disorder. **Frontiers in Human Neuroscience**, v.13, n. 351, p.1-12, 2019. doi.org/10.3389/fnhum.2019.00351

SATO, W.; UONO, S. The atypical social brain network in autism: advances in structural and functional MRI studies. **Current Opinion in Neurology**, v.32, n.4, p.617-621, 2019. doi:10.1097/WCO.0000000000000713

SCHNEIDER, H. D.; HOPP, J. P. The use of the Bilingual Aphasia Test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism. **Clinical Linguistic & Phonetics**, v. 25, n. 6-7, p. 640-654, 2011. doi: 10.3109/02699206.2011.570852

SCHULTZ, R. T. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v.23, n.2-3, p.125-141, 2005. doi:10.1016/j.ijdevneu.2004.12.012

SEDÓ, M.; DE PAULA, J. J.; MALLOY-DINIZ, L. F. **O teste dos cinco dígitos**. São Paulo: Hogrefe; 2015.

SEGRAVE, R.A.; ARNOLD, S.; HOY, K.; FITZGERALD, P. B. Concurrent cognitive control training augments the antidepressant efficacy of tDCS: a pilot study. **Brain Stimulation**, v. 7, n.2, p. 325-331, 2014. doi: 10.1016/j.brs.2013.12.008

SHAFFER, D et al. **A Children's Global Assessment Scale (CGAS)**. Archives of General Psychiatry, v. 40, n. 11, p. 1228-1231, 1983

SHAHAEIAN, A.; HENRY, J. D.; RAZMJOEE, M.; TEYMOORI, A.; WANG, C. Towards a better understanding of the relationship between executive control and theory of mind: an intra-cultural comparison of three diverse samples. **Developmental Science**, v.18, n.5, p. 671-685, 2015. doi: 10.1111/desc.12243

SHAMAY-TSOORY, S. G.; TIBI-ELHANANY, Y.; AHARON-PERETZ, J. The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. **Social Neuroscience**, v.62, p.103-134, 2007. doi.org/10.1080/17470910600985589

SHARMA, N.; SRIVASTAV, A. K.; SAMUEL, A. J. Ensaio clínico randomizado: padrão ouro de desenhos experimentais - importância, vantagens, desvantagens e preconceitos. **Revista Pesquisa Em Fisioterapia**, v.10, n. 3, p. 512-519, 2020. doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v10i3.3039

SHEA, M.; PAYNE, E.; RUSSO, N. Brief Report: Social Functioning Predicts Externalizing Problem Behaviors in Autism Spectrum Disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.48, n.6, p. 2237-2242, 2018. DOI: 10.1007/s10803-017-3459-8

SILVA, N. A. **Manejo de problemas de comportamento de crianças com transtorno do espectro autista: estudo piloto baseado em um programa de psicoeducação comportamental**. 2016. 78 f. Dissertação (Distúrbios do Desenvolvimento) - Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo.

SILVA, N. J.; SCHESTATSKY, P. Princípios gerais da estimulação cerebral não invasiva. (23-33). In: MUSZKAT, M.; GRECCO, L. A. C. **Estimulação cerebral não invasiva nos transtornos do neurodesenvolvimento** (org.). Curitiba: CRV. 188p., 2017.

SINIGAGLIA, C. Mirror Neurons: This is the Question. **Journal of Consciousness Studies**, v. 15, n. 10-11, p. 70-92, 2008.

SINIGAGLIA, C. What type of action understanding is subserved by mirror neurons? **Neuroscience Letters**, v. 540, p. 59-61, 2012. doi: 10.1016/j.neulet.2012.10.016

SMILE, S. C. Supporting children with autism spectrum disorder in the face of the COVID-19 pandemic. **Canadian Medical Association Journal**, v.19, n.21, p.E587, 2020. doi.org/10.1503/cmaj.75399.

SOFF, C.; SOTNIKOVA, A.; CHRISTIANSEN, H. et al. Transcranial direct current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. **Journal of Neural Transmission**, v. 124, p. 133-144, 2017. doi.org/10.1007/s00702-016-1646-y

SOKHADZE, E. M. et al. Exploratory Study of rTMS Neuromodulation Effects on Electrocortical Functional Measures of Performance in an Oddball Test and Behavioral Symptoms in Autism. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 12, n. 20, p. 1-16 2018. doi: 10.3389/fnsys.2018.00020

SOLTANINEJAD, Z.; NEJATI, V.; EKHTIARI, H. Effect of Anodal and Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation on DLPFC on Modulation of Inhibitory Control in ADHD. **Journal of Attention Disorders**, v. 23, n.4, p. 325-332, 2015. doi: 10.1177/1087054715618792

SOTNIKOVA, A.; SOFF, C.; TAGLIAZUCCHI, E.; BECKER, K.; SINIATCHKIN, M. Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Brain Topography**, v. 30, n. 5, p. 656-672, 2017. doi: 10.1007/s10548-017-0552-4.

SPARKS, B. F.; FRIEDMAN, S. D.; SHAW DW et al. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. **Neurology**. v.59. n.2. p.184-192, 2002. doi:10.1212/wnl.59.2.184

SPEZIO, M. L.; ADOLPHS, R.; HURLEY, R. S.; PIVEN, J. Abnormal use of facial information in high-functioning autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.37, n.5, p.929-939, 2007. doi:10.1007/s10803-006-0232-9

STAGG, C. J.; NITSCHKE, M. A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. **The Neuroscientist**, v. 17, n. 1, p. 37-53, 2011. doi: 10.1177/1073858410386614.

STEENBURGH, J. J.; VARVARIS, M.; SCHRETLEN, D. J.; VANNORS DALL, T. D.; GORDON, B. Balanced bifrontal transcranial direct current stimulation enhances working memory in adults with high-functioning autism: a sham-controlled crossover study. **Molecular Autism**, v. 8, n. 40, p. 1-15, 2017. doi: 10.1186/s13229-017-0152-x

SUKHODOLSKY, D.G.; LECAVALIER, L.; JOHNSON, C. et al. Anxiety in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder seeking treatment for disruptive behavior. **Autism**, v.24, n.2, p.400-410, 2019. doi:10.1177/1362361319866561

TANNER, A.; DOUNAVI, K. The Emergence of Autism Symptoms Prior to 18 Months of Age: A Systematic Literature Review. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 51, n. 3, p. 973-993, 2021. doi: 10.1007/s10803-020-04618-w

TEIXEIRA, M. C. T. V., et al. Intervenções em sala de aula com alunos com Transtorno do Espectro do Autismo (249-258). In: DIAS, N. M.; MECCA, T. P. **Contribuições da neuropsicologia e da psicologia para intervenção no contexto educacional**. São Paulo: Memnon, 2015.

TOMASELLO, M.; CARPENTER, M.; CALL, J.; BEHNE, T.; MOLL, H. Understanding and sharing intentions: the origins of cultural cognition. **Behavioral and Brain Sciences**, v.28, n.5, p.675-735, 2005. doi:10.1017/S0140525X05000129

TREVISAN, B. T.; DIAS, N. M.; SEABRA, AL. G. Teste Infantil de Nomeação. In. SEABRA, A. G.; DIAS, N. M. **Avaliação Neuropsicológica Cognitiva: Linguagem Oral**. São Paulo: Memnon, 2012.

TÜRKOĞLU, S.; UÇAR, H. N.; ÇETIN, F. H.; GÜLER, H.A.; TEZCAN, M. E. The relationship between chronotype, sleep, and autism symptom severity in children with ASD in COVID-19 home confinement period. **Chronobiology International**, p.1-7, 2020. doi.org/10.1080/07420528.2020.1792485

VALERI, G. et al. Executive Functions and Symptom Severity in an Italian Sample of Intellectually Able Preschoolers with Autism Spectrum Disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.50, p. 3207-3215, 2020. doi.org/10.1007/s10803-019-04102-0

VELIKONJA, T.; FETT, A. K.; VELTHORST, E. Patterns of Nonsocial and Social Cognitive Functioning in Adults With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 76, n.2, p. 135-151, 2019. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3645

VELLOSO, R. **Avaliação de linguagem e de teoria da mente nos transtornos do espectro do autismo com a aplicação do teste Strange Stories traduzido e adaptado para a Língua Portuguesa**. Tese (Doutorado). São Paulo: Universidade Presbiteriana Mackenzie, 2011.

VELLOSO, R. L.; DUARTE, C. P.; SCHWARTZMAN, J. S. Evaluation of the theory of mind in autism spectrum disorders with the Strange Stories test. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.71, n.11, p. 871-876. 2013. doi: 10.1590/0004-282x20130171

VERAKSA, A.; ALMAZOVA, O.; BUKHALENKOVA, D. Studying executive functions in senior preschoolers. **PsyCh Journal**, v. 9, n. 1, p. 144-146, 2020. doi: 10.1002/pchj.310

WALSH, J. A.; CREIGHTON, S. E.; RUTHERFORD, M. D. Emotion Perception or Social Cognitive Complexity: What Drives Face Processing Deficits in Autism Spectrum Disorder? **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 46, n. 2, p.615-623, 2016. doi: 10.1007/s10803-015-2606-3

WANG, Y. et al. Heart Rate Variability and Skin Conductance During Repetitive TMS Course in Children with Autism. **Appl Psychophysiol Biofeedback**, v. 41, n. 1, p. 47-60, 2016. doi: 10.1007/s10484-015-9311-z.

WECHSLER, D. **Escala Wechsler abreviada de inteligência – WASI**. Adaptação e padronização brasileira de Trentini, C. M.; Yates, D. B.; Heck, V. S; [tradução Leitão, A. L. C.; Wagner, F. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2014. 488 p.

WEIGELT, S.; KOLDEWYN, K.; KANWISHER, N. Face identity recognition in autism spectrum disorders: a review of behavioral studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v.36, n.3, p.1060-1084, 2012. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.12.008

WELLMAN, H. M. Theory of mind: The state of the art. **European Journal of Developmental Psychology**, p. 728-755, 2018. doi: 10.1080/17405629.2018.1435413

WELLMAN, H.; LIU, D. Scaling of theory-of-mind tasks. **Child Development**, v.2, n.75, p.523-541, 2004. doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00691.x

WILSON, E. J.; QUINN, D. K.; WILSON, J. K.; GARCIA, C. M.; TESCHE, C. D. Transcranial Direct Current Stimulation to the Right Temporoparietal Junction for Social Functioning in Autism Spectrum Disorder: A Case Report. **The Journal of ECT**, v. 34, n. 1, p. 10-13, 2017. doi: 10.1097/YCT.0000000000000445

WILSON, J. ANDREWS, G.; HOGAN, C.; WANG, S.; SHUM, D. H. K. Executive function in middle childhood and the relationship with theory of mind. **Developmental Neuropsychology**, v. 43, n. 3, p. 163-182, 2018. doi: 10.1080/87565641.2018.1440296

WILSON, J.; TRUMBO, M. C.; WILSON, J. K.; TESCHE, C. D. Transcranial direct current stimulation (tDCS) over right temporoparietal junction (rTPJ) for social cognition and social skills in adults with autism spectrum disorder (ASD). **Journal of Neural Transmission** (Vienna), v. 125, n. 12, p. 1857-1866, 2018. doi: 10.1007/s00702-018-1938-5

WOODS, A.J.; ANTAL, A.; BIKSON, M. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **Clinical Neurophysiology**, v.127, n.2, p. 1031-1048, 2016. doi:10.1016/j.clinph.2015.11.012

World Health Organization. Autism Spectrum Disorders. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/en/>>

ZANON, R. B.; BACKES, B.; BOSA, C. A. Identificação dos primeiros sintomas de autismo pelos pais. **Psicologia: Teoria & Pesquisa**, v. 30, n. 1, p. 25-33, 2014. doi.org/10.1590/S0102-37722014000100004.

ZELAZO, P. D.; CARLSON, S. M. Hot and Cool Executive Function in Childhood and Adolescence: Development and Plasticity. **Child Development Perspectives**, v. 6, n4, p. 354-360, 2012. doi.org/10.1111/j.1750-8606.2012.00246.x

ZHAO, H. et al. Modulation of Brain Activity with Noninvasive Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Clinical Applications and Safety Concerns. **Frontiers in Psychology**, v. 8, n. 685, p. 1-17, 2017. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00685

ZHOU, H. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in China: A Nationwide Multi-Center Population-based Study Among Children Aged 6 to 12 Years. **Neuroscience Bulletin**, v. 36, n. 9, p. 961-971, 2020. doi: 10.1007/s12264-020-00530-6

ZHOU, T.; KANG, J.; LI, Z.; CHEN, H.; LI, X. Transcranial direct current stimulation modulates brain functional connectivity in autism. **Neuroimage Clinical**, v. 28, p. 1-13, 2020. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102500

ZILBOVICIUS, M.; MERESSE, I.; BODDAERT, N. Autismo: neuroimagem. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, supl. 1, p. 21-28, 2006. doi.org/10.1590/S1516-44462006000500004

ZLOMKE, K.; ROSSETTI, K.; MURPHY, J. et al. Feeding Problems and Maternal Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorder. **Maternal and Child Health Journal**, 2020. doi.org/10.1007/s10995-020-02966-8.

ZUKERMAN, G.; YAHAV, G.; BEN-ITZCHAK, E. The Gap Between Cognition and Adaptive Behavior in Students with Autism Spectrum Disorder: Implications for Social Anxiety and the Moderating Effect of Autism Traits. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 51, n.5, p. 1466-1478, 2021. doi: 10.1007/s10803-020-04632-y.

## ANEXOS

## Anexo A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética



UNIFESP - HOSPITAL SÃO  
PAULO - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: AVALIAÇÃO DAS HABILIDADES ACADÊMICAS BÁSICAS E COGNIÇÃO SOCIAL PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO

**Pesquisador:** PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 87656918.7.0000.5505

**Instituição Proponente:** Escola de Filosofia Letras e Ciências Humanas

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.696.826

**Apresentação do Projeto:**

Projeto CEP/UNIFESP n: 0400/2018 (parecer final)

Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits na comunicação e interação social e padrões restritos e repetitivos de comportamentos e interesses. Apresenta alterações funcionais significativas em diversas estruturas cerebrais, causando grande impacto na vida social e no processo de aprendizagem dos indivíduos. E tratando-se de uma condição de prevalência relativamente alta e que vem crescendo nas últimas décadas, faz-se necessários ampliar as pesquisas nas áreas que se apresentam promissoras, tais como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos neuromodulatórios da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) em indivíduos TEA comparados a grupo controle (estimulação placebo), especificamente sobre as habilidades acadêmicas básicas, a saber: leitura, escrita e aritmética e sobre a Cognição Social, sendo essas uma habilidade que se encontra prejudicada em indivíduos com TEA.

- HIPÓTESES• Hipótese nula: A estimulação transcraniana por corrente contínua (1mA) terá efeitos semelhantes aos obtidos com a estimulação placebo sobre as habilidades acadêmicas básicas e Cognição Social em crianças e adolescentes com TEA. • Hipótese alternativa: A estimulação

**Endereço:** Rua Francisco de Castro, 55  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 2.696.826

transcraniana por corrente contínua (1mA) terá efeitos superiores aos obtidos com a estimulação placebo sobre as habilidades acadêmicas básicas e Cognição Social em crianças e adolescentes com TEA.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

-OBJETIVO PRIMÁRIO: Comparar os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua sobre o córtex a partir do sistema 10-20, com efeitos da estimulação placebo sobre as habilidades acadêmicas básicas e Cognição Social.- Investigar os efeitos da ETCC enquanto terapia complementar para potencializar funções neuropsicológicas relacionadas à aprendizagem e Cognição Social de crianças e adolescentes com TEA.- Verificar os efeitos da ETCC nas habilidades de leitura, escrita, matemática e linguagem oral, comparando os resultados das avaliações pré e pós-intervenção. - Verificar efeitos da ETCC na Cognição Social, comparando os resultados das avaliações pré e pós-intervenção.

-OBJETIVO SECUNDÁRIO: 1. Comparar os efeitos das 10 sessões de ETCC sobre o córtex cerebral a partir do sistema 10-20 com os efeitos da estimulação placebo em crianças e adolescentes TEA. Adicionalmente, verificar, se os efeitos perduram depois de três e seis meses após o término da intervenção.2. Identificar fatores preditores neuropsicológicos e comportamentais de boas respostas para estimulação transcraniana por corrente contínua através de bateria de testes que serão realizados.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

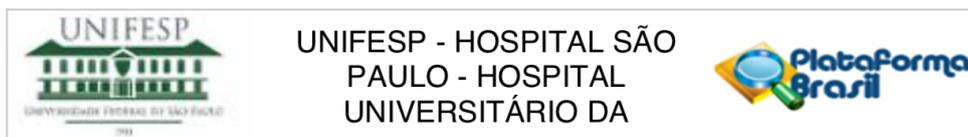
Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara:

-RISCOS: Não encontramos referências sobre eventos adversos importantes associados à ETCC e apenas sintomas leves como formigamento e hiperemia local. Tais sintomas transitórios, quando presentes, são prevenidos com o uso de esponjas embebidas em solução salina.

-BENEFÍCIOS: A literatura da área relata uma série de benefícios que a ETCC pode oferecer aos indivíduos associada a uma abordagem terapêutica adequada. No caso do presente estudo, pretende-se estimular a habilidade de autorregulação, atenção, planejamento e organização de metas.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

<b>Endereço:</b> Rua Francisco de Castro, 55	<b>CEP:</b> 04.020-050
<b>Bairro:</b> VILA CLEMENTINO	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO
<b>Telefone:</b> (11)5571-1062	<b>Fax:</b> (11)5539-7162
	<b>E-mail:</b> cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 2.696.826

Trata-se de projeto de doutorado de PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA. Orientador: Prof. Dr. Dr. Mauro Muszkat. Projeto vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Educação e Saúde na Infância e Adolescência, Escola de Filosofia Letras e Ciências Humanas Campus Guarulhos, UNIFESP.

**TIPO DE ESTUDO:** Trata-se de um estudo de fase II do tipo ensaio clínico cruzado, aleatorizado, placebo-controlado e duplo cego. Por se tratar de um estudo cruzado, será respeitado períodos de interrupção de três meses entre as intervenções (wash-out), a fim de evitar um possível efeito carry-over, ou seja, para evitar o prolongamento de efeitos residuais da intervenção anterior. Por se tratar de um ensaio clínico, após aprovação do Comitê de Ética, o estudo será registrado no Clinical Trials.

**LOCAL:** ambulatório do Centro de Pesquisa em Neuropsicologia - CPN do Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo. - Núcleo de Atendimento Neuropsicológico Infantil Interdisciplinar (NANI)

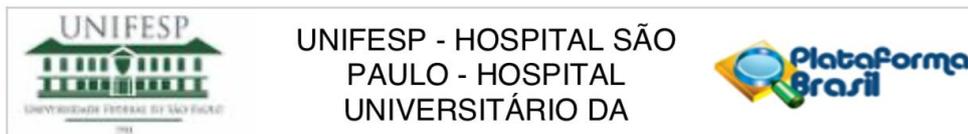
**PARTICIPANTES:** Participarão 30 crianças e adolescentes com diagnóstico de TEA confirmado por clínico experiente, segundo os critérios do DSM V, entre 7 e 12 anos de idade. Todos os participantes deverão pontuar para TEA nos questionários de rastreamento: Childhood Autism Rating Scale (Pereira, Riesgo & Wagner, 2008) e Aberrant Behavior Checklist (Losapio, M. F. et al., 2011),

**PROCEDIMENTOS:**

- Será realizada uma bateria de testes iniciais que mensuram as habilidades que se pretende estimular (a descrição dos instrumentos está no projeto detalhado);
- Em seguida será a etapa de intervenção, na qual serão realizadas 10 sessões de 20 minutos cada da Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). A ETCC será aplicada nas crianças e nos adolescentes incluídos nestes estudos, respeitando a distribuição aleatória dos participantes em um dos dois grupos estudados (estimulação ativa ou placebo).
- Posteriormente serão feitas duas novas avaliações, a primeira logo após a intervenção e a segunda depois de 6 meses, a fim de verificar se os efeitos se mantêm a longo prazo.
- Por fim, como objetivos secundários, serão investigados fatores preditores neuropsicológicos e comportamentais de boas respostas para a ETCC através da bateria de testes.

-Esta pesquisa está inserida em um projeto maior, intitulado "Neuromodulação em neurodesenvolvimento: Uso da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em crianças e adolescentes com Transtornos do Neurodesenvolvimento". Tal projeto obteve aprovação do

**Endereço:** Rua Francisco de Castro, 55  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 2.696.826

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (CAAE 79076817.8.0000.5505).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- 1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma apresentados adequadamente.
- 2-TCLE a ser aplicado aos pais/responsáveis e Termo de Assentimento para as crianças.

**Recomendações:**

Nada consta

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Trata-se de respostas de pendências ao parecer original consubstanciado CEP nº 2.633.165 de 03/05/2018, quanto aos seguintes questionamentos abaixo:

- Pendência 1: 1- A mesma criança irá receber a estimulação ativa e placebo ou haverá um grupo de crianças que só receberá somente estimulação ativa e outro grupo que receberá somente estimulação placebo? Na metodologia, o procedimento não ficou claro mas no TCLE a informação é a de que a mesma criança receberá os dois tipos de estimulação. Favor esclarecer.

Resposta à pendência 1: Não, a escolha das crianças que participarão de cada grupo (experimental e controle) será feita por meio de método de distribuição aleatória. Desta forma, a criança que for alocada no grupo experimental receberá todas as sessões ativas, enquanto as que estiverem no grupo controle receberá a estimulação sham – não ativa. Foi acrescentado ao projeto o detalhamento dessa parte da metodologia (página 11). O TCLE foi corrigido.

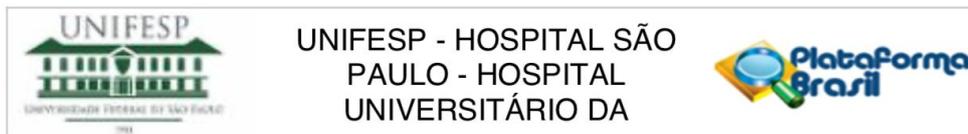
Há algum documento anexo para a pendência? Sim, Projeto de pesquisa modificado.

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

- Pendência 2: Foi informado que serão realizadas 10 sessões de 20 minutos de ETCC: não ficou claro qual será o intervalo entre uma sessão e outra. E o grupo placebo?

Resposta à pendência 2: O intervalo entre as sessões será de 24 horas, sendo feita por 5 dias

<b>Endereço:</b> Rua Francisco de Castro, 55	<b>CEP:</b> 04.020-050
<b>Bairro:</b> VILA CLEMENTINO	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO
<b>Telefone:</b> (11)5571-1062	<b>Fax:</b> (11)5539-7162
	<b>E-mail:</b> cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 2.696.826

consecutivos, intervalo de 2 dias (final de semana) e mais 5 dias na semana seguinte. Foi acrescentado ao projeto esse detalhamento (página 11). O grupo placebo seguirá a mesma metodologia, até porque, junto com as sessões de ETCC serão feitas as sessões de intervenção pareada (descrita na página 12 do projeto) e essa intervenção todas as crianças farão, mesmo as do grupo controle.

Há algum documento anexo para a pendência? Sim, Projeto de pesquisa modificado.

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

- Pendência 3: Existem descrições de aplicação de ETCC em casos de crianças/adolescentes com TEA? Este procedimento já foi utilizado antes, nesta situação?

Resposta à pendência 3: Sim, encontramos na literatura dois grandes estudos recentes que mostram resultados promissores do uso da técnica em crianças e adolescentes com TEA (Amatachaya et al, 2014; Amatachaya et al, 2015).

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

- Pendência 4: Em relação ao TCLE dirigido aos pais:

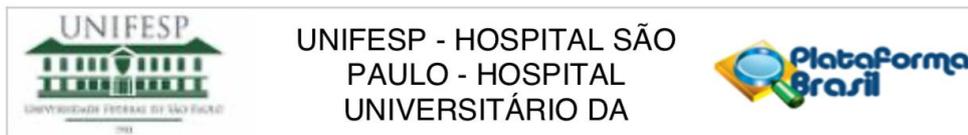
- a)- informar se a ETCC já foi empregada antes em casos de TEA ou não;
- b)-adequar o item 11, que informa sobre danos: adequar a frase “Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos nesta pesquisa (nexo causal comprovado), o(a) senhor(a) tem direito a .....”): lembramos que a assistência deve ser imediata mesmo que o dano ainda não tenha sido vinculado à participação no estudo (exemplo de frase correta: “Em caso de dano pessoal, o (a) senhor (a) tem direito a tratamento médico imediato e gratuito na instituição.” c)- todas as páginas devem ser numeradas (ex: 1/4, 2/4, etc.), as quais deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo participante da pesquisa no momento da aplicação do TCLE.

Resposta à pendência 4: Sobre o TCLE: o item A foi acrescentado ao TCLE. O item B e C foram adequados conforme orientação.

Há algum documento anexo para a pendência? Sim, TCLE modificado.

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

<b>Endereço:</b> Rua Francisco de Castro, 55	
<b>Bairro:</b> VILA CLEMENTINO	<b>CEP:</b> 04.020-050
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO
<b>Telefone:</b> (11)5571-1062	<b>Fax:</b> (11)5539-7162 <b>E-mail:</b> cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 2.696.826

- Pendência 5: Toda pesquisa a ser realizada no Hospital Universitário – Hospital São Paulo (HU/HSP), ou em qualquer um de seus ambulatórios ou setores, onde sejam atendidos pacientes, deverá vir acompanhada de carta de autorização da Coordenadoria de Ensino e Pesquisa do HU/HSP (que pode ser conseguida na Diretoria Clínica do HSP, no 1º andar do Hospital São Paulo). Como na presente pesquisa haverá envolvimento de pacientes do ambulatório do Centro de Pesquisa em Neuropsicologia - CPN do Departamento de Psicobiologia, esta autorização de faz necessária.

Resposta à pendência 5: Depois da aprovação do Projeto “guarda-chuva” ao qual meu projeto está inserido foi solicitada uma carta de autorização, desta forma, anexarei a carta que já possui assinada pela coordenadoria.

Há algum documento anexo para a pendência? Sim, carta de autorização.

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

- Pendência 6: Será necessário enviar o questionário que será aplicado (conforme orientação da CONEP, qualquer teor de entrevista ou questionário utilizado em uma pesquisa deve ser analisado pelo CEP e deve ficar anexado na Plataforma Brasil, junto a todos os outros documentos).

Resposta à pendência 6: Os questionários serão anexados como orientado.

Há algum documento anexo para a pendência? Sim: Anamnese, ABEP, CARS, CBCL, Escala de Comportamento Adaptativo Vineland II.

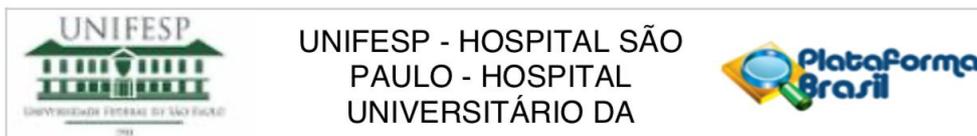
CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestrais), e o relatório final, quando do término do estudo.

Parecer do relator acatado pelo colegiado

**Endereço:** Rua Francisco de Castro, 55  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 2.696.826

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1100336.pdf	21/05/2018 13:29:02		Aceito
Outros	RESPOSTAasPENDENCIAS.docx	21/05/2018 13:25:08	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	CartaAutorizacao.pdf	21/05/2018 13:22:55	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Anamnese.docx	21/05/2018 13:20:01	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Vineland.pdf	21/05/2018 13:19:30	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	CARS.doc	21/05/2018 13:19:05	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	CBCL.pdf	21/05/2018 13:18:42	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	ABEP.pdf	21/05/2018 13:17:51	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoModificado.docx	21/05/2018 13:15:29	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmodificado.docx	21/05/2018 13:14:58	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMOdeASSENTIMENTO.docx	13/04/2018 13:58:45	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	copiacadastro.pdf	13/04/2018 12:55:13	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_assinada.pdf	13/04/2018 12:53:22	PATRICIA VIEIRA DE OLIVEIRA	Aceito

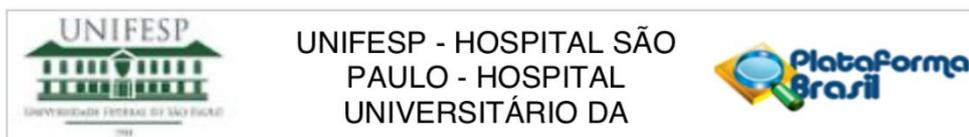
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Francisco de Castro, 55  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 2.696.826

SAO PAULO, 06 de Junho de 2018

---

**Assinado por:**  
**Miguel Roberto Jorge**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Francisco de Castro, 55  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO      **CEP:** 04.020-050  
**UF:** SP      **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062      **Fax:** (11)5539-7162      **E-mail:** cep@unifesp.edu.br

## Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nome do Voluntário: \_\_\_\_\_

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefones para contato: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

Srs. Pais ou responsáveis.

Srs. Pais ou responsáveis estamos convidando o seu (sua) filho (a) para participar desta pesquisa e as informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária neste estudo. Esta pesquisa intitulada ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: AVALIAÇÃO DAS HABILIDADES ACADÊMICAS BÁSICAS E COGNIÇÃO SOCIAL PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO tem por objetivo investigar os efeitos da Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC). Esta pesquisa justifica-se pela possibilidade de produzir conhecimentos sobre a utilidade da técnica para melhorar o funcionamento cognitivo e comportamental de crianças e adolescentes, fornecendo as bases para futuras intervenções. Trata-se de um estudo com crianças e adolescentes de 6 a 12 anos de ambos os gêneros, com diagnósticos de Transtornos do Espectro Autista, residentes na região metropolitana da cidade de São Paulo. Serão selecionadas crianças e adolescentes que tenham realizado avaliação multidisciplinar no Departamento de Psicobiologia CPN - NANI (Centro Paulista de Neuropsicologia - Núcleo de Atendimento Neuropsicológico Infantil Interdisciplinar, Centro Paulista de Neuropsicologia, Rua Embaú, 54, Vila Clementino, São Paulo, telefone (11) 5549-6899). É um projeto de pesquisa da Universidade Federal de São Paulo. Tem como pesquisadores responsáveis Dr. Mauro Muszkat, médico neurologista e Dra. Sueli Rizzutti, médica neurologista.

1. Serão realizadas com você questionários e escalas de desenvolvimento para fornecer informações sobre a condição/histórico de saúde do seu filho(a) em relação ao transtorno. Com seu filho (a) serão realizados testes psicológicos medindo o desempenho cognitivo da criança ou adolescente e sua saúde em geral.

2. Os testes e procedimentos de avaliação e intervenção serão aplicados em sala reservada nas dependências do CPN - Núcleo de Atendimento Neuropsicológico Infantil Interdisciplinar (NANI), sendo realizada por profissionais especialmente treinados para os fins da pesquisa.

3. A técnica de intervenção chama-se Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC). Ela consiste na colocação de dois eletrodos sob o couro cabeludo do participante. A região do couro cabeludo em que o eletrodo é posicionado corresponde a uma área cerebral específica. Essa área no cérebro recebe a corrente elétrica contínua durante os minutos em que o aparelho permanece ligado. O participante sente um leve formigamento na região do couro cabeludo, porém a área cerebral correspondente tem a sua atividade elétrica alterada. Existem dois tipos de intervenção com uso da ETCC, a ETCC anódica e a ETCC catódica. Na ETCC anódica, a estimulação visa aumentar a excitabilidade das regiões cerebrais em que o eletrodo está posicionado, enquanto que a ETCC catódica visa diminuir a excitabilidade das regiões cerebrais em que o eletrodo está posicionado. Acreditamos que ao aumentar ou diminuir o funcionamento de certas áreas cerebrais relacionadas às funções cognitivas e comportamentais que dependem dessas áreas podem ter o seu desempenho melhorado.

4. Esclarecemos que até o momento já foram conduzidas pesquisas com crianças e adolescentes com TEA e uso da ETCC, no entanto ainda são poucos os estudos com essa população, porém em adultos a técnica já vem sendo utilizada há bastante tempo (10 anos) e é considerada de risco baixo. Nos estudos feitos até o momento com crianças e adolescentes foram relatados os seguintes eventos adversos: coceira leve, formigamento, tontura, vermelhidão na região de colocação dos eletrodos. Não foram relatados efeitos colaterais maiores a curto e a longo prazo. Os possíveis riscos da pesquisa

estão relacionados às dificuldades em prever os eventos adversos descritos e no cuidado quando a aplicação da eletroestimulação por períodos de tempo pequenos e já testados em outros laboratórios internacionais e em nosso serviço em outro projeto previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, como seguros, já que a técnica ainda está sendo testada quanto a sua aplicação em crianças e adolescentes. Entretanto, garantimos que os desconfortos serão mediados pelos profissionais que compõem a equipe de pesquisadores, médicos neurologistas, psiquiatra, neuropsicólogo, psicólogo e psicopedagogo.

5. São possíveis benefícios para você a própria avaliação neuropsicológica que fornecerá informações sobre o desempenho cognitivo do seu filho(a), as funções cognitivas preservadas ou comprometidas que impactam sobre o desempenho acadêmico do seu filho(a), e também os possíveis ganhos no funcionamento cognitivo após as sessões de estimulação (ETCC).

6. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os pesquisadores podem ser encontrados no endereço: Núcleo de Atendimento Neuropsicológico Infantil Interdisciplinar, Centro Paulista de Neuropsicologia, Rua Embaú, 54, Vila Clementino, São Paulo, Telefone(s) (11) 5549-6899. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Francisco de Castro, 55 – CEP 04020-050 FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@unifesp.br. Telefone (11) 5571-1062.

7. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu acompanhamento em outros serviços de saúde.

8. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante.

9. Você terá direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa ou de informações sobre o seu filho que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

10. Caso Você aceite participar desta pesquisa não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11. Em caso de dano pessoal, a criança tem direito a tratamento médico imediato e gratuito na instituição.

12. Serão conduzidos 2 blocos (com intervalo de 3 meses entre eles) de dez sessões de estimulação (ETCC) com duração de 20 min cada em sala reservada nas dependências do CPN-Núcleo de Atendimento Neuropsicológico Infantil Interdisciplinar (NANI). Algumas sessões serão realizadas com estimulação placebo (sem corrente ativa) enquanto outras serão com corrente ativa. Esta distribuição será realizada através de um sorteio no qual nem o investigador terá acesso às informações quanto ao tipo de procedimento antes da finalização do projeto. Novas avaliações serão feitas sendo, a primeira em 3 meses e a segunda em 6 meses após o término da intervenção.

13. Os dados e o material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa. Esclarecemos que os resultados dessa pesquisa são para fins científicos e sociais, no sentido de trazer melhoras na qualidade de vida dos participantes e das práticas de cuidado em saúde e serão divulgados em eventos como: congressos, simpósios, seminários e publicação dos resultados em periódicos, revistas científicas, livros, artigos, entre outros.

14. Esse termo será disponibilizado em duas vias originais, uma para ficar com o participante e outra para o pesquisador.

15. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito da pesquisa, através do termo que li ou que foi lido para mim, descrevendo o estudo. Rubriquei todas as páginas. Concordo com os itens acima citados. Concordo com os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos como descritos acima, bem como, os riscos, e as, garantias de confidencialidade. Concordo voluntariamente em participar e/ou acompanhar aquele que sou responsável legalmente e, que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu ou aquele que cuido possa ter adquirido, através da pesquisa.

Autorizo o fornecimento dos dados sobre a avaliação do participante, caso seja solicitado pela escola:

( ) Sim. ( ) Não.

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018

Nome do Responsável pelo participante \_\_\_\_\_ Grau de parentesco \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Me. Patricia Vieira de Oliveira  
Pesquisador Responsável

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:  
PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: DR. MAURO MUSZKAT e DRA. SUELI RIZZUTTI  
ENDEREÇO: Rua Embaú 54 Vila Clementino – São Paulo – Brasil – CEP 04039-060  
FONE (55-11) 55498476 – 55496899 – FAX (55-11) 55765092

## Anexo C – Questionário de efeitos colaterais

## QUESTIONÁRIO EFEITOS ADVERSOS – tDCS

Sessão: \_\_\_\_\_

Você sentiu algum dos sintomas ou efeitos adversos citados abaixo?	Coloque nos espaços abaixo valores de 1 a 4: 1 – ausente 2 – leve 3 – moderado 4 – severo	Se algum destes sintomas estiver presente: isto está relacionado com a aplicação do tDCS? 1 – não 2 – após algum tempo da aplicação 3 – possivelmente sim 4 - provavelmente sim 5 – definitivamente, sim	Observações
Dor de Cabeça			
Dor no Pescoço			
Dor no Couro Cabeludo			
Formigamento			
Coceira			
Sensação de queimação			
Vermelhidão			
Sonolência			
Dificuldade de concentração			
Mudança de humor de forma Aguda			
Outro (especifique):			