



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas e Letras
Departamento de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social
Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento

**EFEITOS DA NEUROESTIMULAÇÃO NA COGNIÇÃO SOCIAL E
CORRELATOS PSICOFISIOLÓGICOS EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO
DO ESPECTRO AUTISTA**

Jéssica Bruna Santana Silva

João Pessoa

2020

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas e Letras
Departamento de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social
Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento

***EFEITOS DA NEUROESTIMULAÇÃO NA COGNIÇÃO SOCIAL E
CORRELATOS PSICOFISIOLÓGICOS EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA***

Jéssica Bruna Santana Silva, *doutoranda*
Prof. Dr. Natanael Antônio dos Santos, *Orientador*

João Pessoa
2020

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas e Letras
Departamento de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social
Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento

***EFEITOS DA NEUROESTIMULAÇÃO NA COGNIÇÃO SOCIAL E
CORRELATOS PSICOFISIOLÓGICOS EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA***

Jéssica Bruna Santana Silva

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Psicologia Social, da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Psicologia Social.

João Pessoa

2020

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586e Silva, Jéssica Bruna Santana.

Efeitos da neuroestimulação na cognição social e correlatos psicofisiológicos em crianças com transtorno do espectro autista / Jéssica Bruna Santana Silva. - João Pessoa, 2020.
149 f. : il.

Orientação: Natanael Antonio dos Santos.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCHLA.

1. Transtorno autístico. 2. Neuromodulação. 3. Cognição social. 4. Funcionamento executivo. 5. Rastreamento ocular. I. Santos, Natanael Antonio dos. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616.896(043)

**EFEITOS DA NEUROESTIMULAÇÃO NA COGNIÇÃO SOCIAL E
CORRELATOS PSICOFISIOLÓGICOS EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA**

Jéssica Bruna Santana Silva

*Assinaturas da banca examinadora atestando que a presente tese foi defendida e
aprovada em 03 de Abril de 2020:*

Banca Avaliadora:



Profº. Dr. Natanael Antônio dos Santos (*Orientador*)



Profº. Dr. Carlos Eduardo Pimentel (*Leitor interno*)



Prof. Dr. Givago da Silva Sousa (*Leitor externo*)



Profº. Dr. Michael Jackson Oliveira de Andrade (*Leitor externo*)



Profª. Dra. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade (*Leitora externa*)

***A todas as crianças que participaram desta pesquisa, mães, pais e cuidadores, com
toda a minha gratidão.***

Agradecimentos

Agradeço a Deus e à Virgem Maria pela proteção e força a mim concedidas durante toda essa caminhada...

À minha querida mãe, Maria dos Santos, pelo amor, por sempre me incentivar nos estudos e por não poupar esforços para a realização deste objetivo. E a meu pai João Belo (in memoriam).

Aos extensionistas/pesquisadores Gabriela Medeiros, Isadora Coutinho, Letícia, Gonçalves, Maria Vitória Lima, Beatriz Pessoa e Luciano Resende, a força motriz desta pesquisa, e que tanto colaboraram para a concretização deste estudo!

Ao meu orientador, Professor Dr. Natanael Antônio dos Santos, pela oportunidade de participar de seu grupo de pesquisa, pelos ensinamentos e por me permitir trilhar o caminho em pesquisa que sempre almejei!

Ao LPNeC, pelo respeito, trocas de experiências e pelos muitos sorrisos. Especialmente, a Michael Jackson Oliveira de Andrade, pelo carinho, colaborações e auxílios de sempre, e à Eveline que, além de companheira de laboratório, é amiga de longa data, e muito contribuiu nesta pesquisa.

Aos grandes amigos que fiz em João pessoa; Eva Cristino, Alex Moura, Isabel Vasconcelos e Markel Trindade por todo o carinho, auxílio, apoio, confidências e muitos sorrisos; À Tátilla Brito, Olindina Fernandes e Flávia Marcelly por terem me oferecido e terem sido Lar, no sentido mais genuíno destas palavras, quando mais precisei... Vocês todos foram presentes conquistados na vida acadêmica!

A Anderson Mesquita por toda sua colaboração para a realização deste trabalho.

A todos os familiares e amigos que de alguma forma contribuíram e torceram para a concretização deste sonho! Em especial, aproveito para agradecer a Adriano

Liberato, que na reta final desta longa jornada tem me ensinado tanto sobre respeito, cuidado e carinho...

Aos leitores desta tese, Profa. Dra. Suellen Mary Marinho Dos Santos Andrade, Prof. Dr. Michael Jackson Oliveira de Andrade, Prof. Dr. Carlos Eduardo Pimentel e Profº Drº Givago da Silva Souza, pelo aceite em participar da banca de defesa e por terem destinado parte do seu tempo à apreciação deste estudo!

Às crianças, mães, pais e cuidadores que participaram da pesquisa, pela ajuda, paciência e confiança dadas a mim e a minha equipe! A cada encontro com vocês, quantos aprendizados sobre força, amor, doação e sobre lutar por direitos e uma sociedade mais justa para seus filhos!

Às instituições de apoio e reabilitação que abriram suas portas para um primeiro contato com este público e nos deram todas as condições para que pudéssemos realizar esta pesquisa. Agradeço pelas experiências e observações da prática em reabilitação de crianças com TEA, fundamentais para a realização deste estudo. Em especial, agradeço às Psicólogas Ângela Germano e Wandersonia Medeiros; à Coordenadora e Fisioterapeuta, Nubia Serrano por sua extrema gentileza, disponibilidade e auxílio, e seu irmão Professor Cícero Roberto, por ter possibilitado nosso encontro durante esta pesquisa!

Enfim, a todos que de algum modo contribuíram para esta conquista e me incentivaram a continuar, os meus sinceros agradecimentos.

*Words are flowing out
Like endless rain into a paper cup
They slither while they pass
They slip away across the universe*

*Pools of sorrow, waves of joy
Are drifting through my opened mind...*

(Across the universe; The Beatles, 1968)

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	12
Resumo	13
Abstract.....	14
APRESENTAÇÃO.....	15
I. INTRODUÇÃO	17
I.1 Transtorno do Espectro Autista (TEA)	17
I.2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua	21
I.3 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua na Reabilitação das Habilidades de Cognição Social no TEA.....	23
II APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	28
II.1 Objetivos	29
II.1.1 Geral.....	29
II.1.2 Específicos	29
II.2 Hipóteses	29
ARTIGO 1	31
ARTIGO 2	48
ARTIGO 3	73
ARTIGO 4.....	108
VI. DISCUSSÃO GERAL.....	133
REFERÊNCIAS	137
IX. APÊNDICES	145
Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	145
Apêndice B. Termo de Assentimento do Menor	146
X. ANEXOS.....	150

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

Figura 1. Fluxograma da pesquisa na literatura.....	36
---	----

Artigo 2

Figura 1. Fluxograma do estudo.....	38
-------------------------------------	----

Artigo 3

Figura 1. Fluxograma do estudo.....	53
-------------------------------------	----

Figura 2. Montagem do eletrodo de ETCC sobre o CPFDL esquerdo (F3).....	80
---	----

Figura 3. Sequência de Rastreamento ocular.....	82
---	----

Figura 4. Efeito principal da variável tempo no teste Teoria da Mente Verbal.....	86
---	----

Figura 5. Efeitos de interação entre os parâmetros de movimento ocular nas faces de alegria.....	89
--	----

Figura 6. Efeitos principais e de interação entre os parâmetros de movimento ocular nas face de medo.....	91
---	----

Figura 7. Efeitos principais e de interação entre os parâmetros de movimento ocular nas faces de raiva.....	92
---	----

Figura 8. Efeitos principais e de interação entre os parâmetros de movimento ocular nas faces neutras.....	93
--	----

Figura 9. Rastro dos movimentos oculares representando fixações e sacadas.....	94
--	----

Artigo 4

<i>Figura 1.</i> Gráfico do efeito principal da variável tempo para a taxa de erros na figura Elefante.....	119
<i>Figura 2.</i> Gráficos do efeitos principais para a taxa de erros na figura Barco.....	120
<i>Figura 3.</i> Gráfico do efeito de interação entre as variáveis tempo e ETCC para o tempo total de execução da tarefa na figura Elefante.....	121
<i>Figura 4.</i> Gráficos do efeitos principais para o tempo total de execução da tarefa na figura Barco.....	122

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1. Características metodológicas e principais resultados dos estudos incluídos na revisão.....	31
---	----

Artigo 3

Tabela 1. Dados sociodemográficos e clínicos dos Grupos Ativo e Placebo no experimento 1.....	70
---	----

Tabela 2. Dados sociodemográficos e clínicos dos Grupos Ativo e Placebo no Experimento 2.....	71
---	----

Artigo 4

Tabela 1. Dados sociodemográficos e clínicos, obtidos pelos grupos dos Grupos Ativo e Placebo.....	103
--	-----

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do desenvolvimento neurológico que é caracterizado por déficits na comunicação e interação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) tem se apresentado como uma técnica promissora de modulação neural de domínios da cognição social. O presente estudo objetivou caracterizar os efeitos terapêuticos da ETCC anódica na cognição social de crianças com TEA leve. Para alcançar esse objetivo, esta tese está organizada em três artigos. O primeiro artigo objetivou sistematizar evidências sobre o uso da ETCC na reabilitação cognitiva social de pacientes com TEA. Realizou-se uma revisão sistemática nas bases eletrônicas *PubMed*, *Web of Science* e *SCOPUS*, resultando em cinco artigos. Os estudos sugerem efeitos benéficos da ETCC na reabilitação social de indivíduos com TEA. O segundo artigo consiste em um protocolo que objetiva avaliar a segurança e os efeitos terapêuticos da ETCC no tratamento de déficits sociais de crianças com TEA. O protocolo descreve um ensaio clínico placebo-controlado, duplo-cego e randomizado. Os pacientes receberão cinco sessões consecutivas de ETCC durante 20 minutos, com corrente anódica de 1,5 mA sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (F3) e o cátodo colocado na região supraorbital direita. Os pacientes passarão por três avaliações funcionais: linha de base (T0); semana seguinte a intervenção com ETCC (T2); e 1 mês após a intervenção (T4). Os participantes serão divididos randomicamente em 02 grupos: Ativo – participantes que receberão corrente ativa; e Placebo – participantes que receberão corrente simulada. Todos os participantes receberão intervenção cognitiva, concomitantemente a neuroestimulação. Serão utilizados instrumentos que avaliam a cognição social (desfecho primário): o subteste teoria da mente - Nepsy II e o teste de reconhecimento de faces emocionais; e os testes que avaliam as funções executivas (medidas de desfecho secundário): Trail Making Test A e B, Span de dígitos, subteste WISC-IV e o Teste dos sete erros. Este protocolo foi utilizado na execução dos estudos subsequentes. No terceiro artigo o objetivo foi investigar a eficácia da ETCC anódica na cognição social de crianças diagnosticadas com TEA. Participaram do estudo um total de 18 crianças do sexo masculino, portadoras de TEA leve e com idade entre 09 e 12 anos ($M = 10,9$; $DP = 1,72$). Os resultados sugerem que participantes que receberam ETCC ativa sobre o CPFDL esquerdo apresentaram escores significativamente menores ($p = 0,05$) no número e na duração de fixações no reconhecimento das emoções alegria, raiva, medo e neutra. No entanto, não houve efeito significativo no número de emoções reconhecidas, bem como no subteste Teoria da mente - Nepsy-II ($p > 0,05$). O quarto artigo objetiva investigar a eficácia da ETCC anódica no funcionamento executivo de crianças com TEA leve. Os resultados sugerem que não houve efeito significativo da ETCC ativa sobre o CPFDL esquerdo nos parâmetros de movimentos oculares durante o Teste dos Sete erros ($p = 0,26$), apresentando efeito significativo apenas no tempo total para identificação dos erros no estímulo elefante ($p = 0,02$). Os resultados do rastreamento ocular sugerem que a ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo parece atuar de maneira seletiva melhorando o processamento psicofisiológico envolvido no reconhecimento de expressões faciais, mas não apresentou efeitos significativos nas funções executivas, centrais para a cognição social. Nesse sentido, os achados devem ser analisados com cautela, sendo necessários estudos adicionais sobre o uso da ETCC como estratégia complementar na reabilitação cognitiva e social do TEA.

Palavras-chave: Transtorno autístico; Neuromodulação; Cognição social; Funcionamento executivo; Rastreamento ocular.

Abstract

Autistic Spectrum Disorder (ASD) is a condition of neurological development that is characterized by deficits in communication and social interaction and restricted and repetitive patterns of behavior. Transcranial Direct Current Stimulation (ETCC) has been shown to be a promising technique for neural modulation of social cognition domains. The present study aimed to characterize the therapeutic effects of anodic ETCC on the social cognition of children with mild ASD. To achieve this goal, this thesis is organized in three articles. The first article aimed to systematize evidence on the use of ETCC in the social cognitive rehabilitation of patients with ASD. A systematic review of the electronic databases PubMed, Web of Science and SCOPUS was carried out, resulting in five articles. Studies suggest beneficial effects of ETCC on the social rehabilitation of individuals with ASD. The second article consists of a protocol that aims to assess the safety and therapeutic effects of ETCC in the treatment of social deficits in children with ASD. The protocol describes a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Patients will receive five consecutive sessions of ETCC for 20 minutes, with anode current of 1.5 mA over the left dorsolateral prefrontal cortex (F3) and the cathode placed in the right supraorbital region. Patients will undergo three functional assessments: baseline (T0); week following the intervention with ETCC (T2); and 1 month after the intervention (T4). Participants will be randomly divided into 02 groups: Active - participants who will receive active current; and Placebo - participants who will receive simulated currents. All participants will receive cognitive intervention, along with neurostimulation. Instruments that assess social cognition (primary outcome) will be used: the subtest theory of mind - Nepsy II and the emotional face recognition test; and executive function tests (secondary outcome measures): Trail Making Test A and B, Digit Span and the Seven Error Test. This protocol was used in the execution of the subsequent studies. In the third article, the objective was to investigate the effectiveness of anodic ETCC on the social cognition of children diagnosed with ASD. A total of 18 male children participated in the study, with mild ASD and aged between 9 and 12 years ($M = 10.9$; $SD = 1.72$). The results suggest that participants who received active ETCC over the left CPFDL had significantly lower scores ($p = 0.05$) in the number and duration of fixations in the recognition of the emotions of happy, anger, fear and neutral. However, there was no significant effect on the number of emotions recognized, as well as on the Theory of Mind subtest - Nepsy-II ($p > 0.05$). The fourth article aims to investigate the effectiveness of anodic ETCC in the executive functioning of children with mild ASD. The results suggest that there was no significant effect of active ETCC on the left CPFDL on the parameters of eye movements during the Seven Errors Test ($p = 0.26$), showing a significant effect only on the total time for identifying the errors in the elephant stimulus ($p = 0.02$). The results of eye tracking suggest that the anodic ETCC over the left CPFDL seems to act selectively improving the psychophysiological processing involved in the recognition of facial expressions, but it did not have significant effects on executive functions, central to social cognition. In this sense, the findings should be analyzed with caution, requiring additional studies on the use of ETCC as a complementary strategy in the cognitive and social rehabilitation of ASD.

Keywords: Autistic disorder, Neuromodulation, Social cognition, Executive functioning; Eye tracking.

APRESENTAÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) ainda representa desafios para a neurociência por muitas razões. Uma delas é como aplicar os avanços da neurociência à compreensão e ao tratamento do TEA, melhorando o diagnóstico, as intervenções e os tratamentos. Até o momento, o diagnóstico é feito em bases clínicas por falta de um biomarcador para o diagnóstico e uma melhor abordagem terapêutica. Diferentes terapias farmacológicas e não farmacológicas têm mostrado resultados positivos, mas estão longe de levar a uma melhora significativa nos sintomas centrais de pacientes com TEA (Gómez et al., 2017). Neste contexto, a presente tese aborda principalmente o uso terapêutico da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua anódica na modulação de componentes da cognição social em crianças com TEA leve.

Esta tese está organizada em seis seções. A Seção I refere-se a Introdução e destaca três arcabouços teóricos principais: (1) apanhado geral do quadro clínico e sintomatológico do TEA, onde se aborda os conceitos teóricos relacionados ao TEA, com informações sobre epidemiologia, etiopatologia, caracterização, déficits mais comuns e terapêuticas aplicadas; (2) o papel da ETCC como ferramenta terapêutica no TEA direcionada a componentes da cognição social, onde são apresentados conceitos sobre a ETCC, incluindo mecanismos de ação, parâmetros técnicos e aplicabilidade clínica; e (3) aspectos teóricos importantes para a compreensão da Cognição Social e o uso da ETCC na reabilitação das habilidades de Cognição Social no TEA. A Seção II apresenta o problema, os objetivos e as hipóteses da pesquisa.

Além disso, esta tese, apresenta três artigos. O primeiro artigo (Seção III) trata-se de uma revisão sistemática que objetiva revisar evidências sobre o uso da ETCC na reabilitação cognitiva social de pacientes com TEA. O segundo artigo (Seção IV) apresenta o protocolo de estudo desenvolvido para avaliar a segurança e os efeitos

terapêuticos da ETCC no tratamento de déficits sociais de crianças com TEA. O protocolo descreve um ensaio clínico placebo-controlado, duplo-cego e randomizado. E o terceiro artigo (Seção V) apresenta os resultados originais obtidos com a execução do estudo, no qual o objetivo foi investigar a eficácia da ETCC anódica na cognição social de crianças diagnosticadas com TEA. O quarto artigo (Seção VI) buscou investigar a eficácia da ETCC anódica no funcionamento executivo de crianças com TEA leve.

Finalmente, A Seção VII apresenta uma discussão geral envolvendo os principais achados apresentados na tese. Desse modo, espera-se que a presente tese contribua com a investigação dos efeitos da neuroestimulação direcionadas aos componentes da cognição social, da sintomatologia e reabilitação do TEA.

I. INTRODUÇÃO

I.1 Transtorno do Espectro Autista (TEA)

O transtorno do espectro autista (TEA) é um grupo de distúrbios do desenvolvimento neurológico, de início precoce e taxa de prevalência de 62/10000 na população em geral (American Psychiatric Association, 2013). Ao longo dos anos o conceito de autismo sofreu inúmeras modificações, numa tentativa de explicar aspectos que ainda estão mal compreendidos ou pouco esclarecidos, a exemplo do processo diagnóstico, que assume uma grande variabilidade de manifestações clínicas, e isso tem dificultado o consenso entre os profissionais, culminando em prejuízos para as ações interventivas (Elsabbagh et al., 2012).

A compreensão atual do TEA e distúrbios relacionados remete a uma perspectiva histórica da Classificação e Diagnósticos do DSM, pois até o DSM-IV estava incluído nos Transtornos Generalizados do Desenvolvimento. Especificamente, estavam inseridos o Transtorno do Autismo, Síndrome de Asperger, Transtorno Desintegrativo da Infância (TDI), Transtorno Global do Desenvolvimento (TGD) e Transtorno Generalizado do Desenvolvimento não-especificado. No entanto, a classificação do DSM-5 propôs agregar as categorias anteriormente descritas pelo DSM-IV em uma única categoria: Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) (American Psychiatric Association, 2013), que vem sendo utilizado como uma forma de contemplar variações sintomatológicas, que se caracterizam em graus diferenciados de gravidade (Fuentes et al., 2014).

O TEA é caracterizado, principalmente, por prejuízos na interação social, anormalidades na fala e no discurso, na cognição social e nos interesses/comportamentos restritivos e repetitivos (Karimi, Kamali, Mousavi, & Karahmadi, 2017; Won, Mah & Kim, 2013). Também é comumente associado a uma série de

problemas de saúde adicionais, tais como anormalidades sensoriais, distúrbios do sono e sintomas gastrointestinais (Geschwind et al., 2009). Embora alguns sintomas se modifiquem com o tempo, anormalidades sociais tendem a persistir, havendo uma certa indiferença, desinteresse, falta de reciprocidade social e empatia (Wicks-Nelson & Israel, 2015).

As causas e a fisiopatologia do autismo ainda não estão totalmente esclarecidas (Fuentes et al., 2014). Estudos de imageamento cerebral, comparando os hemisférios direito e esquerdo de pessoas com TEA e os hemisférios esquerdos de pessoas sem TEA, revelaram que estruturas cerebrais esquerdas de indivíduos autistas são mais volumosas. Tais estruturas estão envolvidas na linguagem e na função social, a saber, córtex frontal direito, giro fusiforme, córtex temporo-occipital e giro temporal inferior) (Herbert et al., 2003). Além disso, o funcionamento deficitário de áreas cerebrais específicas, como a amígdala e giro fusiforme, que participam do processamento facial e outras habilidades de cognição social, apresentaram hipoativação de forma consistente em indivíduos com TEA (Corbett et al., 2009). A hipoativação dessas áreas cerebrais específicas, encontrada especialmente no hemisfério esquerdo, tem sido evidenciada em indivíduos com TEA (Cardinale, Shih, Fishman, Ford, & Muller, 2013).

Destaca-se ainda que a diminuição anormal da plasticidade cortical pode desempenhar um papel importante na patogênese do TEA (Oberman, Eldaief, Fecteau, Ifert-Miller, Tormos, & Pascual-Leone, 2012). Consistente com esta hipótese, muitos dos genes associados ao TEA estão envolvidos em vários aspectos do desenvolvimento sináptico e plasticidade (Morrow et al., 2008). Além disso, a maturação sináptica anormal, a conectividade cerebral e a disfunção do neurônio espelho também foram propostos como fatores neurofisiológicos que podem estar subjacentes à sintomas associados ao TEA (Amatachaya et al., 2014).

Teorias cognitivas também têm lançado propostas importantes para a compreensão da cognição de pessoas acometidas pelo autismo, cada uma delas tenta esclarecer aspectos diferentes do funcionamento cognitivo e comportamental presentes nesse transtorno. De acordo com Baron-Cohen (2008), as teorias psicológicas deveriam se integrar às teorias neurobiológicas na explicação dos traços autísticos. Desde a década de 1970, o olhar sobre as etapas de desenvolvimento cognitivo vem tentando justificar os déficits no processamento das informações ou para adaptabilidade ao mundo, com estudos sobre: a capacidade de representar e metarrepresentar, explicados pela Teoria da Mente (ToM); ou ainda, a capacidade de estabelecer uma coesão das informações coletadas, explicadas pela Teoria da Coerência Central. Tem-se ainda a teoria das Funções Executivas que trata da capacidade de organizar o pensamento de forma a garantir o sucesso em atividades cognitivas complexas (Bosa, 2001).

Especificamente, a ToM é um termo utilizado para descrever a capacidade que habilita as crianças, desde os primeiros anos de vida, a compreender, tanto em si quanto nos outros, estados mentais como crenças e desejos, valendo-se dessa informação para prever ou explicar os comportamentos (Domingues & Maluf, 2013). Inicialmente, ela representa o mundo de forma direta, ou primária, a partir da brincadeira do faz-de-conta, e gradativamente ativa a imaginação, compreendendo a intencionalidade ou os estados mentais das pessoas. De acordo com Baron-Cohen (2008), a ToM poderia contribuir para explicações sobre as dificuldades sociais e de comunicação no espectro autista.

No que diz respeito à teoria das Funções Executivas, de acordo com Fuentes e colaboradores (2014), as funções executivas são requeridas quando é preciso mudar planos, tomar decisões, fazer várias tarefas ao mesmo tempo ou inibir respostas impulsivas inapropriadas. O TEA mostra-se marcado por déficits nas funções executivas, e os componentes mais deficitários são: o planejamento das ações (ou a

habilidade de gerar novas idéias) e a atenção alternada (ou a capacidade de alternar tarefas, ser flexível, mudar regras), o que explicaria o comportamento repetitivo, perseverativo ou estereotipado do autista, visto sua dificuldade em planejar novas ações ou mudar o foco de atenção (Baron-Cohen, 2008).

Alguns autores tentam explicar os déficits presentes no TEA a partir da Teoria da Coerência Central, com base na teoria da Gestalt, que se refere à capacidade de integração de informações diversas para se construir um todo, com significado mais amplo (Fuentes et al., 2014). Esta teoria propõe experimentos focados em tarefas não-verbais de reconhecimento visual para explicar a dificuldade de reconhecimento de expressões faciais por parte dos autistas, que dificultaria a compreensão da comunicação não-verbal (Baron-Cohen, 2008). O conhecimento dessas teorias pode ser importante para compreender o funcionamento do indivíduo autista, e consequentemente, auxiliar no diagnóstico precoce, na reabilitação do TEA, e dar subsídios neurobiológicos e comportamentais para a planeamento de intervenções mais efetivas.

No âmbito da reabilitação no TEA, até o momento, não há tratamento específico, estando as terapias de abordagem comportamental entre as estratégias terapêuticas mais utilizadas, porém com resultados ainda insatisfatórios (Amatachaya et al., 2014). Em casos graves, terapias farmacológicas, com antidepressivos e antipsicóticos são recomendadas, mas podem causar efeitos adversos, como náuseas, sonolência, boca seca, agitação, ativação comportamental e problemas de sono, o que demonstra a necessidade de opções de tratamento mais eficazes (Oswald & Sonenklar, 2007; Amatachaya et al., 2014). Nessa perspectiva, técnicas não-invasivas de estimulação cerebral não invasiva têm sido utilizadas como modalidade de tratamento direcionadas à habilidades cognitivas e sociais (D'Urso et al., 2015).

A maioria das terapias de estimulação transcraniana não invasivas no TEA têm empregado a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) do córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) (D'Urso et al., 2015). Na EMT, os pulsos de corrente são induzidos no cérebro por uma bobina colocada sobre o couro cabeludo. Os resultados positivos do TMS incluem níveis reduzidos de irritabilidade (Wang et al. 2016), hiperatividade e comportamentos repetitivos (Sokhadze et al., 2016; Wang et al., 2016), e melhoria da capacidade de discriminação visual (Baruth et al., 2010).

Uma outra técnicas não invasiva de estimulação cerebral, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), também tem demonstrado ser eficaz e segura no tratamento de distúrbios psiquiátricos e neurológicos (Lefaucheur et al., 2014; Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014). O tópico a seguir trata especificamente da aplicação dessa técnica de neuromodulação, a qual será investigada na presente tese.

I. 2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

A ETCC é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva e indolor capaz de modular a excitabilidade cortical (Boggio et al., 2015). Na década de 60 com o advento da farmacologia, e carência de recursos tecnológicos, o uso e estudo da estimulação manteve-se obscurecido, até que em 1990, diante dos efeitos colaterais apresentados pelos psicofármacos, pesquisas sobre o uso da técnica voltaram a ser exploradas (Lefaucheur et al., 2017). Assim, a neuroestimulação através de correntes de baixa intensidade (em geral até 2 mA) vêm sendo utilizada como tratamento alternativo, ou conjunto, ao tratamento farmacológico, junto a pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos (Brunoni et al., 2014).

A ETCC consiste em sinais elétricos emitidos através de dois eletrodos em diferentes áreas do escalpo, segundo o objetivo do estudo (Batsikadze, Moliadze,

Paulus, Kuo, & Nitsche, 2013). Especificamente, essa técnica pode promover alterações no potencial de repouso da membrana neuronal, induzindo mudanças duradouras na excitabilidade cortical, de acordo com a polaridade da corrente (Muszkat, Polanczyk, Dias, & Brunoni, 2016). Desse modo, a corrente anódica reduz o limiar de disparo dos neurônios que se situam no córtex (isto é, aumentam o disparo espontâneo desses neurônios), ao passo que a corrente catódica aumenta o limiar de disparo dos neurônios (isto é, inibe a atividade desses neurônios) (Nitsche et al., 2008). Assim, os efeitos duradouros da ETCC na excitabilidade cortical têm mecanismos de ação que podem se basear nas alterações das proteínas transmembrânicas na e mudanças na concentração de hidrogênio ocasionada pela eletrólise induzida pela exposição constante ao campo elétrico, tornando os neurônios mais reativos, isto é, a ETCC não realiza o potencial de ação, mas facilita que ocorra (Santos, Andrade, & Bueno, 2015).

Considerando-se os mecanismos de neuroplasticidade como fundamentais no processamento cognitivo, a ETCC se torna uma ferramenta promissora na reabilitação neuropsicológica no tratamento de sintomas autísticos (Demirtas-Tatlidede, Vahabzadeh-Hagh, & Pascual-Leone, 2013). Uma das hipóteses mais aceitas está relacionada ao papel essencial do lobo frontal no funcionamento cognitivo, social e emocional. No que concerne ao tratamento do TEA por meio da ETCC, pesquisas anteriores usando espectroscopia de ressonância protomagnética (H-MRS) mostraram níveis mais baixos de N-acetil aspartato (NAA, um marcador da função mitocondrial e densidade neuronal) no CPFDL esquerdo (F3) de pacientes autistas, em relação aos indivíduos saudáveis (Amatachaya et al., 2015). Os achados sugerem que a disfunção no CPFDL esquerdo pode ser um componente da patogênese do autismo. Tais aspectos poderiam explicar por que a neuroestimulação anódica em F3 pode melhorar a eficácia do tratamento do autismo por meio dos efeitos benéficos nos processos cognitivos

associados à atividade de CPFDL, tais como a atenção e a memória, funções executivas e cognição social (Amatachaya et al., 2014).

Com respeito aos paradigmas de imagem estrutural e funcional, achados indicaram a existência de assimetria cerebral, envolvendo redução de atividade no hemisfério esquerdo – onde existem estruturas relacionadas à linguagem, memória e funcionamento social. Inclusive, essa redução de atividade tem origem em uma maturação sináptica diferenciada, causada por anormalidades microestruturais, principalmente na região esquerda do CPFDL (Peterson, Mahajan, Crocetti, Mejia, & Mostofsky, 2015), podendo explicar prejuízos na interação social, comunicação, agressividade e linguagem, sintomas presentes no TEA. Tendo em vista que evidências sugerem que a ETCC tem apresentado efeitos positivos na reabilitação no TEA (Schneider & Hopp, 2011), o próximo tópico versa sobre os efeitos terapêuticos da ETCC em aspectos da cognição social em pessoas diagnosticadas com TEA.

I. 3 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua na Reabilitação das Habilidades de Cognição Social no TEA

O desejo de estar socialmente conectado é essencial aos seres humanos, o que impacta diretamente nas necessidades básicas e de sobrevivência. Déficits nas habilidades do funcionamento social humano estão relacionadas a cognição social e se caracterizam por dificuldades em estabelecer e manter interações sociais (Didehbani, Allen, Kandalaft, Krawczyk, & Chapman, 2016). De acordo com Adolphs (2001), a cognição social se refere às capacidades de identificar, manipular e adequar o comportamento a partir das informações sociais percebidas e processadas em um contexto específico. Cognição social ainda pode ser entendida como um processo neurobiológico que facilita a interpretação dos signos sociais, tais como expressões

faciais, olhar nos olhos e postura corporal, levando os indivíduos a se comportar de forma adaptativa (Kucharska-Pietura & Mortimer, 2013).

De acordo com Martins-Junior, Sanvicente-Vieira, Grassi-Oliveira e Brietzke (2011), uma maneira de abordar os processos cognitivos relacionados à cognição social é dividir esses domínios em componentes como, a compreensão de estados mentais de outras pessoas (por exemplo, ToM, empatia), autocompreensão (por exemplo, reconhecimento visual), autocontrole (por exemplo, controle de impulso, reavaliação) e a interface entre o eu e os outros.

Diferentes tarefas experimentais têm sido utilizadas na investigação de diferentes processos cognitivos que estão envolvidos na Cognição social, tais como julgamentos de expressões faciais, histórias ou de formas em movimento. Esses experimentos têm demonstrado a ativação de um conjunto de regiões que incluem o córtex pré-frontal medial anterior, o córtex cingulado posterior, o sulco temporal superior e a junção temporoparietal adjacente (Zaki, Hennigan, Weber, & Ochsner, 2010). A atividade nessas estruturas neurais de domínio específico, dedicada ao processamento de pistas cognitivas e afetivas relevantes, é modulada por áreas de controle de domínio geral, como o córtex pré-frontal lateral e o córtex cingulado anterior (Conson et al., 2015).

No âmbito da Neuropsicologia, a cognição social inclui funções relacionadas à percepção social, como teoria da mente, reconhecimento de emoções e coerência central (Fuentes et al., 2014). Um dos principais modelos explicativos da cognição social é o Modelo Conceitual de cognição social, proposto por Couture e colaboradores (2006), segundo o qual é dividido em quatro habilidades: percepção emocional, percepção social, teoria da mente e estilo de atribuição, sendo investigado por meio de

instrumentos padronizados, como testes de reconhecimento de faces e provas de teoria da mente (Monteiro & Louzã Neto, 2010).

De acordo com Couture e colaboradores (2006), a Percepção Emocional é a capacidade de deduzir informação emocional a partir das expressões emocionais, das inflexões vocais e/ou da prosódia; já a Percepção Social trata-se da capacidade de extrair certos detalhes do comportamento manifesto de um contexto social específico. As capacidades de compreensão das regras e das convenções sociais podem ser incluídas neste aspecto. A Teoria da Mente diz respeito à capacidade de compreender que outras pessoas possuem estados mentais diferentes do que do próprio sujeito, assim como de fazer deduções/interpretações sobre os conteúdos identificados destes estados mentais; e o Estilo de Atribuição consiste na tendência peculiar de explicar as causas dos acontecimentos remetendo à própria vida; capacidade de significar os fenômenos vivenciados. Evidencia-se que os componentes desse processo apresentam-se variados, uma vez que a vida social comporta diferentes tipos de situações de interação, assim, uma série de mecanismos distintos são constituintes da cognição social humana (Vasconcelos, Jaeger, & parente, 2009). Ressalta-se que esta é o corpo teórico que dá suporte a compreensão e a forma de avaliação dos componentes da cognição social investigados nesta tese.

Além disso, processos cognitivos como as funções executivas são essenciais para a cognição social pois permitem ao indivíduo engajar-se em atividades socialmente relevantes, tomar decisões e comportamentos para atingir metas (Couture, Penn, & Roberts, 2006; Monteiro & Louzã Neto, 2010). Assim, as funções executivas têm despertado interesse devido ao seu papel para comprometimentos nas áreas da teoria da mente, padrões de interesse restritos e comportamentos repetitivos, e impactos mais amplos na qualidade de vida. As funções executivas abrangem uma ampla gama de

domínios neuropsicológicos que incluem comportamento direcionado a objetivos, raciocínio abstrato, tomada de decisão e regulação social (Demetrious et al., 2018).

Tanto os prejuízos na cognição social como aqueles que afetam o funcionamento executivo têm sido considerados elementos centrais na compreensão dificuldades de pessoas com TEA, sendo relacionados a fraca coordenação regional e integração de processos executivos pré-frontais que se integram emoções a circuitos sociais (Demetriou et al., 2018). A maior parte das investigações e intervenções em cognição social são direcionadas a indivíduos com TEA, mostrando-se ainda mais eficazes no TEA do que em outros distúrbios (Boggio et al., 2015). Estudos em crianças e adultos com autismo apontam dificuldades em interações sociais, comunicação social, reconhecimento e regulação de expressões emocionais e falhas na inibição de pensamentos desadaptativos (Didehbani et al., 2016), processamento do olhar (Baron-Cohen et al., 1999), e varredura visual de faces (Pelphrey, Sasson, Reznick, Paul, Goldman, & Piven, 2002).

Muitos dos prejuízos sociais iniciais no autismo, como contato visual, atenção conjunta, respostas a exibições emocionais e reconhecimento facial, envolvem a capacidade de atender e processar informações de faces (Dawson, Webb, & McPartland, 2005). Dessa forma, acredita-se que os prejuízos no processamento facial podem desempenhar um papel fundamental na disfunção dos sistemas cerebrais subjacentes às deficiências da cognição social no autismo. Os sistemas neurais que medeiam o processamento de face entram em operação muito cedo. Assim, o comprometimento do processamento da face talvez seja um dos primeiros indicadores de desenvolvimento anormal do cérebro no autismo (Chan, Wong, Chan, Lee, & Gasiao, 2016).

Nos últimos anos, o avanço tecnológico observado tem possibilitado condições mais propícias para estudos sobre o uso da estimulação cerebral em programas de

reabilitação cognitiva (Martin, Liu, Alonzo, Green, & Loo, 2014). Nessa perspectiva, têm se destacado investigações que utilizam técnicas neuromodulatórias não invasivas como ferramentas promissoras para a promoção da neuroplasticidade social, isto é, a modulação dos substratos funcionais e estruturais do sistema nervoso associados à cognição social visando interações sociais mais adaptativas (Santos, Andrade, & Bueno, 2015; Boggio et al., 2015).

Ressalta-se que os mecanismos de ação da ETCC estão relacionados a níveis anormalmente baixos de glutamina e glutamato encontrados em crianças autistas (Boggio et al., 2015). Dado o fato de que a ETCC é conhecida por influenciar concentrações de glutamato e GABA dependendo da polaridade da estimulação, é razoável esperar que esta ferramenta possa ser útil na reabilitação do TEA. No entanto, considerando que a expressão do TEA é muito heterogênea, com sintomas diferentes e em diferentes gravidades, os resultados de possíveis intervenções tendem a ser muito variáveis (Magiati et al., 2014).

Neste contexto, novas intervenções devem ser desenvolvidas, incluindo combinações de estratégias terapêuticas complementares. Pesquisas focadas na compreensão dos mecanismos de ação, bem como em maneiras de direcionar os efeitos da neuromodulação no tratamento de déficits de cognição social, abrirão novos caminhos no âmbito da Plasticidade Social. Como mostrado, existem poucos estudos avaliando tais efeitos da ETCC, já que a maioria dos programas de reabilitação com técnicas não invasivas de estimulação cerebral em populações clínicas se concentrarem no tratamento de outros aspectos da cognição, tais como controle inibitório, atenção ou memória (Palm et al., 2016).

II APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

O TEA é um distúrbio do desenvolvimento neuronal que apresenta alto risco de recorrência familiar, na ordem de 2 a 15%, com causas múltiplas e graus bastante heterogêneos. Além disso, mesmo as formas mais brandas do transtorno estão associadas a prejuízo social, o que, somado a sua prevalência relativamente alta (1% da população geral) justifica a recente preocupação quanto à elaboração de políticas públicas de saúde e pesquisas voltadas para o diagnóstico, tratamento e reabilitação (Fuentes et al., 2014).

Além das terapias como intervenções comportamentais e farmacológicas, o advento de novos procedimentos que utilizam técnicas de estimulação cerebral não invasivas, como a ETCC, podem trazer novos resultados na melhora comportamental e cognitiva do TEA, assim como tem sido sinalizado no tratamento de outros transtornos como esquizofrenia, doença de Alzheimer, depressão, entre outros (Nitsche et al., 2008).

Pesquisas recentes têm investigado a eficácia terapêutica da ETCC no desenvolvimento socioemocional, procurando desenvolver habilidades que promovam a adaptação social, desenvolvimento da linguagem verbal e não-verbal (Fuentes et al., 2014) e qualidade na vida diária de indivíduos com autismo (Conson et al., 2015). Neste contexto, ressalta-se a importância de investigar a eficácia de novas intervenções, incluindo combinações de estratégias complementares. Até o momento, poucos estudos envolvendo técnicas de neuromodulação por ETCC em pacientes com autismo foram conduzidos, sendo a maior parte dos estudos direcionados aos efeitos terapêuticos da Estimulação Magnética Transcraniana (Zhao et al., 2017). Desse modo, a execução do presente estudo justifica-se na medida em que permitirá investigar os efeitos da

neuroestimulação no tratamento de crianças com TEA leve, especificamente, avaliando componentes da cognição social.

II.1 Objetivos

II.1.1 Geral

Caracterizar os efeitos terapêuticos da Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua (ETCC) anódica na cognição social de crianças com TEA leve.

II.1.2 Específicos

- Revisar evidências sobre o uso da ETCC na reabilitação cognitiva social de pacientes com TEA.
- Apresentar o protocolo de estudo desenvolvido para avaliar os efeitos terapêuticos e a segurança da ETCC no tratamento de déficits sociais de crianças com TEA.
- Analisar e comparar os efeitos da ETCC ativa e simulada em componentes da cognição social de crianças com TEA;
- Analisar e comparar os efeitos da ETCC ativa e simulada nas funções executivas de crianças com TEA;

II.2 Hipóteses

A partir dos objetivos propostos e tendo como referência os aspectos teóricos abordados, são apresentadas as seguintes hipóteses:

1. A ETCC pode modular a atividade neuronal em pacientes com TEA (Amatachaya et al., 2014; Amatachaya et al., 2015). Nesse sentido, espera-se que:

- 1.1 Os participantes tratados com corrente ativa apresentarão melhor desempenho nos testes de cognição social do que aqueles submetidos às sessões com corrente simulada;
 - 1.2 Os participantes tratados com corrente ativa apresentarão menor número e duração das fixações no rastreamento ocular, sugerindo maior eficiência cognitiva durante a execução do teste de reconhecimento de expressões emocionais, do que aqueles submetidos às sessões com corrente simulada.
2. Processos cognitivos como as funções executivas são essenciais para a cognição social pois permitem ao indivíduo engajar-se em atividades socialmente relevantes, tomar decisões e comportamentos para atingir metas (Couture, Penn, & Roberts, 2006; Monteiro & Louzã Neto, 2010). Tanto os prejuízos na cognição social como aqueles que afetam o funcionamento executivo têm sido considerados elementos centrais na compreensão e funcionalidade das pessoas com TEA (Fuentes et al., 2014). Assim, espera-se que:
- 2.1. Os participantes que forem tratados com corrente ativa apresentarão melhor desempenho nos testes de funções executivas do que aqueles submetidos às sessões com corrente simulada.
 - 2.2. Os participantes tratados com corrente ativa apresentarão menor número e duração das fixações, sugerindo maior eficiência cognitiva durante o rastreamento ocular no teste de funções executivas, do que aqueles submetidos às sessões com corrente simulada.
3. O tratamento com ETCC é seguro, eficaz, de fácil manipulação e resulta em poucos efeitos colaterais (Nitsche et al., 2008). Assim, buscamos constatar que:
- 3.1 A aplicação da ETCC ativa resultará em mínimos efeitos adversos e nenhum efeito cognitivo deletério, tanto em momento imediato após a terapia, como no seguimento realizado no final do protocolo.

ARTIGO 1

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA DE HABILIDADES DA COGNIÇÃO SOCIAL EM AUTISTAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Resumo

INTRODUÇÃO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é marcado por déficits sociais. Dentre os tratamentos disponíveis, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem se mostrado uma ferramenta promissora na modulação de substratos do sistema nervoso associados a cognição social. **OBJETIVO:** Revisar evidências sobre o uso da ETCC na reabilitação cognitiva social de pacientes com TEA. **MÉTODO:** Realizou-se uma revisão sistemática a partir de buscas nas bases eletrônicas PubMed, Web of Science e SCOPUS, e nas referências dos artigos obtidos, utilizando os descritores: “autism” OR “autism spectrum disorder” OR “autistic disorder” AND “social cognition” OR “social cognitive skills” AND “transcranial direct current stimulation” OR “non-invasive brain stimulation” OR “neuromodulation” OR “repetitive transcranial electrical stimulation” de forma combinada. Não foi delimitado período de tempo das publicações. **RESULTADOS:** Após o cruzamento dos descritores, foram encontrados 24 estudos. A partir dos critérios de elegibilidade, resultaram 5 artigos. Em geral, a área estimulada (ETCC anódica) foi o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, com corrente de intensidade de 1,5 mA. Todavia, observa-se grande variedade de parâmetros de estimulação e instrumentos de avaliação dos componentes cognitivos sociais. A maioria dos estudos sugere efeitos benéficos da ETCC na melhora de habilidades sociais de indivíduos com TEA. **CONCLUSÃO:** A ETCC tem apresentado eficácia como estratégia complementar na reabilitação cognitiva social, visando a redução de comportamentos sociais desadaptativos, porém tais achados devem ser analisados com cautela, considerando-se a quantidade limitada de estudos sobre o uso da ETCC no tratamento de déficits sociais de pessoas com TEA.

Palavras-chave: Estimulação Transcraniana por corrente Contínua; Transtorno autístico; Neuromodulação; Cognição social; Reabilitação.

Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) consiste em um grupo de distúrbios do desenvolvimento neurológico de início precoce, caracterizado por déficits clinicamente reconhecidos na comunicação social e comportamentos e interesses repetitivos e restritos (American Psychiatric Association, 2013). Estudos eletrofisiológicos apontam circuitos neurais disfuncionais como uma característica fundamental neste distúrbio (Duffy & Als, 2012). Rupturas no processo de poda, sinaptogênese e mielinização podem estar relacionadas a um conjunto de redes neurais atípicas que se manifestam como um fenótipo comportamental reconhecível e estereotipado, característico do TEA (Geschwind, 2011; Schwartz, Kessler, Gaughan, Ashura, & Buckley, 2016). Déficits de cognição social são essenciais na compreensão do TEA (Boggio, Asthana, Costa, Valasek, & Osório, 2015; Wilson, Trumbo, Wilson, & Tesche, 2018).

A cognição social refere-se a diferentes processos mentais que permitem aos indivíduos da mesma espécie interagir umas com as outras; essa interação depende essencialmente da percepção de "sinais sociais", como expressões faciais, olhar nos olhos e postura corporal (Conson, Errico, Mazarella, Giordano, Grossi, & Trojano, 2015). Os déficits nessas áreas afetam quase todos os aspectos da vida de um indivíduo com TEA e representam barreiras ao longo da vida para o desenvolvimento e manutenção de relacionamentos significativos (Reichow & Volkmar, 2010; Sasson, 2011), obtenção de emprego gratificante e vida independente (Hedley, Uljarević, & Hedley, 2017). Especificamente, inclui dificuldades em interações que exigem processamento de informações emocionais (Lartseva, Dijkstra, Kan, & Buitelaar, 2014), identificação e descrição verbal de emoções. Além disso, observa-se comprometimentos na capacidade de empatia (Moseley, Alderson-Day, Ellison, Jardri, & Fernyhough, 2015; Wellman & Liu, 2004), que inclui o conceito de teoria da mente (ToM), isto é, a

capacidade de assumir a perspectiva de outro e inferir seu estado mental (Wilson et al., 2018).

Atualmente, não existe um tratamento específico para TEA (Myers & Johnson, 2007). As terapias farmacológicas envolvem antidepressivos e antipsicóticos, no entanto possuem vários efeitos adversos, como problemas de sono, náusea e agitação (Oswald & Sonenklar, 2007). Intervenções de tratamento direcionadas aos déficits cognitivos e sociais no TEA centram-se em abordagens como terapias comportamentais, como a Análise de Comportamento Aplicada (*Applied Behavior Analysis*; ABA) (Mohammadzaheri, Koegel, Rezaei, & Bakhshi, 2015), modelagem por pares e/ou vídeo (Watkins, O'Reilly, Kuhn, Gevarter, Lancioni, Sigafoos, & Lang, 2015), e treinamentos de habilidades sociais facilitadas por professores (Laugeson et al. 2014).

A estimulação transcraniana não invasiva tem se apresentado como uma modalidade de tratamento promissora para aprimorar com segurança tratamentos direcionados à cognição social (Boggio et al., 2015; Wilson et al., 2018). Dentre as várias técnicas de neuroestimulação não invasiva, este estudo focará no uso da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), uma ferramenta capaz de induzir neuroplasticidade e modular o funcionamento cortical, aplicando uma corrente de baixa intensidade (até 2 mA) diretamente sobre o couro cabeludo (Stagg & Nitsche, 2011). Especificamente, a corrente elétrica aplicada pela ETCC pode modular o nível do potencial de membrana, bem como as taxas de disparo dos neurônios corticais (Nitsche & Paulus, 2000; Zhao et al., 2017). Esta técnica pode modular polaridades bidirecionais nas áreas corticais subjacentes, operando tanto como excitador quanto como inibidor da atividade cerebral em regiões de interesse (Muszkat, Polanczyk, Dias, & Brunoni, 2016). A estimulação anódica pode aumentar a excitabilidade cortical, enquanto a estimulação catódica a diminui a excitabilidade (Nitsche & Paulus, 2000).

Os efeitos substanciais da neuromodulação no TEA podem estar relacionados às alterações na dinâmica neural inibitória/excitatória presentes nos cérebros de indivíduos autistas (Boggio et al., 2015), e que são caracterizadas por disfunções nos sistemas de neurotransmissores glutamato e GABA (Won et al., 2013). De acordo com Fatemi e colaboradores (2010), a síntese reduzida de GABA e receptores GABA disfuncionais foram encontrados em cérebros de indivíduos com TEA. Além disso, níveis anormalmente baixos de glutamina e glutamato também foram encontrados em crianças autistas. Considerando que a ETCC é conhecida por influenciar as concentrações de glutamato e GABA dependendo da polaridade da estimulação (Filmer, Dux, & Mattingley, 2014), é razoável esperar que essa ferramenta possa ser útil na reabilitação de indivíduos autistas (Conson et al., 2015; Wilson et al., 2018).

Nesse contexto, a presente revisão tem como objetivo sistematizar evidências sobre os efeitos terapêuticos da ETCC na reabilitação da cognição social em pacientes diagnosticados com TEA e contribuir para a prática clínica no que diz respeito a eficácia e segurança desta técnica.

Método

Revisão da Literatura

As diretrizes PRISMA (Liberati et al., 2009; Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009) foram utilizadas para guiar esta revisão sistemática (número de registro PROSPERO: CRD42019139445). Uma busca eletrônica abrangente foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science e SCOPUS no período entre os meses de agosto e outubro de 2019. Não foi delimitado período de tempo das publicações. Os descritores específicos utilizados foram “*autism*” OR “*autism spectrum disorder*” OR “*autistic disorder*” AND “*social cognition*” OR “*social cognitive skills*” AND

“*transcranial direct current stimulation*” OR “*non-invasive brain stimulation*” OR “*neuromodulation*” OR “*repetitive transcranial electrical stimulation*” OR “*transcranial alternating current stimulation*” OR “*tDCS*”. As palavras-chave foram extraídas do Medical Subject Headings (MeSH) e são frequentemente empregadas em artigos clássicos que avaliam a relação entre as variáveis consideradas nesta revisão.

Seleção de Estudos

Com o objetivo de definir a adequação da literatura encontrada para este estudo, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão dos artigos: (a) possuir amostra clínica devidamente diagnosticada com TEA de acordo com manuais diagnósticos reconhecidos; (b) ter investigado os efeitos ou ação da ETCC em indivíduos com TEA; (c) ter avaliado componentes/habilidades da cognição social; (d) ter utilizado instrumentos ou tarefas comportamentais, psicofísicas, neurofisiológicas e/ou neuropsicológicas; (e) artigo empírico escrito em língua inglesa como modalidade de produção científica; e (f) estar disponível em texto completo. E os critérios de exclusão adotados foram: (a) amostra com animais; (b) dados de populações com diagnóstico clínico psiquiátrico não referentes ao TEA; (c) uso de outra técnica de neuroestimulação, que não seja a ETCC; (d) cartas, editoriais, e artigos de revisão e meta-análises; e (e) não disponibilidade no formato *full text*.

Durante o processo de triagem, três revisores com experiência no tema (GMS; LMG; BAP) avaliaram os títulos e resumos de estudo e removeram os estudos que não se adaptavam aos critérios de elegibilidade destacados abaixo. Para cada estudo potencial, outros três revisores (ICS; LBR; MVCL) examinaram o artigo completo e avaliaram se os estudos encaixavam dentro dos critérios de inclusão. Caso houvesse discordância, outro avaliador foi contatado (JBSS).

Resultados

Após o cruzamento dos descritores e triagem por título e resumo, foram encontrados 24 estudos potencialmente elegíveis. A partir da análise dos critérios de elegibilidade, resultaram 5 artigos. A Figura 1 apresenta o fluxograma da estratégia de busca realizada.

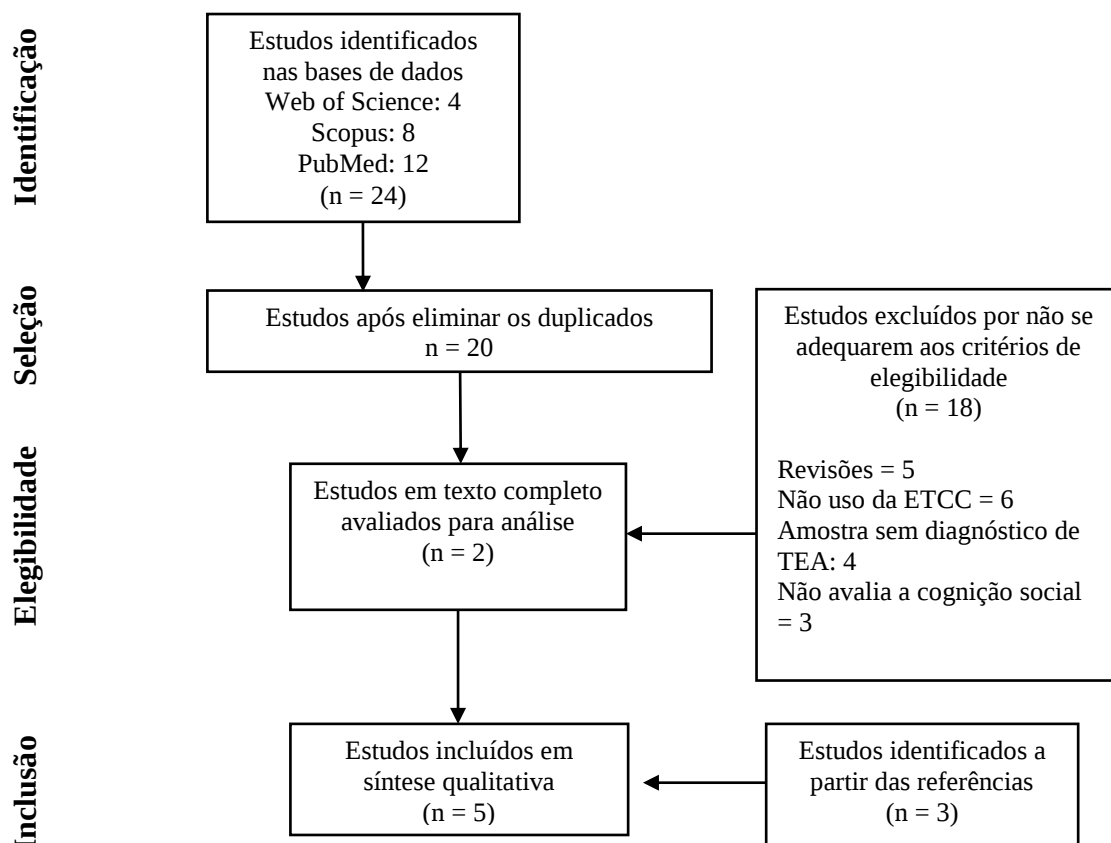


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos da revisão sistemática

A Tabela 1 fornece as características principais dos estudos. Tais resultados são restritos aos efeitos da ETCC no desempenho de tarefas que avaliam habilidades sociais, ainda que se tenha investigado outras funções cognitivas/comportamentais ou que outros métodos tenham sido usados para quantificar os efeitos do ETCC, como por

exemplo, o EEG. Ressalta-se que resultados não significativos em tarefas complementares incluídas não foram relatados.

Na Tabela 1, observa-se que a maior parte dos artigos trata-se de ensaios clínicos, caracterizando-se como ensaios clínicos randomizados placebo-controlados (Amatachaya et al., 2014; Amatachaya et al., 2015; D'Urso et al., 2015; Wilson et al., 2018). Quanto à montagem, na maioria dos estudos a área estimulada (ETCC anódica) foi o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (Amatachaya et al., 2014; Amatachaya et al., 2015; D'Urso et al., 2015). Em geral, os artigos aplicaram uma corrente de intensidade variando entre 1,0 e 2,0 mA, duração de 20 a 30 minutos, e com tamanho da amostra variando de 1 (Estudo de Caso) a 20 pessoas por estudo, sendo composta por crianças ou adultos. A maioria dos estudos utilizou escalas de observação comportamental da sintomatologia autística na avaliação dos efeitos terapêuticos da ETCC, em especial, a *Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC) (Amatachaya et al., 2014; Amatachaya et al., 2015; D'Urso et al., 2015; Wilson et al., 2017), não sendo utilizados testes cognitivos/comportamentais na avaliação de habilidades relacionadas à cognição social em nenhum dos estudos.

A maioria dos estudos sugerem potenciais efeitos da ETCC na promoção da plasticidade social em indivíduos com autismo. Tais efeitos podem estar relacionados à capacidade da ETCC influenciar as concentrações de glutamato e GABA dependendo da polaridade da estimulação (Filmer et al., 2014), considerando-se a síntese reduzida de glutamato e GABA no cérebro de crianças autistas (Boggio et al., 2015).

Tabela 1. Características metodológicas e principais resultados dos estudos incluídos na revisão

Referências	Amostra	Idade	Sexo	Tipo de TEA	Tipo de Medida	Desenho	Região Estimulada	Duração/ Intensidade	Instrumentos	Eletrodo	Resultados
Amatachaya et al. (2014)	20	5-8 anos	M	L/M*	C/E	Randomizado duplo-cego cruzado.	ETCC A-CPFDLE (F3); e ETCC C** no ombro direito	1mA/ 20min por 5 dias consecutivos	CARS; ATEC; CGAS.	35cm ²	p _≤ 0.05 na pré e pós sessão, baixa pontuação no CARS e do ATEC
Amatachaya et al. (2015)	20	5-8 anos	M	L/M*	C/E	Randomizado duplo-cego placebo-controlado	ETCC A-CPFDLE (F3); e ETCC C** no ombro direito	1mA/ 1 sessão de 20min	ATEC	35cm ²	p _≤ 0.05 na pré e pós sessão no ATEC (social/saúde/comportamento), após a ETCC ativa
D'Urso et al. (2015)	12	18-26 anos	M/F	L/M*/G	C/E	Randomizado duplo-cego placebo-controlado	ETCC C** - CPFDLE (F3); e ETCC A no ombro direito	1,5mA/ 20min por 10 dias consecutivos	ABC	25cm ² ; 40cm ²	p _≤ 0.05 nas subescalas retraimento social (45% de redução) e hiperatividade (58% de redução)
Wilson, Quinn, Wilson, Garcia, & Tesche (2018)	01	18 anos	M	-	C/E	Estudo de caso	ETCC A R TPJ (CP6); ETCC C** sobre o DI	1,5mA/ 30min por 8 dias seguidos	ATEC	25cm ²	Aumento (ATEC) no FS do pré ao pós-ETCC, mantido por 2 meses. Diminuição da raiva e frustração nas DS
Wilson, Trumbo, Wilson, & Tesche (2018)	06	18-58 anos	M/F	-	C/E	Randomizado duplo-cego placebo-controlado	ETCC A R TPJ (CP6); ETCC C** sobre o DI	2.0mA/ 30min; em 2 sessões com intervalos de 7 dias	VF; TASSK-M	11cm ²	p _≤ 0.05 no teste de VF pós ETCC real

M= Masculino; L= Leve; M*= Moderado; C= Comportamental; E= Eletrofisiológico; CPFDLE = Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo; A= Anódica; C**= Catódico; CARS= Childhood Autism Rating Scale; ATEC= Autism Treatment Evaluation Checklist; DS= Decepções Sociais; CGAS= Children's Global Assessment Scale; F= Feminino; G= Grave; ABC= The Aberrant Behavior Checklist; RTPJ= Junção Tempoparietal Direito; - = Não relatado no artigo; DI= Deltóide Ipsilateral; VF= Verbal Fluency Test; TASSK-M= Test of Social Skills.

Discussão

Este artigo propõe revisar evidências do uso da neuromodulação por ETCC na reabilitação da cognição social em pacientes diagnosticados com TEA. Os estudos concentram-se na investigação dos efeitos dessa técnica em diferentes habilidades sociais. Os resultados dos cinco artigos elegíveis demonstraram melhora nos déficits sociais avaliados, mesmo diante de protocolos de estimulação e indicadores comportamentais diferentes, conforme objetivo de cada artigo avaliado. Até o momento, poucos estudos envolvendo técnicas de neuromodulação em pacientes com autismo foram conduzidos empregando a ETCC, a maior parte utiliza a Estimulação Transcraniana Magnética (EMT) (Gomez et al., 2017; Muszkat et al., 2016).

O campo da cognição social não está de todo livre de inconsistência enquanto modelo conceitual, o que pode ser um grande obstáculo quando se realiza uma revisão teórica sobre estudos que avaliem tal constructo. Em particular, isso pode ocorrer por ser a cognição social uma área interdisciplinar complexa que engloba os processos cognitivos subjacentes às interações sociais, não há consenso sobre uma variedade de termos, definições e medidas associadas a esse campo, resultando em problemas para os teóricos, e dificuldade de comparação entre os resultados de estudos na área. Uma das dificuldades da realização desta revisão foi a variedade de instrumentos utilizados na avaliação de comprometimentos nas interações sociais em indivíduos com TEA, sendo em sua maioria escalas com itens que avaliam sinais e dificuldades sociais nessa população. Assim, os estudos analisados não utilizaram testes específicos do domínio da cognição social, com exceção do instrumento Test of Social Skills (TASSK-M) utilizado no estudo de Wilson e colaboradores (2018). Isso pode explicar em parte a variabilidade de efeitos da ETCC na cognição social, dependendo do tipo de tarefa/teste empregado na avaliação de componentes ou habilidades sociais.

Em geral, o CPFDL foi a montagem escolhida como região-alvo de estimulação no TEA. A maioria dos autores aplicaram a ETCC anódica sobre o CPFDL e ETCC catódico sobre o ombro direito contralateralmente ao ânodo. Essa configuração baseia-se em achados de neuroimagem e resultados de ensaios com EMT que observaram o fluxo irregular de corrente entre o CPFDL esquerdo, córtex pré-frontal medial, área motora suplementar e córtex parietal (Taub, 2015). Esse fluxo irregular corrobora com a premissa de que existem disfunções em determinadas áreas corticais de pacientes com TEA (Pedapati *et al.*, 2016). Especificamente, os efeitos da ETCC podem estar relacionados a sua capacidade de aumentar os níveis de atividade em receptores *N-Methyl-D-aspartate* (NMDA, marcador da função mitocondrial e densidade neuronal) e GABA, que se encontram mais baixos no CPFDL esquerdo de autistas.

Assim, o CPFDL parece ser um local de potencial interesse para estudar a neuroplasticidade da TEA, uma vez que a neuromodulação sobre essa área pode promover o equilíbrio entre excitação e inibição, o que poderia resultar na potencialização da conectividade neuronal (Lee, Lee, & Kim, 2016; Fernandes, Dias, & Santos, 2017). No entanto, para interpretar adequadamente tais resultados são necessárias cuidadosas considerações técnicas, maiores esclarecimentos sobre o impacto neurobiológico da ETCC, e deve-se considerar a possibilidade de que alguns efeitos comportamentais possam ser parcialmente explicados pela modulação paralela de funções cognitivas relacionadas (Gómez *et al.*, 2017).

Além do CPFDL, outro alvo de neuroestimulação que tem apresentado resultados satisfatórios é a junção temporoparietal direita (JTP direita) que também desempenha conexões importantes em uma ampla rede neural envolvida em processos cognitivos sociais (Krall *et al.*, 2016), como a empatia e a ToM (Decety & Lamm 2007). A área JPT direita foi utilizada como alvo de ETCC anódica em um estudo de caso de um indivíduo com TEA (Wilson *et al.*, 2018), e

foram observadas melhoras no funcionamento social, com diminuição de sentimentos de raiva e frustração por decepções sociais. O estudo piloto de Wilson e colaboradores (2018), que também aplicaram a ETCC anódica sobre a JPT, apresentam resultados nesta mesma direção, observando-se melhoras nas habilidades de fluência verbal de emoções.

Entre os estudos analisados, existem amostras compostas por crianças, isso pode ser explicado em virtude de que na infância ocorrem as janelas mais críticas para intervenções e terapias no TEA (Warren et al., 2011). No entanto, o uso da ETCC em crianças ainda se mostra controverso e pouco compreendido, com escassez de estudos sobre segurança e tolerabilidade (Gillick et al., 2015). Por outro lado, a ETCC pode ser aplicada em adultos jovens e este ainda é um momento razoável para intervenções, especialmente se considerarmos que os sintomas de TEA frequentemente ainda persistem durante a vida adulta (Tobin et al., 2014).

A partir dos resultados analisados, observa-se que estudos que investigam um mesmo aspecto cognitivo usando protocolos ETCC semelhantes podem levar a resultados opostos, e que um protocolo ETCC específico pode induzir efeitos cognitivos em uma ampla variedade de funções. Assim, compreende-se que as evidências apresentadas nesta revisão possam ser preliminares e que existe uma quantidade limitada de intervenções clínicas direcionadas aos déficits na cognição social de pessoas com TEA, o que dificulta maiores esclarecimentos sobre qual das áreas corticais nos estudos analisados promoveria maiores benefícios para o funcionamento social. Apesar disso, conclui-se que a ETCC é uma técnica complementar com potencial para melhorar déficits sociais de pessoas com TEA. No entanto, estudos adicionais são necessários para expandir nossa compreensão dos mecanismos neurais subjacentes à cognição social, considerando que alterações nessas funções são fundamentais na compreensão da reabilitação de transtornos neurológicos e psiquiátricos.

Referências

- Amatachaya, A., Auvichayapat, N., Patjanasoonorn, N., Suphakunpinyo, C., Ngernyam, N., Aree-uea, B., ... Auvichayapat, P. (2014). Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Autism: A Randomized Double-Blind Crossover Trial. *Behavioural Neurology*, 1–7. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/928631>
- Amatachaya, A., Jensen, M. P., Patjanasoonorn, N., Auvichayapat, N., Suphakunpinyo, C., Janjarasjitt, S., ... & Auvichayapat, P. (2015). The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behavioural Neurology*, 1 – 11. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/928631>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Boggio, P. S., Asthana, M., Costa, T. L., Valasek, C. A., & Osório, A. A. C. (2015). Promoting social plasticity in developmental disorders with non-invasive brain stimulation techniques. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 294. doi: 10.3389/fnins.2015.00294
- Conson, M., Errico, D., Mazzarella, E., Giordano, M., Grossi, D., & Trojano, L. (2015). Transcranial Electrical Stimulation over Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Processing of Social Cognitive and Affective Information. *PLOS ONE*, 10(5), e0126448.
- Duffy, F. H., & Als, H. (2012). A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study. *BMC Medicine*, 10(1). doi:10.1186/1741-7015-10-64

- D'Urso, G., Bruzzese, D., Ferrucci, R., Priori, A., Pascotto, A., Galderisi, S., ... & Bravaccio, C. (2015). Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in autistic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(5), 361-366.
- Fatemi, S. H. (2010). Co-occurrence of neurodevelopmental genes in etiopathogenesis of autism and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 118(1-3), 303–304.
doi:10.1016/j.schres.2010.01.018
- Fernandes, T., Dias, A. L. A., & Santos, N. A. (2017). Estimulação transcraniana por corrente contínua no autismo: uma revisão sistemática. *Revista Psicologia-Teoria e Prática*, 19(1).
- Filmer, H. L., Dux, P. E., & Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in Neurosciences*, 37(12), 742-753.
- Geschwind, D. H. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 409–416. doi:10.1016/j.tics.2011.07.003.
- Gillick, B., Menk, J., Mueller, B., Meekins, G., Krach, L. E., Feyma, T., & Rudser, K. (2015). Synergistic effect of combined transcranial direct current stimulation/constraint-induced movement therapy in children and young adults with hemiparesis: study protocol. *BMC Pediatrics*, 15(1). doi:10.1186/s12887-015-0498-1
- Gómez, L., Vidal, B., Maragoto, C., Morales, L. M., Berrillo, S., Vera Cuesta, H., ... & Sánchez, A. (2017). Non-invasive brain stimulation for children with autism spectrum disorders: a short-term outcome study. *Behavioral Sciences*, 7(3), 63.
- Hedley, D., Uljarević, M., Cameron, L., Halder, S., Richdale, A., & Dissanayake, C. (2016). Employment programmes and interventions targeting adults with autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. *Autism*, 21(8), 929–941. doi:10.1177/1362361316661855

- Lartseva, A., Dijkstra, T., & Buitelaar, J. K. (2015). Emotional language processing in autism spectrum disorders: a systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. doi:10.3389/fnhum.2014.00991
- Laugeson, E. A., Ellingsen, R., Sanderson, J., Tucci, L., & Bates, S. (2014). The ABC's of Teaching Social Skills to Adolescents with Autism Spectrum Disorder in the Classroom: The UCLA PEERS ® Program. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(9), 2244–2256. doi:10.1007/s10803-014-2108-8
- Lee, E., Lee, J., & Kim, E. (2016). Excitation/inhibition imbalance in animal models of autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 81(10), 838-847. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.011>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., ... Moher, D. (2009). The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100
- Medeiros, L. F., Souza, I. C. C., Vidor, L. P., de Souza, A., Deitos, A., Volz, M. S., ... Torres, I. L. S. (2012). Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 110. doi: <http://doi.org/10.3389/fpsyt.2012.00110>
- Mohammadzaheri, F., Koegel, L. K., Rezaei, M., & Bakhshi, E. (2015). A Randomized Clinical Trial Comparison Between Pivotal Response Treatment (PRT) and Adult-Driven Applied Behavior Analysis (ABA) Intervention on Disruptive Behaviors in Public School Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(9), 2899–2907. doi:10.1007/s10803-015-2451-4

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moseley, R. L., Shtyrov, Y., Mohr, B., Lombardo, M. V., Baron-Cohen, S., & Pulvermüller, F. (2015). Lost for emotion words: What motor and limbic brain activity reveals about autism and semantic theory. *NeuroImage*, 104, 413–422. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.046
- Muszkat, D., Polanczyk, G. V., Dias, T. G. C., & Brunoni, A. R. (2016). Transcranial direct current stimulation in child and adolescent psychiatry. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 26(7), 590-597.
- Myers, S. M., & Johnson, C. P. (2007). Management of Children With Autism Spectrum Disorders. *PEDIATRICS*, 120(5), 1162–1182. doi:10.1542/peds.2007-2362
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633–639.
- Oswald, D. P., & Sonenklar, N. A. (2007). Medication Use Among Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17(3), 348–355. doi:10.1089/cap.2006.17303
- Pedapati, E. V., Gilbert, D. L., Erickson, C. A., Horn, P. S., Shaffer, R. C., Wink, L. K., ... Wu, S. W. (2016). Abnormal cortical plasticity in youth with autism spectrum disorder: a transcranial magnetic stimulation case-control pilot study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(7), 625-631. doi: <http://doi.org/10.1089/cap.2015.0183>

- Reichow, B., & Volkmar, F. R. (2009). Social Skills Interventions for Individuals with Autism: Evaluation for Evidence-Based Practices within a Best Evidence Synthesis Framework. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(2), 149–166. doi:10.1007/s10803-009-0842-0
- Sasson, N. J., Pinkham, A. E., Carpenter, K. L., & Belger, A. (2011). The benefit of directly comparing autism and schizophrenia for revealing mechanisms of social cognitive impairment. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3(2), 87.
- Schwartz, S., Kessler, R., Gaughan, T., & Buckley, A. W. (2016). Electroencephalogram Coherence Patterns in Autism: An Updated Review. *Pediatric Neurology*, 67, 7–22. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.018
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37–53. doi:10.1177/1073858410386614
- Taub, E. (2015). *Neuroplasticity and Neurorehabilitation*. Lausanne: Frontiers E-books.
- Tobin, M. C., Drager, K. D. R., & Richardson, L. F. (2014). A systematic review of social participation for adults with autism spectrum disorders: Support, social functioning, and quality of life. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(3), 214–229. doi:10.1016/j.rasd.2013.12.002
- Warren, Z., McPheeters, M. L., Sathe, N., Foss-Feig, J. H., Glasser, A., & Veenstra-VanderWeele, J. (2011). A Systematic Review of Early Intensive Intervention for Autism Spectrum Disorders. *PEDIATRICS*, 127(5), e1303–e1311. doi:10.1542/peds.2011-0426
- Watkins, L., O'Reilly, M., Kuhn, M., Gevarter, C., Lancioni, G. E., Sigafoos, J., & Lang, R. (2014). A Review of Peer-Mediated Social Interaction Interventions for Students with

- Autism in Inclusive Settings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(4), 1070–1083. doi:10.1007/s10803-014-2264-x
- Welmman, H.M., & Liu D. (2004). Scaling of Theory-of-Mind tasks. *Child Development*, 75(2), 523-541.
- Wilson, J.E, Quinn, D.K., Wilson, J.K., Garcia, C.M., & Tesche, C. D. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation to the Right Temporoparietal Junction for Social Functioning in Autism Spectrum Disorder: A case report. *J ECT*, 34(1): e10–e13. doi:10.1097/YCT.0000000000000445
- Wilson, J. E., Trumbo, M. C., Wilson, J. K., & Tesche, C. D. (2018). 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*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1938-5>
- Won, H., Mah, W., & Kim, E. (2013). Autism spectrum disorder causes, mechanisms, and treatments: focus on neuronal synapses. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 6, 1-26. doi:10.3389/fnmol.2013.00019
- Zhao, H., Tu, Z., Xu, H., Yan, S., Yan, H., Zheng, Y., ... Zhang, Y. Q. (2017). Altered neurogenesis and disrupted expression of synaptic proteins in prefrontal cortex of SHANK3-deficient non-human primate. *Cell Research*, 27(10), 1293–1297. doi:10.1038/cr.2017.95

ARTIGO 2

Transcranial Direct Current Stimulation for Social Cognitive Rehabilitation in Autistic Spectrum Disorders: Study Protocol of Randomized controlled Trial

Abstract

Background: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder which has multiple causes and very heterogeneous degrees. Deficits in social interactions are core in ASD. In the context of ASD rehabilitation, there is no specific treatment for autism, which Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has shown neuromodulatory and neuroplastic effects. Therefore, we designed a neurostimulation combined a Cognitive Intervention clinical study, to address the safety and efficacy of anodic tDCS and cognitive intervention in the treatment of children with ASD, specifically the action of tDCS on social cognition skills.

Method: This is a two-arm, parallel-design, randomized controlled trial, in which patients and assessors will be blinded. Twenty children with ASD will be randomized to either an active or a sham tDCS group. An anodic current (1.5 mA) will be applied to the left dorsolateral prefrontal cortex (F3) in five consecutive 20-minute sessions, combined with Cognitive Intervention. Participants in both groups will be evaluated at baseline (T0); week following the intervention with tDCS (T2); and 1 month after the intervention (T4). We will use instruments that assess social cognition (primary outcome) and executive functions tests (secondary outcome measures). In addition, we will also be used psychophysiological eye tracking measures.

Discussion: tDCS has shown to be a promising tool in the promotion of social neuroplasticity, aiming at more adaptive social interactions. In this sense, the hypothesis was that the participants were treated with active tDCS would present better performance in social cognition tests than those submitted to sessions with simulated current.

Trials registration: Clinicaltrials.gov, NCT03947086. 13 May 2019.

Keywords: clinical trial, Autistic disorder, transcranial direct current stimulation, neuromodulation, neuropsychology.

Background

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder that has multiple causes and very heterogeneous degrees (Muszkat, Araripe, Andrade, Munõz, & Mello, 2014). The main symptoms involve deficits in social interactions, difficulties in verbal and nonverbal communication, repetitive and stereotyped movements, and restricted patterns of interest (American Psychiatric Association, 2013). In the context of ASD rehabilitation, there is no specific treatment for autism so far, being the behavioral therapy the most used therapeutic strategy, but with still unsatisfactory results (Amatachaya et al., 2014). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has been shown to be a promising technique for the treatment of different disorders, including ASD (Amatachaya et al., 2014; Amatachaya et al., 2015, Ayache et al., 2016; van Steenburgh, Varvaris, Schretlen, Vannorsdall, & Gordon, 2017; Wilson, Trumbo, Wilson, & Tesche, 2018).

The tDCS allows the modulation of cortical excitability through of electrical signals emitted by two electrodes in different areas of the scalp, according to the purpose of the study. This current reaches the cortex and modulates the membrane polarity of neurons within a region of underlying neural tissue. tDCS-induced changes during stimulation result from changes in the permeability of the neural membrane, which is depolarized by anodal stimulation (Lefaucheur et al., 2017). Thus, the anodic current reduces the firing threshold of the neurons that are located in the cortex (that is, they increase the spontaneous firing of these neurons), whereas the cathodic current increases the firing threshold of the neurons (that is, it inhibits the activity of these neurons) (Mattioli, Bellomi, Stampatori, Capra, & Miniussi, 2015; Palm et al., 2016).

Considering neuroplasticity mechanisms as fundamental in cognitive processing, tDCS becomes a promising tool in neuropsychological rehabilitation in the treatment of autistic

symptoms (Demirtas-Tatlidede, Vahabzadeh-Hagh, & Pascual-Leone, 2013; van Steenburgh, Varvaris, Schretlen, Vannorsdall, & Gordon, 2017). Previous research using proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) showed lower levels of N-acetyl aspartate (NAA, a marker of mitochondrial function and neuronal density) in the left DLPFC (F3) of autistic patients, compared to healthy individuals. The findings suggest that left DLPFC dysfunction may be a component of the pathogenesis of autism. Such aspects could explain why anodic neurostimulation in DLPFC can improve the efficacy of autism treatment through the beneficial effects on the cognitive processes associated with DLPFC activity, such as attention and memory, executive functions, and social cognition (Amatachaya et al., 2014; Amatachaya et al., 2015; Muskat, Polanczyk, Dias, & Brunoni, 2016).

Deficits in the skills of human social functioning are related to social cognition and are characterized by difficulties in establishing and maintaining social interactions (Didehbani, Allen, Kandalaft, Krawczyk, & Chapman, 2016). Social cognition can be understood as a neurobiological process that facilitates the interpretation of social signs, leading individuals to behave adaptively (Boggio, Asthana, Costa, Valasek, & Osório, 2015). Social cognition includes functions related to social perception, such as theory of mind (ToM), recognition of emotions and central coherence (Fuentes et al., 2014). One of the main explanatory models of social cognition is the Conceptual Model of social cognition, proposed by Couture, Penn e Roberts (2006), according to which it is divided into four skills: emotional perception, social perception, ToM and attribution style, being investigated through standardized instruments, such as face recognition tests and ToM tests, in which the ToM is the capacity to take the perspective of another and to infer their mental state (Monteiro & Louzã Neto, 2010).

The impact of changes or deficits in social cognition faced by some clinical populations is well known (Boggio et al., 2015). Studies in children and adults with autism point out difficulties in social interactions, social communication, recognition and regulation of emotional expressions and failures in inhibiting maladaptive thoughts (Didehbani et al., 2016), gaze processing (Baron-Cohen, Ring, Wheelwright, Bullmore, Brammer, Simmons, & Williams, 1999), and visual scanning of faces (Pelphrey, Sasson, Reznick, Paul, Goldman, & Piven, 2002). In this way, investigations have been made that use noninvasive neuromodulatory techniques as promising tools for the promotion of social neuroplasticity, that is, the modulation of the functional and structural substrates of the nervous system associated with social cognition aiming at more adaptive social interactions (Wilson et al., 2018; Boggio et al., 2015).

Therefore, we designed the Neurostimulation combined with Cognitive Intervention in ASD clinical study, to address the safety and efficacy of anodic tDCS and cognitive intervention in the treatment of ASD. We hypothesize that combining both treatments modulates cortical activity and improves the clinical symptoms related social cognition of patients, manifested as increased performance in the social cognition tests than those submitted to sessions with simulated current. Specifically, we predicted that (1) participants treated with active current will present better performance in the tests of recognition of emotional expressions than those submitted to the sessions with simulated current. Furthermore, cognitive processes such as executive functions are essential for social cognition because they enable the individual to engage in socially relevant activities, make decisions and behaviors to achieve goals. Deficits in social cognition as well as executive functioning have been considered central elements in the understanding and functionality of people with ASD (Couture et al., 2006; Monteiro & Louzã Neto, 2010; Fuentes et al., 2014). Thus, our second hypothesis is that participants who are treated

with active current will present better performance in the tests of executive functions than those submitted to the sessions with simulated current.

Methods

Design study

This is a two-arm, parallel-design, double-blind randomized controlled trial (RCT). The patients diagnosed with ASD, according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition; DSM-V criteria), will be randomly assigned with a 1:1 ratio to either: (1) active tDCS group or (2) placebo tDCS group. Subjects will receive 5 consecutive 20-min applications of active/sham tDCS from Monday to Friday. Participants in both groups will be evaluated at baseline (T0), week following the intervention with ETCC (T2) and 1 month after the intervention (T4). Furthermore, everyone will receive Social Cognition Training concomitantly with neurostimulation to enhance social skills in children with ASD. Figure 3 shows the study flowchart, following the CONSORT standards (Moher et al., 2012).

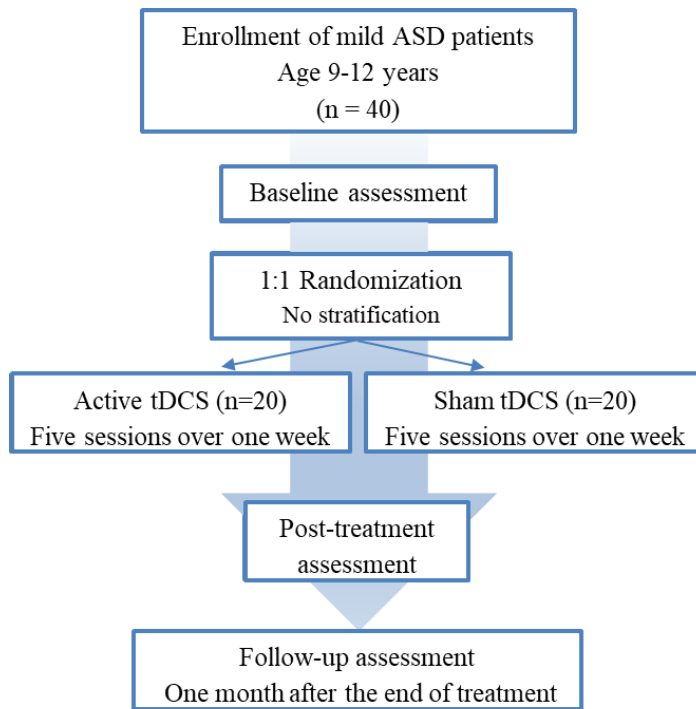


Figura 2. Flowchart summarizing the trial.

Participants

Considering the limited studies on the effects of tDCS on social cognition (Amatachaya et al., 2014; Amatachaya et al., 2015; Wilson et al., 2018), we were estimated that enrolling 20 patients would be a reasonable approach for an exploratory trial. The inclusion criteria are as follows: (1) Male participants, (2) age between 9 and 12 years, (3) Clinical diagnosis of ASD based on DSM-V diagnostic criteria, (4) degree of mild autistic symptomatology (score in the Childhood Autism Rating Scale-CARS 30-36.5), (5) normal or corrected acuity. The exclusion criteria are as follows: (1) outside the age limits, (2) Intellectual deficits indicated by the Cubes and Arm subtests of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC IV), (3) severe neurological disorders, such as brain tumor and intracranial infection, (4) poor skull formation, (5) patients who experience seizures/convulsions, (6) presence of a metallic prosthesis implant or

electronic devices, (7) presence of a cochlear implant, or (8) participants whose family members are not collaborative and/or do not sign the consent form.

All patients will be informed about tDCS and the experimental protocol, which has been approved by the institutional Ethics Committee.

Randomization and Blinding

The participants will be randomized into 1:1 blocks using the random number generator of an open-access randomization software program (www.random.org). This sequence will be remotely performed by a blind researcher not involved in other research procedures. After the randomization process, a blinded staff member will perform patient allocation between the groups. Hidden allocation will be employed with numbered, opaque and sealed sequential envelopes. The participants will be identified by codes and will also be blinded. The evaluation and treatment will be performed by independent researchers, thus all examiners will be blind as to the type of treatment the patient will receive (active tDCS or sham tDCS), which will be done by a specific investigator. Also, the patients will be blinded for the type of stimulation performed in each session. The protocol for simulated current is identical, but the device ceases to emit current after 30 seconds of initiation of pacing. In this way, the effects of the active stimulation by short stimulation period are simulated, without inducing clinical effects. These factors characterize this trial as a double-blind study. The relatives of participants will also be blinded.

Attrition and Adherence

Attrition will be considered under the following conditions: a) two consecutive absences; b) inability to complete the post-test and follow-up; and c) development of some disabling

condition for participation in the study. Regarding adherence strategies, up to two non-consecutive absences were compensated in the following week. In addition, flexible hours for receiving therapy will be offered, as well as direct contact through calls and messages, through a meeting with parents/guardians, confirming the dates of evaluations and reinforcing adherence to treatment.

Safety

A systematic review has demonstrated that the most common adverse events from tDCS are itching, tingling, headache, burning sensation, and discomfort (Brunoni, Amadera, Berbel, Volz, Rizzerio, & Fregni, 2011). A trained psychologist will check for adverse effects during/immediately after every session and evaluate the safety during the intervention. In order to control adverse effects, reports from children and guardians on itchy, tingling, burning, headache or other discomfort feelings, the degree of such effects (1 none, 2 mild, 3 moderate or 4 strong) will be considered, in addition to assessing whether this effect is related to stimulation, which will be assessed using a Likert scale; 1 (unrelated) to 5 (strongly related). If any damage / injury occurs to the participant, medical assistance/treatment, physiotherapy and psychological care will be offered at no charge or cost to the participant.

Interventions

A constant current stimulator (TCT Research Limited) will be used using electrodes of 5 × 5 cm² embedded in saline (0.9 % NaCl) and application of 1.5 mA current for 20 minutes daily for 5 consecutive days. The dose and frequency of stimulation was chosen based on previous research for ASD in children (D'Urso et al., 2015; Wilson et al., 2018). The positioning of the electrodes follows the 10–20 electroencephalogram (EEG) system model. The cathode will be

positioned in the right supra-orbital region, while the anode will have the following provision in the left dorsolateral prefrontal cortex (IDL PFC), F3 position. To locate brain areas, will be used the BeamF3, an open-access algorithm. The BeamF3 method proposes to provide accurate localization of the F3 electrode site from just three measurements: head circumference, nasion-inion distance, and left tragus-right tragus distance (Mir-Moghtadaei, Caballero, Fried, Fox, Lee, & Giacobbe, 2015).

The protocol is identical for placebo stimulation, but the current will stop after 30 seconds from the start of stimulation, a blinding method used in several previous studies (Valiengo, Benseñor, Goulart, Oliveira, Zanao, Boggio, et al., 2013; Andrade et al., 2015; Andrade et al., 2018). All experiments will be conducted at the same time of day (afternoon shift), including stimulation and evaluation, to avoid possible circadian cycle influences.

Recruitment

Patients will be recruited from the appointment of rehabilitators of multidisciplinary rehabilitation centers for temporary or permanent disability and global developmental disorders in Paraíba, Brazil.

Cognitive Intervention

Considering that the effects of tDCS are potentiated when applied during the execution of a task (online) (Miniussi & Ruzzoli, 2013), in the present study all participants will receive cognitive training, performed concurrently with neurostimulation over five consecutive days, with different levels of difficulty presented during the sessions. This cognitive intervention will be applied by neuropsychologist trained in the management of this cognitive intervention

program. The cognitive activities consisting of two parts: standardized tasks aimed at social cognition and activities that stimulate executive functions.

The first part consists of tasks contained in a battery of social games (Gao & Maurer, 2009; Dillon, Kannan, Dean, Spelke, & Duflo, 2017). One of these tasks, emotional comparison, is a card classification game that trains the evaluation of emotional states through facial expressions. The cards show two faces of the same person composed of: one face with a neutral expression, one face with a totally happy expression and faces synthesized from the two photographs, transforming them from 5% of 5% of happiness to 95% of happiness. The look direction game, on the other hand, trains the use of the look direction to locate symbolic objects, in which children should identify which segment the caricature is looking at, indicating the color corresponding to the segment. The deviant emotion task, on the other hand, encourages sensitivity to emotional expressions on faces (happy, sad, surprise, fear, anger, disgust). Six cards are presented, in five of these the same person expresses an emotion to varying degrees and a sixth card in which that person expresses a different emotion. Children must indicate the card with the deviant expression. In addition, it consists of tasks of labeling emotions and matching between the verbal description of an activator / emotional situation and facial expressions.

The tasks directed to the executive domain are, namely: execution of mazes, assembling figures, Completing parts of figures and the Super Lince memory game. All research participants, regardless of whether they are submitted to active or simulated stimulation, will receive cognitive training, respecting the ethical principles of ensuring therapeutic assistance to those involved.

Instruments

Screening

Sociodemographic questionnaire: characterizes the sample, regarding sociodemographic aspects (such as age, gender, education, among others), and clinical aspects related to ASD, such as age at which the diagnosis was received, and use of medications.

Optotypes E from Rasquin: assesses visual acuity. Directional test composed of an E-shaped optotype varying in four basic positions (up, down, right and left) and in size. Acuity 6/6 (equivalent to 20/20) is considered normal (Santos, 2003).

Childhood Autism Rating Scale (CARS): It is a worldwide measure of the severity of autism (Pereira, Riesgo, & Wagner, 2008). This test is a 15-item behavioral scale developed for diagnosing autism as well as quantitatively describing the severity of the disorder. The 15 items on the scale are: interpersonal relationship, imitative behavior, emotional response, use of the body, use of the object, adaptation to change, visual response, auditory response, perceptual response, fear or anxiety, verbal and non-verbal communication, activity level, level and consistency of intellectual relations and general impressions.

Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC IV): The “Block Design” and “Picture Concepts” subtests will be used for Intellectual Screening. According to Mello et al. (2011), the Estimated IQ can be adopted as a screening of intellectual performance in Brazilian children. Performance below IQ 70 ($IQ < 70$) will be considered an intellectual disability.

Outcome Measures

All outcome measures for ASD patients will be done in 60-min session, pre, post and follow up intervention phase.

Primary Outcome

Facial emotion recognition

Images of facial expressions of emotion of children of diverse ethnicities will be presented (Andrade, Abreu, Duran, Veloso, & Moreira, 2013). We will use 20 images of emotional expressions of the test of emotional knowledge elaborated by Izard, Hankins, Schultz, Tentracosta and King (2003). The following emotional faces of both sexes will be used: happy, sad, angry, fear / surprised and neutral, presented at random and for 4 seconds each. The Eye Tracker Tobii 300 Hz binocular will use to monitor eye movements during the recognition of the emotional expressions.

Theory of mind- Nepsy II

The theory of mind subtest is part of the Nepsy-II Neuropsychological Battery composed by 32 subtests divided into six domains: attention and executive functions, language, memory and learning, sensorimotor, visospatial processing and social perception (Korkman, Kirk, & Kemp, 2007). The theory of mind will be used to evaluate the ability to infer about others' mental states, a central skill of social cognition. It includes two tasks, one verbal and the other contextual. The first evaluates the understanding and perception of self-intention, deception, beliefs, pretending, and imitation through stories, figures, and questions. The contextual task evaluates the ability to relate a situation to emotion in a specific social context.

Second Outcome

Digit Span subtest of the WISC-IV

The measure constitutes an attention and working memory measure. It is applied in the forward and backward orders of the digits: for testing auditory attention in the forward order and to test auditory working memory in backward order. In this subtest, the examiner reads aloud a sequence of numbers. For each item in the forward order, the child repeats the numbers in the same order in which they were spoken. In backward order, the child repeats the numbers in reverse order (Wechsler, 1974).

Trail Making Test A e B

The TMT measures attention, speed, and mental flexibility. Part A requires the individual to draw lines to connect 25 encircled numbers distributed on a page. Part A tests visual scanning, numeric sequencing, and visuomotor speed. Part B is similar except the person must alternate between numbers and letters and is believed to be more difficult and takes longer to complete. Part B tests cognitive demands including visual motor and visual spatial abilities and mental flexibility.

Seven Errors Test

This test aims to evaluate executive functions globally. The test consists of two different pairs of figures: a pair of figures of one elephant, and another pair refers to a boat. Each pair has the original figure and the figure containing the errors, both appear simultaneously on the screen, side by side, and the participant must identify the errors/differences between the figures. The 300Hz binocular Eye Tracker Tobii will use to monitor eye movements during the test. The stimuli were adapted from the set of standardized figures proposed by Snodgrass and Vanderwart (1980).

Eye tracker Tobii TX300

Eye movements will be recorded through a binocular, 300 Hz, Tobii eye tracker, attached to a 23" monitor (1920 x 1080 pixel maximum resolution and 300 cd/m² max luminance) on which the EMT and Seven errors test (70,42 cd/m² luminance) will be presented. The system, integrated into a Dell Latitude 3450 notebook with a 14" HD monitor (1366 x 768) and Windows 8.1 Pro 64 bit operational system, Intel Core i7-5500U 2.4 GHz processor, and 8 GB RAM memory, was used to monitor the test. In the same notebook, Tobii Studio Software, version 3.4.0, was installed; this program is a platform that allows tests to be prepared and recorded as well as output and descriptive analysis of the eye movement data. Eye movements were recorded using the protocol with an I-VT fixation filter, which categorizes eye movements based on the eye directional deviation speed. The fixation filter of Tobii Studio is an implementation of a classification algorithm proposed by Olsson (2007).

Ethics, Participant Consent and Study Registration

All subjects will provide written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Institutional Ethics Committee on Human Research. The study was approved by the Brazil's National Committee for Ethics in Research (CAAE: 73411517.6.0000.5188) and publicly registered in the ClinicalTrials.org database (NCT03947086), which will be conducted at the Perception, Neuroscience and Behavior Laboratory (LPNeC) and at the Social Neuroscience Laboratory of the Federal University of Paraíba, Paraíba, Brazil. This trial will follow the main Consolidated Standards of Reporting Trials guidelines. Written informed consent will be obtained from all parents/guardians' participants, which informs about the protocol and the objectives of the study.

Statistical analysis

The Descriptive and inferential statistical analyzes will be performed through SPSS (Statistical package for the social sciences), version 20. The design of the statistical analyzes is based on previous literature studies of randomized and placebo-controlled clinical trials using tDCS (Brunoni et al., 2012; Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014). The intention-to-treat analysis will be used with the last observation carried forward method for patients who initiate treatment and receive at least 1 session. In this way, all participants, including in case of withdrawal of the treatment before its completion, will be included in the analysis. It will be used as significance level $p < 0.05$. The descriptive statistics will be used to describe the clinical and sociodemographic characteristics, as well as the primary and secondary outcomes of each group in T0. The groups will be compared using Student's t test for continuous variables, or chi-square, for categorical variables.

The evaluation and efficacy of tDCS in all variables of the primary and secondary outcomes will be analyzed using the R software (R Core Team, 2013). As it is a mixed design (3 x 2) with one intra-group variable (time with 3 levels, baseline (T0, T2 and T4) and between-groups variable (two levels: Active tDCS and Sham tDCS), a mixed factorial ANNOVA will be performed using the Ezanova package (Lawrence, 2016). In cases where a significant effect is detected, the t test will be used to compare the effects between the active and placebo groups separately for the pre and post-test, using the Bonferroni correction due to the multiple comparisons. The size of the effect will be measured using Cohen's d.

Stepwise Procedures

This a double-blind, randomized clinical trial in which tDCS will be applied in parallel to cognitive intervention in children with ASD. Before participation, all caregivers provided informed consent. This study will include: collection of clinical and sociodemographic information in the screening; baseline assessment (T0); five sessions of 1,5 mA anodal or sham tDCS stimulation (depending on order of assignment) for 20 minutes; post-treatment assessment (T2) and follow up, a final outcome assessment (T4, 1 month later). The screening part contains data of the CARS, sociodemographic and clinical questionnaire (including questions about disease duration, comorbidities and use of medication), and the “Block Design” and “Picture Concepts” subtests. The data collection sessions will be performed by treatment-blinded investigators including the primary and secondary outcomes assessments. In the assessments, tests of social cognition and executive functions will be applied. The procedures for applying the tests will be carried out according to the rules of each instrument.

The protocol for sham tDCS will be identical to the active tDCS, but the device stopped emitting current 30 seconds after the start of stimulation. In this way, clinical effects are not induced. In addition, previous training will be carried out with the examiners before the beginning of the evaluations. There will be direct observation of the application of the tests, followed by practical applications with supervision and discussion of the main difficulties encountered, to minimize random errors. Adverse effects will be assessed at each session, where in the tDCS rater will ask the patients whether they feel any discomfort or pain and whether this could be related to tDCS.

Anticipated Results

Considering the lack of studies on clinical trials that assess the effects of tDCS, combined with cognitive interventions, our goal is to investigate the clinical effectiveness and safety of anodic tDCS and cognitive intervention in the social cognition skills of children with ASD, through experimental design and robust testing. In addition, we expected to promote improvements in the assessed cognitive skills and functional aspects and, consequently, generate results for clinical practice. Previous research has demonstrated tDCS induced improvements in a variety of cognitive domains for both healthy adults and for those with clinical disorders (Coffman, Trumbo, & Clark, 2012; Dayan, Censor, Buch, Sandrini, & Cohen, 2013; Wilson et al., 2018). Considering that the effects of tDCS are potentiated when applied during the execution of a task (online) (Miniussi, & Ruzzoli, 2013), in the present study all participants will receive cognitive training, performed concurrently with neurostimulation. Cognitive training involves guided practice of standardized tasks that target specific cognitive functions, such as memory, attention, reasoning, executive functions, social skills (Martin, Liu, Alonzo, Green, & Loo, 2014).

Of particular relevance to the current study, tDCS has increased performance in healthy individuals on skills that are employed during social functioning, such as facial emotion recognition (Boggio et al., 2008; Boggio et al., 2015). In contrast, tDCS over DLPFC in ASD with findings specific to social cognition or social skills are limited, the few available studies have reported improvements for broad social domains (Amatachaya et al. 2014, 2015) and social withdrawal (D'Urso et al., 2015) after tDCS stimulation over the DLPFC. Based on the assumption that tDCS can modulate neuronal activity in patients with ASD, presented as a promising tool in the promotion of social neuroplasticity (Boggio et al., 2015; Wilson et al.,

2018; He et al., 2018), it was hypothesized that participants treated with active current will present better performance in the social cognition tests than those submitted to sessions with simulated current.

Regarding the assessment instruments, beyond to the subjective classification of emotion (behavioral measure), this study will also employ measures of recording eye movements (psychophysiological measure) to measure more objectively the possible changes in emotional recognition. In addition, gaze fixation was used to reflect attentional guidance, since recent findings have indicated that attention is a central process involved in emotional processing (van Reekum et al., 2007). Specific challenges on social cognition also include difficulties in empathy (Moseley, Alderson-Day, Ellison, Jardri, & Fernyhough, 2015), which further encompasses the concept of ToM, justifying the use of a measurement measure for ToM.

Recent studies have provided evidence of executive dysfunctions in ASD (Geurts, Verté, Oosterlaan, Roeyers, & Sergeant, 2004; Demetrious et al., 2018), such as difficulties involving inhibition of responses, planning, attention and cognitive flexibility, which may partly explain the difficulties in repetitive and stereotyped behavior and social cognition (Fuentes et al., 2014). These difficulties are characterized as poor regional coordination and integration of prefrontal executive processes that integrate with other emotion and social circuits (Demetrious et al., 2018). Considering these aspects, our second outcome measure assesses executive components.

Fundamentally, our study presents some methodological limitations that should be discussed, including adherence. The participants must come to our laboratory to receive five consecutive sessions. This may result in absences due to transportation problems or personal difficulties. Second consideration is the inclusion of only mild ASD patients, thereby limiting the generalization to other severity levels of ASD. Considering cognitive and functional differences

between the different levels of ASD and to be an initial study, we chose to evaluate patients at only mild level for improved data control. However, this does not preclude future studies comparing patients at different levels of ASD to specifically clarify the best dosage, procedure and number of tDCS sessions and cognitive intervention, considering the clinical symptoms. In this context, new interventions evaluating the effects of tDCS must be developed, including combinations of complementary strategies. Research focused on understanding the mechanisms of action, as well as ways to target the effects of neuromodulation in the treatment of deficits in social cognition, and understanding of Social Plasticity.

Referências

- Amatachaya, A., Auvichayapat, N., Patjanasootorn, N., Suphakunpinyo, C., Ngernyam, N., Aree-uea, B., ... Auvichayapat, P. (2014). Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Autism: A Randomized Double-Blind Crossover Trial. *Behavioural Neurology*, 1–7. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/928631>
- Amatachaya, A., Jensen, M. P., Patjanasootorn, N., Auvichayapat, N., Suphakunpinyo, C., Janjarasjitt, S., ... & Auvichayapat, P. (2015). The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behavioural Neurology*, 1 – 11. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/928631>
- American Psychiatric Association (APA). (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association.

- Andrade, S. M., Fernández-Calvo, B., Boggio, P. S., de Oliveira, E. A., Gomes, L. F., Júnior, J. E. G. P., ... & Alves, N. T. (2015). Neurostimulation for cognitive rehabilitation in stroke (NeuroCog): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16(1), 435.
- Andrade, S. M., Oliveira, E. A., Alves, N. T., dos Santos, A. C. G., de Mendonça, C. T. P. L., Sampaio, D. D. A., ... & Carvalho, J. (2018). Neurostimulation combined with cognitive intervention in alzheimer's disease (NeuroAD): study protocol of double-blind, randomized, factorial clinical trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 334. doi: 10.3389/fnagi.2018.00334
- Ayache, S. S., Palm, U., Chalah, M. A., Al-Ani, T., Brignol, A., Abdellaoui, M., ... & Lefaucheur, J. P. (2016). Prefrontal tDCS decreases pain in patients with multiple sclerosis. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 147.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., & Williams, S. C. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 11(6), 1891-1898.
- Boggio, P. S., Asthana, M., Costa, T. L., Valasek, C. A., & Osório, A. A. C. (2015). Promoting social plasticity in developmental disorders with non-invasive brain stimulation techniques. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 294.
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 249-254.
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with

- transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133-1145.
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... & Ferrucci, R. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175-195.
- Coffman, B. A., Trumbo, M. C., Flores, R. A., Garcia, C. M., Van Der Merwe, A. J., Wassermann, E. M., ... & Clark, V. P. (2012). Impact of tDCS on performance and learning of target detection: interaction with stimulus characteristics and experimental design. *Neuropsychologia*, 50(7), 1594-1602.
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 32(suppl_1), S44-S63.
- Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, 16(7), 838-844.
- Demetrious, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J. C., Pye, J. E., ... & Guastella, A. J. (2018). Autism spectrum disorders: a meta-analysis of executive function. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1198-1204.
- Demirtas-Tatlidede, A., Vahabzadeh-Hagh, A. M., & Pascual-Leone, A. (2013). Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders?. *Neuropharmacology*, 64, 566-578.
- Didehbani, N., Allen, T., Kandalaft, M., Krawczyk, D., & Chapman, S. (2016). Virtual reality social cognition training for children with high functioning autism. *Computers in Human Behavior*, 62, 703-711.

- Dillon, M. R., Kannan, H., Dean, J. T., Spelke, E. S., & Duflo, E. (2017). Cognitive science in the field: A preschool intervention durably enhances intuitive but not formal mathematics. *Science*, 357(6346), 47-55.
- D'Urso, G., Bruzzese, D., Ferrucci, R., Priori, A., Pascotto, A., Galderisi, S., ... & Bravaccio, C. (2015). Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in autistic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(5), 361-366.
- Fuentes, D., Malloy-Diniz, L. F., de Camargo, C. H. P., & Cosenza, R. M. (2014). *Neuropsicologia: Teoria e Prática*. Artmed Editora.
- Gao, X., & Maurer, D. (2009). Influence of intensity on children's sensitivity to happy, sad, and fearful facial expressions. *Journal of Experimental Child Psychology*, 102(4), 503-521.
- Geurts, H. M., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., & Sergeant, J. A. (2004). How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(4), 836-854.
- He, Z., Lin, Y., Xia, L., Liu, Z., Zhang, D., & Elliott, R. (2018). Critical role of the right VLPFC in emotional regulation of social exclusion: a tDCS study. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(4), 357-366.
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2007). *NEPSY II: Clinical and interpretive manual*.
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*, 85, 948-960.
- Lawrence, T., Baddeley, A., Milne, R. K., & Nair, G. (2016). Point pattern analysis on a region of a sphere. *Stat*, 5(1), 144–157.

- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... & Marangolo, P. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92.
- Martin, D. M., Liu, R., Alonzo, A., Green, M., & Loo, C. K. (2014). Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Experimental Brain Research*, 232(10), 3345-3351.
- Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., Capra, R., & Miniussi, C. (2016). Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(2), 222-230.
- Mello, C. B. D., Argollo, N., Shayer, B. P., Abreu, N., Godinho, K., Durán, P., ... & Bueno, O. F. A. (2011). Versão abreviada do WISC-III: correlação entre QI estimado e QI total em crianças brasileiras. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 27(2), 149-155.
- Miniussi, C., & Ruzzoli, M. (2013). Transcranial stimulation and cognition. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 116, pp. 739-750). Elsevier.
- Mir-Moghtadaei, A., Caballero, R., Fried, P., Fox, M. D., Lee, K., Giacobbe, P., ... & Downar, J. (2015). Concordance between BeamF3 and MRI-neuronavigated target sites for repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, 8(5), 965-973.
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., ... & Altman, D. G. (2012). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery*, 10(1), 28-55.

- Monteiro, L. D. C., & Louza Neto, M. R. (2010). Cognição social. *Malloy-Diniz LF. Avaliação neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed*, 162-8.
- Moseley, P., Alderson-Day, B., Ellison, A., Jardri, R., & Fernyhough, C. (2016). Non-invasive brain stimulation and auditory verbal hallucinations: new techniques and future directions. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 515.
- Muszkat, D., Polanczyk, G. V., Dias, T. G. C., & Brunoni, A. R. (2016). Transcranial direct current stimulation in child and adolescent psychiatry. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(7), 590-597.
- Olsson, P. (2007). Real-time and offline filters for eye tracking.
- Palm, U., Segmiller, F. M., Epple, A. N., Freisleder, F. J., Koutsouleris, N., Schulte-Körne, G., & Padberg, F. (2016). Transcranial direct current stimulation in children and adolescents: a comprehensive review. *Journal of neural transmission*, 123(10), 1219-1234.
- Pelphrey, K. A., Sasson, N. J., Reznick, J. S., Paul, G., Goldman, B. D., & Piven, J. (2002). Visual scanning of faces in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(4), 249-261.
- Pereira, A. M., Riesgo, R. D. S., & Wagner, M. B. (2008). Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. *Jornal de Pediatria. Rio de Janeiro. vol. 84, n. 6 (2008), p. 487-494.*
- Santos, F. H., Andrade, V. M., & Bueno, O. F. (2015). *Neuropsicologia hoje*. Artmed Editora.
- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology: Human learning and memory*, 6(2), 174.

- van Reekum, C. M., Johnstone, T., Urry, H. L., Thurow, M. E., Schaefer, H. S., Alexander, A. L., & Davidson, R. J. (2007). Gaze fixations predict brain activation during the voluntary regulation of picture-induced negative affect. *Neuroimage*, 36(3), 1041-1055.
- van Steenburgh, J. J., Varvaris, M., Schretlen, D. J., Vannorsdall, T. D., & Gordon, B. (2017). Balanced bifrontal transcranial direct current stimulation enhances working memory in adults with high-functioning autism: a sham-controlled crossover study. *Molecular Autism*, 8(1), 40.
- Valiengo, L., Benseñor, I. M., Goulart, A. C., de Oliveira, J. F., Zanao, T. A., Boggio, P. S., ... & Brunoni, A. R. (2013). The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (select-TDCS): results of the crossover and follow-up phases. *Depression and Anxiety*, 30(7), 646-653.
- Wechsler, D. (1974). *Manual for the Wechsler intelligence scale for children, revised*. Psychological Corporation.
- Wilson, J. E., Trumbo, M. C., Wilson, J. K., & Tesche, C. D. (2018). 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*, 125(12), 1857-1866. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1938-5>

ARTIGO 3

Neuromodulação da cognição social de crianças com transtorno do espectro autista: evidências comportamentais e psicofisiológicas combinadas

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é marcado por déficits sociais. Dentre os tratamentos disponíveis, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem se mostrado promissora na modulação dos substratos neurais associados a cognição social. O presente artigo procurou investigar a eficácia da ETTC anódica na cognição social de crianças na faixa de 09 a 12 anos diagnosticadas com TEA leve. Foram realizados dois estudos com desenhos experimentais similares do tipo ensaio clínico placebo-controlado, duplo-cego e randomizado. O primeiro experimento avaliou o reconhecimento de expressões emocionais e a Teoria da Mente (medidas comportamentais); e o segundo estudo verificou o rastreamento ocular durante o reconhecimento de expressões faciais (medidas psicofisiológicas). Em ambos, os participantes foram designadas para receber ETCC anódica ativa (1,5 mA) ou simulada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (F3) em cinco sessões consecutivas de 20 minutos. Todos os participantes receberam treino cognitivo concomitante a neuroestimulação. No primeiro estudo, não houve efeito significativo em virtude da ETCC na taxa de reconhecimento das emoções ($p = 0,08$) e no subteste Teoria da mente - Nepsy-II ($p = 0,09$). Já no segundo estudo, participantes que receberam ETCC sobre o CPFDL esquerdo apresentaram escores significativamente menores ($p = 0,05$) no número e na duração de fixações no reconhecimento das emoções alegria, raiva, medo e neutra. Tais resultados da ETCC no reconhecimento emocional, componente central da cognição social, indicam efeitos dessa técnica de forma seletiva, e podem indicar o uso da neuroestimulação como estratégia complementar na reabilitação cognitiva.

Palavras-chave: Transtorno autístico; Estimulação transcraniana por corrente contínua; Cognição social; Reconhecimento de emoções; Rastreamento ocular.

Déficits no funcionamento social humano estão relacionados a cognição social e se caracterizam por dificuldades em estabelecer e manter interações sociais (Pelphrey & Carter, 2008; Didehbani, Allen, Kandalaf, Krawczyk, & Chapman, 2016). O impacto das alterações ou déficits da cognição social enfrentados por algumas populações clínicas é bem conhecido. Neste sentido, vários estudos têm tentado compreender o papel da cognição social em distúrbios psiquiátricos e do neurodesenvolvimento (Boggio, Asthana, Costa, Valasek, & Osório, 2015; Palm et al., 2016). No TEA, as dificuldades sociais incluem dificuldades em interações sociais, comunicação social, reconhecimento e regulação de expressões emocionais, falhas na inibição de pensamentos desadaptativos e na Teoria da mente (ToM) (Pelphrey & Carter, 2008; Didehbani et al., 2016).

Expressões faciais de emoção são os fundamentais nas interações sociais, pois transmitem sinais não verbais vitais para inferências sobre as motivações e intenções dos outros (Darwin, 1872). Estudos indicam que indivíduos com TEA mostram prejuízos no processamento de expressões emocionais (Bolte & Poustka, 2003; Smith, Montagne, Perrett, Gill, & Gallagher, 2010). A compreensão das emoções refere-se à capacidade de identificar, reconhecer e nomear emoções; diferenciar as próprias emoções; compreender as emoções dos outros com base nas expressões faciais e nas características das situações de contexto emocional (Denham, Blair, DeMulder, Levitas, Sawyer, Auerbach-Major, & Queenan, 2003). Tudo isso envolve o uso da teoria da mente, a imitação simbólica, o desenvolvimento da empatia, entre outros. Por meio dessa habilidade, a criança pode ter uma interação mais adequada e ajustada aos contextos sociais, tendo a possibilidade de comunicar estados emocionais próprios e de saber o que acontece aos outros, requisitos chave nos processos de adaptação social (Delgado & Contreras, 2008; Franco, Costa, & Santos, 2015).

Técnicas neuromodulatórias não invasivas, entre as quais a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), têm se mostrado promissoras para a promoção da neuroplasticidade social, isto é, a modulação dos substratos funcionais e estruturais do sistema nervoso associados à cognição social (Malloy-Diniz et al., 2010; Santos, Andrade, & Bueno, 2015; Boggio et al., 2015). Os mecanismos de ação da ETCC na reabilitação social de indivíduos com TEA podem estar relacionados a capacidade da ETCC modular as concentrações de glutamato e GABA, os quais encontram-se em níveis baixos em crianças autistas (Rolf et al., 1993; Boggio et al., 2015).

A ETCC é um método não invasivo de modular a atividade neuronal. Na ETCC, uma corrente elétrica fraca (até 2 mA) é transmitida ao cérebro através de um ou mais eletrodos colocados no couro cabeludo (Nitsche & Paulus, 2000; Batsikadze, Moliadze, Paulus, Kuo, & Nitsche, 2013). A ETCC pode promover alterações no potencial de repouso da membrana neuronal, induzindo mudanças na excitabilidade cortical, de acordo com a polaridade da corrente (Muszkat, Polanczyk, Dias, & Brunoni, 2016). A corrente anódica reduz o limiar de disparo dos neurônios que se situam no córtex (isto é, aumentam o disparo espontâneo desses neurônios), ao passo que a corrente catódica aumenta o limiar de disparo dos neurônios (isto é, inibe a atividade desses neurônios) (Nitsche et al., 2008). Os efeitos duradouros da ETCC na excitabilidade cortical têm mecanismos de ação baseados nas alterações das proteínas transmembrana e mudanças na concentração de hidrogênio ocasionada pela eletrólise induzida pela exposição constante ao campo elétrico (Ardolino, Bossi, Barbieri, & Priori, 2005; Santos et al., 2015).

Pesquisas anteriores demonstraram que a ETCC induz melhorias em uma variedade de domínios cognitivos em adultos saudáveis e em pacientes com distúrbios clínicos (Coffman et al., 2012; Dayan et al., 2013; Manenti et al., 2012). Inclusive, é importante destacar que estudos

relatam que a ETCC aumenta o desempenho de indivíduos saudáveis em habilidades como reconhecimento de expressões faciais (Boggio et al., 2008; Wilson, Trumbo, Wilson, & Tesche, 2018) e atenção orientada às mudanças constantes e informações conflitantes (Stone & Tesche, 2009). Por outro lado, a ETCC aplicada sobre córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) no TEA com achados específicos para cognição social ou habilidades sociais são raros, os poucos estudos disponíveis relatam melhorias para domínios sociais avaliados em escalas de sintomatologia do TEA (Amatachaya et al., 2014; 2015) e no retraimento social (D'Urso et al. 2014, 2015) após a estimulação do ETCC sobre o CPFDL esquerdo.

Neste estudo, foram mensurados parâmetros de movimentos oculares como estratégias da avaliação da cognição social, já que está bem estabelecido que os processos cognitivos pode influenciar os movimentos dos olhos (Kowler, 2011). Além disto, a análise detalhada das estratégias de rastreo visual, concomitante a medidas cognitivas convencionais, pode fornecer informações mais acuradas sobre o funcionamento cognitivo (Hodgson et al, 2002).

Especificamente, foram considerados parâmetros relacionados às fixações, os quais referem-se aos tempos entre os movimentos oculares, em que o olho apresenta movimentos mínimos, denominados movimentos fixionais (Duchowski, 2007). É durante as fixações que são planejadas a orientação e a direção da próxima sacada, fornecendo indícios do processamento cognitivo (Godijn & Theeuwes, 2003; Cove, Macedo, Capovilla, & Schwartzman, 2005). Assim, um maior número de fixações pode indicar uma menor eficiência do processamento da informação durante uma busca visual (Lisberger, 2015).

Assim, foram conduzidos dois estudos, com procedimentos semelhantes, Estudo I para medir o reconhecimento de expressões emocionais e teste de Teoria da Mente (medidas comportamentais) e o Estudo II para mensurar o rastreamento ocular durante o reconhecimento

de expressões emocionais (medidas psicofisiológicas). Os dois estudos tiveram como objetivos investigar a eficácia da ETCC anódica na cognição social de crianças diagnosticadas com TEA leve. Partiu-se da hipótese que participantes tratados com corrente ativa sobre o CPFDL esquerdo apresentariam melhor desempenho nos testes de Reconhecimento de expressões emocionais e Teoria da Mente. Além disso, esperava-se que participantes tratados com corrente ativa apresentassem um menor número e menor duração das fixações durante a execução do teste de reconhecimento de expressões emocionais do que aqueles submetidos às sessões com corrente simulada.

MÉTODO

Desenho do estudo

Tratou-se de um ensaio clínico placebo-controlado (ETCC simulada), duplo-cego e randomizado, envolvendo pacientes com TEA em grau leve que foram submetidos a sessões de ETCC. A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética institucional e registrado na plataforma ClinicalTrials.org (NCT03947086). Vale ressaltar que foram seguidas as diretrizes estabelecidas pelo CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials), conforme aponta Moher et al. (2012).

Participantes

Inicialmente, cerca de 45 participantes com TEA foram identificados e contactados por meio de encaminhamentos, mensagens ou telefone. Desse total, 30 crianças participaram da triagem. A Figura 1 demonstra o fluxograma do estudo, seguindo as normas do CONSORT (Moher et al., 2012), considerando o número total de pacientes que participaram dos dois

estudos. Algumas crianças foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão relacionados ao grau sintomatológico no TEA, idade, e comorbidades. Em relação ao total de participantes, 60% (n = 18) completaram o protocolo. As principais razões para a mortalidade ao longo do experimento foram: ter mais de duas faltas durante o período de estimulação; não comparecer às avaliações após o período de estimulação.

No Estudo I, 18 crianças com TEA (sexo masculino com idade entre 09 e 12 anos (M= 11,1; DP= 1,54), foram designadas aleatoriamente entre as condições e não diferiram significativamente em relação as características clínicas e sociodemográficas, como idade, escolaridade, idade no diagnóstico, e uso de medicamentos.

Tabela 1

Dados sociodemográficos e clínicos dos Grupos Ativo e Placebo no Estudo I.

Variáveis Demográficas	Ativo (n = 9)	Placebo (n = 9)	Total
Idade, Média (DP)	11,89 (1,53)	10,44 (1,24)	11,17 (1,54)
Escolaridade, média (DP)	6,33 (1,87)	4,78(1,64)	5,55 (1,88)
Variáveis Clínicas			
Idade do diagnóstico	5,55 (2,92)	3 (2,51)	6 (2,59)
Tratamento comportamental	7 (77,8%)	8 (88,9%)	15 (83,3%)
Uso de Medicação	7 (77,8%)	7 (77,8%)	14 (77,8%)

Nota. DP = Desvio-padrão.

No Estudo II, 10 crianças com TEA (sexo masculino com idade entre 09 e 12 anos (M= 10,9; DP= 1,72) foram designadas entre as condições e não diferiram significativamente em relação as características clínicas e sociodemográficas, como idade, escolaridade, idade no diagnóstico e uso de medicamentos.

Tabela 2

Dados sociodemográficos e clínicos, obtidos pelos grupos na linha de base

Variáveis	Ativo	Placebo	Total
Demográficas			
Idade, Média (DP)	11,60 (1,67)	10,20 (1,64)	10,90 (1,72)
Escolaridade, média (DP)	8,2 (1,30)	6,4 (1,67)	7,30 (1,70)
Variáveis Clínicas			
Idade do diagnóstico	5 (3,50)	4 (2,50)	5,50 (2,46)
Tratamento comportamental	4 (80%)	4 (80%)	8 (80%)
Uso de Medicação	4 (80%)	4 (80%)	8 (80%)

Nota. DP = Desvio-padrão.

Considerando a amostra dos dois estudos (n = 18), não foram observados efeitos adversos graves relacionados a aplicação da ETCC, sendo formigamento (30%) e sonolência (20%) as sensações mais frequentemente observadas, e nenhum efeito cognitivo deletério foi apresentado pelos grupos durante o período de intervenção. Tais efeitos foram avaliados por meio do questionário de Avaliação sistemática para eventos emergentes do tratamento (Brunoni, Amadera, Berbel, Volz, Rizzerio, & Fregni, 2011), aplicada imediatamente após cada sessão.

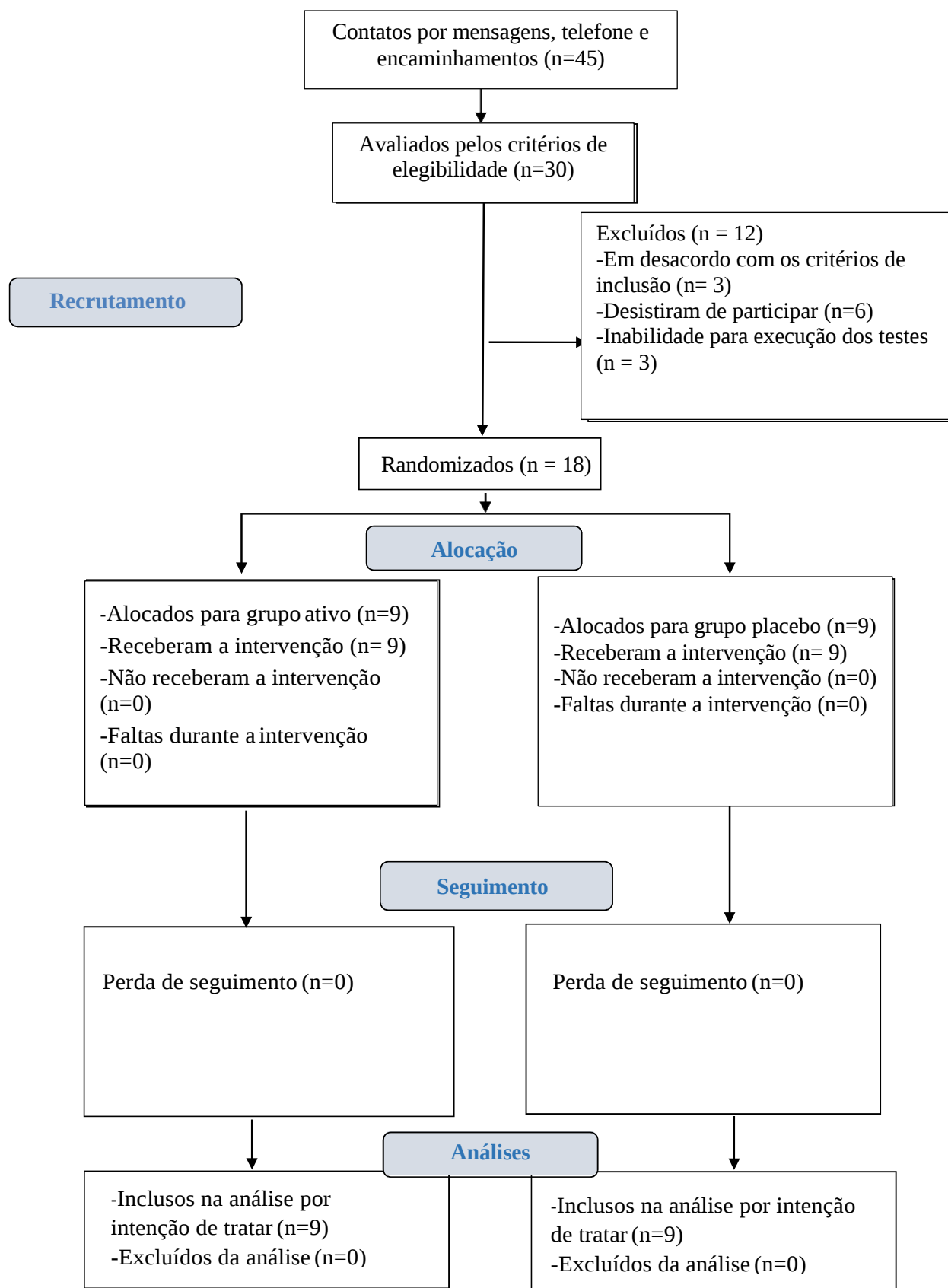


Figura 1. Fluxograma do estudo.

Recrutamento

Os pacientes foram recrutados a partir da nomeação de rehabilitadores de centros multidisciplinares de reabilitação para incapacidade temporária ou permanente e transtornos globais do Estado da Paraíba, Brasil. O projeto foi submetido à apreciação pela coordenação desses centros e obteve parecer favorável para a realização da pesquisa. Além disso, foi submetido à apreciação na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da instituição de origem, sob o CAAE: 73411517.6.0000.5188.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão adotados foram: a) participantes do sexo masculino com diagnóstico de TEA com base nos critérios diagnósticos do DSM-5 (b) com idades entre 8 e 12 anos (c), com grau de sintomatologia autístico leve (escore na *Childhood Autism Rating Scale*- CARS 30-36,5), (d) acuidade normal ou corrigida; (e) outorga de participação no estudo por meio de assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (a) déficits intelectuais indicados pelos subtestes Cubos e Armar da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (WISC IV); e (b) pais e/ou responsáveis não cooperativos. Além destes, foram aplicados os critérios de exclusão para utilização de estimulação cortical, tais como: (a) possuir marcapasso cardíaco ou dispositivo metálico ou eletrônicos implantados; (c) apresentar outros distúrbios do neurodesenvolvimento, psiquiátricos, e/ou neurológicos graves, tais como tumor cerebral e infecção intracraniana; (b) má formação do crânio; (c) epilepsia; (d) pacientes com convulsões / convulsões, (e) presença de implante de prótese metálica ou dispositivos eletrônicos e (f) presença de implante coclear. O uso de medicamentos foi monitorado ao longo do tratamento.

Materiais

Parâmetros de estimulação

Os eletrodos foram posicionados sobre a cabeça do participante, sendo o ânodo posicionado sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (posição F3 de acordo com o sistema internacional de EEG 10/20). A localização desta região cerebral pode ser visualizada na Figura 2. Já o cátodo (eletrodo referência) foi colocado na região supraorbital direita. A montagem e o protocolo de intervenção seguiram estudos padronizados da literatura sobre os efeitos da ETCC no TEA (Amatachaya et al., 2014; Amatachaya et al., 2015).

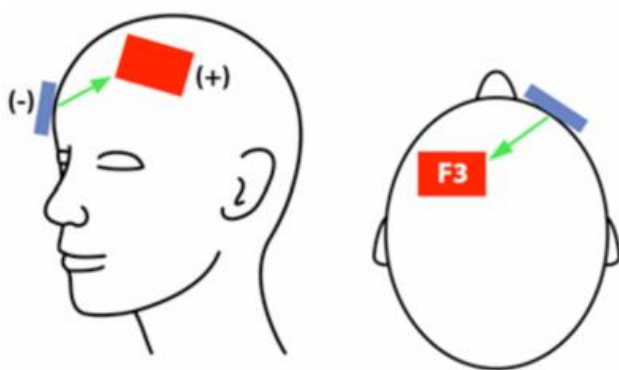


Figura 2. Montagem do eletrodo de ETCC sobre o CPFDL esquerdo (F3). (Vista lateral à esquerda; e vista superior à direita).

Uma corrente de 1,5 mA foi aplicada durante 5 sessões consecutivas (excluindo-se finais de semana) de 20 minutos. Foi utilizado o neuroestimulador TCT-Research, desenvolvido pela Trans Cranial Technologies, contendo o Kit com o neuroestimulador, esponjas, prendedores de borracha, eletrodos e cabos conectores. Foram utilizados eletrodos envoltos por esponjas de 5 x 5 cm, umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%).

Intervenção Cognitiva

A implementação de intervenções precoces, estruturadas e prolongadas podem auxiliar na redução dos impactos negativos de déficits cognitivos através da proposição de programas de atividades que estimulem as funções cognitivas (Miotto, 2016). Uma dessas

intervenções é o treino cognitivo o qual envolve a prática guiada de tarefas padronizadas que têm como alvo funções cognitivas específicas, como memória, atenção, raciocínio, funções executivas, habilidades sociais (Martin, Liu, Alonzo, Green, & Loo, 2014; Miotto, 2016). Técnicas de treinamento cognitivo e de estimulação cerebral não-invasiva têm sido usadas de forma combinada para favorecer a neuroplasticidade, considerando-se que os efeitos da ETCC são potencializados quando aplicados durante a execução de uma tarefa (online) (Miniussi & Ruzzoli, 2013). No presente estudo todos os participantes receberam treino cognitivo, realizado concomitantemente a neuroestimulação. O treino cognitivo utilizado consiste em duas partes: tarefas padronizadas direcionadas à cognição social e atividades que estimulam as funções executivas.

A primeira parte foi composta por tarefas contidas em uma bateria de jogos sociais (Gao & Maurer, 2009; Dillon, Kannan, Dean, Spelke, & Duflo, 2017). Uma dessas tarefas, a Comparação emocional, é um jogo de classificação de cartas que treina a avaliação dos estados emocionais por meio de expressões faciais. Os cartões exibem duas faces da mesma pessoa composto por: uma face com uma expressão neutra, uma face com uma expressão totalmente feliz e faces sintetizadas a partir das duas fotografias, transformando-as de 5% de 5% de felicidade até 95% de felicidade. O segundo jogo, Direção do olhar, treina o uso da direção do olhar para localizar objetos simbólicos, no qual as crianças deveriam identificar para qual segmento a caricatura está olhando indicando a cor correspondente ao segmento. E a tarefa Emoção desviante que treina a sensibilidade às expressões emocionais em faces (feliz, triste, surpresa, medo, raiva, nojo). São apresentados seis cartões, cinco nos quais a mesma pessoa expressa uma emoção em graus variados e uma sexta em que essa pessoa expressa uma emoção diferente. As crianças devem indicar o cartão que apresentava a expressão desviante. Além disso, o treino cognitivo foi composto por tarefas de rotulação de

emoções e de correspondência entre a descrição verbal de um ativador/situação emocional e expressões faciais.

Enquanto as tarefas direcionadas ao domínio executivo são, a saber: execução de labirintos, montar figuras, Completar partes de figuras e o Jogo de memória Super Lince. O treino cognitivo tinha diferentes níveis de dificuldade apresentados durante as sessões. Todos os participantes da pesquisa, independentemente se submetidos à estimulação ativa ou simulada, receberam o treino cognitivo, respeitando-se os princípios éticos de assegurar assistência terapêutica a todos os envolvidos.

Instrumentos

Triagem

Questionário sociodemográfico (Apêndice C): caracteriza a amostra, quanto a aspectos sociodemográficos (como idade, sexo, escolaridade, entre outras), e aspectos clínicos relacionados ao TEA, tais como idade em que recebeu o diagnóstico, uso de medicamentos, entre outras.

Optotipos E de Rasquin: utilizada para avaliar a acuidade visual. Teste direcional composto por um optotipo em forma de —E variando em quatro posições de base (para cima, para baixo, direita e esquerda) e em tamanho de linha para linha. O participante deve reconhecer o sentido de abertura do optotipo, de modo que a menor abertura que o participante conseguir visualizar é tomada como a AV. É considerada normal uma acuidade 6/6 (equivalente a 20/20) (Santos, 2003).

Childhood Autism Rating Scale (CARS): É uma medida de gravidade do autismo mundialmente utilizada (Pereira, Riesgo, & Wagner, 2008). Foi aplicada por 2 pesquisadores que observaram os sujeitos e entrevistaram o(s) responsável(s). O teste CARS é uma escala comportamental de 15 itens desenvolvida para diagnóstico do autismo bem como descrever

quantitativamente a gravidade do transtorno. Os 15 itens da escala são os seguintes: relação interpessoal, comportamento imitativo, resposta emocional, uso do corpo, uso do objeto, adaptação à mudança, resposta visual, resposta auditiva, resposta perceptiva, medo ou ansiedade, comunicação verbal, comunicação não-verbal, nível de atividade, nível e consistência das relações intelectivas e impressões gerais.

Subtestes Cubos e Armar: subtestes utilizados para verificação do desempenho cognitivo. A Escala de Inteligência Wechsler para crianças (WISC IV) é composta de 2 tipos de avaliações, verbal e de execução. Os subtestes citados são de execução, em que o Cubos avalia a capacidade de percepção, análise, síntese, reprodução de um padrão geométrico bidimensional e coordenação viso-motora; e o de Armar Objetos avalia a capacidade de percepção, coordenação viso-motora, habilidade simples de montagem (Wechsler, 1974).

Avaliação da Cognição social

Teste de Conhecimento Emocional: elaborado por Izard, Hankins, Schultz, Tentracosta e King (2003), consiste em uma medida abrangente de compreensão emocional destinada a crianças. Envolve a apresentação de imagens coloridas de crianças de diversas etnias realizando expressões faciais de emoção (Andrade, Abreu, Duran, Veloso, & Moreira, 2013). Foram utilizadas as seguintes faces emocionais, de ambos os sexos: feliz, triste, raiva, medo/surpresa e neutra. As faces foram apresentadas aleatoriamente.

Eye tracker Tobii TX300: foi utilizado um *eye tracker* de 300 Hz, binocular com o objetivo de monitorar os movimentos oculares durante a execução do Teste de reconhecimento de expressões faciais. O *eye tracker* é acoplado a um monitor de 23" (resolução máxima de 1920 x 1080 pixel e luminância de 300 cd/m²) onde foram apresentadas as imagens para a visualização do participante. Este equipamento está integrado ainda a um notebook Dell Latitude 3450 com monitor de 14" HD (1366 x 768) e sistema operacional Windows 8.1 Pro 64 bits, processador Intel® Core™ i7-5500U 2.4 GHz, 8 GB de memória RAM instalada)

através do qual o experimentador monitora o teste. No mesmo está instalado o *Software Tobii Studio versão 3.4.0*, plataforma que possibilita a elaboração e gravação dos testes, bem como a saída e análise descritiva dos dados da movimentação do olho. O filtro de fixação utilizado foi o I-VT Fixation Filter, que classifica os movimentos oculares com base na velocidade dos desvios direcionais do olho. A Figura 3 apresenta a sequência do rastreamento ocular durante os reconhecimentos das expressões faciais.

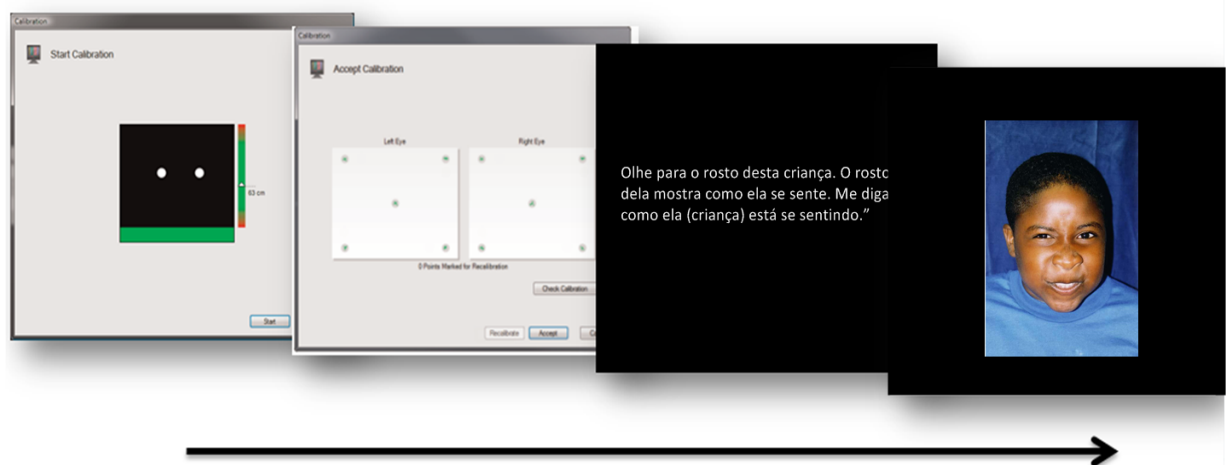


Figura 3. Sequência do Rastreamento ocular: (1) mensuração da distância entre monitor e olhos, (2) calibração, (3) Instruções e (4) Teste de Conhecimento Emocional (Izard et al., 2003; Andrade et al., 2013).

Nepsy-II (Korkman, Kirk, & Kemp, 2007): Bateria neuropsicológica infantil (3-16 anos) validada para o contexto brasileiro, e composta por 32 subtestes divididos em seis domínios: atenção e funções executivas, linguagem, memória e aprendizagem, sensorio-motor, processamento visoespacial e percepção social. Neste estudo, foi utilizado o subteste teoria da mente que inclui duas tarefas, uma verbal e outra contextual. A primeira avalia, por meio de histórias, figuras e questionamentos, a compreensão e percepção da intenção de si e do outro, decepção, crenças, faz de conta e imitação. A tarefa contextual avalia a habilidade de relacionar uma situação com a emoção em um determinado contexto social (Argollo, 2010).

Procedimentos

A participação na pesquisa ocorreu mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), pelos pais/responsáveis pelas crianças, o qual informa sobre o protocolo e os objetivos do estudo, e pela assinatura, se possível, do Termo de Assentimento (Apêndice B) pela criança. A participação foi voluntária, de modo que o participante poderia recusar-se e/ou retirar-se da pesquisa a qualquer momento. Foi garantido o anonimato e o sigilo das informações, seguindo-se todos os preceitos da Resolução nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que trata das diretrizes de pesquisas envolvendo seres humanos.

Os participantes foram submetidos à triagem com avaliação da gravidade dos sintomas do TEA, e coleta de informações clínicas e sociodemográficas, avaliação da linha de base (T0); cinco sessões de estimulação de 1,5 mA anódica ou placebo, durante 20 minutos; e avaliação após a aplicação da ETCC (semana T2). O protocolo para ETCC simulada foi idêntico a ETCC ativa, porém o aparelho deixava de emitir corrente após 30 segundos do início da estimulação. Desta maneira, simulam-se os efeitos da estimulação ativa (leve sensação de formigamento e coceira), porém, por curto período de estimulação, não são induzidos efeitos clínicos.

Foi realizado um treinamento prévio com os examinadores antes do início das avaliações. Houve observação direta da aplicação dos testes, seguida por aplicações práticas com supervisão e discussão das principais dificuldades encontradas, para minimização dos erros aleatórios. Os examinadores foram cegos ao tipo de tratamento que o paciente estava recebendo (estimulação ativa ou placebo) e às outras avaliações que foram realizadas.

O colaborador responsável pela execução dos procedimentos de neuroestimulação foi cego quanto às avaliações e reavaliações. O responsável pelas randomizações informava apenas ao aplicador da corrente de estimulação do estudo se este deveria realizar a

estimulação ativa ou placebo. A rotina de atendimentos era organizada com agendamento prévio, de forma que o paciente realizava as avaliações funcionais em um mesmo turno e em apenas um dia, diminuindo a quantidade de deslocamentos ao laboratório e inibindo possíveis perdas de seguimento.

Análises estatísticas

O desenho das análises estatísticas foi fundamentado em estudos prévios da literatura referentes a ensaios clínicos randomizados e placebo-controlados utilizando a ETCC (Brunoni et al., 2012; Kuo & Paulus, 2014). Foi empregada a análise da intenção de tratar, com o método da última observação realizada (*last observation carried forward*) para participantes que iniciaram o tratamento e recebiam pelo menos 01 sessão. Foi utilizado como nível de significância $p < 0.05$. Os resultados foram plotados em planilhas sendo realizadas análises estatísticas descritivas por meio do SPSS (*Statistical package for the social sciences*), versão 20 para descrever as características clínicas e sociodemográficas.

A avaliação e eficácia da ETCC em todas as variáveis dependentes (desempenho nos testes que avaliam a cognição social) foram analisados através do software R (R Core Team, 2013). O teste de Shapiro-Wilk demonstrou que os dados atenderam à suposição de normalidade, desta forma foram utilizados testes estatísticos paramétricos. Por se tratar de um delineamento misto (2x2) com uma variável dentro participantes (Tempo: pré e pós) e uma variável entre participantes (ETCC: ativa e placebo), foi executada uma anova fatorial mista utilizando o pacote Ezanova (Lawrence, 2016). Nos casos em que foi detectado efeito significativo, foi utilizado o teste *t de Student* para comparar os efeitos entre os grupos ativa e placebo separadamente para o pré e pós-teste, utilizando a correção de Bonferroni em razão das múltiplas comparações. O tamanho do efeito foi medido através do *d* de Cohen.

Resultados

Estudo 1: Medidas comportamentais

Taxa de Reconhecimento de Expressões faciais

Foi analisada a quantidade de faces que os participantes reconheceram corretamente, levando em consideração as variáveis tempo (pré e pós teste) e ETCC (ativo e placebo). Não foi encontrado efeito significativo, seja principal ou de interação para qualquer das emoções analisadas ($p = 0,08$).

Teoria da mente- Nepsy-II

Este teste é subdividido em duas partes verbal e contextual. Na parte verbal, foi detectado apenas um efeito significativo para a variável tempo [$F(1,16) = 4,79, p = 0,04, \eta^2 = 0,07$], em que observou-se que no pós-teste ($M = 10,90, DP = 3,86$), os participantes relacionaram corretamente mais histórias às emoções do que no pré-teste ($M = 8,72, DP = 4,42$), sendo esta diferença significativa [$t(17) = -2,26, p = 0,04, d = 0,53$]. No entanto, não foi observado um efeito de interação significativo entre as variáveis ETCC e tempo [$F(1,16) = 0,01, p = 0,91, \eta^2 = 0,001$], conforme ilustrado na Figura 4.

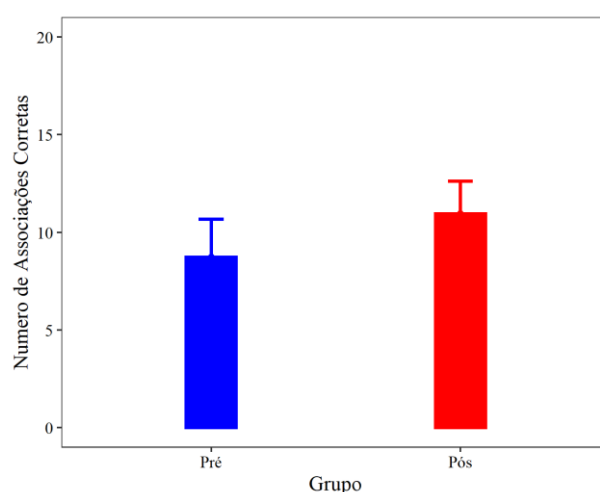


Figura 4. Efeito principal da variável tempo para o número de associações corretas no teste Teoria da Mente - Verbal.

No que diz respeito as tarefas da parte contextual, não foi encontrado qualquer efeito significativo ($p = 0,09$).

Estudo 2: Medidas psicofisiológicas

Parâmetros oculares no reconhecimento de emoções

1. Alegria

Em relação ao número de fixações nas faces de alegria não foi encontrado efeito principal ($p > 0,07$), contudo foi encontrado efeito de interação entre o tempo e ETCC [$F(1,8) = 12,44$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,20$]. No pós-teste, a média do Grupo Placebo ($M = 20,2$, $DP = 6,84$) foi maior que a do Grupo Ativo ($M = 13,5$, $DP = 4,58$), sendo esta diferença significativa [$t(8) = 2,57$, $p = 0,04$, $d = 1,15$], enquanto no pré-teste não houve diferença ($p = 1,00$). Em relação à duração média das fixações, não foi encontrado efeito principal significativo ($p > 0,14$), contudo foi encontrado efeito de interação entre tempo e ETCC [$F(1,8) = 6,17$, $p = 0,04$, $\eta^2 = 0,04$]. No entanto, apesar do efeito de interação significativo, as médias dos grupos ativo e placebo não diferiram entre si em qualquer dos tempos ($p > 0,10$). Por fim, em relação ao tempo total de fixação nas faces de alegria, houve efeito significativo para o tempo [$F(1,8) = 6,35$, $p = 0,03$, $\eta^2 = 0,04$] e também efeito de interação entre tempo e ETCC [$F(1,8) = 12,66$, $p = 0,007$, $\eta^2 = 0,08$]. Quanto ao efeito principal da variável tempo, observou-se que o tempo total de fixação foi maior no pré-teste ($M = 5346,3$, $DP = 2139,0$) que no pós-teste ($M = 4760,3$, $DP = 1698,0$), sendo esta diferença significativa [$t(9) = 2,08$, $p = 0,05$, $d = 0,47$]. Quanto ao efeito de interação, apesar de significativo, as médias dos Grupos Ativo e Placebo não diferiram entre si em qualquer dos tempos ($p > 0,10$). A Figura 5 apresenta os gráficos de efeitos de interação para os parâmetros de movimento ocular em relação às faces de alegria.

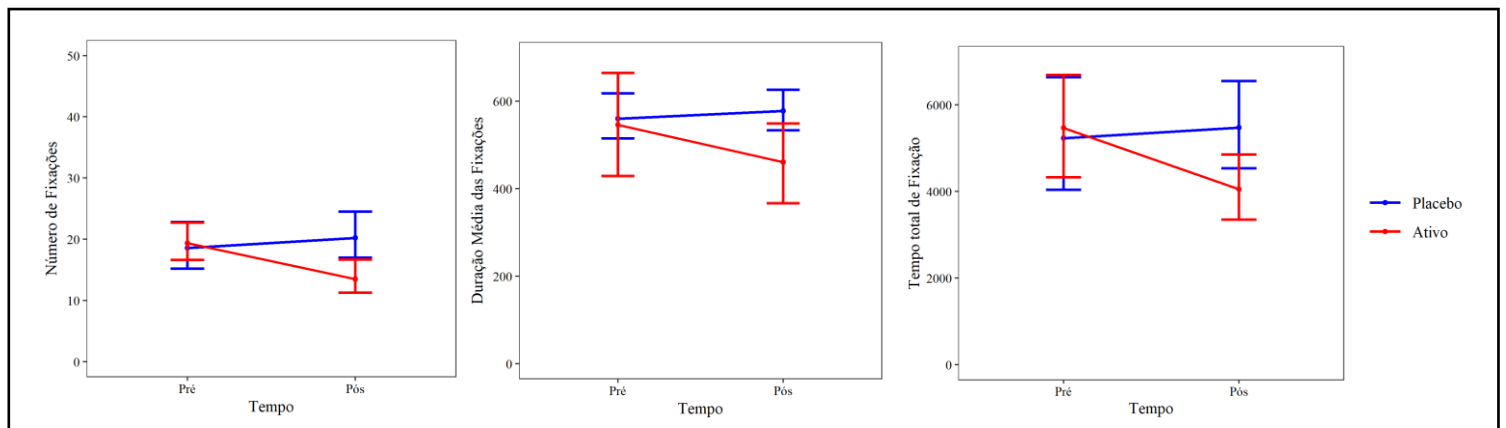


Figura 5. Efeitos de interação entre a ETCC (Ativa e Placebo) e o tempo (pré e pós-

teste) nos parâmetros de movimento ocular de faces de alegria.

2. Tristeza

Em relação ao número de fixações nas faces de tristeza não foi encontrado efeito significativo para qualquer dos parâmetros de movimento ocular investigados, seja ele principal ou significativo ($p > 0,10$).

3. Medo

Em relação ao número de fixações foi encontrado efeito significativo para o tempo [$F(1,8) = 12,22, p = 0,008, \eta^2 = 0,06$] e efeito de interação entre ETCC e tempo [$F(1,8) = 10,93, p = 0,01, \eta^2 = 0,05$]. Quanto ao efeito do tempo, observou-se que a média do Grupo Ativo no pós-teste ($M = 18,05, DP = 7,93$) foi inferior à do pré-teste ($M = 21,75, DP = 8,93$), sendo esta diferença significativa [$t(8) = 2,85, p = 0,01, d = 0,64$]. Quanto ao efeito de interação, apesar de significativo, as médias dos Grupos Ativo e Placebo não diferiram entre si ($p > 0,22$). Em relação ao parâmetro duração média das fixações, não foi encontrado efeito significativo ($p > 0,08$). Em relação ao tempo total de fixação nas faces de medo, foi encontrado efeito significativo para o tempo [$F(1,8) = 5,89, p = 0,04, \eta^2 = 0,01$], e para o efeito de interação entre ETCC e tempo [$F(1,8) = 14,85, p = 0,04, \eta^2 = 0,08$]. Quanto ao efeito do tempo, observou-se que a média do Grupo Ativo no pós-teste ($M = 4244,8, DP = 2131,5$)

foi inferior à do pré-teste ($M = 5590,6$, $DP = 3108,2$), sendo esta diferença significativa [$t(8) = 2,59$, $p = 0,02$, $d = 0,58$]. Em relação ao efeito de interação encontrado, há diferença significativa no pós-teste [$t(17) = 2,53$, $p = 0,04$, $d = 0,75$], onde a média do Grupo Placebo ($M = 5308,2$, $DP = 1631,0$) foi maior que a do Grupo Ativo ($M = 3181,3$, $DP = 2102,0$). A Figura 6 apresenta os gráficos com os efeitos principais e de interação para os parâmetros de movimento ocular em relação às faces de medo.

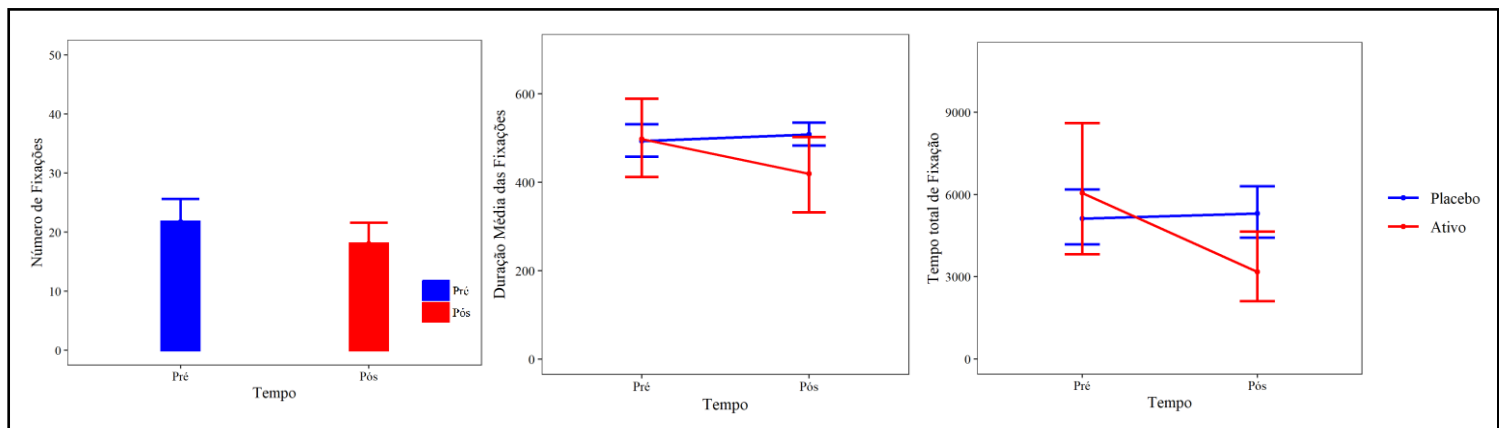


Figura 6. Efeitos principais e de interação entre ETCC (Ativa e Placebo) e tempo (pré e pós-teste) nos parâmetros de movimento ocular de faces de medo.

4. Raiva

Em relação ao número de fixações nas faces de raiva, foi encontrado efeito significativo para o tempo [$F(1,8) = 28,19$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,17$] e também para a interação entre ETCC e tempo [$F(1,8) = 18,97$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,12$]. Quanto ao efeito do tempo, observou-se que houveram menos fixações no pós-teste ($M = 19,75$, $DP = 8,94$) que no pré-teste ($M = 28,10$, $DP = 11,98$), sendo esta diferença significativa [$t(8) = 4,10$, $p = 0,001$, $d = 0,92$]. Quanto ao efeito de interação, apesar de significativo, as médias dos Grupos Ativo e Placebo não diferiram entre si ($p > 0,14$). Em relação à duração média das fixações, houve efeito significativo do tempo [$F(1,8) = 6,03$, $p = 0,04$, $\eta^2 = 0,01$] e também efeito de interação entre ETCC e tempo [$F(1,8) = 14,85$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,05$]. Quanto ao efeito do tempo, a comparação entre as médias dos grupos pré e pós-teste não foram significativas ($p = 0,16$).

Em relação ao efeito de interação, há diferença significativa no pós-teste [$t(16) = 2,62, p = 0,04, d = 1,17$], onde houve maior duração média no Grupo Placebo ($M = 576,90, DP = 82,94$) em comparação ao Grupo Ativo ($M = 456,30, DP = 119,43$). Tal diferença não foi significativa no pré-teste ($p = 0,70$). Por fim, em relação ao tempo total de fixação, foi encontrado efeito significativo para o tempo [$F(1,8) = 9,98, p = 0,01, \eta^2 = 0,09$], e também para o efeito de interação entre ETCC e tempo [$F(1,8) = 10,12, p = 0,01, \eta^2 = 0,10$]. Quanto ao efeito principal do tempo, observou-se que a média do Grupo Ativo no pós-teste ($M = 5168,6, DP = 2853,9$) foi inferior à do pré-teste ($M = 7193,2, DP = 4042,4$), sendo tal diferença significativa [$t(19) = 2,85, p = 0,01, d = 0,64$]. Quanto ao efeito de interação, apesar de significativo, as médias dos Grupos Ativo e Placebo não diferiram entre si em qualquer dos tempos ($p > 0,13$). A Figura 7 apresenta os gráficos de efeitos principais e de interação para os parâmetros de movimento ocular em relação às faces de raiva.

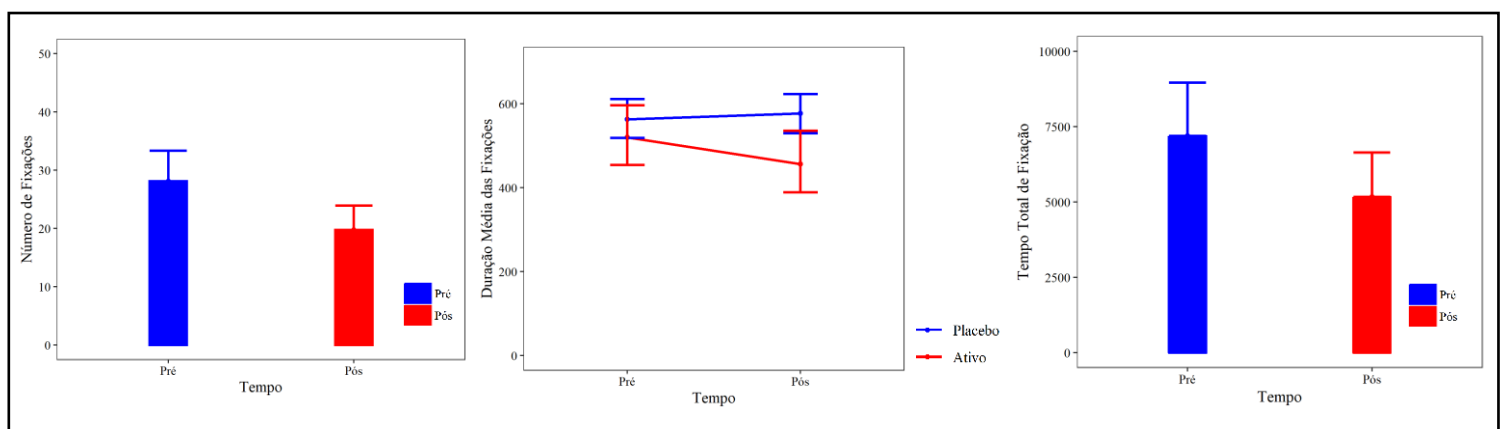


Figura 7. Efeitos principais e de interação entre ETCC (Ativa e Placebo) e tempo (pré e pós-teste) nos parâmetros de movimento ocular de faces de raiva.

5. Neutra

Em relação ao número de fixações nas faces neutras, foi encontrado efeito de interação entre ETCC e tempo [$F(1,8) = 24,62, p = 0,001, \eta^2 = 0,13$]. No pós-teste, o Grupo Placebo realizou maior número de fixações ($M = 29,00, DP = 10,58$) que o Grupo Ativo ($M = 16,70, DP = 7,26$), sendo esta diferença significativa [$t(16) = 3,03, p = 0,007, d = 1,36$],

enquanto que no pré-teste tal diferença não foi significativa ($p = 1,00$). Em relação ao parâmetro duração média das fixações, o efeito de interação entre ETCC e tempo foi marginalmente significativo [$F(1,8) = 4,71, p = 0,06, \eta^2 = 0,07$]. No pós-teste, houve uma duração média maior no Grupo Placebo ($M = 565,70, DP = 108,85$) do que no Grupo Ativo ($M = 410,40, DP = 134,52$), sendo esta diferença significativa [$t(8) = 2,84, p = 0,02, d = 1,27$]. Em relação ao tempo total de fixação nas faces neutras não foi encontrado qualquer efeito significativo ($p > 0,16$). A Figura 8 apresenta os gráficos de efeitos de interação para os parâmetros de movimento ocular em relação às faces neutras.

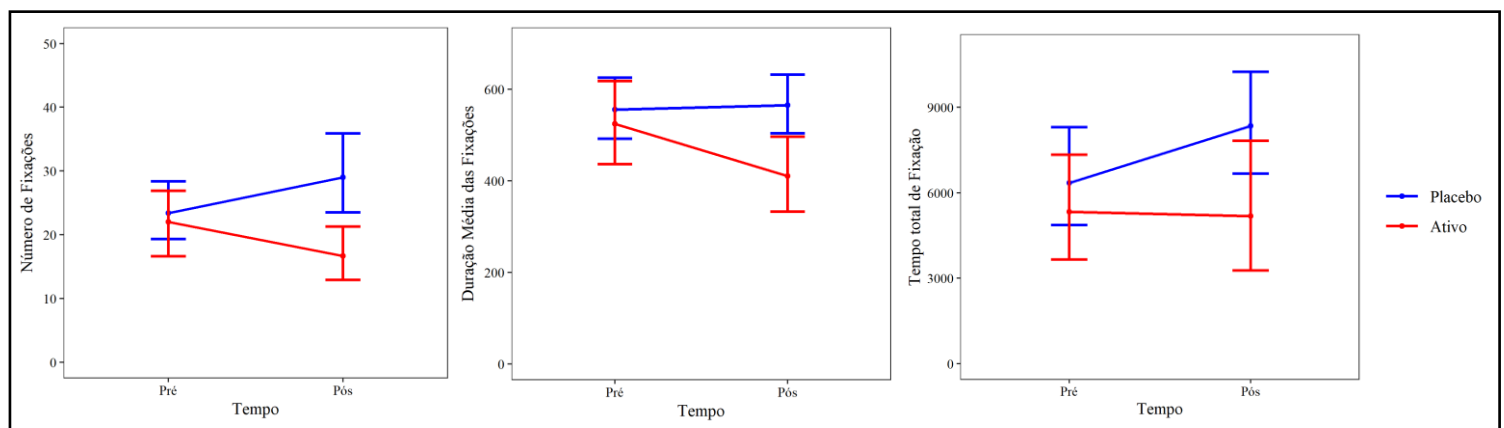


Figura 8. Efeitos de interação entre a ETCC (Ativa e Placebo) e o tempo (pré e pós-teste) nos parâmetros de movimento ocular de faces neutras.

A Figura 9 mostra o rastro dos movimentos oculares representando as fixações de pacientes do Grupo Ativo e do Grupo Placebo nas faces de medo. Os círculos representam as fixações e seus diâmetros indicam a duração de cada fixação. Os números dentro dos círculos representam a sequência de fixação. As linhas que conectam as fixações representam a sequência das sacadas.

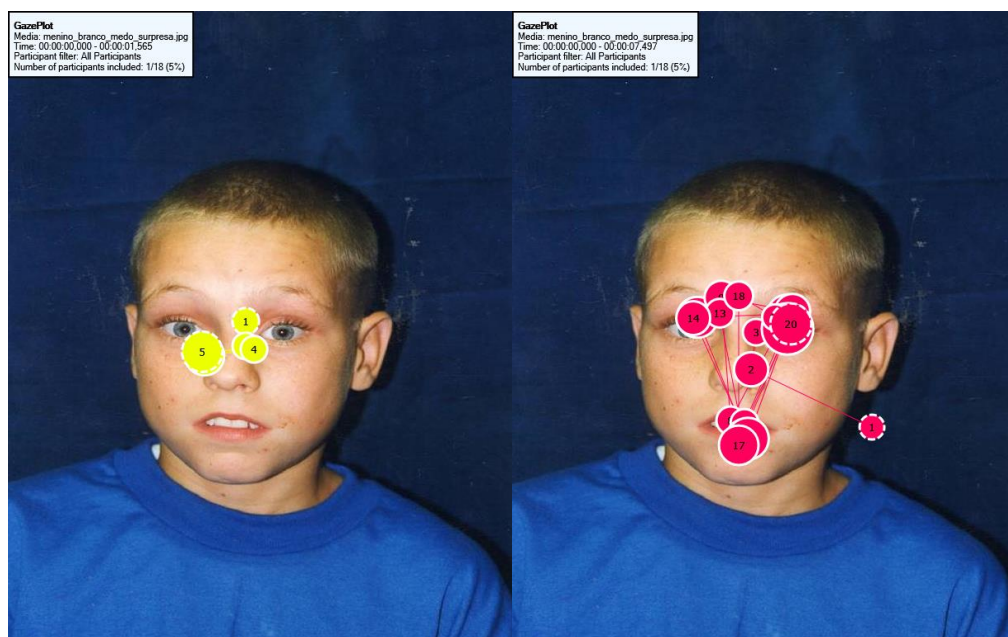


Figura 9. Rastro dos movimentos oculares na expressão facial de medo (Desempenho do Sujeito A0105: 10 anos, Grupo Ativo; e do Sujeito A110: 11 anos, Grupo Placebo).

Discussão

Este estudo objetivou investigar a eficácia da ETCC anódica na cognição social de crianças entre 09 e 12 anos diagnosticadas com TEA leve, a partir da execução de dois estudos. Para tanto, baseou-se no pressuposto de que participantes tratados com corrente ativa sobre o CPFDL esquerdo apresentariam melhor desempenho nos testes que avaliam componentes da cognição social do que aqueles submetidos às sessões com corrente simulada. Os resultados do primeiro estudo mostram que não houve efeito significativo em virtude da aplicação da ETCC ativa na taxa de reconhecimento de nenhuma das emoções avaliadas. Também não foram encontradas diferenças para as habilidades relacionadas à teoria da mente, que se refere à capacidade de compreender, tanto em si quanto nos outros, estados mentais como crenças e desejos, para prever ou explicar comportamentos (Domingues & Maluf, 2013).

Muitos dos prejuízos sociais iniciais no autismo, como contato visual, atenção conjunta, respostas a exibições emocionais e reconhecimento facial, envolvem a capacidade

de atender e processar informações de faces (Dawson, Webb, & McPartland, 2005). Dessa forma, dificuldades no processamento facial podem desempenhar um papel fundamental na disfunção dos sistemas cerebrais subjacentes às deficiências da cognição social no autismo. Em condições típicas, os sistemas neurais que medeiam o processamento de face entram em operação muito cedo. Assim, o comprometimento do processamento da face talvez seja um dos primeiros indicadores de desenvolvimento anormal do cérebro no autismo (Wilson et al., 2018).

Estes achados contrariam àqueles encontrados por Santiesteban e colaboradores (2012), que encontraram que a ETCC tem efeitos significativos em comprometimentos na ToM e pode melhorar habilidades sociais. No entanto, ressalta-se que, diferente do presente estudo, os autores aplicaram a ETCC ativa sobre a junção parieto-temporal (JTP), que desempenha conexões importantes em áreas envolvidas em processos cognitivos sociais (Krall et al., 2016), como a empatia e a ToM (Decety & Lamm, 2007). Tais aspectos poderiam indicar que, em comparação ao CPFDL esquerdo, a ETCC sobre a JTP pode apresentar efeitos mais significativos quando o objetivo é estimular processos relacionados a ToM.

A compreensão das emoções refere-se à capacidade de identificar, reconhecer e nomear emoções; diferenciar as próprias emoções; compreender as emoções dos outros com base nas expressões faciais e nas características das situações de contexto emocional (Denham et al., 2003). Tal habilidade depende de processos como autoconsciência, e da ToM, isto é, a capacidade de inferir as emoções em si próprio e nos outros, funcionando como preditora da adaptação social (Izard et al., 2001). Assim, a partir dos achados do presente estudo, conclui-se que a permanência das dificuldades no reconhecimento de expressões faciais e na Tom em crianças com TEA, mesmo após a ETCC, podem estar

relacionadas, o que pode dificultar o desenvolvimento da conexão entre emoção, cognição e interações sociais (Izard et al., 2001).

Por outro lado, os resultados do Estudo II envolvendo medidas de rastreamento ocular mostraram que os participantes que receberam ETCC ativa sobre o CPFDL esquerdo apresentaram escores significativamente menores no número e na duração de fixações no reconhecimento das emoções alegria, raiva, medo e neutra. Estes achados corroboram uma das hipóteses deste estudo, demonstrando um aprimoramento no processamento psicofisiológico das expressões faciais após a ETCC, já que as fixações fornecem indícios do processamento cognitivo (Godijn & Theeuwes, 2003; Covre, Macedo, Capovilla, & Schwartzman, 2005), e considerando-se que um maior número de fixações esteja relacionado a uma menor eficiência do processamento da informação durante uma busca visual (Lisberger, 2015).

Estes resultados corroboram D'Urso e colaboradores (2015), que investigaram o uso da ETCC em um adulto diagnosticado com TEA desde os dois anos de idade. Estes autores aplicaram 10 sessões diárias de ETCC catódica ao CPFDL e apesar de mostrar resultados limitados para intervenções comportamentais, houve uma redução de 45% nos escores de isolamento social. Também estão de acordo com Amatachaya e colaboradores (2015), os quais aplicaram ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo (2 mA) por 20 minutos e encontraram melhorias nas escalas sociais e de saúde/comportamento da lista de verificação da avaliação do tratamento do autismo (ATEC). As alterações comportamentais obtidas sugerem um papel potencial da ETCC para melhorar os sintomas de TEA por meio da modulação da ação do CPFDL.

Apesar de bem estabelecida a importância de estruturas subcorticais límbicas, como a amígdala no processamento de informações afetivas, os resultados encontrados demonstram que a neuromodulação do CPFDL também pode ter um papel importante no processamento

emocional (Weigand et al., 2013). Tradicionalmente, a literatura aponta que o CPFDL está envolvido com funções puramente cognitivas e executivas (por exemplo, memória de trabalho), no entanto esta estrutura também contribui para processos emocionais, como reconhecimento emocional e codificação da memória de estímulos emocionais (Sergeier, Lepage, & Armony, 2005; Weigand et al., 2013; Balzarotti & Colombo, 2016).

Tais resultados podem ser parcialmente atribuído à curta duração do protocolo e ao tamanho restrito da amostra. É importante considerar ainda que a expressão do TEA é muito heterogênea, com sintomas diferentes e em diferentes gravidades, logo os resultados de intervenções cognitivas tendem a ser muito variáveis (Magiati et al., 2014). Salienta-se que os resultados apresentados apontam para a relevância da elaboração de protocolos avançados de estimulação cortical não-invasiva na reabilitação cognitiva, considerando a necessidade de cautela ao adequar os parâmetros de estimulação de ETCC de acordo com o objetivo do estudo, condição clínica e região do cérebro, em vez de simplesmente transpor protocolos de estimulação pré-frontal ou motor, com atenção às considerações de montagem do eletrodo e direção da corrente em relação às regiões alvo (Bai et al., 2013; Palm et al., 2016).

Apesar dos resultados comportamentais do presente estudo não indicarem efeitos significativos após a ETCC ativa, destaca-se os resultados psicofisiológicos de rastreamento ocular durante o reconhecimento de emoções, que sugerem uma melhora no processamento de expressões faciais, habilidade considerada crítica para o desenvolvimento das relações sociais, inclusive na teoria da mente (Dawson, Webb, & McPartland, 2005; Conson, Errico, Mazarella, Giordano, Grossi, & Trojano, 2015). Isso é evidenciado no papel essencial do reconhecimento de faces para bebês em desenvolvimento típico, já presente durante os primeiros 6 meses de vida, por fornecer informações não-verbais importantes para a comunicação e a sobrevivência. Habilidades de desenvolvimento inicial como estas, além da

atenção e a resposta ao olhar, são essenciais para uma atenção conjunta e interações sociais bem-sucedidas (He, Li, & Soundarajan, 2018).

É importante ainda destacar os possíveis efeitos da intervenção cognitiva proposta na análise dos resultados encontrados, considerando-se que os efeitos da ETCC podem ser potencializados quando aplicados durante a execução de tarefas cognitivas (online) (Miniussi & Ruzzoli, 2013). Nos estudos mais atuais, técnicas de treinamento cognitivo e de estimulação cerebral não-invasiva têm sido usadas, de forma combinada, visando favorecer a neuroplasticidade. Assim, a implementação de intervenções como esta, de forma precoce, estruturada e prolongada pode auxiliar na redução dos impactos negativos de déficits cognitivos (Miotto, 2016).

Por fim, com base nos resultados encontrados, a ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo, combinada a intervenção cognitiva, parece atuar de maneira seletiva nas habilidades relacionadas a cognição social e melhorar habilidades sociais específicas em crianças com TEA, principalmente o processamento psicofisiológico envolvido no reconhecimento de expressões faciais. Neste cenário, a modulação da excitabilidade cortical por meio do uso da ETCC mostra-se como uma ferramenta promissora na reabilitação de habilidades relacionadas à cognição social (Batsikadze et al., 2013) em indivíduos com TEA, podendo estimular processos perceptuais envolvidos na compreensão emocional a qual assume um papel essencial no desenvolvimento da conexão entre emoção, cognição e interações sociais.

Referências

- Amatachaya, A., Auvichayapat, N., Patjanasoonorn, N., Suphakunpinyo, C., Ngernyam, N., Aree-uea, B., ... Auvichayapat, P. (2014). Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Autism: A Randomized Double-Blind Crossover Trial. *Behavioural Neurology*, 1–7. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/928631>
- Amatachaya, A., Jensen, M. P., Patjanasoonorn, N., Auvichayapat, N., Suphakunpinyo, C., Janjarasjitt, S., ... & Auvichayapat, P. (2015). The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behavioural Neurology*, 1 – 11. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/928631>
- Andrade, N. C., Abreu, N., Duran, V. R., Veloso, T., & Moreira, N. A. (2013). Reconhecimento de expressões faciais de emoções: padronização de imagens do teste de conhecimento emocional. *Psico*, 44(3), 382-390.
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *The Journal of Physiology*, 568(2), 653-663.
- Argollo, N. (2010). Nepsy II: Avaliação neuropsicológica do desenvolvimento. In: L. F. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P Mattos, & N. Abreu (Eds.). *Avaliação Neuropsicológica* (pp. 367-373). Porto Alegre: Artmed.
- Bai, S., Loo, C., & Dokos, S. (2013). A review of computational models of transcranial electrical stimulation. *Crit Rev Biomed Eng*, 41(1), 21-35.
- Balzarotti, S., & Colombo, B. (2016). Effects of unilateral transcranial direct current stimulation of left prefrontal cortex on processing and memory of emotional visual stimuli. *PloS One*, 11(7), 1-11.

- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., & Williams, S. C. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 11(6), 1891-1898.
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 591(7), 1987-2000.
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 249-254.
- Boggio, P. S., Asthana, M., Costa, T. L., Valasek, C. A., & Osório, A. A. C. (2015). Promoting social plasticity in developmental disorders with non-invasive brain stimulation techniques. *Frontiers in neuroscience*, 9, 294. doi: 10.3389/fnins.2015.00294
- Bolte, S., & Poustka, F. (2003). The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first degree relatives. *Psychological Medicine*, 33, 907-915.
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175-195.
- Brunoni, A. R., Shiozawa, P., Truong, D., Javitt, D. C., Elkis, H., Fregni, F., & Bikson, M. (2014). Understanding tDCS effects in schizophrenia: a systematic review of clinical data and an integrated computation modeling analysis. *Expert review of Medical Devices*, 11(4), 383-394.

- Coffman, B. A., Trumbo, M. C., & Clark, V. P. (2012). Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention. *BMC Neuroscience*, 13(1), 108.
- Conson, M., Errico, D., Mazzearella, E., Giordano, M., Grossi, D., & Trojano, L. (2015). Transcranial Electrical Stimulation over Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Processing of Social Cognitive and Affective Information. *PLOS ONE*, 10(5), e0126448.
- Covre, P., Macedo, E. C., Capovilla, F. C., & Schwartzman, J. S. (2005). Movimentos oculares e padrões de busca visual em tarefas de rotação mental. *Psico-USF*, 10, 41-49.
- Darwin, C. (1872). *The expression of the emotions in man and animals*. London: Murray.
- Dawson, G., Webb, S. J., & McPartland, J. (2005). Understanding the Nature of Face Processing Impairment in Autism: Insights From Behavioral and Electrophysiological Studies. *Developmental Neuropsychology*, 27(3), 403–424.
- Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, 16(7), 838–844.
- Delgado, B., & Contreras, A. (2008). Desarrollo social y emocional. In B. Delgado (Ed.), *Psicología del Desarrollo* (vol. II, pp. 35- 66). Madrid: McGraw Hill.
- Denham, S., Blair, K., DeMulder, E., Levitas, J., Sawyer, K., Auerbach-Major, S., & Queenan, P. (2003). Preschool emotional competence: pathway to social competence? *Child development*, 74(1), 238-256.doi: 0009-3920/2003/7401-0017
- Didehbani, N., Allen, T., Kandalaft, M., Krawczyk, D., & Chapman, S. (2016). Virtual reality social cognition training for children with high functioning autism. *Computers in Human Behavior*, 62, 703-711.

- Dillon, M. R., Kannan, H., Dean, J. T., Spelke, E. S., & Duflo, E. (2017). Cognitive science in the field: A preschool intervention durably enhances intuitive but not formal mathematics. *Science*, 357(6346), 47–55.
- Duchowski, A. T. (2007). *Eye Tracking Methodology: Theory and Practice* (2 ed.). London: Springer.
- D’Urso, G., Ferrucci, R., Bruzzese, D., Pascotto, A., Priori, A., Altamura, C. A., ... Bravaccio, C. (2014). Transcranial Direct Current Stimulation for Autistic Disorder. *Biological Psychiatry*, 76(5), e5–e6.
- D’Urso, G., Bruzzese, D., Ferrucci, R., Priori, A., Pascotto, A., Galderisi, S., ... & Bravaccio, C. (2015). Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in autistic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(5), 361-366..
- Franco, M. D. G. S. D., Costa, E., & Santos, N. N. (2015). Desenvolvimento da compreensão emocional. *Psicologia: Teoria e pesquisa*, 31(3), 339-348.
<https://doi.org/10.1590/0102-37722015032099339348>
- Gao, X., & Maurer, D. (2009). Influence of intensity on children’s sensitivity to happy, sad, and fearful facial expressions. *Journal of Experimental Child Psychology*, 102(4), 503–521.
- Godijn, R., & Theeuwes, J. (2003). Parallel allocation of attention prior to the execution of saccade sequences. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 29(5), 882–896.
- He, K., Li, Y., Soundarajan, S., & Hopcroft, J. E. (2018). Hidden community detection in social networks. *Information Sciences*, 425, 92-106.
- Hodgson, T., Tiesman, B., Owen, A.M., & Kennard, C. (2002). Abnormal gaze strategies during problem solving in Parkinson’s disease. *Neuropsychologia*, 40(4), 411–422.

- Izard, C. (2001). Emotional intelligence or adaptive emotions? *Emotion*, 1(3), 249-257. doi: 10.1037//1528-3542.1.3.249
- Izard, C. E., Haskins, F. W., Schultz, D., Trentacosta, C. J., & King, K. A. (2003). *Emotion Matching Task. Unpublished test* (Contains 182 standardized color photos of children's emotion expressions). Newark, DE: University of Delaware.
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2007). *NEPSY II: Clinical and interpretive manual*.
- Kowler, E. (2011). Eye movements: The past 25years. *Vision Research*, 51(13), 1457–1483.
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*, 85, 948-960.
- Lawrence, T., Baddeley, A., Milne, R. K., & Nair, G. (2016). Point pattern analysis on a region of a sphere. *Stat*, 5(1), 144–157.
- Lisberger, S. G. (2015). Visual Guidance of Smooth Pursuit Eye Movements. *Annual Review of Vision Science*, 1(1), 447–468.
- Magiati, I., Tay, X. W., & Howlin, P. (2014). Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: a systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clinical Psychology Review*, 34(1), 73-86.
- Malloy-Diniz, L. F., Fuentes, D., Mattos, P., & Abreu, N. (2010). *Avaliação Neuropsicológica*. Artmed Editora.
- Manenti, R., Cotelli, M., Robertson, I. H., & Miniussi, C. (2012). Transcranial brain stimulation studies of episodic memory in young adults, elderly adults and individuals with memory dysfunction: A review. *Brain Stimulation*, 5(2), 103–109.

- Martin, D. M., Liu, R., Alonzo, A., Green, M., & Loo, C. K. (2014). Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Experimental Brain Research*, 232(10), 3345-3351.
- Miniussi, C., & Ruzzoli, M. (2013). Transcranial stimulation and cognition. *Brain Stimulation*, 739–750.
- Miotto, E. C. (2016). *Reabilitação neuropsicológica e intervenções comportamentais*. Grupo Gen-EDa Roca Ltda.
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., ... Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 63(8), e1–e37.
- Muszkat, D., Polanczyk, G. V., Dias, T. G. C., & Brunoni, A. R. (2016). Transcranial direct current stimulation in child and adolescent psychiatry. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(7), 590-597.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633–639.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain stimulation*, 1(3), 206-223.
- Palm, U., Segmiller, F. M., Eppe, A. N., Freisleder, F. J., Koutsouleris, N., Schulte-Körne, G., & Padberg, F. (2016). Transcranial direct current stimulation in children and adolescents: a comprehensive review. *Journal of Neural Transmission*, 123(10), 1219-1234.

- Pelphrey, K. A., & Carter, E. J. (2008). Brain Mechanisms for Social Perception. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1145(1), 283–299.
- Perrett, D.I., Harries, M.H., Benson, P.J., Chitty, A.J., Mistlin, A.J. (1990) Retrieval of structure from rigid and biological motion; an analysis of the visual response of neurons in the macaque temporal cortex. In: Troscianko T., & Blake A., (eds). *AI and the eye* (pp. 181-201), Chichester: J. Wiley & Sons.
- R Core Team (2013) *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna.
- Rolf, L. H., Haarmann, F. Y., Grotemeyer, K.-H., & Kehrner, H. (1993). Serotonin and amino acid content in platelets of autistic children. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87(5), 312–316.
- Santiesteban, I., Banissy, M. J., Catmur, C., & Bird, G. (2012). Enhancing social ability by stimulating right temporoparietal junction. *Current Biology*, 22(23), 2274-2277.
- Santos, N. A. (2003). Tópicos em percepção e processamento visual da forma: acuidade visual versus sensibilidade ao contraste. *Estudos e Pesquisas em Psicologia*, 3(1), 61-71.
- Santos, F. H., Andrade, V. M., & Bueno, O. F. (2015). *Neuropsicologia hoje*. Artmed Editora.
- Sergerie, K., Lepage, M., Armony, J.L. (2005). A face to remember: Emotional expression modulates pré-frontal activity during memory formation. *NeuroImage*, 15, 24 (2):580–5. PMID: 15627601
- Smith, M. J. L., Montagne, B., Perrett, D. I., Gill, M., & Gallagher, L. (2010). Detecting subtle facial emotion recognition deficits in high-functioning autism using dynamic stimuli of varying intensities. *Neuropsychologia*, 48(9), 2777-2781.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.008

- Stone, D. B., & Tesche, C. D. (2009). Transcranial direct current stimulation modulates shifts in global/local attention. *NeuroReport*, 20, 1115–1119.
- Wechsler, D. (1974). *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*. New York: Psychological Corporation.
- Weigand, A., Grimm, S., Astalosch, A., Guo, J.S., Briesemeister, B.B., Lisanby, S.H. et al. (2013). Lateralized effects of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on emotional working memory. *Exp. Brain Res.* 227(1):43–52. doi: 10.1007/s00221-013-3483-7 PMID: 23543102
- Wilson, J. E., Trumbo, M. C., Wilson, J. K., & Tesche, C. D. (2018). 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*.

ARTIGO 4

A Neuroestimulação sobre o Córtex Pré-frontal Dorsolateral Modula o Funcionamento Executivo de Crianças com Transtorno do Espectro Autista?

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é marcado por prejuízos no controle executivo. Tais comprometimentos podem estar subjacentes a déficits centrais no funcionamento social de crianças com TEA. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) tem demonstrado melhorar componentes das funções executivas em adultos saudáveis e algumas populações clínicas. O presente artigo buscou investigar a eficácia da ETCC anódica no funcionamento executivo de crianças com TEA leve. Foi utilizado um delineamento experimental do tipo ensaio clínico placebo-controlado, duplo-cego e randomizado. Os participantes foram designadas para receber ETCC anódica ativa (1,5 mA) ou simulada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (F3) em cinco sessões consecutivas de 20 minutos. As funções executivas foram avaliadas de forma global, utilizando o Teste dos Sete erros, durante o qual foi realizado o rastreamento dos movimentos oculares. Todos os participantes receberam treino cognitivo, concomitante a neuroestimulação. Os resultados sugerem que não houve efeito significativo da ETCC ativa sobre o CPFDL esquerdo no desempenho do Teste dos Sete erros. No entanto, crianças com que receberam ETCC ativa apresentaram menor tempo total para identificação dos erros no estímulo elefante em comparação ao grupo placebo ($p = 0,02$). A maioria dos resultados obtidos indicam que a ETCC sobre o CPFDL esquerdo não modulou o funcionamento executivo, sugerindo a necessidade de estudos adicionais, utilizando outros parâmetros de estimulação, para maiores esclarecimentos sobre o impacto neurobiológico da ETCC nas funções executivas.

Palavras-chave: Transtorno autístico; Estimulação transcraniana por corrente contínua; funcionamento executivo; Rastreamento ocular.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do desenvolvimento neurológico que, combinando fatores genéticos e ambientais (Klin & Mercadante, 2006). O TEA é caracterizado por déficits na comunicação e interação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento (APA, 2013). O TEA apresenta múltiplas etiologias e, embora fatores genéticos e neurobiológicos contribuam para o fenótipo do TEA, as funções neurocognitivas também desempenham um papel importante nos principais comportamentos dos autistas. As funções executivas (FE) têm despertado interesse devido a hipótese neuropsicológica de que podem contribuir para deficiências específicas no TEA, tais como cognição social e habilidades sociais (Leung, Vogan, Powell, Anagnostou, & Taylor, 2016), teoria da mente (Pellicano, 2007) e padrões de comportamento restrito e repetitivo (Mostert-Kerckhoffs, Staal, Houben, & Jonge, 2015), bem como impactos mais amplos na qualidade de vida (de Vries & Geurts, 2015).

As FEs abrangem uma ampla gama de domínios neuropsicológicos, incluindo comportamentos direcionados a objetivos, raciocínio abstrato, tomada de decisão e regulação social. As FEs são processos complexos e de ordem superior moderados principalmente pelo lobo frontal, especificamente pelo córtex pré-frontal (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Dificuldades no funcionamento executivo estão relacionadas a uma fraca conectividade entre regiões cerebrais frontais e outras áreas corticais e subcorticais, e anormalidades cerebrais no volume e espessura cortical (Libero, DeRamus, Lahti, Deshpande, & Kana, 2015). Tais aspectos podem explicar os comprometimentos em diferentes subdomínios das FEs, envolvidos nas interações sociais, aspectos emocionais, intelectuais e organizacionais da vida (Demetriou et al., 2018). Assim, comprometimentos em aspectos específicos do funcionamento executivo, como abstrair regras, desviar a atenção, aprender com o feedback e manter o foco em vários aspectos do processamento de

informações durante a decisão também são relatados no TEA (Nomi & Uddin, 2015; Rommelse, Stigchel, & Sergeant, 2008).

Intervenções comportamentais para melhora de dificuldades no âmbito executivo apresentam efeitos limitados (Shipstead, Redick, & Engle, 2012). Recentemente, alterações funcionais induzidas por estimulação a nível neuronal têm apresentado melhorias em processos atencionais, velocidade de processamento de informações, memória e função executiva (Tremblay, Lepage, Latulipe-Loiselle, Fregni, Pascual-Leone, & Théoret, 2014). Por exemplo, a neuromodulação cortical, por meio da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) tem apresentado resultados satisfatórios na melhora da memória operacional verbal, um dos domínios das FEs, em pacientes clínicos e em adultos saudáveis, o que pode ocorrer por um possível aumento da conectividade funcional entre diferentes áreas corticais após a ETCC (Hoy, Emonson, Arnold, Thomson, Daskalakis, & Fitzgerald, 2013; Nitsche, et al., 2008; Brunoni, Ferrucci, Fregni, Boggio, & Priori, 2012; van Steenburgh, Varvaris, Schretlen, Vannorsdall, & Gordon, 2017).

A ETCC é uma forma não invasiva de estimulação cerebral realizada pela passagem de uma corrente elétrica fraca (0,5-2,0 mA) através do couro cabeludo e crânio via eletrodos de superfície (Tremblay et al., 2014). As bases neurais para os efeitos do ETCC não foram determinadas de forma conclusiva, mas essa corrente atinge o córtex e modula a polaridade da membrana dos neurônios dentro de uma região do tecido neural subjacente (Keeser et al., 2011). A plasticidade substancialmente neural é baseada em mudanças na excitabilidade cortical que devem regular a força da conexão entre os neurônios no cérebro, e acredita-se que a ETCC favorece a excitabilidade cortical e, portanto, a plasticidade neural, capacidade do cérebro de modificar sua função, fortalecendo ou enfraquecendo suas conexões sinápticas,

e reconectando ou mesmo criando novas vias neurais (Nitsche, et al., 2008; van Steenburgh, Varvaris, Schretlen, Vannorsdall, & Gordon, 2017).

Tendo em vista que as funções executivas são essenciais para o funcionamento social pois permitem ao indivíduo engajar-se em atividades socialmente relevantes, tomar decisões e desempenhar comportamentos para atingir metas (Couture, Penn, & Roberts, 2006; Monteiro & Louzã Neto, 2010; Demetrious et al., 2018), o objetivo deste estudo foi investigar a eficácia da ETCC anódica no funcionamento executivo de crianças com TEA leve. Hipotetizou-se que a aplicação da ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo melhoraria o desempenho no teste de avaliação das funções executivas em crianças com TEA em comparação com a estimulação simulada, especificamente, crianças que recebessem ETCC ativa apresentariam menor número e duração das fixações durante o rastreamento ocular no teste dos Sete erros do que àqueles submetidos às sessões com corrente simulada. Destaca-se que, no presente estudo foram utilizadas as fixações como parâmetros de movimentos oculares, os quais referem-se aos tempos entre os movimentos oculares, em que o olho apresenta movimentos mínimos, denominados movimentos fixionais (Duchowski, 2007).

MÉTODO

Desenho do estudo

Tratou-se de um ensaio clínico placebo-controlado (ETCC simulada), duplo-cego e randomizado, envolvendo pacientes com TEA em grau leve que foram submetidos a sessões de ETCC. A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética institucional e registrado na plataforma ClinicalTrials.org (NCT03947086). Vale ressaltar que foram seguidas as diretrizes estabelecidas pelo CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials), conforme aponta Moher et al. (2012).

Participantes

No total, 23 crianças participaram da triagem. Algumas crianças foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão relacionados ao grau sintomatológico no TEA ($n = 5$), e comorbidades ($n = 4$), além de inabilidade para execução dos testes ($n = 1$) e mortalidade ao longo do experimento foram ($n = 3$), isto é, ter mais de duas faltas durante o período de estimulação. Em relação ao total de crianças triadas, 43,47 % ($n = 10$) completaram o protocolo.

A amostra é composta por crianças com TEA de sexo masculino com idade entre 09 e 12 anos ($M = 10,9$; $DP = 1,72$), em que a maioria frequenta escola particular (77 %), faz algum tratamento comportamental (83 %), faziam uso de algum medicamento (77 %), destes o mais utilizado foi o medicamento Risperidona (45 %). Todas as crianças foram designadas entre as condições ETCC ativa e ETCC placebo, mas não diferiram significativamente em relação as características clínicas e sociodemográficas, como idade, escolaridade, idade no diagnóstico e uso de medicamentos, como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1

Dados sociodemográficos e clínicos, obtidos pelos grupos na linha de base

Variáveis	Ativo	Placebo	Total
Demográficas			
Idade, Média (DP)	11,60 (1,67)	10,20 (1,64)	10,90 (1,72)
Escolaridade, média (DP)	8,2 (1,30)	6,4 (1,67)	7,30 (1,70)
Variáveis Clínicas			
Idade do diagnóstico	5 (3,50)	4 (2,5)	5,50 (2,46)
Tratamento comportamental	4 (80%)	4 (80%)	8 (80%)
Uso de Medicação	4 (80%)	4 (80%)	8 (80%)

Nota. DP = Desvio-padrão.

Não foram observados efeitos adversos graves relacionados a aplicação da ETCC, sendo formigamento (30%) e sonolência (20%) as sensações mais frequentemente observadas, e nenhum efeito cognitivo deletério foi apresentado pelos grupos durante o período de intervenção.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão adotados foram: a) participantes do sexo masculino com diagnóstico de TEA com base nos critérios diagnósticos do DSM-5 (b) com idades compreendidas entre 8 e 12 anos (c), com grau de sintomatologia autístico leve (escore na *Childhood Autism Rating Scale- CARS* 30-36,5), (d) acuidade normal ou corrigida; (e) outorga de participação no estudo por meio de assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (a) déficits intelectuais indicados pelos subtestes Cubos e Armar da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (WISC IV); e (b) pais e/ou responsáveis não cooperativos. Além destes, foram aplicados os critérios de exclusão para utilização de estimulação cortical, tais como: (a) possuir marcapasso cardíaco ou dispositivo metálico ou eletrônicos implantados; (c) apresentar distúrbios neurológicos graves, tais como tumor cerebral e infecção intracraniana; (b) má formação do crânio; (c) epilepsia. O uso de medicamentos foi monitorado ao longo do tratamento.

Materiais

Parâmetros de estimulação

O eletrodo anódico foi posicionado sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (posição F3 de acordo com o sistema internacional de EEG 10/20). Já o cátodo foi colocado na região supraorbital direita. A montagem seguiu estudos padronizados da literatura sobre os efeitos da ETCC no TEA (Amatachaya et al., 2014; Amatachaya et al., 2015). Um fluxo de

corrente constante de 1,5 mA foi aplicado através de eletrodos envoltos por esponjas de 5 x 5 cm, umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%). O protocolo utilizado foi de 20 minutos de estimulação, durante 5 dias (excluindo-se finais de semana). Foi utilizado o neuroestimulador TCT-Research, desenvolvido pela Trans Cranial Technologies, contendo o Kit com o neuroestimulador, esponjas, prendedores de borracha, eletrodos e cabos conectores. O protocolo para estimulação simulada foi idêntico, porém a duração foi de apenas 30 segundos da rampa de aceleração. Desta maneira, simulam-se os efeitos da estimulação ativa, pois imita a sensação da pele no início da ETCC sem produzir quaisquer efeitos clínicos.

Intervenção Cognitiva

O treino cognitivo utilizado consiste em duas partes: tarefas padronizadas direcionadas à cognição social e atividades que estimulam as funções executivas. A primeira parte foi composta por tarefas contidas em uma bateria de jogos sociais (Gao & Maurer, 2009; Dillon, Kannan, Dean, Spelke, & Duflo, 2017), tarefas de rotulação de emoções e de correspondência entre a descrição verbal de um ativador/situação emocional e expressões faciais. As tarefas direcionadas ao domínio executivo são: execução de labirintos, montar figuras, Completar partes de figuras e o Jogo de memória Super Lince. O treino cognitivo possui diferentes níveis de dificuldade apresentados durante as sessões. Todas as crianças, independentemente se submetidos à estimulação ativa ou simulada, receberam o treino cognitivo concomitante a ETCC, respeitando-se os princípios éticos de assegurar assistência terapêutica a todos os envolvidos.

Instrumentos

Triagem

Foram aplicados o Questionário sociodemográfico para caracteriza a amostra, quanto a aspectos sociodemográficos (como idade, sexo, escolaridade, entre outras), e aspetos clínicos relacionados ao TEA, tais como idade em que recebeu o diagnóstico, uso de medicamentos, entre outras; Optotipos E de Rasquin, para avaliar a acuidade visual, sendo considerada normal uma acuidade 6/6 (Santos, 2003). Também foi utilizada a escala comportamental de 15 itens, conhecida como Childhood Autism Rating Scale (CARS), para medir a gravidade do TEA de cada criança (Pereira, Riesgo, & Wagner, 2008). Além dos Subtestes Cubos e Armar da Escala de Inteligência Wechsler para crianças (WISC IV), utilizados para verificação do desempenho cognitivo (Wechsler, 1974).

Avaliação das Funções executivas

Teste de Sete Erros: tem como objetivo avaliar funções executivas de forma global. O teste consiste em dois pares de figuras diferentes: um par de figuras de um elefante e outro par se refere a um barco. Cada par tem a figura original e a figura que contém os erros, ambos aparecem simultaneamente na tela, lado a lado, e o participante deve identificar os erros/diferenças entre as figuras. Durante a execução deste teste foram monitorados os movimentos dos olhos. Os estímulos foram selecionados com base no conjunto de figuras padronizadas propostas por Snodgrass e Vanderwart (1980).

Eye Tracker Tobii TX300: utilizado para monitoramento dos movimentos oculares durante o Teste de Sete Erros. O eye tracker é acoplado a um monitor de 23" (resolução máxima de 1920 x 1080 pixels e luminância máxima de 300 cd / m²) no qual o teste dos Sete Erros (70,42 cd/m² luminância). O sistema encontra-se integrado a um notebook Dell Latitude 3450 com um monitor HD de 14 "(1366 x 768) e sistema operacional Windows 8.1 Pro de 64 bits,

processador Intel Core i7-5500U 2.4 GHz e 8 GB de memória RAM, para monitoramento do teste pelo pesquisador. No mesmo computador está instalado o Software Tobii Studio, versão 3.4.0, plataforma que permite a preparação e gravação de testes, além de análises descritivas e de saída e de dados dos movimentos oculares. Os movimentos oculares foram rastreados utilizando-se um protocolo com filtro de fixação I-VT, que categoriza os movimentos oculares com base na velocidade de desvio direcional do olho (Olsson, 2007).

Análise dos dados

Os dados foram analisados através do software R (R Core Team, 2013). O teste de Shapiro-Wilk demonstrou que os dados atendem à suposição de normalidade, desta forma foram utilizados testes estatísticos paramétricos. Por se tratar de um delineamento misto (2x2) com uma variável dentre participantes (Tempo: pré e pós) e uma variável entre participantes (ETCC: placebo e experimental), foi executada uma anova fatorial mista utilizando o pacote Ezanova (Lawrence, 2016) para cada parâmetro ocular analisado. Nos casos em que foi detectado efeito significativo, foi utilizado o teste de t para comparar os efeitos entre os grupos placebo e experimental separadamente para o pré e pós-teste, utilizando a correção de Bonferroni em razão das múltiplas comparações. O tamanho do efeito foi medido através do d de Cohen.

Resultados

Jogo dos Sete Erros

Foram analisados os padrões de movimento ocular (número de fixações, duração média das fixações e tempo total de fixação) para o jogo dos sete erros, utilizando as figuras do elefante e do barco. Em tais análises também foram levadas em consideração as variáveis

tempo (pré e pós teste) e ETCC (placebo e experimental). Os resultados são divididos de acordo com cada padrão de movimento ocular analisado.

1. *Número de fixações*

Inicialmente, na figura do elefante, foi detectado um efeito significativo para a variável tempo [$F(1,8) = 6,87, p = 0,03, \eta^2 = 0,21$], no entanto não foi identificado efeito da ETCC [$F(1,8) = 0,04, p = 0,84, \eta^2 = 0,004$], nem tampouco efeito de interação significativo entre as duas variáveis [$F(1,8) = 1,46, p = 0,26, \eta^2 = 0,05$]. Analisando especificamente o efeito principal do tempo, observou-se que a média da taxa de reconhecimento nos grupos pré ($M = 294,20, DP = 104,86$) e pós teste ($M = 197,00, DP = 99,08$) não diferiram de maneira significativa [$t(9) = 1,71, p = 0,12, d = 0,81$]. Para a figura do barco, não foi encontrado qualquer efeito significativo, seja para a ETCC [$F(1,8) = 3,69, p = 0,09, \eta^2 = 0,24$], tempo [$F(1,8) = 2,73, p = 0,14, \eta^2 = 0,10$] ou de interação [$F(1,8) = 0,37, p = 0,56, \eta^2 = 0,01$].

2. *Duração média das fixações*

Para o parâmetro de duração média, na figura do elefante, não foi detectado qualquer efeito principal significativo, seja da ETCC [$F(1,8) = 1,89, p = 0,21, \eta^2 = 0,17$] ou do tempo [$F(1,8) = 0,17, p = 0,69, \eta^2 = 0,002$]. No entanto, foi identificado um efeito de interação significativo entre as duas variáveis [$F(1,8) = 5,46, p = 0,05, \eta^2 = 0,07$]. Em relação ao efeito de interação encontrado, observou-se que as médias do grupo placebo ($M = 330,00, DP = 148,49$) e experimental ($M = 280,00, DP = 134,53$) não diferiram no pré-teste [$t(8) = 0,55, p = 0,59, d = 0,18$]. No pós-teste, o grupo placebo ($M = 395,00, DP = 211,19$) e experimental ($M = 187,60, DP = 118,50$) também não diferiram [$t(8) = 1,91, p = 0,20, d = 0,67$]. Para a figura do barco, não foi encontrado qualquer efeito significativo, seja para a ETCC [$F(1,8) = 2,27, p = 0,17, \eta^2 = 0,16$], tempo [$F(1,8) = 1,27, p = 0,29, \eta^2 = 0,05$] ou de interação [$F(1,8) = 0,89, p = 0,37, \eta^2 = 0,03$].

3. Tempo total de fixação

Para o parâmetro de tempo total de fixação, na figura do elefante, foi detectado um efeito significativo para a variável tempo [$F(1,8) = 7,24, p = 0,03, \eta^2 = 0,08$], no entanto não foi identificado efeito da ETCC [$F(1,8) = 0,29, p = 0,60, \eta^2 = 0,03$], nem tampouco efeito de interação significativo entre as duas variáveis [$F(1,8) = 0,67, p = 0,44, \eta^2 = 0,008$].

Analisando especificamente o efeito principal do tempo, observou-se que a média do tempo total de fixação no pré-teste ($M = 87.020,00, DP = 49.860,80$) e pós-teste ($M = 59.806,90, DP = 51.081,60$) não diferiram de maneira significativa [$t(9) = 1,06, p = 0,32, d = 0,33$].

Para a figura do barco, não foi encontrado qualquer efeito significativo, seja para a ETCC [$F(1,8) = 0,41, p = 0,54, \eta^2 = 0,04$], tempo [$F(1,8) = 1,01, p = 0,34, \eta^2 = 0,02$] ou de interação [$F(1,8) = 0,13, p = 0,72, \eta^2 = 0,003$].

4. Taxa de erros

Para a taxa de erros, na figura do elefante, foi detectado um efeito significativo para a variável tempo [$F(1,16) = 5,50, p = 0,03, \eta^2 = 0,07$], no entanto não foi identificado efeito da ETCC [$F(1,16) = 0,62, p = 0,44, \eta^2 = 0,03$]. Também foi observado um efeito de interação significativo entre as duas variáveis [$F(1,16) = 5,50, p = 0,03, \eta^2 = 0,07$]. Analisando especificamente o efeito principal do tempo, observou-se que a média da taxa de erros no pré-teste ($M = 5,78, DP = 1,31$) foi inferior a do pós-teste ($M = 6,39, DP = 1,09$), sendo esta diferença significativa [$t(17) = -2,08, p = 0,05, d = 0,51$]. A Figura 1 mostra tal diferença graficamente. Em relação ao efeito de interação encontrado, observou-se que as médias do grupo placebo ($M = 5,89, DP = 1,61$) e experimental ($M = 5,67, DP = 1,00$) não diferiram no pré-teste [$t(9) = 0,35, p = 0,73, d = 0,16$]. No pós-teste, o grupo placebo ($M = 5,89, DP = 1,36$) e experimental ($M = 6,89, DP = 0,33$) também não diferiram [$t(9) = -2,13, p = 0,12, d = 1,00$].

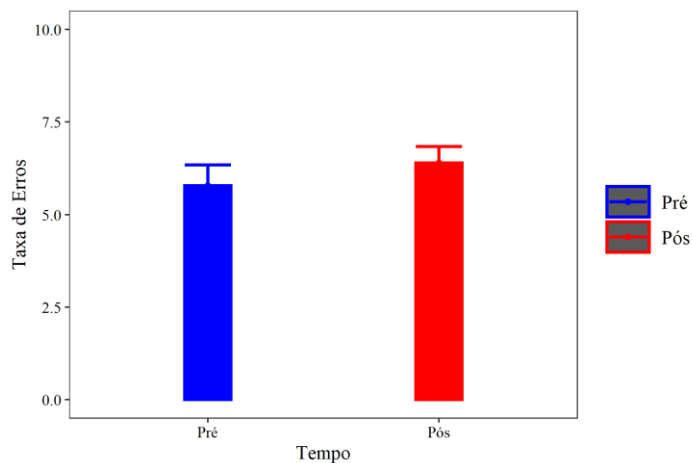


Figura 1. Gráfico do efeito principal da variável tempo para a taxa de erros na figura do elefante.

Para a figura do barco, foi detectado um efeito significativo para a variável ETCC [$F(1,16) = 8,83, p = 0,01, \eta^2 = 0,31$], e também para o tempo [$F(1,16) = 9,14, p = 0,01, \eta^2 = 0,10$]. No entanto, não foi observado um efeito de interação significativo entre as duas variáveis [$F(1,16) = 2,29, p = 0,15, \eta^2 = 0,03$]. Ao analisar o efeito principal da ETCC, observou-se que a média do grupo placebo ($M = 4,84, DP = 1,20$) foi inferior à do grupo experimental ($M = 6,17, DP = 0,98$), sendo esta diferença significativa [$t(17) = -3,64, p = 0,001, d = 1,21$]. Considerando o efeito principal do tempo, observou-se que os participantes tiveram taxas de erro menores no pré-teste ($M = 5,17, DP = 1,20$) em relação ao pós-teste ($M = 5,84, DP = 1,29$), sendo esta diferença significativa [$t(17) = -2,91, p = 0,01, d = 0,69$]. A Figura 2 demonstra graficamente as diferenças para ambos os efeitos principais.

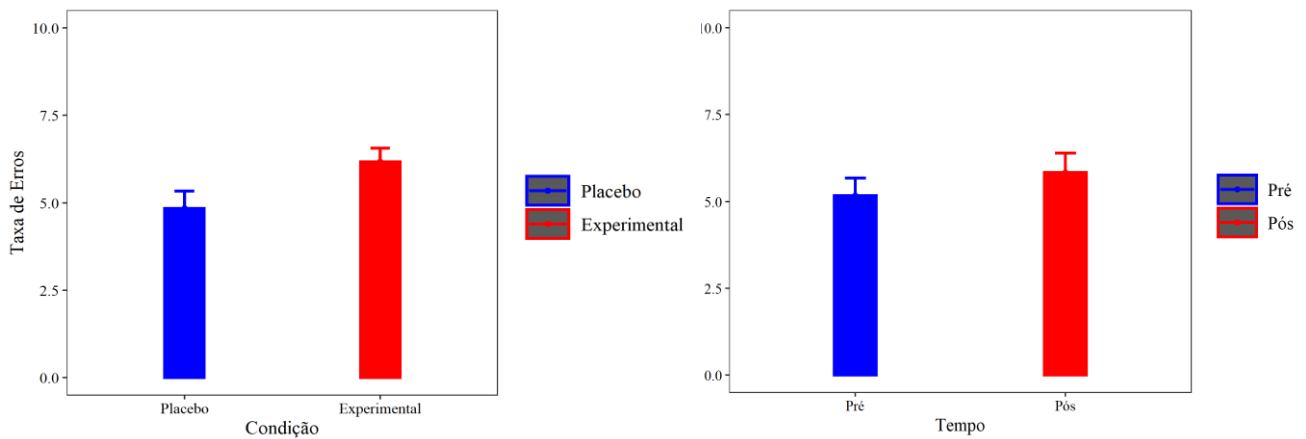


Figura 2. Gráficos do efeitos principais para a taxa de erros na figura do barco.

5. Tempo total de execução da tarefa

Para o tempo total de execução da tarefa, na figura do elefante, foi detectado um efeito significativo para a variável tempo [$F(1,16) = 5,85, p = 0,03, \eta^2 = 0,14$], no entanto não foi identificado efeito da ETCC [$F(1,16) = 3,09, p = 0,10, \eta^2 = 0,09$]. Também foi observado um efeito de interação significativo entre as duas variáveis [$F(1,16) = 9,20, p = 0,008, \eta^2 = 0,21$]. Analisando especificamente o efeito principal do tempo, observou-se que a média da taxa de erros no pré-teste ($M = 108,89, DP = 19,52$) foi superior à do pós-teste ($M = 90,5, DP = 33,00$), no entanto esta diferença não foi significativa [$t(17) = 1,99, p = 0,06, d = 0,47$]. Em relação ao efeito de interação encontrado, observou-se que as médias do grupo placebo ($M = 104,67, DP = 23,62$) e experimental ($M = 113,11, DP = 14,55$) não diferiram no pré-teste [$t(9) = -0,91, p = 0,76, d = 0,43$]. Já no pós-teste, o grupo placebo ($M = 109,33, DP = 23,08$) teve média superior a do grupo experimental ($M = 71,66, DP = 31,34$), sendo esta

diferença significativa [$t(9) = 2,90, p = 0,02, d = 1,36$]. A Figura 3 mostra o efeito de interação entre as variáveis.

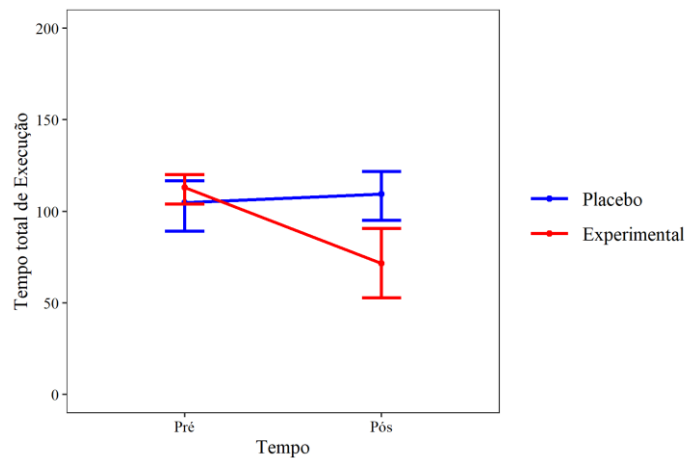


Figura 3. Gráfico do efeito de interação entre as variáveis tempo e ETCC para o tempo total de execução da tarefa na figura do elefante.

Para a figura do barco, foi detectado um efeito significativo para a variável ETCC [$F(1,16) = 4,78, p = 0,04, \eta^2 = 0,18$], e também para o tempo [$F(1,16) = 5,05, p = 0,04, \eta^2 = 0,07$]. No entanto, não foi observado um efeito de interação significativo entre as duas variáveis [$F(1,16) = 3,03, p = 0,10, \eta^2 = 0,05$]. Ao analisar o efeito principal da ETCC, observou-se que a média do grupo placebo ($M = 118,28, DP = 5,05$) foi superior à do grupo experimental ($M = 102,56, DP = 25,21$), sendo esta diferença significativa [$t(17) = 2,59, p = 0,02, d = 0,86$]. Considerando o efeito principal do tempo, observou-se que os participantes tiveram tempo de execução total da tarefa maior no pré-teste ($M = 115,11, DP = 16,47$) em relação ao pós-teste ($M = 105,72, DP = 21,77$), sendo esta diferença significativa [$t(17) = 2,12, p = 0,05, d = 0,50$]. A Figura 6 demonstra graficamente as diferenças para ambos os efeitos principais.

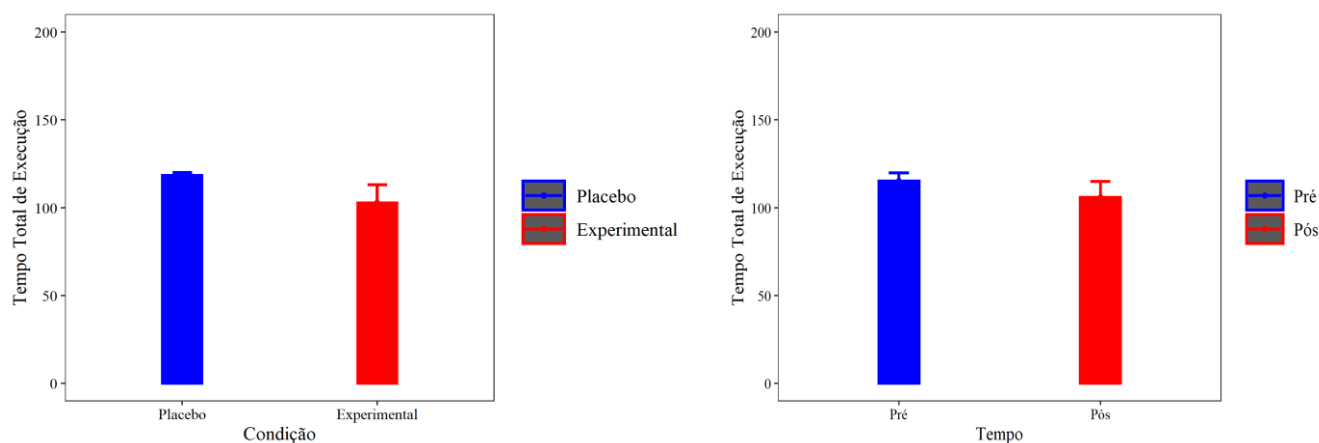


Figura 4. Gráficos do efeitos principais para o tempo total de execução da tarefa na figura do barco.

Discussão

Este estudo objetivou investigar a eficácia da ETCC anódica no funcionamento executivo de crianças com TEA leve. A ETCC tem se apresentado como uma técnica bastante promissora para o tratamento de diversas condições neurológicas e psiquiátricas (Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014; Tortella et al., 2015), como esquizofrenia, doença de Alzheimer, depressão e no TEA (Amatachaya et al., 2015; Bystad et al., 2016; Enticott et al., 2014). Assim, hipotetizou-se que crianças que recebessem ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo apresentariam melhor desempenho das funções executivas em comparação ao grupo submetido a ETCC simulada.

Estudos recentes forneceram evidências de disfunções executivas no TEA (Geurts, Verté, Oosterlaan, Roeyers e Sergeant, 2004), tais como dificuldades envolvendo inibição de respostas, planejamento, atenção e flexibilidade cognitiva, que podem parcialmente explicar as dificuldades no comportamento repetitivo e estereotipado e na cognição social (Fuentes et al., 2014). Essas dificuldades são caracterizadas como falta de coordenação regional e integração de processos executivos pré-frontais que se integram a outros circuitos emocionais e sociais (Demetriou et al., 2018).

Observa-se um interesse crescente na investigação dos movimentos oculares em crianças e adultos com TEA na tentativa de compreender as implicações cognitivas desse transtorno (Parish-Morris et al., 2019; Rigby, Stoesz, & Jakobson, 2016; Schmitt, Cook, Sweeney, & Mosconi, 2014; Zhang, Yan, Zhou, Lan, & Benson, 2020), já que os movimentos oculares são extremamente importantes para a visão, atenção e memória, sendo, conseqüentemente centrais para as funções executivas. Além disso, circuitos cerebrais que sustentam certas funções executivas, como a atenção espacial e a memória de trabalho espacial, se sobrepõem a partes do circuito cerebral envolvido no controle dos movimentos dos olhos (Serenio, Babin, Hood, & Jeter, 2009). A análise das fixações do olhar, especificamente, podem refletir a orientação atencional (van Reekum et al., 2007), neste caso, durante a tarefa de busca visual dos erros, no qual devem estar atuando processos executivos, tais como atenção visual, memória operacional, planejamento e velocidade de processamento.

Os resultados da análise dos movimentos oculares, especificamente parâmetros referentes aos movimentos fixionais, durante o Teste dos Sete erros, não indicam diferenças significativas entre os grupos Ativo e Placebo, indicando que a ETCC sobre o CPFDL esquerdo, a partir dos parâmetros de estimulação determinados, não foi capaz de melhorar o desempenho nas medidas de funcionamento executivo. Tais achados, não corroboram estudos em que a aplicação de corrente anódica sobre o CPFDL esquerdo demonstrou aumentar o desempenho de domínios executivos, a saber: memória de trabalho (Vanderhasselt et al., 2013), flexibilidade mental (Leite, Carvalho, Fregni, & Gonçalves, 2011), solução de problemas (Metuki, Sela, & Lavidor, 2012), planejamento (Dockery, Hueckel-Weng, Birbaumer, & Plewnia, 2009; Tremblay et al., 2014). Dessa forma, os achados do presente estudo não corroboram a hipótese de que um maior número de fixações poderia indicar uma menor eficiência do processamento da informação durante uma busca visual (Lisberger, 2015).

No entanto, crianças que receberam ETCC ativa apresentaram tempo total de execução da tarefa menor do que o grupo placebo na identificação dos erros do estímulo visual Elefante. O estudo de Wang, Wen e Li (2018), que estimularam o CPFDL esquerdo, com corrente anódica, em adultos saudáveis, não encontrou efeitos da ETCC para memória de curto prazo, nem para memória de trabalho em teste similar ao Teste dos dígitos. No entanto, os autores também encontraram tempo de execução melhor em tarefas de reconhecimento visual após a estimulação (Wang et al., 2018). Em uma revisão sistemática de Fernandes, Dias e Santos (2017) sobre o uso da ETCC em sujeitos com TEA, constatou-se que embora tenham havido melhoras na diminuição da hiperatividade, diminuição da agressividade, e aumento de atividade em casos de catatonia, não houveram efeitos da ETCC em componentes específicos das funções executivas.

Além disso, os movimentos oculares estão intimamente ligados a componentes top-down da atenção visual (Lisberger, 2015), que são influenciados pela atividade cognitiva orientada a metas, controle inibitório de estímulos irrelevantes, conceitos e memória visuoespacial para executar a tarefa. Assim, a redução do tempo de execução da tarefa após a ETCC sobre o CPFDL esquerdo pode indicar uma maior velocidade de processamento visual e, conseqüentemente, maior eficiência na varredura visual para identificação dos erros no teste.

Destaca-se que os resultados discrepantes em relação à literatura, pode ser explicado por fatores como: a alta variabilidade cognitiva interindividual observada dentro do espectro, considerando que as FEs se mostram compostas por domínios específicos (Czermainski et al., 2015); características específicas da tarefa aplicada, que podem influenciar a relação observada entre disfunção executiva e TEA, podendo esta tarefa estar relacionada ainda ao funcionamento de outras áreas que não as estimuladas por ETCC; tamanho amostral; características do estímulo apresentado (verbal x visuoespacial); formato da apresentação

(computadorizada x tradicional); e o tipo de resposta exigido do participante (verbal ou resposta motora).

Diante do exposto nesse estudo, conclui-se que ainda não está claro como os mecanismos fisiológicos são alterados com a ETCC, especialmente no funcionamento executivo, e como ela pode ser generalizada a sujeitos com TEA, devido ao amplo espectro deste transtorno (Fernandes, Dias & Santos, 2017). Dessa forma, considerando que apenas o tempo de execução de uma tarefa de reconhecimento visual apontou possíveis efeitos benéficos da ETCC, sugere-se estudos adicionais, considerando outros parâmetros de estimulação, e maiores esclarecimentos sobre o impacto neurobiológico da ETCC nas funções executivas.

Referências

- Amatachaya, A., Auvichayapat, N., Patjanasontorn, N., Suphakunpinyo, C., Ngernyam, N., Aree-uea, B., ... Auvichayapat, P. (2014). Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behavioural Neurology. Behavioural Neurology*, Article ID 173073. doi: 10.1155/2014/173073.
- Amatachaya, A., Jensen, M. P., Patjanasontorn, N., Auvichayapat, N., Suphakunpinyo, C., Janjarasjitt, S., ... Auvichayapat, P. (2015). The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behavioural Neurology*, Article ID 928631. doi: 10.1155/2015/928631.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association.
- Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Fregni, F., Boggio, P. S., & Priori, A. (2012). Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A summary of

- preclinical, clinical and translational findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(1), 9–16.
doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.016
- Bystad, M., Grønli, O., Rasmussen, I. D., Gundersen, N., Nordvang, L., Wang-Iversen, H., & Aslaksen, P. M. (2016). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(13). doi: <http://doi.org/10.1186/s13195016-0180->
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The Functional Significance of Social Cognition in Schizophrenia: A Review. *Schizophrenia Bulletin*, 32(Supplement 1), S44–S63. doi:10.1093/schbul/sbl029
- Czermainski, F. R., Bosa, C. A., & Salles, J. F. D. (2013). Funções executivas em crianças e adolescentes com transtorno do espectro do autismo: uma revisão. *Psico. Porto Alegre*. 44, 4, 518-525.
- Demetrious, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J. C., Pye, J. E., ... & Guastella, A. J. (2018). Autism spectrum disorders: a meta-analysis of executive function. *Molecular psychiatry*, 23(5), 1198-1204.
- De Vries, M., & Geurts, H. (2015). Influence of Autism Traits and Executive Functioning on Quality of Life in Children with an Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(9), 2734–2743. doi:10.1007/s10803-015-2438-1
- Dillon, M. R., Kannan, H., Dean, J. T., Spelke, E. S., & Duflo, E. (2017). Cognitive science in the field: A preschool intervention durably enhances intuitive but not formal mathematics. *Science*, 357(6346), 47-55.
- Dockery, C. A., Hueckel-Weng, R., Birbaumer, N., & Plewnia, C. (2009). Enhancement of Planning Ability by Transcranial Direct Current Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 29(22), 7271–7277. doi:10.1523/jneurosci.0065-09.2009

- Duchowski, A. T. (2007). Eye tracking methodology. *Theory and practice*, 328(614), 2-3.
- Enticott, P. G., Fitzgibbon, B. M., Kennedy, H. A., Arnold, S. L., Elliot, D., Peachey, A., ... Fitzgerald, P. B. (2014). A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder. *Brain Stimulation*, 7(2), 206-211. doi: 10.1016/j.brs.2013.10.004
- Fernandes, T., Dias, A. L. A., & Santos, N. A. (2017). Estimulação transcraniana por corrente contínua no autismo: uma revisão sistemática. *Psicologia: teoria e prática*, 19(1), 176-191. <https://dx.doi.org/10.5935/1980-6906/psicologia.v19n1p192-207>
- Gao, X., & Maurer, D. (2009). Influence of intensity on children's sensitivity to happy, sad, and fearful facial expressions. *Journal of experimental child psychology*, 102(4), 503-521.
- Hoy, K. E., Emonson, M. R. L., Arnold, S. L., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia*, 51(9), 1777–1784. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.018
- Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C., ... Padberg, F. (2011). Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Changes Connectivity of Resting-State Networks during fMRI. *Journal of Neuroscience*, 31(43), 15284–15293. doi:10.1523/jneurosci.0542-11.2011.
- Klin, A., & Mercadante, M. T. (2006). Autismo e transtornos invasivos do desenvolvimento. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(Supl I), S1-2.
- Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, 85(3), 948-960. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.117>

- Lawrence, T., Baddeley, A., Milne, R. K., & Nair, G. (2016). Point pattern analysis on a region of a sphere. *Stat*, 5(1), 144–157. doi:10.1002/sta4.108
- Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F., & Gonçalves, Ó. F. (2011). Task-Specific Effects of tDCS-Induced Cortical Excitability Changes on Cognitive and Motor Sequence Set Shifting Performance. *PLoS ONE*, 6(9), e24140. doi:10.1371/journal.pone.0024140
- Leung, R. C., Vogan, V. M., Powell, T. L., Anagnostou, E., & Taylor, M. J. (2015). The role of executive functions in social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Child Neuropsychology*, 22(3), 336–344. doi:10.1080/09297049.2015.1005066
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press: New York.
- Libero, L. E., DeRamus, T. P., Lahti, A. C., Deshpande, G., & Kana, R. K. (2015). Multimodal neuroimaging based classification of autism spectrum disorder using anatomical, neurochemical, and white matter correlates. *Cortex*, 66, 46–59. doi:10.1016/j.cortex.2015.02.008
- Lisberger, S.G. (2015). Visual guidance of smooth pursuit eye movements. *Annu. Rev. Vis. Sci.*, 1: 447-68. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-082114-035349>
- Metuki, N., Sela, T., & Lavidor, M. (2012). Enhancing cognitive control components of insight problems solving by anodal tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, 5(2), 110–115. doi:10.1016/j.brs.2012.03.002
- Miniussi, C., & Ruzzoli, M. (2013). *Transcranial stimulation and cognition*. In Handbook of clinical neurology (Vol. 116, pp. 739-750). Elsevier.
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., ... & Altman, D. G. (2012). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International journal of surgery*, 10(1), 28-55.

- Monteiro, L. C. & Louzã Neto, M. R. (2010). Cognição Social. In: L. F. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Matos, & N. Abreu (Orgs.), *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed
- Mostert-Kerckhoffs, M. A. L., Staal, W. G., Houben, R. H., & de Jonge, M. V. (2015). Stop and Change: Inhibition and Flexibility Skills Are Related to Repetitive Behavior in Children and Young Adults with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(10), 3148–3158. doi:10.1007/s10803-015-2473-y
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004
- Nomi, J. S., & Uddin, L. Q. (2015). Developmental changes in large-scale network connectivity in autism. *NeuroImage: Clinical*, 7, 732–741. doi:10.1016/j.nicl.2015.02.024
- Oberman, L., Eldaief, M., Fecteau, S., Ifert-Miller, F., Tormos, J. M., & Pascual-Leone, A. (2012). Abnormal modulation of corticospinal excitability in adults with Asperger's syndrome. *The European Journal of Neuroscience*, 36(6), 2782-2788. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08172.x>
- Olsson, P. (2007). *Real-time and offline filters for Eye Tracking*. Master's thesis, Stockholm, Sweden.
- Parish-Morris, J., Pallathra, A. A., Ferguson, E., Maddox, B. B., Pomykacz, A., Perez, L. S., ... Brodtkin, E. S. (2019). Adaptation to different communicative contexts: an eye tracking study of autistic adults. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 11(1). doi:10.1186/s11689-019-9265-1

- Pellicano, E. (2007). Links between theory of mind and executive function in young children with autism: Clues to developmental primacy. *Developmental Psychology*, 43(4), 974–990. doi:10.1037/0012-1649.43.4.974
- Pereira, A. M., Riesgo, R. D. S., & Wagner, M. B. (2008). Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro. vol. 84, n. 6 (2008), p. 487-494.
- R Core Team (2013) *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna.
- Reichow, B. (2012). Overview of meta-analyses on early intensive behavioral intervention for young children with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(4), 512-520.
- van Reekum, C. M., Johnstone, T., Urry, H. L., Thurow, M. E., Schaefer, H. S., Alexander, A. L., & Davidson, R. J. (2007). Gaze fixations predict brain activation during the voluntary regulation of picture-induced negative affect. *Neuroimage*, 36(3), 1041-1055.
- Rigby, S. N., Stoesz, B. M., & Jakobson, L. S. (2016). Gaze patterns during scene processing in typical adults and adults with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 25, 24–36. doi:10.1016/j.rasd.2016.01.012
- Rommelse, N. N., Van der Stigchel, S., & Sergeant, J. A. (2008). A review on eye movement studies in childhood and adolescent psychiatry. *Brain and cognition*, 68(3), 391-414.
- Santos, N. A. (2003). Tópicos em percepção e processamento visual da forma: acuidade visual versus sensibilidade ao contraste. *Estudos e Pesquisas em Psicologia*, 3(1), 61-71.

- Schmitt, L. M., Cook, E. H., Sweeney, J. A., & Mosconi, M. W. (2014). Saccadic eye movement abnormalities in autism spectrum disorder indicate dysfunctions in cerebellum and brainstem. *Molecular Autism*, 5(1), 47. doi:10.1186/2040-2392-5-47
- Schneider, H. D., & Hopp, J. P. (2011). 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 Linguistics & Phonetics*, 25(6-7), 640-654. doi: <http://doi.org/10.3109/02699206.2011.570852>
- Sereno, A. B., Babin, S. L., Hood, A. J., & Jeter, C. B. (2009). Executive functions: eye movements and neuropsychiatric disorders.
- Shipstead, Z., Redick, T. S., & Engle, R. W. (2012). Is working memory training effective? *Psychological Bulletin*, 138(4), 628–654. doi:10.1037/a0027473
- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of experimental psychology: Human learning and memory*, 6(2), 174.
- Tortella, G., Casati, R., Aparicio, L. V. M., Mantovani, A., Senço, N., D'Urso, G., ... Brunoni, A. R. (2015). Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World Journal of Psychiatry*, 5(1), 88-102. doi: <http://doi.org/10.5498/wjp.v5.i1.88>
- Tremblay, S., Lepage, J. F., Latulipe-Loiselle, A., Fregni, F., Pascual-Leone, A., & Théoret, H. (2014). The uncertain outcome of prefrontal tDCS. *Brain Stimulation*, 7(6), 773-783. doi: 10.1016/j.brs.2014.10.003.
- Vanderhasselt, M.-A., De Raedt, R., Brunoni, A. R., Campanhã, C., Baeken, C., Remue, J., & Boggio, P. S. (2013). tDCS over the Left Prefrontal Cortex Enhances Cognitive Control for Positive Affective Stimuli. *PLoS ONE*, 8(5), e62219. doi:10.1371/journal.pone.0062219

Van Steenburgh, J. J., Varvaris, M., Schretlen, D. J., Vannorsdall, T. D., & Gordon, B.

(2017). Balanced bifrontal transcranial direct current stimulation enhances working memory in adults with high-functioning autism: a sham-controlled crossover study.

Molecular Autism, 8(1), 40.

Wang, J., Wen, J. B., & Li, X. L. (2018). No effect of transcranial direct current stimulation

of the dorsolateral prefrontal cortex on short-term memory. *CNS Neuroscience &*

Therapeutics, 24, 58-63.

Wechsler, D. (1974) *Wechsler intelligence scale for children: Revised*. New York:

Psychological Corporation. Zhang, L., Yan, G., Zhou, L., Lan, Z., & Benson, V.

(2020). The Influence of Irrelevant Visual Distractors on Eye Movement Control in Chinese Children with Autism Spectrum Disorder: Evidence from the Remote

Distractor Paradigm. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50, 500-512.

doi.org/10.1007/s10803-019-04271-y

VI. DISCUSSÃO GERAL

A presente tese teve como objetivo caracterizar os efeitos terapêuticos da ETCC anódica na cognição social de crianças com TEA leve, e está organizada em quatro artigos: o primeiro objetivou sistematizar evidências sobre o uso da ETCC na reabilitação cognitiva social de pacientes com TEA; o segundo artigo apresenta o protocolo de estudo desenvolvido para avaliar os efeitos terapêuticos e a segurança da ETCC no tratamento de déficits sociais de crianças com TEA. No terceiro artigo o objetivo foi investigar a eficácia da ETCC anódica combinada a intervenção cognitiva na cognição social de crianças diagnosticadas com TEA. E o quarto estudo investigou a eficácia da ETCC anódica no funcionamento executivo de crianças com TEA leve, considerando a possibilidade de efeitos secundários que essa técnica poderia promover no funcionamento executivo. Vale salientar que neste estudo a aplicação da ETCC foi combinada a intervenção cognitiva, considerando que as técnicas de estimulação vêm sendo utilizadas na reabilitação de pacientes psiquiátricos e em distúrbios do neurodesenvolvimento, como tratamento alternativo, ou combinados, visando a potencialização dos efeitos clínicos possibilitados pela neuromodulação (Miotto, 2016).

Um foco primário em pesquisas sobre o TEA tem sido a compreensão de características neurais e neuropsicológicas que podem contribuir para disfunções sociais. As habilidades cognitivas sociais abrangem desde a detecção básica do movimento biológico e o reconhecimento facial das emoções até habilidades de "mentalização" muito mais sofisticadas, como a ToM (Sasson, Pinkham, Carpenter, & Belger, 2011). Essas alterações no âmbito da socialização têm grande impacto no dia-a-dia dos indivíduos acometidos, levando a dificuldades na adaptação ao meio (Fuentes et al., 2014), e justificam a realização de pesquisas voltadas para a compreensão da cognição social nessa população.

Assim, nesta pesquisa o foco de intervenção foi primariamente dificuldades em processos que têm sido investigados no âmbito da Cognição Social, uma área interdisciplinar

voltada a investigação das operações mentais subjacentes às interações sociais, e que tem incluído diversos tópicos, como o estudo da percepção e interpretação das intenções, disposições e comportamentos de outras pessoas e geração de uma resposta adaptativa a esses comportamentos, visando a compreensão do funcionamento social, em populações clínicas e saudáveis (Green et al., 2008).

O protocolo de estudo proposto tem como objetivo investigar os efeitos neuromodulatórios da ETCC em componentes específicos da cognição social, e disfunções executivas relacionadas, em crianças diagnosticadas com TEA. O interesse neste tópico surge do entendimento de que a ETCC pode apresentar efeitos benéficos em diferentes habilidades no âmbito da cognição social (Boggio et al., 2015; Wilson et al., 2018). Além disso, o interesse de investigar os efeitos da ETCC nas funções executivas é explicado pela importância desses processos cognitivos para a cognição social, já que tanto os prejuízos na cognição social como aqueles que afetam o funcionamento executivo têm sido considerados elementos centrais na compreensão e funcionalidade das pessoas com TEA (Fuentes et al., 2014). Portanto, o desenvolvimento da compreensão das emoções tem sido estreitamente associado a processos cognitivos essenciais à interação social, como o uso da teoria da mente, a imitação simbólica, o desenvolvimento da empatia, entre outros. Estes processos, por sua vez, dependem das capacidades de processamento da informação permitidas pelas funções executivas (Franco, Costa, & Santos, 2015).

A partir dos resultados da presente tese, deve-se considerar as seguintes limitações: (1) foi estudada uma população específica de pacientes com TEA, então, estudos futuros devem abarcar outros graus do espectro autista; (2) este estudo utilizou um desenho experimental tipo ensaio clínico randomizado, controlado, paralelo, assim, sugere-se que estudos adicionais utilizem desenhos experimentais mais complexos como, como um ensaio clínico fatorial, o qual possibilitará inclusive verificar os efeitos específicos da intervenção

cognitiva proposta, (3) uma técnica psicofisiológica sofisticada, o rastreamento dos movimentos oculares, foi utilizada, considerando-se o papel essencial dos movimentos oculares na aquisição de informações durante o processamento de estímulos visuais, o qual fornece uma medida direta e instantânea dos processos cognitivos (Lisberger, 2015). No entanto, foram analisados apenas parâmetros relacionados aos movimentos fixionais, dessa forma, investigações futuras devem verificar, por exemplo, parâmetros correspondentes às sacadas, objetivando uma maior compreensão dos processos perceptuais e atencionais envolvidos em tarefas relacionadas à cognição social.

Destaca-se que os achados comportamentais não apresentaram efeitos da ETCC nas habilidades sociais avaliadas, indicando a relevância da elaboração de protocolos avançados de estimulação cortical não-invasiva, considerando outros parâmetros de estimulação de ETCC e áreas corticais (Bai et al., 2013; Palm et al., 2016), como a junção parieto-temporal (JTP), que tem apresentado resultados promissores na neuroestimulação de processos relacionados como a empatia e a ToM. Os resultados obtidos a partir dos testes de funções executivas, apontam a necessidade de estudos adicionais para maiores esclarecimentos sobre o impacto neurobiológico da ETCC nas funções executivas, inclusive considerando a estabilidade dos prejuízos no funcionamento executivo no TEA ao longo do neurodesenvolvimento, o que pode ter dificultado a obtenção de maiores resultados na reabilitação desses processos cognitivos com o uso da ETCC.

Destaca-se que os resultados obtidos a partir dos parâmetros de rastreamento ocular sugerem que a ETCC, combinada a outras intervenções cognitivas, pode ser uma ferramenta promissora em aplicações terapêuticas, voltadas a habilidades de cognição social em pessoas com TEA (Brunoni et al. 2014; Amatachaya et al., 2015; Palm et al. 2016). Estudos nesse âmbito visam o desenvolvimento socioemocional, procurando desenvolver habilidades que promovam a adaptação ao meio e melhora na qualidade de vida de indivíduos com

transtornos do desenvolvimento. Por fim, investigações de intervenções direcionadas às dificuldades de interação social no TEA revestem-se de importância em virtude desses comprometimentos possuírem enorme impacto na vida diária dos indivíduos, levando a dificuldades na adaptação social, desenvolvimento da linguagem verbal e não-verbal e autonomia.

REFERÊNCIAS

- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current opinion in neurobiology*, 11(2), 231-239.
- Amatachaya, A., Auvichayapat, N., Patjanasontorn, N., Suphakunpinyo, C., Ngernyam, N., Aree-uea, B., ... Auvichayapat, P. (2014). Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behavioural Neurology. Behavioural Neurology*, Article ID 173073. doi: 10.1155/2014/173073.
- Amatachaya, A., Jensen, M. P., Patjanasontorn, N., Auvichayapat, N., Suphakunpinyo, C., Janjarasjitt, S., ... Auvichayapat, P. (2015). The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behavioural Neurology*, Article ID 928631. doi: 10.1155/2015/928631.
- American Psychiatric Association (APA). (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association.
- Andrade, N. C., Abreu, N. S., Duran, V. R., Veloso, T. J., & Moreira, N. A. (2013). Reconhecimento de expressões faciais de emoções: padronização de imagens do teste de conhecimento emocional. *Psico*, 44(3), 382-390.
- Argollo, N. (2010). NEPSY II: Avaliação neuropsicológica do desenvolvimento. *Malloy-Diniz, LF, Fuentes, D., Mattos, P., Abreu N. Avaliação Neuropsicológica*, 367-373.
- Bai, S., Loo, C., & Dokos, S. (2013). A review of computational models of transcranial electrical stimulation. *Crit Rev Biomed Eng*, 41(1), 21-35.
- Baron-Cohen, S. (2008). *Autism and Asperger syndrome*. Oxford University Press.

- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., & Williams, S. C. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 11(6), 1891-1898.
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 591(7), 1987-2000.
- Baruth, J. M., Casanova, M. F., El-Baz, A., Horrell, T., Mathai, G., Sears, L., & Sokhadze, E. (2010). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation modulates evoked-gamma frequency oscillations in autism spectrum disorder. *Journal of Neurotherapy*, 14(3), 179-194.
- Boggio, P. S., Asthana, M., Costa, T. L., Valasek, C. A., & Osório, A. A. C. (2015). Promoting social plasticity in developmental disorders with non-invasive brain stimulation techniques. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 294.
- Bosa, C. A. (2001). As relações entre autismo, comportamento social e função executiva. *Psicologia: reflexão e crítica*, 14(2), 281-287.
- Brunoni, A. R. (2012). *Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial*. (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo. Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47135/tde-03122012-110639/ptbr.Php>
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... & Ferrucci, R. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain stimulation*, 5(3), 175-195.
- Cardinale, R. C., Shih, P., Fishman, I. L. Ford, M., & Muller, R. A. (2013). "Pervasive rightward asymmetry shifts of functional networks in autism spectrum disorder," *JAMA Psychiatry*, 70(9), 975-982.

- Conson, M., Errico, D., Mazzearella, E., Giordano, M., Grossi, D., & Trojano, L. (2015). Transcranial Electrical Stimulation over Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Processing of Social Cognitive and Affective Information. *PLOS ONE*, 10(5), e0126448.
- Corbett, B. A., Carmean, V., Ravizza, S. et al. (2009). A functional and structural study of emotion and face processing in children with autism. *Psychiatry Research*, 173(3), 196–205.
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 32(suppl_1), S44-S63.
- Demetrious, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J. C., Pye, J. E., ... & Guastella, A. J. (2018). Autism spectrum disorders: a meta-analysis of executive function. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1198-1204.
- Demirtas-Tatlidede, A., Vahabzadeh-Hagh, A. M., & Pascual-Leone, A. (2013). Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders?" *Neuropharmacology*, 64, 566–578.
- Didehbani, N., Allen, T., Kandalaft, M., Krawczyk, D., & Chapman, S. (2016). Virtual reality social cognition training for children with high functioning autism. *Computers in Human Behavior*, 62, 703-711.
- Domingues, S. F. D. S., & Maluf, M. R. (2013). Atribuição de estados mentais e linguagem: um estudo de intervenção. *Psicologia Escolar e Educacional*, 17(2), 249-257.
- D'Urso, G., Bruzzese, D., Ferrucci, R., Priori, A., Pascotto, A., Galderisi, S., ... & Bravaccio, C. (2015). Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in autistic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(5), 361-366.

- Elsabbagh, M., G. Divan, Y., Koh J. et al. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research*, 5, 3, 160–179.
- Franco, M. D. G. S. D., Costa, E., & Santos, N. N. (2015). Desenvolvimento da compreensão emocional. *Psicologia: Teoria e pesquisa*, 31(3), 339-348.
<https://doi.org/10.1590/0102-37722015032099339348>
- Frith, C. D. (2008). Social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1499), 2033-2039.
- Fuentes, D., et al. (2014). Neuropsicologia: teoria e prática. 2 ed. Porto Alegre: Artmed.
- Gao, X., & Maurer, D. (2009). Influence of intensity on children's sensitivity to happy, sad, and fearful facial expressions. *Journal of Experimental Child Psychology*, 102(4), 503-521.
- Geschwind, D. H. (2009). "Advances in autism," *Annual Review of Medicine*, 60, 367–380.
- Hauser, T. U., Rotzer, S., Grabner, R. H., Mérellat, S., & Jäncke, L. (2013). Enhancing performance in numerical magnitude processing and mental arithmetic using transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 244.
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Deutsch, C. K. et al., (2003). Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain*, 126(5), 1182–1192, 2003.
- Izard, C. E., Haskins, F. W., Schultz, D., Trentacosta, C. J. & King, K. A. (2003). Emotion Matching Task. Unpublished test. Newark, DE: University of Delaware.
- Karimi, P., Kamali, E., Mousavi, S. M., & Karahmadi, M. (2017). Environmental factors influencing the risk of autism. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 22, 27. doi:10.4103/1735-1995.200272

- Kucharska-Pietura, K., & Mortimer, A. (2013). Can antipsychotics improve social cognition in patients with schizophrenia?. *CNS drugs*, 27(5), 335-343.
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*, 85, 948-960.
- Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... & Devanne, H. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150-2206.
- Lieberman, M. D. (2007). Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu. Rev. Psychol.*, 58, 259-289.
- Magiati, I., Tay, X. W., & Howlin, P. (2014). Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: a systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clinical Psychology Review*, 34(1), 73-86.
- Martins-Junior, F. E., Sanvicente-Vieira, B., Grassi-Oliveira, R., & Brietzke, E. (2011). Social cognition and Theory of Mind: controversies and promises for understanding major psychiatric disorders. *Psychology & Neuroscience*, 4(3), 347-351.
- Martin, D. M., Liu, R., Alonzo, A., Green, M., & Loo, C. K. (2014). Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Experimental Brain Research*, 232(10), 3345-3351.
- Miniussi, C., & Ruzzoli, M. (2013). *Transcranial stimulation and cognition. Handbook of Clinical Neurology*, 116, 739-50.
- Miotto, E. C. (2015). *Reabilitação neuropsicológica e intervenções comportamentais*. Grupo Gen-EDa Roca Ltda.

- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., ... CONSORT. (2012). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery (London, England)*, 10(1), 28–55. doi:10.1016/j.ijssu.2011.10.001
- Monteiro, L. D. C., & Louza Neto, M. R. (2010). Cognição social. *Malloy-Diniz LF. Avaliação neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed*, 162-8.
- Morrow, E. M. S. Yoo, Y., Flavell, S.W. et al., (2008). Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science*, 321(5886), 218–223.
- Muszkat, D., Polanczyk, G. V., Dias, T. G. C., & Brunoni, A. R. (2016). Transcranial direct current stimulation in child and adolescent psychiatry. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(7), 590-597.
- Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., & Fregni, F. (2008). Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206-223.
- Oberman, L., Eldaief, M., Fecteau, S., Ifert-Miller, F., Tormos, J.M., & Pascual-Leone, A. (2012). Abnormal modulation of corticospinal excitability in adults with Asperger's syndrome. *European Journal of Neuroscience*, 36(6), 2782–2788.
- Oswald, D. P., & Sonenklar, N. A. Medication use among children with autism-spectrum disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17(3), 348–355, 2007.
- Palm, U., Segmiller, F. M., Eppe, A. N., Freisleder, F. J., Koutsouleris, N., Schulte-Körne, G., & Padberg, F. (2016). Transcranial direct current stimulation in children and adolescents: a comprehensive review. *Journal of Neural Transmission*, 123(10), 1219-1234.

- Pelphrey, K. A., Sasson, N. J., Reznick, J. S., Paul, G., Goldman, B. D., & Piven, J. (2002). Visual scanning of faces in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(4), 249-261.
- Pereira, A., Riesgo, R.S., & Wagner, M.B. (2008). Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*, 84(6), 487-494. doi:10.2223/JPED.1828
- Peterson, D., Mahajan, R., Crocetti, D., Mejia, A., & Mostofsky, S. (2015). Left-hemispheric microstructural abnormalities in children with high-functioning autism spectrum disorder. *Autism Research*, 8(1), 61-72.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind?. *Behavioral and brain sciences*, 1(4), 515-526.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27, 169-192.
- Santos, F. H., Andrade, V. M., & Bueno, O. F. (2015). *Neuropsicologia hoje*. Artmed Editora.
- Schneider, H. D., & Hopp, J. P. (2011). 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 Linguistics & Phonetics*, 25(6-7), 640-654. doi: <http://doi.org/10.3109/02699206.2011.570852>
- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology: Human learning and memory*, 6(2), 174.
- Sokhadze, E. M., Lamina, E. V., Casanova, E. L., Kelly, D. P., Opris, I., Tasman, A., & Casanova, M. F. (2018). 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*, 12, 20.
- Vasconcellos, S. J. L., Jaeger, A., Parente, M. A., & Hutz, C. S. (2009). A psicologia evolucionista e os domínios da cognição social. *Psicologia: teoria e pesquisa*, 25(3), 434-439.
- Votta, L. (2009). *TDAH: aspectos neuropsicológicos e avaliação neuropsicológica na infância e na adolescência*. In Wajnsztein, A.C. e Wajnsztein, R., *Dificuldades escolares: um desafio superável* (pp. 106-124). São Paulo: Artemis.
- Wang, Y., Hensley, M. K., Tasman, A., Sears, L., Casanova, M. F., & Sokhadze, E. M. (2016). Heart rate variability and skin conductance during repetitive TMS course in children with autism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 41(1), 47-60.
- Wechsler, D. (1974) *Wechsler intelligence scale for children: Revised*. New York: Psychological Corporation.
- Wicks-Nelson, R., & Allen, C. I. (2015). *Abnormal Child and Adolescent Psychology*, with DSM-5 Updates. [Revised] eighth edition. Boston: Pearson.
- Zaki, J., Hennigan, K., Weber, J., & Ochsner, K. N. (2010). Social cognitive conflict resolution: contributions of domain-general and domain-specific neural systems. *Journal of Neuroscience*, 30(25), 8481-8488.
- Zhao, H., Tu, Z., Xu, H., Yan, S., Yan, H., Zheng, Y., ... Zhang, Y. Q. (2017). Altered neurogenesis and disrupted expression of synaptic proteins in prefrontal cortex of SHANK3-deficient non-human primate. *Cell Research*, 27(10), 1293–1297. doi:10.1038/cr.2017.95

IX. APÊNDICES

Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Departamento de Psicologia
Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento-LPNEC

Pesquisadora responsável: Jéssica Bruna Santana Silva

Pesquisador participante: Natanael Antônio dos Santos

Instituição/Departamento: UFPB/CP – Departamento de Psicologia

E-mail: jessicabrunajm@gmail.com

Telefone para contato: (86) 998304485

Prezado (a) Senhor (a),

Gostaríamos de solicitar a autorização dos pais ou responsáveis para a participação de seu filho, de forma **voluntária**, na pesquisa intitulada: **Efeitos da Neuroestimulação na Cognição Social e Funções Executivas em Crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA)**, sob N. do CAAE: 73411517.6.0000.5188. Antes de aceitar que a criança participe desta pesquisa é importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. Os pesquisadores responderão a todas as suas dúvidas e os procedimentos só terão início após o seu consentimento. Você tem o direito de **desistir** de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum ônus, e pode cancelar a autorização.

Objetivo do estudo: Caracterizar os efeitos terapêuticos da Neuromodulação anódica em aspectos da cognição social de crianças com TEA leve.

Procedimentos: Inicialmente, a criança passará por uma triagem com questionário sociodemográfico (respondido pelo responsável) com questões como idade, sexo, escolaridade, entre outras, e clínicas relacionadas à sintomatologia do TEA; e avaliação da acuidade visual. Na **primeira etapa**, será realizada a avaliação de habilidades de cognição social, rastreamento dos movimentos oculares enquanto o participante visualizará expressões emocionais e registro da atividade cortical por meio de eletroencefalografia (EEG). Na **segunda etapa**, serão realizadas cinco sessões de neuroestimulação de 20 minutos cada durante cinco dias consecutivos. Esta técnica terapêutica é não invasiva e indolor. Ainda nesta etapa, você poderá pertencer a um grupo onde a estimulação será apenas simulada, porém o protocolo será o mesmo. No **terceiro momento**, ao fim dos cinco dias, serão reaplicados os testes citados. Na **quarta etapa**, após 01 mês, os testes serão novamente aplicados. A primeira e as duas últimas etapas serão realizadas no Laboratório de Percepção, Neurociência e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, enquanto a segunda etapa ocorrerá na Fundação Centro Integrado de Apoio ao Portador de Deficiência – FUNAD.

Benefícios: Os resultados desta pesquisa poderão respaldar o uso terapêutico da técnica da ETCC nos sintomas do TEA leve. Ademais contribuirá para a compreensão da sintomatologia do TEA por meio de medidas eletrofisiológicas.

Riscos: Os riscos serão mínimos, como cansaço em virtude dos testes. Ressalta-se que a ETCC já vem sendo avaliada no tratamento de diversos transtornos no laboratório, entre os quais, esquizofrenia e AVC. Além disso, os testes serão aplicados por profissionais especializados e possuem um padrão de segurança. As avaliações as quais o participante será submetido não representarão qualquer risco de ordem física ou psicológica, pois os testes são instrumentos não invasivos, utilizados mundialmente, não havendo relatos de danos ao bem-estar dos participantes.

Sigilo: Os resultados serão utilizados apenas para fins acadêmicos, garantindo-se o sigilo/anonimato da participação em nossa pesquisa.

Garantia de acesso: A qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento sobre os procedimentos de cada teste.

Desde já agradeço a sua colaboração.

Declaro estar ciente e informado (a) sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa, e autorizo a participação voluntária de _____ na pesquisa. Recebi uma cópia deste termo de consentimento.

João Pessoa, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Responsável Legal

Assinatura do Pesquisador

Apêndice B. Termo de Assentimento do Menor



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Departamento de Psicologia
Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento-LPNEC



Pesquisadora responsável: Jéssica Bruna Santana Silva
Pesquisador participante: Natanael Antônio dos Santos
Instituição/Departamento: UFPB/CP – Departamento de Psicologia
E-mail: jessicabrunajm@gmail.com **Telefone para contato:** (86) 998304485

Prezado (a) Senhor (a),

Você está sendo convidado para participar, de forma **voluntária**, da pesquisa intitulada: **Efeitos da Neuroestimulação na Cognição Social e Correlatos Eletrofisiológicos em Crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA)**, sob N. do CAAE: 73411517.6.0000.5188. O responsável por você autorizou e assinou um termo de consentimento para que participe. Os pesquisadores responderão a todas as suas dúvidas e os procedimentos só terão início após o seu consentimento. As crianças que participarão dessa pesquisa têm de 8 a 12 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, tem o direito de **desistir** de participar a qualquer momento, sem nenhum ônus.

Objetivo do estudo: Caracterizar os efeitos terapêuticos da Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua (ETCC) anódica nos sintomas e em medidas eletrofisiológicas do TEA leve.

Procedimentos: Inicialmente, você passará por uma triagem com questionário sociodemográfico (respondido pelo responsável) com questões como idade, sexo, escolaridade, entre outras, e clínicas relacionadas à sintomatologia do TEA; e avaliação da acuidade visual. Na **primeira etapa**, será realizada a avaliação de habilidades de cognição social, rastreamento dos movimentos oculares enquanto visualizará expressões emocionais e registro da atividade cortical por meio de eletroencefalografia (EEG). Na **segunda etapa**, serão realizadas cinco sessões de neuroestimulação de 20 minutos cada durante cinco dias consecutivos. No **terceiro momento**, ao fim dos cinco dias, serão reaplicados os testes citados. Na **quarta etapa**, após 01 mês, os testes novamente aplicados. A primeira e as duas últimas etapas serão realizadas no Laboratório de Percepção, Neurociência e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, enquanto a segunda etapa ocorrerá na Fundação Centro Integrado de Apoio ao Portador de Deficiência – FUNAD.

Benefícios: Os resultados desta pesquisa poderão respaldar o uso terapêutico da técnica da ETCC nos sintomas do TEA leve. Ademais contribuirá para a compreensão da sintomatologia do TEA por meio de medidas eletrofisiológicas.

Riscos: Os possíveis riscos serão mínimos, como cansaço em virtude dos testes. Ressalta-se que a ETCC já vem sendo avaliada no tratamento de diversos transtornos no laboratório, entre os quais, esquizofrenia e AVC. Além disso, os testes serão aplicados por profissionais especializados e possuem um padrão de segurança. As avaliações as quais você participará não representarão qualquer risco de ordem física ou psicológica.

Sigilo: Os resultados serão utilizados apenas para fins acadêmicos, garantindo-se o sigilo/anonimato de sua participação em nossa pesquisa.

Garantia de acesso: A qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento sobre os procedimentos de cada teste. Desde já agradeço a sua colaboração.

Declaro estar ciente e informado (a) sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa, e tendo o consentimento de meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar de forma voluntária dessa pesquisa. Recebi uma cópia deste termo de assentimento.

Assinatura do Participante ou Responsável Legal

Espaço para impressão dactiloscópica

Assinatura do Pesquisador

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre os aspectos éticos da pesquisa, entre em contato: Comitê de Ética em Pesquisa CEP - CCS - Universidade Federal da Paraíba. **Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO S/N **Bairro:** Castelo Branco **CEP:** 58.051-900 **Município:** João Pessoa – Paraíba **Telefone:** (83) 3216-7791 **UF:** PB, **Fax:** (83) 3216-7791 **E-mail:** eticaccs@ccs.ufpb.br

Apêndice C. Questionário sociodemográfico



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Departamento de Psicologia
Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento-
LPNEC



Questionário Sociodemográfico

Nome: _____

Data: ____/____/____

Idade: _____ **Data de nascimento:** _____ **Sexo:** () F () M

Nome do responsável: _____ **Contato:** _____

Estado civil dos pais:

() solteiro () casado () viúvo

() separado () união estável

Profissão: _____

Renda familiar:

() De 1 à 2 salários mínimos

() De 3 à 5 salários mínimos

() De 6 à 8 salários mínimos

() 9 ou mais salários mínimos

Religião:

() Católico

() Evangélico

() Ateu

() Outras: _____

Lateralidade:

() Destro () Canhoto

Escolaridade: _____

Tipo de escola:

() particular () pública

Com quantos anos ingressou na escola? _____

Já repetiu de ano? () Não () Sim Quantas vezes?____ Qual(is) ano(s)? ____

HISTÓRICO GESTACIONAL

É a mãe biológica: ()sim ()não

Gravidez planejada: ()sim ()não

Fez pré-natal regularmente:

()sim ()não

Teve complicações gestacionais:

()sim ()não

Quais:_____

Fez uso de medicamentos durante a gestação: ()sim ()não

Tipo de parto:

() natural () Cesariana

Possui irmãos? () Sim () Não

Posição entre os irmãos (primeiro, segundo, etc) _____

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Idade que recebeu o diagnóstico:_____

Recebe algum outro tratamento comportamental?

()Sim ()Não Qual?_____

Problemas na acuidade visual?

() Sim () Não

Corrigida? () Sim () Não

Teve algum problema de saúde física? () Sim () Não Qual?_____

Quando iniciou? _____

Quanto tempo? _____

Faz uso contínuo de algum medicamento no momento?

() Sim () Não

Qual? _____

Apresenta comorbidade de transtornos psicológicos?

() Sim () Não Qual?_____

Quando iniciou?_____

Fez ou faz uso de medicamentos por causa desse problema? () Sim () Não

Qual(is)? _____ Por quanto tempo? _____

Possui marcapasso cardíaco ou dispositivo metálico ou eletrônicos implantados?

() Sim () Não

Observações que julga importante sobre seu filho?

Medidas cranioencefálicas

Distância Tragus a Tragus:

Distância entre Nasion e Inion:

Circunferência da cabeça:

X. ANEXOS

Anexo 1. Declaração de autorização e parceria da FUNAD.

	<i>Fundação Centro Integrado de Apoio a Pessoas com Deficiência- FUNAD</i> Divisão de Capacitação em Recursos Humanos	
---	--	---

TERMO DE ANUÊNCIA

A Fundação Centro Integrado de Apoio ao Portador de Deficiência – FUNAD está de acordo com a execução do projeto de pesquisa “OS EFEITOS DA NEUROESTIMULAÇÃO NA COGNIÇÃO SOCIAL E CORRELATOS ELETROFISIOLÓGICOS EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA”, sob a coordenação do orientador Prof^o Dr^o Natanael Antonio dos Santos, desenvolvido em conjunto com a aluna Doutoranda Jéssica Bruna Santana Silva, do Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social, do Departamento de Psicologia da UFPB e assume o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa nesta instituição durante a realização da mesma.

Declaramos conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução 466/2012 do CNS. Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como Instituição coparticipante, do presente Projeto de Pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

João Pessoa, 04 de Julho de 2017.


Rosa Helena Soares R. de Vasconcelos
Coordenadora de Recursos Humanos
Divisão de Capacitação

ROSA HELENA SOARES R. DE VASCONCELOS
Divisão de Capacitação de Recursos Humanos/FUNAD