

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

ANUSKA ERIKA PEREIRA BEZERRA

**NEUROMODULAÇÃO CEREBRAL NO TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA**

ANUSKA ERIKA PEREIRA BEZERRA

**NEUROMODULAÇÃO CEREBRAL NO TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento – PPGNec da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento.

Orientadora: Professora. Dra. Suellen Mary Marinho Dos Santos Andrade

Coorientador: Prof. Dr. Ciro Franco de Medeiros Neto

**Catálogo na publicação Seção de
Catálogo e Classificação**

B574n Bezerra, Anuska Erika Pereira.

Neuromodulação cerebral no transtorno do espectro autista / Anuska Erika
Pereira Bezerra. - João Pessoa, 2022.
93 f. : il.

Orientação: Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade. Coorientação: Ciro Franco
de Medeiros Neto.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Autismo. 2. Neuromodulação cerebral. 3. Transtorno do Espectro Autista
(TEA). 4. Estimulação cerebral não invasiva. I. Andrade, Suellen Mary Marinhodos
Santos. II. Medeiros Neto, Ciro Franco de. III. Título.

UFPB/BC

CDU 616.896(043)

NEUROMODULAÇÃO CEREBRAL NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Assinaturas da banca examinadora atestando que a presente dissertação foi defendida e aprovada em 28 de Abril de 2022

Anuska Erika Pereira Bezerra

Anuska Erika Pereira Bezerra

Suellen Mary

Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade (Orientadora)

Rafael Bernardo

Assinado de forma digital por RAFAEL
BERNARDON RIBEIRO:25837488820
Dados: 2022.05.23 16:25:59 -03'00'

Rafael Bernardo Ribeiro (Membro Externo)

Eliane Araújo

Eliane Araújo de Oliveira (Membro Externo)

Luiz Carlos

Luiz Carlos Serramo Lopez (Membro Interno)

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a todos aqueles que, perto ou longe, estiveram sempre presentes e me ajudaram a enxergar que é possível seguir em frente e buscar ser e fazer o melhor, seja pra mim ou para os outros, de uma maneira especial e única.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sem dúvida o saber não seria possível, por ser o maior e melhor mestre que alguém pode ter. Agradeço a Ele por ter me guiado e fortalecido, me dado saúde e força para enfrentar e superar os inúmeros desafios.

Agradeço a minha mãe por sempre estar ao meu lado, me compreendendo, me encorajando e me ensinado que seguir em frente sempre é possível.

Ao meu amado filho, João Victor, que sem ele eu não teria a motivação que tenho para estudar e estar buscando mais e mais conhecimento.

A minha querida orientadora, Dra. Suellen Mary Andrade, que brilhantemente me apresentou a Neuromodulação e me inspirou com sua excelência, humildade, carisma e extrema competência. A você minha gratidão.

Agradeço ao meu esposo, Antônio Anderson, que esteve presente durante este processo, que por vezes me inspirou e motivou, dedicando seu tempo para me ajudar a abrilhantar meu trabalho, com suas excelentes ideias e inovações. Grata pelo apoio, compreensão, confiança e cumplicidade. Esse título só foi possível por você estar presente a me incentivar.

Aos amigos que no meu trajeto de vida estiveram presentes, agradeço o carinho, cuidado e o apoio em cada momento.

Aos professores participantes da banca examinadora que dividiram comigo este momento tão importante e esperado e contribuíram com excelência no aprimoramento desse trabalho.

A todos os pais e voluntários da pesquisa que engrandeceram esse trabalho e o tornaram possível.

Aos parceiros que estiveram fortalecendo a ciência e os laços entre instituições.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

EPÍGRAFE

“Posso, tudo posso, naquele que me
fortalece
Nada e ninguém no mundo vai me
fazer desistir
Quero, tudo quero, sem medo entregar
meus projetos
Deixar-me guiar nos caminhos que
Deus desejou pra mim
E ali estar” (Celina Borges)

SUMÁRIO

RESUMO

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO.....

CAPÍTULO II: ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA INFANTIL: DESENVOLVIMENTOS ATUAIS E FUTUROS – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DO ESCOPO.....

CAPÍTULO III: ESTIMULAÇÃO DE CORRENTE DIRETA TRANSCRANIANA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA - ESTUDO DE PROVA DE CONCEITO

CAPÍTULO IV: CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS.....

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

I – Tabela 1. Caracterização dos estudos utilizando tDCS em crianças e adolescentes com TEA.

II – Tabela 2. Caracterização dos estudos utilizando TMS em crianças e adolescentes com TEA.

III – Tabela 3. Caracterização dos estudos utilizando iTBS em crianças e adolescentes com TEA.

IV – Tabela 4. Caracterização dos estudos utilizando NVS em crianças e adolescentes com TEA

V – Tabela 5. Caracterização dos estudos utilizando NIBS em crianças e adolescentes com TEA

VI – Tabela 6. Avaliação de Qualidade com base na ferramenta proposta pela Downs & Black na estimulação elétrica por corrente contínua (ETCC)

VII – Tabela 7. Avaliação de Qualidade com base na ferramenta proposta pela Downs & Black na estimulação magnética transcraniana (EMT)

VIII – Tabela 8. Avaliação de Qualidade com base na ferramenta proposta pela Downs & Black na estimulação estimulação magnética por theta-burts (TBS)

IX – Tabela 9. Avaliação de Qualidade com base na ferramenta proposta pela Downs & Black na estimulação Vagal (VNS)

X – Tabela 10. Avaliação da qualidade com base na ferramenta proposta pela Downs & Black Qualidade na NIBS- estimulação elétrica por corrente contínua (ETCC) e estimulação magnética transcraniana (EMT).

XI – Tabela 1. Caracterização da amostra, por indivíduo, no baseline

XII – Tabela 2. Análise de comparação de medias entre os momentos pré e pós intervenção para ATEC

XII – Tabela 3. Análise comparativa das medias por região cerebral para ondas de frequência alfa e theta, no pré e pós intervenção.

XIII – Tabela 4. Comparação por áreas aplicadas em intervenção pré e pós Tdcs

XIV – Tabela 5. Coerência interhemisférica na frequência Theta em oito pares de eletrodos em pacientes com TEA

XV – Tabela 6. Coerência interhemisférica na frequência alfa em sete pares de eletrodos em pacientes com TEA

XVI – Tabela 7. Correlação entre efeitos da TDCS no EEG e mudanças nas pontuações de Cognição e Comportamento do ATEC

LISTA DE FIGURAS

I – Figura 1. Fluxograma Prisma de pesquisa e seleção de estudos

II – Figura 1. Design do estudo

III – Figura 2. a) Mapa de distribuição dos eletrodos no sistema 10/20; b)- Mapa de distribuição dos pares de eletrodos para coerência

LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

ATEC- Lista de verificação de avaliação de tratamento de autismo (Autism Treatment Evaluation Checklist)

CPFDL – Córtex Pré Frontal dorsolateral;

CPFDLD – Córtex Pré Frontal Dorsolateral Direito;

EEG – Eletroencefalograma;

ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua;

Hz – Hertz;

NISB- Neuro estimulação cerebral não invasiva (Non Invasive brain stimulation)

TEA – Transtorno do Espectro Autista

TMS – Estimulação magnética transcraniana (Transcranial magnetic stimulation);

TBS – Estimulação por theta-burst (Theta-Burst Stimulation)

tES – Estimulação elétrica transcraniana (Transcranial electrical stimulation);

rTMS – Estimulação magnética transcraniana repetitiva (Repetitive transcranial magnetic stimulation);

tDCS – Estimulação transcraniana por corrente contínua (Transcranial direct current stimulation);

tACS – Estimulação transcraniana por corrente alternada (Transcranial alternating current stimulation);

VNS- Estimulação Vagal (Vagal Nerve Stimulation).

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista é um grupo de distúrbios do desenvolvimento neurológico de início precoce, caracterizado por comprometimento das habilidades sociais e de comunicação, além de comportamentos restritos e estereotipados. Tem sido discutido que tais características é resultado de alterações anatomofisiológicas cerebrais, provocadas por anormalidades funcionais em áreas específicas, desequilíbrio na excitabilidade neuronal, diminuição da plasticidade cortical, além de falhas nas conexões de longo alcance entre os lobos cerebrais. Devido aos componentes centrais dos sintomas, técnicas neuromodulatórias tem ganhado destaque, entre elas a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC. O objetivo geral do presente estudo foi investigar a neuromodulação cerebral no Transtorno do Espectro Autista. Foram desenvolvidos dois artigos, o primeiro estudo foi realizado um scooping review com objetivo de verificar o estado da arte atualizado da aplicação das principais técnicas de estimulação cerebral não-invasiva (repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), theta-burst stimulation (TMS), transcranial direct current **stimulation** (tdcs), vagal stimulation (VN)) em populações pediátricas. Partindo desse pressuposto, pensou-se em aliar as medidas comportamentais a um marcador eletrofisiológico e correlacionar ao benefício terapêutico da ETCC. Dessa maneira, o segundo artigo corresponde a um estudo de prova de conceito, cujo objetivo foi expor os procedimentos que foram adotados no ensaio clínico, duplo cego, placebo-controlado que aliou aplicação da **ETCC** ao exame de Eletroencefalografia e se foi capaz de modular a apresentação das bandas de frequência, Theta e Alfa, além da coerência cerebral no grupo experimental, em relação ao placebo e controle, principalmente em regiões frontais, temporal e central, além de verificar os componentes cognitivos comportamentais pós aplicação. Conclui-se que a ETCC é promissora no tratamento sintomatológico do **TEA**, no entanto faz-se necessário mais estudos clínicos com controle para replicar resultados e garantir a generalização dos efeitos.

Palavras- chave: Autismo; Neuromodulação; Estimulação Cerebral não invasiva; ETCC; Eletroencefalograma;

ABSTRACT

Autistic Spectrum Disorder is a group of neurological development disorders with early onset, characterized by impaired social and communication skills, in addition to restricted and stereotyped behaviors. It has been argued that such characteristics are the result of brain anatomophysiological changes, caused by functional abnormalities in specific areas, imbalance in neuronal excitability, decreased cortical plasticity, as well as failures in long-range connections between brain lobes. Due to the central components of symptoms, neuromodulatory techniques have gained prominence, among them Transcranial Direct Current Stimulation - ETCC. The focus of the present study was to identify not only whether ETCC is effective in reducing clinical symptoms, but also whether it was able to modulate the cortical electrical activity of patients with ASD, through the Electroencephalogram - EEG exam. Three articles were developed, the first corresponds to a scope review, the second to a proof-of-concept clinical study and the third was an empirical study of the first results of the clinical trial. The first study was conducted with a scooping review in order to verify the updated state of the art of the application of the main techniques of non-invasive brain stimulation (rTMS, theta-burst stimulation, tDCS, vagal stimulation) in pediatric populations. Based on this assumption, it was thought to combine behavioral measures with an electrophysiological marker and correlate with the therapeutic benefit of ETCC. In this way, the second article corresponds to a proof-of-concept study, whose objective was to expose the procedures that were adopted in the clinical trial, double blind, placebo-controlled that combined the application of ETCC to the examination of Electroencephalography. The third article evaluated in 20 subjects whether the ETCC was able to modulate the presentation of the frequency bands, Theta, Alpha and Beta, in addition to the microstates of the frequency bands in the experimental group, in relation to the placebo and control, mainly in frontal regions, temporoparietal and limbic disorders, in addition to checking the behavioral components of post-apical behavior. It is concluded that ETCC is promising in the symptomatological treatment of ASD, however more controlled clinical studies are needed to replicate results and ensure the generalization of effects.

Keywords: Autism; Treatment; Neuromodulation; Non-invasive brain stimulation; ETCC; Electroencephalogram;

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

O Manual Diagnóstico e estatístico de transtorno mentais (DSM-5) substituiu o termo Autista por transtorno do espectro autista, conhecido como TEA, já que inclui-se uma diversidade de características e não apenas uma forma de apresentação. O TEA é um grupo de distúrbios do desenvolvimento neurológico de início precoce, caracterizado por comprometimento das habilidades sociais e de comunicação, além de comportamentos restritos e comportamentos estereotipados (American Psychiatric Association, 2013).

O TEA vem sendo estudado e muitos estudos apontam como origens genéticas e ambientais. A pesquisa sobre as origens genéticas do Autismo implica consistentemente variação hereditária comum e rara (herdabilidade). No entanto, as evidências mostram que há outras, influências genéticas não herdadas que poderiam estar associadas variação de uma característica. (KONG, 2018; DAI, 2019).

No entanto, os estudos mais recentes apontam que a herdabilidade do TEA está estimada em aproximadamente 80%, indicando que a variação na ocorrência do transtorno na população, é principalmente devido a influências genéticas hereditárias (DAI, 2019). Podemos observar também que, existem investigações bioquímicas no TEA, que se destaca nas alterações da sinalização serotoninérgica, o que apresenta variações que implicam na presença de comorbidades no transtorno, em especial sintomas comportamentais como, comportamentos repetitivos e interesses restritos, compulsões e estereotipias motoras (YANG; TAN, 2014).

Outra etiologia no autismo é a nível de neuropatologia, realizado em estudos *post-mortem*, o que possibilitou o conhecimento que se tem hoje sobre o autismo. Os pesquisadores Bauman & Kemper (2005), foram fundamentais para o entendimento atual das alterações cerebrais, demonstraram a diminuição das células de purkinje no cerebelo, especialmente no neocerebelo pósterolateral e no córtex arquicerebelar adjacente. Descreveram ainda, alterações no lobo frontal medial, temporal medial, gânglios da base e tálamo. Outros estudiosos mostraram a existência de anormalidades no lobo temporal e na amígdala, regiões importantes para a percepção de estímulos sociais; diminuição do tamanho das células do sistema límbico com aumento da sua densidade. Além da má formação do cerebelo que é considerada a explicação central

para muitos sinais e sintomas num indivíduo com déficit cognitivo (LONDON, 2002). Com a neuroimagem foi possível maior conhecimento do cérebro autista, proporcionando resultados diversos, devido à heterogeneidade do transtorno, com essas anormalidades cerebrais se possibilitou a verificação de novas possibilidades etiologias a nível neuropatológico.

Sem saber especificamente a etiologia e a cura para o TEA, pesquisas em todo o mundo concentram esforços a fim de estimar a prevalência do transtorno. Sabe-se que houve um aumento significativo nas últimas três décadas (Weintraub, 2011). Em geral, acredita-se que a prevalência esteja por volta de 1% da população mundial (Elsabbagh, 2012), apesar de estudos apontarem para índices maiores que 2,6% (Kim et al., 2011).

Com as evoluções históricas e com as atuais estruturas de critérios e categóricas, as abordagens tradicionais se baseiam em listas de critérios que exigem que os médicos tomem decisões dicotômicas e categóricas, que apresentem as sintomatologias de forma significativas para que se enquadre dentro do limiar para a classificação de forma precisa. Essas dimensões se caracterizaram de forma que as necessidades terapêuticas sejam avaliadas e normatizadas dentro da Classificações dimensionais e conceituam desordens de forma quantitativas, em vez de qualitativamente diferentes de um estado saudável ou um curso de vida normativo. (JACOB ET. AL, 2019).

Diante do exposto, a necessidade de tratamento se faz constante e precoce e não busca a cura, tendo em vista que o mesmo não é patologia, no entanto, busca a autonomia da pessoa com o TEA, sendo diversos métodos de intervenção, mediante uma sucessão de comportamentos, demandas ou necessidades que são exigidos para a convivência social com o outro, e o desenvolvimento como pessoa. A grande diversidade do transtorno leva a diversas opções de tratamentos, já que o que pode ser fator desencadeador de crescimento cognitivo e de comportamento para um, não necessariamente será para o outro, de modo geral, é importante orientar aos pais em relação às vantagens e desvantagens relacionados a cada tratamento, além de um fatores relevante que necessita ser respeitado são os limites e os recursos financeiros de cada família. (Onzi e Gomes, 2015).

A principal intervenção que é recomendada segundo a Nacional Autism Center (2009) é a Análise do Comportamento Aplicada que vem do inglês Applied Behavior Analysis, é um modelo de intervenção que visa o indivíduo como

ser único e traça metas específicas baseadas nas necessidades individuais de cada pessoa com TEA, tendo grande evidência científica junto a efetividade acaba sendo a intervenção comportamental mais indicada. (Howard, Stanislaw, Green, Sparkman, & Cohen, 2014). Esse modelo de intervenção utiliza alta carga horária de aplicação na intervenção, com início relativamente precoce e com longa duração têm sido colocadas na literatura como bases para que estes resultados sejam alcançados (Lovaas, 1987; Sallows & Graupner (2005).

Temos como técnicas de neuromodulação ou neuroestimulação, aplicações invasivas e não-invasivas. As técnicas invasivas, são as que compreendem a estimulação de nervos periféricos, a estimulação medular, a estimulação do córtex motor e a estimulação encefálica profunda, que em geral são consideradas seguras, com pouca incidência de complicações maiores (Cruccu et al., 2016).

As técnicas de estimulação cerebral não invasiva (NIBS), sendo uma forma de neuromodulação que surgiu como alternativa às modalidades invasivas, dada a facilidade de aplicação, segurança, tolerabilidade e reversibilidade. Diante disso, temos duas técnicas mais bem estudadas de NIBS, que são a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). (Doruk, 2018). Estas, com o desenvolvimento e maior disponibilidade das técnicas de neuroestimulação não- invasiva aplicadas em pacientes com TEA, poderão ter mais uma oportunidade de tratamento clínico, auxiliando na modulação neurofisiológica. Todavia, os dados na literatura referentes ao tema são escassos e algumas linhas de pesquisas carecem de aprofundamentos em suas respostas.

Os estudos apontam, portanto, para um desequilíbrio cortical na proporção excitatório/ inibitório podem levar a um aumento no "ruído" cortical que pode influenciar a conectividade cortical funcional e pode impedir a "ligação" de áreas corticais associadas. Os efeitos corticais centrais anormal podem ser analisadas por meio de Eletroencefalografia (EEG) e Ressonância Magnética Funcional (Casanova et al., 2002; Rubenstein e Merzenich, 2003; Casanova, 2006).

Atualmente, tem se apresentado um aumento significativo na utilização de EEG para investigar mudanças na atividade cortical em pacientes com TEA, além de entender como a neuromodulação atua na área cortical. Porém, existe alta variabilidade dos resultados com Neuromodulação, bem como número reduzido de estudos com ensaios clínicos controlados, e ainda não se possui base suficiente sobre as alterações nas atividades elétricas cerebrais de pacientes com TEA. Além disso, a investigação

pormenorizada e detalhada do eletroencefalograma como biomarcador eletrofisiológico em ensaios clínicos e seus benefícios terapêuticos em intervenções para redução dos sintomas ainda não foi bem categorizada, principalmente em relação aos efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC.

Porém, a ETCC, vem sendo apontada como uma técnica promissora para a terapêutica dos sintomas cognitivos e comportamentais e representa uma técnica não invasiva de modular a atividade neurocortical, importante na modificação das alterações dos padrões excitatórios e/ou inibitórios na rede neural (Amatachaya, 2015).

Estudos examinaram a eficácia da aplicação repetida de ETCC, no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) (Amatachaya et al. 2014; Kong et al. 2021), outros com estimulação parietal (Wilson et al. 2018), demonstrando diminuição da gravidade dos sintomas.

A problemática acima abordada, suscita questões importantes, quais sejam: A ETCC é capaz de modular a percepção do sintoma no TEA? A ETCC é capaz de modificar a atividade elétrica cerebral de pacientes com TEA? O EEG é uma ferramenta eficaz para ser usada como marcador eletrofisiológico do benefício terapêutico provocado pela ETCC?

Dada as alterações apresentadas na literatura presentes sobre a atividade cortical de pessoas com Autismo, bem como a variabilidade nos resultados da aplicação da técnica, o presente estudo objetiva definir a existência reputada de efeitos corticais, bem como o tamanho do efeito da intervenção da ETCC, correlacionando-o com o EEG, com o intuito de aprofundar o conhecimento sobre alternativas terapêuticas e fornecer subsídios para compreender melhor os mecanismos neurais envolvidos no TEA.

CAPÍTULO II

Noninvasive Brain Stimulation in Childhood whit Autism Spectrum Disorder: Current and Future Developments – A systematic scoping review

Anuska Erika Pereira Bezerra¹; Janaynna Nunes de Araújo²; Yasmin Sousa
Teixeira²; Suellen Marinho dos Santos Andrade³;

¹Fisioterapeuta, mestranda no Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

²Graduandas em Fisioterapia pela Universidade Federal da Paraíba – UFPB e integrante Laboratório de Pesquisas em Envelhecimento e Neurociências – LABEN, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

³Docente do Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

E-mails: anuskaerika@hotmail.com; suellenandrade@gmail.com;

Endereço para correspondência:

Nome: Anuska Erika Pereira Bezerra

Endereço: Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Fisioterapia, Cidade Universitária – Campus I – Castelo
Branco João Pessoa – PB – Brasil. CEP: 58051-900. E-mail:

anuskaerika@hotmail.com

**Não houve conflitos de interesse entre os autores quanto à autorização
para sua reprodução.**

Estimulação Cerebral Não Invasiva em Crianças no Transtorno do Espectro Autista:
Desenvolvimentos atuais e futuros - Uma revisão sistemática de escopo

Noninvasive Brain Stimulation in Childhood Autism Spectrum Disorder: Current and
Future Developments – A systematic scoping review

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), é um distúrbio do neurodesenvolvimento de base biológica que se caracteriza por deficiências persistentes na comunicação e interação social, bem como padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses e estereotípias, com variação em suas características e intensidade, se apresentando de início precoce, com prejuízos significativos de desenvolvimento pessoais, acadêmicos, sociais e/ou profissionais. Terapias não farmacológicas e não comportamentais como a neuroestimulação cerebral não invasiva tem apresentado efeitos promissores para esta população. Objetivo: Desenvolver uma revisão do escopo Systematic a fim de verificar os estudos disponíveis que testaram a aplicação das principais técnicas de neuroestimulação cerebral não invasiva (NIBS, EMTr, estimulação theta-burst, ETCC, estimulação vagal) para reduzir a gravidade dos sintomas em populações pediátricas com transtorno do espectro autista (TEA). Metodos: realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados: Pubmed, Web of Science, Lilacs e Scopus, para estudos que usam NIBS em crianças e adolescentes com TEA. Encontrou-se 17 estudos que tinham efeitos positivos do uso de NIBS na redução dos sintomas do TEA. Os desenhos dos estudos distintos entre si e apenas um estudo apresentou amostra representativa. Essa revisão de escopo revelou dois achados importantes: (1) o NIBS é evidência em investigação, nas intervenções estudadas, pois apresentam pequenas amostras, diferentes montagens, variação do perfil do público alvo e dos resultados; (2) a qualidade dos estudos varia amplamente, com base nos critérios de Downs e Black. As evidências preliminares são encorajadoras quanto ao potencial da NIBS no tratamento de TEA, uma vez que sugere uma redução na gravidade dos sintomas.

Palavras Chaves: Neuroestimulação; NIBS; Crianças; Autismo.

ABSTRACT

We developed a Systematic scope review in order to verify the available studies that tested the application of the main techniques of non-invasive brain neurostimulation (NIBS) (rTMS, theta-burst stimulation, tDCS, vagal stimulation) to reduce the severity of symptoms in pediatric populations with autism spectrum disorder (ASD). We carried out a systematic review of the literature in the databases: Pubmed, Web of Science, Lilacs, Scopus for studies that use NIBS in children and adolescents with ASD. We found 17 studies that had positive effects from the use of NIBS in reducing the symptoms of ASD. The design varied, from the target area to the number of sessions and age of the patients, only one study presented a representative sample. This scope review revealed two important findings: (1) the NIBS is limited evidence in the interventions studied, as they present small samples, different assemblies are used and the results and different profiles of the target audience vary, and (2) the quality of the studies varies widely, based on the Downs and Black criteria. Preliminary evidence is encouraging as to the potential of NIBS in the treatment of ASD, since it suggests a reduction in the severity of symptoms.

Keywords: Neurostimulation, NIBS, Children, Autistic.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), é um distúrbio do neurodesenvolvimento de base biológica que se caracteriza por deficiências persistentes na comunicação e interação social, bem como padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses e estereotípias, com variação em suas características e intensidade, se apresentando de início precoce, com prejuízos significativos de desenvolvimento pessoais, acadêmicos, sociais e/ou profissionais (APA, 2013). As estimativas da prevalência do TEA segundo Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM), estima nos EUA uma proporção de 1 em 54 no total (Loomes et al., 2017). Os sintomas são frequentemente mais acentuados na primeira infância e nos primeiros anos da vida escolar (APA, 2013), sendo que, quanto maior o déficit nos fatores de desenvolvimento, maior impacto em quase todas as condições de vida em algum grau (Volkmar & McPartland, 2014). Há acentuada heterogeneidade na manifestação clínica e na gravidade dos sintomas (Volkmar & McPartland, 2014; Osório & Brunoni, 2019), que podem gerar diversas incapacidades. Apresentam movimentos motores estereotipados e/ou repetitivos (Morozova et al., 2017). Frequentemente apresenta outras condições de neurodesenvolvimento ou condições comórbidas associadas por exemplo à ansiedade, transtorno do déficit de atenção, hiperatividade, comportamentos disruptivos, até depressão (Hartley et al., 2017). Os objetivos terapêuticos das intervenções no TEA visam maximizar a funcionalidade do indivíduo, tendo uma abordagem multidisciplinar com manejo individualizado de acordo com a idade e necessidades específicas (Maglione et al., 2012). As intervenções farmacológicas não tratam déficits centrais, mas são usadas para tratar comorbidades médicas ou psiquiátricas ou fornecer controle de sintomas comportamentais que interferem na aprendizagem, socialização, saúde, segurança, qualidade de vida ou funcionamento geral das pessoas com TEA (Hyman et al., 2020). Com isso, muitas famílias buscam terapias complementares ou alternativas (Hanson et al., 2007), sendo usadas em conjunto com as terapias convencionais.

Neste contexto, terapias não farmacológicas e não comportamentais como a neuroestimulação cerebral não invasiva tem apresentado efeitos promissores para esta população (Osório & Brunoni, 2019; Amatachaya et al., 2015; Lefaucheur et al., 2017). Dentre as mais utilizadas, destacam-se a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), Estimulação

thetaburst (TBS) e Estimulação do Nervo Vago (ENV) aplicadas para redução de sintomas comumente associados ao TEA, tais como no estudo de Amatachaya, que apresenta benefício de melhoria na eficácia do tratamento do autismo por meio de seus efeitos nos processos cognitivos associados à atividade do CPFDL, como atenção e memória, no estudo proposto por Schneider e Hopp, onde apresentou melhora na aquisição da linguagem. Amatachaya et al demonstraram que o tratamento resultou no alívio dos sintomas e melhora significativa no funcionamento psicossocial.

Dentre os recursos apresentados acima, destacam-se: a) A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é um tipo de neuroestimulação que consiste na aplicação de corrente elétrica de baixa intensidade ao cérebro, por meio de eletrodos aplicados em contato com o couro cabeludo, provocando uma modulação sub-limiar de excitabilidade neuronal, capaz de modificar o potencial de repouso da membrana neuronal, com isso modula a frequência de disparos e influencia o limiar de excitabilidade cortical, essa modulação induzir alterações focais, prolongadas – mas ainda reversíveis – da excitabilidade cortical (Lefaucheur et al., 2017).

b) A estimulação magnética transcraniana (EMT), ferramenta importante que se baseia no princípio de indução eletromagnética de Faraday, onde um campo magnético induz um campo elétrico cortical e dessa forma, o campo magnético é usado para penetrar estruturas altamente resistentes, como o crânio, enquanto o campo elétrico gera correntes secundárias que levam à ativação neuronal, por despolarização neuronais (Kobayashi et al., 2004). Produzindo efeitos inibitórios ou facilitadores, de forma duradoura e com isso possam ocorrer por vários mecanismos de ação, tais como mudanças na excitabilidade da rede neuronal, na ativação de ciclos de feedback e atividade, a metaplasticidade dependente (Rossi et al., 2009).

c) A estimulação theta burst é uma variação da EMTr, no entanto, utiliza uma frequência de estímulo mais alta, com duração mais curta (Bakker et al., 2015), a indução da excitabilidade cortical pode induzir depressão ou facilitação da excitabilidade cortical, com mediação na duração do trem de explosão, de modo que a estimulação intermitente do pulso aumenta a excitabilidade cortical e a estimulação por pulso contínuo diminui a excitabilidade cortical (Mix et al., 2010).

d) A estimulação Vagal refere-se a qualquer técnica que estimula o nervo vago, incluindo estimulação manual ou elétrica (Howland, 2014), onde um aparelho gerador de pulso implantado fornece trens intermitentes de estimulação elétrica por meio de um manguito de eletrodo colocado ao redor do ramo cervical do nervo vago (Engineer et

al., 2017).

Embora nos últimos anos tenhamos resultados promissores destas técnicas em pacientes com TEA, muitos protocolos de tratamento são aplicados em pacientes adolescentes ou adultos (Baruth et al., 2010; Casanova et al., 2012; Auvichayapat et al., 2020), envolvendo designs heterogêneos com relato de caso, (Esse Wilson et al., 2018; Costanzo et al., 2015) ensaios clínicos sem follow up (D’Urso et al., 2015; Ameis et al., 2017); e estudos com diferentes parâmetros de estimulação (Ameis et al., 2017; Herremans et al., 2015), o que limita a compreensão entre os efeitos da estimulação cerebral e a modificação dos parâmetros cognitivos e funcionais na infância.

Sendo assim, percebe-se a necessidade de compreender em maior profundidade a magnitude deste tema e mapear os principais conceitos, fornecendo uma visão descritiva dos estudos e para tal ser realizada uma revisão sistemática de escopo com o objetivo de verificar os estudos disponíveis que testaram a aplicação das principais técnicas de estimulação cerebral não-invasiva (EMTr, estimulação theta-burst, ETCC, estimulação vagal) para reduzir a gravidade dos sintomas em populações pediátricas com Transtorno do Espectro Autista. Além disso, avaliar a qualidade dos estudos e discutiremos as limitações atuais e possíveis futuras aplicações destas técnicas para o tratamento das disfunções relacionadas ao TEA na infância.

Diante do exposto, pergunto: Pode a aplicação das principais técnicas de neuroestimulação cerebral não invasiva (NIBS, EMTr, estimulação theta-burst, ETCC, estimulação vagal)? reduzir a gravidade dos sintomas em populações pediátricas com transtorno do espectro autista?

Neste sentido, este estudo tem como objetivo, desenvolver uma revisão sistemática de escopo a fim de mapear ou verificar os estudos disponíveis que testaram a aplicação das principais técnicas de neuroestimulação cerebral não invasiva (NIBS, EMTr, estimulação theta-burst, ETCC, estimulação vagal) para reduzir a gravidade dos sintomas em populações pediátricas com transtorno do espectro autista

MÉTODO

A presente investigação consitiu em uma revisão sistemática de escopo, conduzida e relatada conforme as diretrizes of the *Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) (Tricco et al., 2018), e o framework de Arksey e O'Malley O'Malley (Arksey & O'Malley, 2005; Daudt et al.,

2013), além das recomendações baseadas no trabalho de Levac et al. (2010) e Munn et al. (2018). O processo de revisão foi realizado utilizando a plataforma Rayyan, desenvolvida pelo Qatar Computing Research Institute.(Ouzzani et al., 2016). O estudo foi registrado no Open Science Framework (<https://osf.io/t3rs2/>),.

A estratégia de busca se configurou pelo levantamento de evidência sem restrição de idioma pesquisadas até setembro de 2020 nas seguintes bases Pubmed (MEDLINE), Web of Science, Lilacs e Scopus. Os seguintes termos de pesquisa, com operadores Booleanos AND/OR, foram utilizados: “Autistic Disorder” [Mesh] OR “Autism Spectrum Disorder” OR “Autism” OR “ASD” AND “Non-Invasive Brain Stimulation” OR “Noninvasive Neuromodulation” OR “Transcranial Direct Current Stimulation”[Mesh] OR “TDCS” OR “Transcranial Magnetic Stimulation”[Mesh] OR “TMS” OR “Theta-Burst Stimulation” OR “TBS” OR “Vagal Nerve Stimulation” AND “Children” OR “adolecents”.

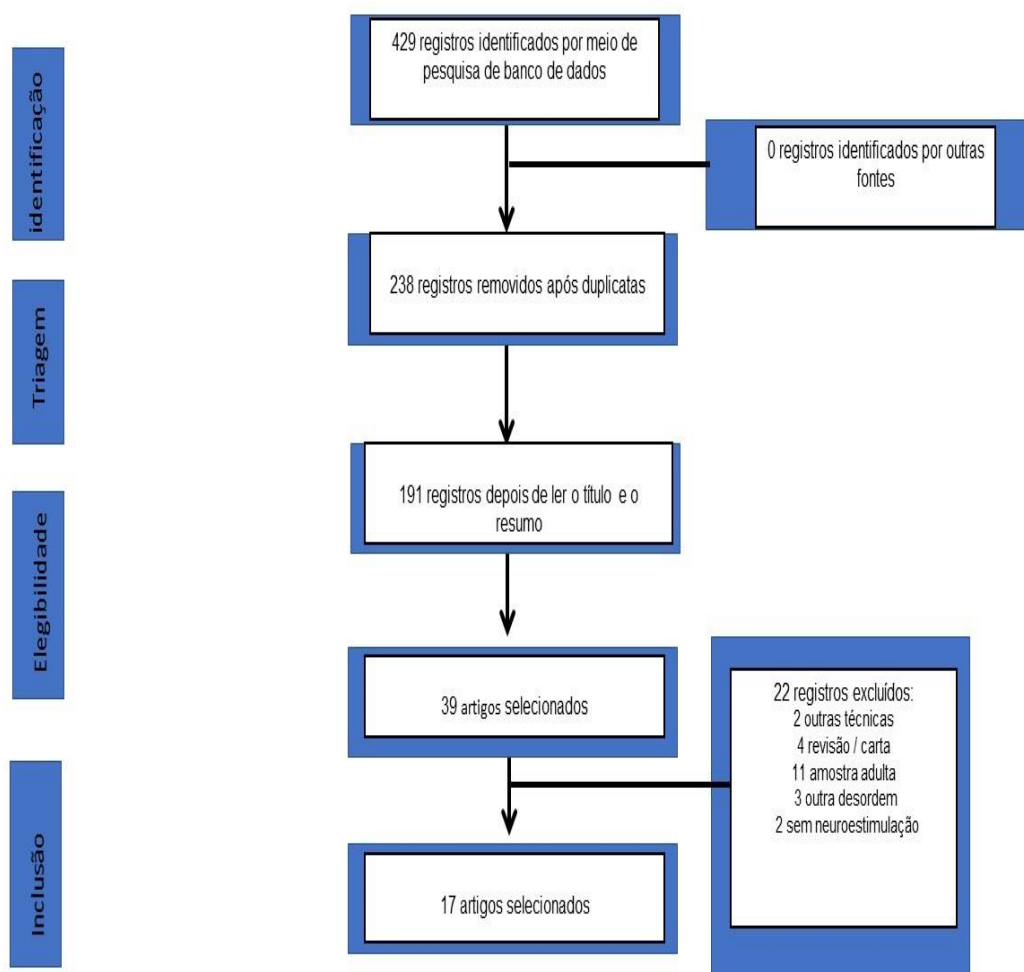
Os critérios de inclusão para seleção dos estudos foram: 1) estudo empírico com dados pré e pós-intervenção na gravidade dos sintomas de TEA; 2) intervenção envolvendo neuroestimulação cerebral não-invasiva em crianças ou adolescentes com diagnóstico clínico de TEA, usando o manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM) como referência para os critérios diagnósticos dos transtornos mentais e comportamentais; 3) avaliação pré e pós-tratamento, com condições ativas ou sham, quando aplicável; 4) a amostra deve ser composta por participantes de até 18 anos. Estudos de caso, estudos de simulação, resumos de conferências, estudos que utilizaram a NIBS como método diagnóstico ou com terapia multimodal (neuroestimulação e/ou outras técnicas combinadas aplicadas na condução do experimento foram excluídos.

Após a remoção de duplicatas, dois revisores independentes selecionaram os resultados das pesquisas baseados nos títulos e resumos e aplicaram os critérios de elegibilidade. Em seguida, avaliaram os textos completos das publicações selecionadas, e cada um extraiu as seguintes informações: autor, ano de publicação, o desenho do estudo, tamanho da amostra, tipo de NIBS e detalhes de seu protocolo e inseriram esses dados em uma tabela customizada. Um mapa conceitual foi construído com os principais achados e explorando seus termos relacionados. Em seguida, foi conduzida na lista de referências dos artigos que foram selecionados para a leitura do texto completo. O risco de vies e os conflitos foram resolvidos por um terceiro revisor, quando necessário, “Risk of bias” da *Cochrane Collaboration* (HIGGINS e GREEN, 2011). Os revisores envolvidos na busca, triagem e extração de dados foram

previamente treinados.

Embora a avaliação de qualidade não seja uma etapa obrigatória das revisões de escopo, incluímos este processo no presente trabalho a fim de que pudéssemos fornecer informações adequadas para futuras recomendações de pesquisa, além de nortear a prática Clínica e possíveis políticas públicas (Daudt et al., 2013; Dobney et al., 2019). Uma vez que o presente estudo revisou as evidências sobre os possíveis efeitos neurofisiológicos de um tratamento promissor para indivíduos com TEA, decidimos realizar a avaliação da qualidade dos estudos incluídos. Utilizamos a versão modificada do instrumento proposto por Downs e Black (Downs & Black, 1998), e com a pontuação final classificamos os estudos como “excelente” (24-28 pontos), “bom” (19-23 pontos), “regular” (14-18 pontos) ou “ruim/pobre” (menor que 14 pontos)

Figura 1. Fluxograma Prisma de pesquisa e seleção dos estudos



RESULTADOS

Após a triagem, remoção de duplicatas e leitura, 17 dos 229 estudos iniciais foram incluídos. O processo de busca e seleção está ilustrado na Figura 1. Os estudos foram categorizados de acordo com as técnicas de NIBS utilizadas e agrupados nas seguintes categorias: artigos de estimulação Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), 5 estudos incluídos; Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) 8 estudos; estimulação por theta-burst (TBS) 1 estudo; Estimulação Vagal (VNS), 1 estudo; e 2 estudos selecionados com estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Os detalhes dos protocolos dos estudos e suas respectivas características são apresentados nas Tabelas (1, 2, 3, 4, 5).

Ensaio usando Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

Foram encontrados 5 artigos que utilizaram a ETCC, os estudos diferiram em seus métodos e desenho experimental. Tendo as idades aproximadas como fator de equidade entre os estudos (Tabela 1).

Inserir Tabela 1. Caracterização dos estudos usando ETCC no TEA

O estudo conduzido por Amatachaya et al. (2014) e investigou os efeitos da ETCC anódica nos parâmetros clínicos do autismo. Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, cruzado, com 20 crianças de idade de 5 a 8 anos. Experimentaram 5 sessões consecutivas de estimulação anódica de 1 mA, no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDL), por 20 minutos. As escalas utilizadas para avaliação foram a Childhood Autism Rating Scale (CARS), a Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), a Children's Global Assessment Scale (CGAS) e a Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). Os autores relataram melhora estatisticamente significativa na gravidade dos sintomas no CARS, pontuação global da ATEC e no funcionamento psicossocial, da CGAS e quanto ao CGI-I apresentaram melhora total de 85%.

Amatachaya et al. (2015) em posterior estudo, utilizou a mesma amostra da pesquisa anterior⁵³ e pesquisou os efeitos da ETCC anódica na frequência alfa de pico (PAF) relacionada aos escores sintomatológicos da escala ATEC. um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo controlado por sham, cruzado, administrado em uma

única sessão de 1 mA de estimulação anódica ou ETCC simulada no CPFDL por 20 minutos. Para análise do desfecho utilizaram o Eletroencefalograma e a escala ATEC. Os autores melhorias significativas nas pontuações do ATEC, com redução no domínio de problemas de saúde e de comportamento, imediatamente após a aplicação e no domínio social após 24 horas da intervenção. Os resultados sugeriram melhora em áreas no TEA observado por aumento da atividade cortical na região frontal esquerda.

O estudo conduzido por Hadoush et al (2020), verificou os efeitos terapêuticos da estimulação bilateral de ETCC anódica sobre o córtex pré-frontal dorso lateral (CPFDL) esquerdo e direito, a área pré-motora e as áreas corticais motoras relacionando as habilidades comunicativas, habilidades sociais, consciência sensorial e cognitiva, condições físicas e saúde, e comportamento de crianças com TEA. Estudo piloto, randomizado, crossover. Experimentaram a estimulação bilateral anódica de 1 mA simultaneamente nas áreas pré-frontal e motora esquerda e direita, em 10 sessões com duração de 20 minutos. Para verificação do desfecho primário foi a Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) e do desfecho secundário a Childhood Autism Rating Scale (CARS). Os autores relataram reduções significativas nos escores totais, sociabilidade, comportamento e saúde do ATEC. Não apresentaram dados da escala CARS

O estudo de Kang et al (2018) investigou as mudanças no EEG induzidas por ETCC durante o estado de repouso de crianças com TEA e se ele foi eficaz para alterar o desequilíbrio excitatório e inibitório. Com desenho quase experimental e grupo controle. Experimentaram 10 sessões de ETCC anódica de 1mA, no o CPFDL, uma vez a cada 2 dias, durante 3 semanas. Utilizaram o registro do Eletroencefalograma EEG antes e depois do experimento, tomando por base o método da taxa máxima de entropia (MER), adaptado para medir a mudança de complexidade das séries de EEG. Os autores relataram que o valor de MER foi maior. No entanto, não apresentou dados em escalas ou listas de verificações de estado clínico ou de tratamento das crianças com TEA, no pós.

O estudo conduzido por Schneider e Hopp (2011), verificou se a ETCC traria a aquisição da sintaxe (melhora na aquisição da fala) em crianças minimamente verbais com autismo. Estudo não randomizado, simples cego, sem grupo controle, sessão única de ETCC anódica de 2mA por 30 minutos, sobre no CPFDL. Os autores afirmaram que os participantes tinham habilidades pré-lingüísticas específicas, como comunicação intencional, consciência situacional, contato visual, uso de uma ou mais palavras ou

entendimento de comandos simples como pré-requisitos para inclusão na pesquisa. Na avaliação do desfecho usaram uma adaptação do Teste de Afasia Bilíngue e relataram aumento estatisticamente significativo, no campo da sintaxe e no campo de vocabulário.

Ensaio usando Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) no TEA

Foram encontrados 5 estudos de EMTr, os estudos diferiram em seus métodos e desenho experimental, conforme apresentados na Tabela 2.

Inserir Tabela 2. Caracterização dos estudos usando EMT em crianças e adolescentes com TEA

O estudo desenvolvido por Zhen Tong et al. (2018), o qual investigou a eficácia da EMT de baixa potência (1Hz) em 18 sessões, 2 vezes por semana, em 32 crianças com diagnóstico de TEA. As aplicações bilaterais do Cortex pré frontal Dorso Lateral esquerdo e direito, sendo 90 pulsos a esquerda e 90 pulsos a direita, com o limiar motor de 90%, 18 conjuntos de pulsos, cada grupo de 10 e intervalo de 20 segundos entre pulsos. Os autores utilizaram a escala ABC e observaram que a pontuação do escore sensorial e geral da escala ABC diminuiu significativamente.

A pesquisa realizada por Kang et al. (2019), investigou os efeitos da EMTr na atividade cerebral e na resposta comportamental em crianças autistas. Estudo quase experimental utilizando a EMT de baixa potência com 1Hz, 90% do Limiar Motor (LM), em 18 sessões, 2 vezes por semana, com as 6 primeiras aplicações sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFCL), as seis aplicações seguintes sobre o CPFDL direito e as seis últimas aplicações na estimulação bilateral do CPFDL. Total de 180 pulsos por sessão, com 18 trens de 10 pulsos e intervalo de 20 segundos entre eles. Utilizaram a Lista de Autism Behavior Checklist (ABC) para comparar as alterações dos escores das mudanças comportamentais e observaram mudanças significativas nos escores total, social e comportamento do ABC.

O estudo de Yang et al. (2019), pesquisou os efeitos no funcionamento social de crianças com TEA e deficiência intelectual usando a estimulação magnética transcraniana repetitiva de alta frequência (EMTr-AF). Desenho experimental, não randomizado, sem grupo controle e sem cegamento, utilizaram potência de 20 Hz, 15 sessões, 50% do LM, uma aplicação por dia, por 3 semanas. Trens de pulso de 5s, intervalos de 10 minutos entre si, com alvo de aplicação no lóbulo parietal inferior

esquerdo. A amostra foi avaliada com Verbal Behavior Assessment Scale (VerBAS) e a Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC). Os autores relataram melhorias na imitação e cognição e mudanças significativas dos sintomas na escala de linguagem e social do ATEC.

O estudo conduzido por Sokhadze et al. (2014), verificou os efeitos da EMTr de 1 Hz no desempenho na tarefa de atenção visual, na avaliação clínica, social e comportamental de crianças e adolescentes autistas, aplicada no CPFDL. Estudo clínico, simples cego, não randomizado, com grupo controle em lista de espera. Aplicação de 18 sessões, 1 vez por semana, 90% do limiar motor, 9 trens de 20 pulsos, com intervalo de 20 segundos entre si, dividida em três etapas; as 6 primeiras estimulações sobre o CPFDL esquerdo, as 6 no CPFDL direito, e a terceira etapa, aplicou 6 sessões de tratamentos feitas bilateralmente sobre o CPFDL esquerdo e direito. Para a avaliação os pesquisadores utilizaram a Aberrant Behavior Checklist (ABC) e Repetitive Behavior Scale-Revised (SRS-R). Apresentaram como resultado, diminuição significativa nos padrões de comportamento repetitivos, restritos e estereotipado após medido pelo RBS-e, redução significativa nas subescala irritabilidade, letargia e hiperatividade do ABC.

Casanova et al. (2012), analisou os efeitos da EMTr na atenção seletiva, na taxa de erro de resposta motora e no funcionamento social e comportamental de crianças e adolescentes com TEA. Estudo clínico, simples cego, não randomizado, com grupo controle por lista de espera. Aplicação de 12 sessões, 1 vez por semana, de 1 Hz, 90% do Limiar Motor, um total de 150 pulsos, com 15 trens de 10 pulsos, com intervalo de 20 segundos entre si, dividido em dois locais algo de intervenção, as primeiras 6 estimulações sobre o CPFDL esquerdo, as 6 modulações seguintes sobre o CPFDL direito. A amostra avaliada com Aberrant Behavior Checklist (ABC) e Repetitive Behavior Scale-Revised (SRS-R). Os autores observaram diminuição significativa nos padrões de comportamento repetitivos, restritos e estereotipado medidas pelo RBS-R, redução da irritabilidade medida pela na escala ABC.

A pesquisa conduzida por Casanova et al. (2014), verificou os efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) na função autonômica e nas funções comportamentais de crianças com Autismo. Estudo simples cego, não randomizado, sem grupo controle, aplicou 18 sessões, 1 vez semana de EMTr de 0,5 Hz, 90% do Limiar Motor, 160 pulsos por sessão, com 8 trens de 20 pulsos e intervalo de 20 segundos si. Aplicado no CPFDL esquerdo nas 6 primeiras sessões, as 6 seguintes sobre o CPFDL direito, e as últimas 6 sessões no CPFDL esquerdo e direito

simultaneamente. Na avaliação de desfecho comportamental utilizaram a Aberrant Behavior Checklist (ABC) e a Repetitive Behavior Scale (RBS). Os autores relataram melhorias significativas nos padrões de comportamento repetitivos, restritos e estereotipados e comportamentos ritualísticos medidos pelo RBS-R e melhoria na escala ABC com redução significativa na subescalas de irritabilidade, de letargia e hiperatividade.

O estudo conduzido por Sokhadze et al. (2017), avaliou os efeitos de 18 sessões de EMTr em medidas de função autonômica e em sintomas comportamentais em crianças e adolescentes autistas. Estudo de série de casos clínicos, simples cego, não randomizado, sem grupo controle e sem grupo sham. Foram realizadas 18 sessões, vez por semana, de 0,5 Hz, 90% do Limiar Motor, total de 160 pulsos divididos em 8 trens de 20 pulsos, com intervalo de 20 segundos entre eles. Aplicadas sobre em três pontos de estimulações: 6 estimulações sobre o CPFDL esquerdo, as 6 estimulações seguintes sobre o CPFDL direito, e as 6 últimas sessões feitas bilateralmente sobre o DLFC esquerdo e direito simultaneamente. Para medição utilizaram o ABC, RBS-R e SRS-2. Os autores observaram redução do escore ABC, nas sub escalas letargia social, e hiperatividade. No RBS-R diminuição significativa comportamento estereotípico, repetitivo e restrito e na escala de consciência, cognição e motivação social do SRS-2 melhorou significativamente.

No estudo seguinte realizado de Sokhadze et al. (2018), verificou os comportamentos aberrantes e repetitivos pós EMTr. Estudo sem cegamento, não randomizado, grupo controle por lista de espera. Aplicaram a EMT de 1 Hz, 90% do Limiar Motor, total de 180 pulsos por sessão, 9 trens de 20 pulsos, com intervalo de 20 a 30 segundos entre eles. A quantidade de sessões aplicada variou conforme os 3 grupos: grupo de 6 aplicações sobre o CPFDL esquerdo; No grupo de 12 aplicações, as 6 primeiras sobre no CPFDL esquerdo, 6 foram sobre o CPFDL direito; e no grupo de 18 aplicações as primeiras 6 estimulações sobre o CPFDL esquerdo, as 6 seguintes sobre o CPFDL direito, e as 6 ultimas feitas bilateralmente sobre o CPFDL esquerdo e direito simultaneamente. Avaliados com o RBS-S e a escala ABC, os autores observaram mudanças significativas com redução dos desfechos comportamentais e sociais, comportamento ritualístico e estereotipado avaliados pela do RBS-R No inventário ABC apresentou redução nas sub escalas letargia social, de irritabilidade e hiperatividade.

Ensaaios usando estimulação Theta-Burst

Apenas 1 estudo envolvendo a Theta burst Stimulation (iTBS) foi encontrado, apresentado na Tabela 3. Realizado por Abujadi et al. (2018), investigou os efeitos clínicos da iTBS e a tolerabilidade dos pacientes. Estudo experimental, sem randomização, sem grupo controle, sem cegamento, utilizaram o córtex pré-frontal dorso lateral direito (CPFDL) como área alvo, 100% do limiar motor, com três pulsos de bursts de 50 Hz, 15 sessões, 5 dias por semana. Os autores relataram redução dos escores médios de RBS-R e melhora na Escala Obsessiva Compulsiva Yale-Brown (YBOCS).

Inserir Tabela 3. Caracterização dos estudos usando ETB em crianças e adolescentes com TEA

Ensaaios usando Vagus Nerve Stimulation (VNS)

Apenas 1 estudo envolvendo a VNS, apresentado na Tabela 4. Danielsson et al. (2008), investigou a estimulação Vagal (VNS) no comportamento e na cognição. Estudo experimental, sem randomização, sem grupo controle e sem placebo. Implante gerador de pulso embaixo da clavícula esquerda, direcionados para o nervo vago cervical esquerdo. Estimulações iniciais de 0,25 mA, frequência de 30 Hz, largura de pulso 500 mls, tempo on de 30s e off de 3 minutos. A intensidade do estímulo aumentada gradativamente até 2mA. Os desfechos avaliados com o Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO), Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G), Autistic Behavior Checklist (ABC), Autistic Behavior Checklist (ABC), Clinical Global Impressions-Improvement scale (CGI-I). apresentaram no C-GAS e ABC, após 2 anos de tratamento de VNS, três sujeitos tiveram alteração positiva na qualidade das habilidades interativas sociais.

Inserir Tabela 4. Caracterização dos estudos usando Estimulação do Nervo Vago em crianças e adolescentes com TEA

Ensaaios com Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

Encontramos 2 estudos envolvendo a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e estimulação magnética transcraniana (EMT), no total de 39 participantes que pesquisaram o uso das duas estimulações e seus efeitos comportamentais no autismo, apresentado na Tabela 5.

Inserir Tabela 5. Caracterização dos estudos usando ETCC e EMT em crianças e adolescentes com TEA

O estudo de Gómez et al. (2017) investigou os efeitos neuromoduladores da ETCC e EMT nas respostas clínicas de curto prazo. Estudo randomizado, parcialmente cruzado, sem grupo placebo, utilizando 20 sessões para a ETCC (1mA) e EMTr (1 Hz) ambas as estimulações sobre o córtex pré frontal dorso lateral esquerdo (CPFDL). A EMT entre as crianças acima de 11 anos e a ETCC crianças até os 10 anos. Os desfechos foram avaliados utilizando a Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), a Autism Behavior Checklist (ABC) e o Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), comparados após 1, 3 e 6 meses da intervenção. Os autores relataram que tanto a ETCC quanto a EMT reduziram estatisticamente os sintomas clínicos do TEA com melhora na gravidade dos sintomas no ADI-R e no ABC e redução nos escores do ATEC

O Gómez et al. (2018) investigou a segurança do uso de EMTr e ETCC e o efeito no controle da sintomatologia clínica do TEA. Estudo quase experimental, sem randomização e sem grupo placebo, utilizando 20 sessões de estimulação cátodica de 1 mA por 20 minutos para a ETCC e EMTr em padrões de 1Hz, ambas estimulações sobre o córtex pré frontal dorso lateral esquerdo (CPFDL). Para as análises dos parâmetros utilizaram a Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), Autism Behavior Checklist (ABC) e o Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) e os autores relataram mudanças comportamentais qualitativas e quantitativas com melhoras clínicas significativa observadas nas escalas ADI-R, ABC e ATEC .

Avaliação de Qualidade

Dentre os dezessete estudos incluídos apenas um foi classificado como de excelente qualidade metodológica (Kang et al., 2018), sete estudos como bons (Kang et

al., 2018; Yang et al., 2019; Amatachaya et al., 2015; Hadoush et al., 2020; Schneider & Hopp, 2011; Sokhadze et al., 2014; Sokhadze et al., 2018; Gómez et al., 2017), sete como regulares/moderado (Kang et al., 2019; J. Kang et al., 2018; Casanova et al., 2012; Casanova et al., 2014; Sokhadze et al., 2017; Abujadi et al., 2018; Gómez-Fernández et al., 2018) e os dois como ruins (Tong et al., 2018; Danielsson et al., 2008) (Tabelas 6-10). Em geral, os estudos descreveram de forma clara as principais características clínicas da amostra, o delineamento das características do estudo, os métodos de intervenção, as principais medidas de resultado, a descrição dos testes estatísticos, bem como a ocorrência de randomização e os procedimentos de cegamento. Porém, os estudos não pontuaram em critérios no que tange a validade externa, limitando a generalização da representatividade dos resultados, sem inferir a forma de seleção utilizada, no que se infere os itens relacionados ao viés de confusão/seleção. apenas 1 artigo (Sokhadze et al., 2018) apresentou informações claras e precisas. para a realização da análise de poder para determinar o tamanho da amostra.

Tabela 1. Caracterização dos estudos utilizando tDCS em crianças e adolescentes com TEA

ESTUDOS TDCS	Idade (média ± SD)	Amostra tamanho	Desenho de estudo	Área alvo	Intensida de	Duração	Número de sessões / dia	Resultado primário	Resultados secundários	Principais descobertas
Amatachaya et al., 2014	5 - 8	20	Randomizado Duplo cego Teste crossover de controle de grupo	Anódica CPFDL (F3)	1 mA.	20 min.	5	↓ 7,9% CARS ↓ 13,8% da ATEC na pontuação geral	↑ 10,4% CGAS ↑ 85% de CGI apresentou melhora total	A ETCC anódica sobre dLPFC pode ter efeitos benéficos em CARS e ATEC em indivíduos com autismo.
Amatachaya et al., 2015	5 - 8	25	Randomizado Duplo cego Teste crossover de controle de grupo	Anódica CPFDL (F3)	1 mA	20 min.	1	↓ 26% ATEC escora problemas de saúde e comportamento ↓ 14% ATEC social após estimulação ↓ 24% ATEC social após 24 horas de intervenção	↑ 6,4% PAF após o estímulo ↑ 7,3% PAF após 24 horas de aplicação	A ETCC anódica sobre o F3 pode ter benefícios clínicos em crianças com autismo e que esses benefícios podem estar relacionados a um aumento do PAF.
Hadoush et al.,2020	4 - 14	50	Randomizado Single Blind Teste crossover de controle de grupo	Anódica CPFDL (F3) e FC1 e FC2	1mA	20min	10	↓ 9% total da ATEC ↓ Sociabilidade de redução de 16,5% da ATEC ↓ 15% de saúde ATEC e física	Os CARS não apresentaram dados pós-tratamento.	Tem um efeito terapêutico moderado em crianças com TEA em termos de sua sociabilidade, comportamento, saúde e condições físicas.

Kang et al.,2018	4 - 8	13	Nenhum controle randomizado do grupo experimental Amost Sem teste crossover	Anódica CPFDL (F3)	1 mA	20 min.	10	O valor do MER foi maior quando comparamos o pós-tDCS com o pré-tDCS, o que significa que a complexidade da sessão de estimulação do EEG aumentou.	O TDCS modular a atividade cerebral de maneiras em aspectos da cognição relacionados ao aprendizado, aquisição e desempenho. Não menciona instrumentos de medição.	ETCC anódica sobre CPFDL aumenta a complexidade do EEG.
Schneider e Hopp, 2011	10	10	Nenhum Randomizado Single Blind Sem controle de grupo Sem teste crossover	Anódica CPFDL(F3).	2 mA	30 min.	1	↑ Sintaxe bat 247% ↑ 16% de vocabulário BAT	Os resultados demonstraram um grande tamanho do efeito da diferença entre os grupos pré/pós - tDCS.	A combinação de um BAT modificado com tdcS constitui modalidades eficazes para avaliação e tratamento de sintaxe imatura

ETCC, estimulação de corrente direta transcraniana; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral; ABC, Lista de Verificação de Comportamento Aberrante; RBS-R, repetitivo comportamento revisado em escala; SRS, Escala de Responsividade Social; ATEC, Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo; AQ, Quociente do Espectro autista; CARROS, Escala de Classificação do Autismo Infantil; ADI-R, Autism Diagnostic Interview-Revised; CGAS, Escala global de Avaliação Infantil; CGI, Impressão Global Clínica; ERP, potencial relacionado a eventos; MRCP, potencial cortical relacionado ao movimento; PAF, frequência alfa; Teste de Afasia Bilíngue; EEG, Eletroencefalograma; Córtex Frontal

Tabela 2. Caracterização dos estudos utilizando TMS em crianças e adolescentes com TEA

estudos rTMS	Idade (média ± SD)	Tamanho da amostra	Desenho de estudo	Área alvo	Intensidad e	Duração	Número de sessões	Resultado primário	Resultados secundários	Principais descobertas
Zhen et al., 2018	6	32	Experimental Nenhum relatório cego grupo de controle Sem teste crossover	CPFDL 6 sessões à esquerda 6 sessões à direita 6 sessões em ambos.	1 Hz e 90% do MT.	180 pulsos 18 trens com 10 pulsos	18	↓ 16 % ABC global ↓ Sensoriado ABC 26%	Redução do comportamento estereotipado e melhora da estabilidade emocional. Redução da coerência no lobo frontal e conexões	Melhora na atenção, compreensão e expressão da fala.
Kang et al., 2019	Média de 7	32	Quasi- Experimental Nenhum Randomizado Sem cegos Controle de grupo Sem teste crossover	CPFDL 6 sessões à esquerda 6 sessões à direita 6 sessões foram bilaterais	1 Hz e 90% do MT	180 pulsos 18 trens com 10 pulsos	18	↓ 16 % ABC total ↓ 27% comportamento do ABC e social	↑ iPAF em quatro regiões cerebrais após receber tratamento com TMS (temporal frontal, temporal direito, occipital e temporal esquerdo), Aumento da consistência entre Cz e Cpz após o tratamento	Melhora da função cerebral e sintomas comportamentais. EMT pode ser uma alternativa para pacientes inadequados para tratamento farmacológico.
Yang et al., 2019	3 - 12	11	Randomizado Duplo cego Sem teste de crossover de controle de grupo Nenhum	Lobo parietal inferior esquerdo (P3)	20 Hz 50% MT	5 trens 5 pulsos a 20 Hz	15	↓ Escala de idiomas ATEC ↓ 39% 38 % escala social ATEC	VerBas Nenhum relatório	HF-rEMT pode ser mais eficaz em crianças do sexo masculino do que em crianças do sexo feminino. Melhora na

relatório								imitação e cognição		
Sokhadze et al., 2014	11 - 17	54	Nenhuma Randomizado Blindagem simples Controle de grupo Sem teste crossover	CPFDL 6 sessões à esquerda 6 sessões à direita 6 sessões foram bilaterais CPFDL)	1Hz 90% MT	180 pulsos 9 trens de 20 pulsos	18	Pontuação total da RBS-R 18%, além de uma redução significativa nos escores da subescala Comportamento Estereotipado e Comportamento Ritualístico	Diminuição da amplitude e latência prolongada dos componentes parietal P100 e N200 para todos os estímulos	melhora no funcionamento executivo e o comportamento.
Casanova et al., 2012	10 - 16	45	Nenhum Randomizado Blindagem Simples Controle de grupo Sem teste crossover	CPFDL 6 sessões à esquerda 6 sessões à direita	1Hz 90% MT	150 pulsos 15 trens de 10 pulsos	12	RBS-R diminuição significativa nos padrões de comportamento repetitivo, restrito e estereotipado ABC escala redução significativa na irritabilidade	mudanças significativas nos índices de ERP posteriores de atenção seletiva entre estímulos kanizsa não-alvo e não-alvo.	Melhora os índices de ERP N200 e P300 de atenção seletiva e reduz significativamente os erros de resposta do motor aos estímulos de alvo
Casanova et al., 2014	10 - 15	18	Nenhum Randomizado Blindagem	CPFD 6 sessões à esquerda	0,5 Hz 90% MT	160 pulsos 8 trens de 20 pulsos	18	↓ 22 % RBS-R total ↓ Comportamento	Melhores medidas de HRV diminuíram o RH geral indexado por	Melhora nas funções fronto-límbicas, com

			simples	6 sessões à				ritualístico 19% RBS	intervalos R-R mais longos	redução dos sintomas clínicos
			Controle de	direita					aumento do STDRR,	
			grupo Sem teste	6 sessões				↓ Letargia 24% ABC	maior índice pNN50,	
			crossover	foram bilaterais				↓ Hiperatividade 23% ABC	diminuição da relação LF/HF diminuiu a potência	
Sokhadze et al., 2017	9 - 16	27	estudo série caso	CPFDL	0,5 Hz	160 pulsos	18	Redução do ABC	HRV e EDA	Diminuição da
			Não	6 sessões à	90% MT	8 trens de		nos escores de	Aumento linear no RH,	excitação
			Randomizado	esquerda		20 pulsos		subescala de	HRV no domínio do	simpatizante e
			Sem cegamento	6 sessões à				letargia social 2,21	tempo e frequência	aumento da
			Sem controle de	direita				e hiperatividade		atividade
			grupo	6 sessões				4,79		parassimpático,
			Sem teste	foram bilaterais				Rbs-R diminui em		resultando em uma
			crossover					4,21 padrões de		tendência a
								comportamento		normalizar o
								estereotipado,		equilíbrio
								repetitivo e		autônomo
								restrito.		
								Subescalas RBS-R		
								de comportamento		
								estereotipado		
								reduzidos -0,95		
								Comportamento		
								ritualístico RBS-R		
								reduzido -0,94		
								Comportamento		

								compulsivo RBS- R reduzido -1,26		
Sokhadze et al., 2018	11 - 15	124	Não randomizado sem cegamento sem crossover	CPFDL 6 sessões à esquerda 6 sessões à direita 6 sessões foram bilaterais	1 Hz 90% MT	180 pulsos 9 trens de 20 pulsos	18	Grupo de 18 sessões: ↓ 45 % RBS-R total ↓ 42% RBS-R comportamento ritualístico ↓ 52%RBS -R comportamento estereotipado. ↓ Letargia social 44% ABC ↓ Irritabilidade de 48% abc ↓ Hiperatividade 40% ABC	ERP com amplitude atenuada e maior latência do P100 posterior e N100 anterior	Melhorias no ERP correlacionam-se de discriminação de alvo eficaz, com redução da capacidade de resposta excessiva a estímulos irrelevantes não-alvo, precisão das respostas comportamentais e correlações comportamentais e ERN aprimoradas de função eficaz de detecção, monitoramento e correção de erros

EMT, estimulação magnética transcraniana; EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva; HF-rEMT, estimulação magnética transcraniana repetitiva de alta frequência; MT, limiar do motor; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral; P3 Lobo parietal inferior esquerdo; ABC, Lista de Verificação de Comportamento Aberrante; RBS-R, repetitivo comportamento revisado em escala; SRS, Escala de Responsividade Social; ATEC, Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo; VerBas, Escala de Avaliação de Comportamento Verbal; CARS, Escala de Classificação do Autismo Infantil; WCST, Teste de Classificação de Cartões de Wisconsin; ERP, potencial relacionado a eventos; MRCP, potencial cortical relacionado ao movimento; LF, baixa frequência; EDA, atividade eletrodérmica; HRV, variabilidade da taxa de eart; HF, alta frequência; HR, frequência cardíaca; SDRR, desvio padrão intervalos R-R no ECG (R-R); ERN, negatividade relacionada a erros

Tabela 3. Caracterização dos estudos utilizando iTBS em crianças e adolescentes com TEA

Estudos iTBS	Idade (média ± SD)	Tamanho da amostra	Desenho de estudo	Área alvo	Intensidade	Duração	Número de sessões / dia	Resultado primário	Resultados secundários	Principais descobertas
Abujadi et al., 2018	9-17	10	Não randomizado Sem Cegamento Nenhum grupo de controle Sem teste crossover	DLPFCR F4	50 Hz entregues a 5 Hz 100% MT	5Hz 30 trens de 10 rajadas	15	↓ 51% RBS-R no pós- teste imediato ↓ 55% RBS-R após 3 meses	↑ Compulsão geral YBOCS 27% após a sessão ↑ 44% YBOCS compulsão geral após 3 meses	Melhora comportamento restrito e repetitivo, as compulsões e a função neurocognitiva Foram bem tolerados sem efeitos adversos graves

iTBS, estimulação intermitente de theta Burst; MT, limiar do motor; CPFDL, direito pré-frontal dorsolateral; RBS-R, repetitivo comportamento revisado em escala; Y-BOCS, Escala Obsessiva-Compulsiva yale-brown.

Tabela 4. Caracterização dos estudos utilizando NVS em crianças e adolescentes com TEA

Estudos NVS	Idade (média ± SD)	Tamanho da amostra	Desenho de estudo	Área alvo	Intensid ade	Duraçã o	Número de sessões / dia	Resultado primário	Resultados secundários	Principais descobertas
Danielsson et al., 2007	5 - 18	8	Não randomizado Sem Cegamento sem controle Sem teste crossover	nervo vagus cervical esquerd o	0,25 mA 30 Hz	30 segund os em 3 min de distânci a	2 anos	Tratamento VNS, três disciplinas tiveram uma mudança positiva na qualidade das habilidades sociais interativas, e um assunto teve uma mudança negativa	QI / QUOCIENTE sem alteração	Nenhuma redução na frequência de crises 2 anos após a implantação do VNS mostrou pequenas mudanças positivas no comportamento das habilidades de interação social
VNS, estimulação do nervo vago; Quociente de Inteligência de QI										

Tabela 5. Caracterização dos estudos utilizando NIBS em crianças e adolescentes com TEA

ESTUDOS DO NIBS	Idade (média ± SD)	Tamanho da amostra	Desenho de estudo	Área alvo	Intensidade	Duração	Número de sessões	Resultado primário	Resultados secundários	Principais descobertas
Gómez et al., 2017	± 12.2	24	parcial	CPFDL	ETCC:1mA	ETCC:	20	↓ ADI-R 26% , 32%, 23% em 1, 3 e 6 meses	Aumento da conectividade cerebral após	NIBS em L-CPFDL melhora sintomas com
		ETCC:	aleatória	(F3)	rTMS 1Hz 90	20 min.				
		pacientes até 10 anos e 11 meses	Sem Cegamento		MT			↓ ABC, de 19%, 25%, 19% em 1, 3 e 6 meses	NIBS para pacientes que receberam	um efeito duradouro de seis meses
		EMTr: pacientes com mais de 10 anos e 11 meses	Nenhum grupo de controle			EMTr: 1500 pulsos				
			Sem teste crossover			4 trens de 375 pulsos		↓ ATEC 34%, 45% e 39% em 1, 3 e 6 meses	tDCS ou rTMS	
Gómez et al., 2018	5 - 13	15	Não	CPFDL (F3)	ETCC :1mA	20 min.	20	↓ 15 % ADI-R	efeitos colaterais	Sem diferenças na magnitude
		ETCC:5-10 anos e 11 meses	randomizado		EMTr 1Hz 90			↓ ABC 18%	desconforto leve 50 %	das escalas em relação ao
		EMTr: mais de 11 anos	Sem teste crossover		MT			↓ ATEC reduziu os sintomas clínicos em 29%.	sonolência sono 33% dores de cabeça 7%	método utilizado (ETCC x EMT)

ETCC, estimulação de corrente direta transcraniana; EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva; NIBS, de estimulação cerebral não invasiva, CPFDL córtex pré-frontal dorsolateral; ABC, Lista de Verificação de Comportamento Aberrante; ATEC, Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo;; ADI-R, Autism Diagnostic Interview-Revised;

Tabela 6. Avaliação de Qualidade na Estimulação Elétrica por Corrente Contínua (ETCC).

	Autores/ano	Amatachaya et al., 2014	Amatachaya et al., 2015	Hadoush et al.,2020	Kang et al.,2018	Schneider and Hopp, 2011
Questões						
1. Hipóteses/ objetivos claramente descritos		1	1	1	1	1
2. Principais desfechos na Introdução ou Métodos		1	1	1	1	1
3. Características dos pacientes claramente descritas		1	1	1	1	1
4. Intervenções de interesse claramente descritas		1	1	1	1	1
5. Fatores de confusão claramente descritos		1	1	1	0	1
6. Principais achados claramente descritos		1	1	1	1	1
7. Estimativas de variabilidade aleatória fornecidas para os principais resultados		1	1	1	1	1
8. Eventos adversos da intervenção relatados		1	1	1	0	0
9. Características dos pacientes perdidos no acompanhamento descritas		1	1	1	1	1
10. Valores reais de probabilidade relatados para os principais desfechos		1	1	1	1	1
VALIDADE EXTERNA						
11. Os indivíduos chamados para participar do estudo foram representativos da população de origem		1	1	0	0	1
12. Os indivíduos preparados para participar foram representativos da população de origem		1	0	0	0	0
13. Equipe e local das intervenções do estudo foram representativos do tratamento da população de origem		1	0	0	0	0
VALIDADE INTERNA						
14. Cegamento dos participantes ao tratamento		1	1	1	0	0
15. Cegamento dos mensuradores dos desfechos		1	1	1	0	1
16. Análises não planejadas no início do estudo descritas		1	1	1	1	1
17. As análises se ajustam a diferentes durações de acompanhamento		1	1	1	1	1
18. Testes estatísticos apropriados		1	1	1	1	1
19. O cumprimento das intervenções foi confiável		1	1	1	1	1
20. Medidas dos desfechos válidas e confiáveis		1	1	1	1	1
21. Todos os participantes dos grupos recrutados da mesma população de origem		1	1	1	0	1
22. Todos os participantes dos grupos recrutados no mesmo período de tempo		0	1	1	1	1
23. Participantes randomizados para as intervenções		1	1	1	0	0
24. Intervenção randomizada oculta para investigadores e participantes		1	1	1	0	0
25. Ajustes adequados dos fatores de confusão		1	0	1	0	1
26. Perdas dos participantes no acompanhamento foram consideradas		1	1	1	1	1
PODER						
27. Poder suficiente para detectar efeito do tratamento ($p < 0,05$)		0	0	0	0	0
Total pontos Downs and black		25/28	23/28	23/28	15/28	20/28
Classificação Downs and black quality		Excelente	Bom	Bom	Regular / Moderate	Bom

Escore: 1= Sim; 0=Não/Indeterminado. Questão número 5 tem escore 2= Sim; 1= parcialmente; 0=Não

Tabela 7 . Avaliação de Qualidade na Estimulação Magnética Transcraniana (EMT).

Autores/ano	Zhen et al.,2018	Kang et al.,2019	Yang et al., 2019	Sokhadz e et al., 2014	Casanov a et al., 2012	Casanov a et al., 2014	Sokhadz e et al., 2017	Sokhadz e et al., 2018
Questões								
1. Hipóteses/ objetivos claramente descritos	1	1	1	1	1	1	1	1
2. Principais desfechos na Introdução ou Métodos	1	1	1	1	1	1	1	1
3. Características dos pacientes claramente descritas	0	1	1	1	1	1	1	1
4. Intervenções de interesse claramente descritas	1	1	1	1	1	1	1	1
5. Fatores de confusão claramente descritos	0	0	1	1	1	1	1	1
6. Principais achados claramente descritos	1	1	1	1	1	1	1	1
7. Estimativas de variabilidade aleatória fornecidas para os principais resultados	1	1	1	1	1	1	1	1
8. Eventos adversos da intervenção relatados	0	0	1	1	0	0	0	0
9. Características dos pacientes perdidos no acompanhamento descritas	1	1	1	1	1	1	1	1
10. Valores reais de probabilidade relatados para os principais desfechos	1	1	1	1	1	1	1	1
VALIDADE EXTERNA								
11. Os indivíduos chamados para participar do estudo foram representativos da população de origem	0	0	0	1	0	0	0	0
12. Os indivíduos preparados para participar foram representativos da população de origem	0	0	0	0	0	0	0	0
13. Equipe e local das intervenções do estudo foram representativos do tratamento da população de origem	0	0	1	0	0	0	0	1
VALIDADE INTERNA								
14. Cegamento dos participantes ao tratamento	0	0	0	1	0	0	0	0
15. Cegamento dos mensuradores dos desfechos	0	0	0	0	0	0	0	1
16. Análises não planejadas no início do estudo descritas	1	0	1	1	1	0	1	1
17. As análises se ajustam a diferentes durações de acompanhamento	1	1	1	1	1	1	1	1
18. Testes estatísticos apropriados	1	1	1	1	1	1	1	1
19. O cumprimento das intervenções foi confiável	1	1	1	1	1	1	1	1
20. Medidas dos desfechos válidas e confiáveis	1	1	1	1	1	1	1	1
21. Todos os participantes dos grupos recrutados da mesma população de origem	0	0	1	1	1	1	1	1
22. Todos os participantes dos grupos recrutados no mesmo período de tempo	0	1	1	0	0	0	1	0
23. Participantes randomizados para as intervenções	0	0	1	0	0	0	0	1
24. Intervenção randomizada oculta para investigadores e participantes	0	0	0	0	0	0	0	0
25. Ajustes adequados dos fatores de confusão	0	0	0	0	1	1	1	0
26. Perdas dos participantes no acompanhamento foram consideradas	0	1	1	1	1	0	1	1
PODER								
27. Poder suficiente para detectar efeito do tratamento ($p < 0,05$)	0	0	0	0	0	0	0	1
Total pontos Downs and black	13/28	14/28	20/28	20/28	17/28	15/28	18/28	20/28
Classificação Downs and black quality	ruim / baixa	Regular / Moderado	Bom	Bom	Regular / Moderado	Regular / Moderado	Regular / Moderado	Bom

Escore: 1= Sim; 0=Não/Indeterminado. Questão número 5 tem escore 2= Sim; 1= parcialmente; 0=Não

Tabela 8. Avaliação de Qualidade na Estimulação Magnética por Theta-burts (TBS).

	Autores/ano	Abujadi, et al. /2017
Questões		
1. Hipóteses/ objetivos claramente descritos		1
2. Principais desfechos na Introdução ou Métodos		1
3. Características dos pacientes claramente descritas		1
4. Intervenções de interesse claramente descritas		1
5. Fatores de confusão claramente descritos		0
6. Principais achados claramente descritos		1
7. Estimativas de variabilidade aleatória fornecidas para os principais resultados		1
8. Eventos adversos da intervenção relatados		1
9. Características dos pacientes perdidos no acompanhamento descritas		1
10. Valores reais de probabilidade relatados para os principais desfechos		1
VALIDADE EXTERNA		
11. Os indivíduos chamados para participar do estudo foram representativos da população de origem		0
12. Os indivíduos preparados para participar foram representativos da população de origem		0
13. Equipe e local das intervenções do estudo foram representativos do tratamento da população de origem		1
VALIDADE INTERNA		
14. Cegamento dos participantes ao tratamento		0
15. Cegamento dos mensuradores dos desfechos		0
16. Análises não planejadas no início do estudo descritas		1
17. As análises se ajustam a diferentes durações de acompanhamento		1
18. Testes estatísticos apropriados		1
19. O cumprimento das intervenções foi confiável		1
20. Medidas dos desfechos válidas e confiáveis		1
21. Todos os participantes dos grupos recrutados da mesma população de origem		1
22. Todos os participantes dos grupos recrutados no mesmo período de tempo		0
23. Participantes randomizados para as intervenções		0
24. Intervenção randomizada oculta para investigadores e participantes		0
25. Ajustes adequados dos fatores de confusão		0
26. Perdas dos participantes no acompanhamento foram consideradas		1
PODER		
27. Poder suficiente para detectar efeito do tratamento ($p < 0,05$)		0
Total pontos Downs and black		17/28
Classificação Downs and black quality		Regular / Moderate

Escore: 1= Sim; 0=Não/Indeterminado. Questão número 5 tem escore 2= Sim; 1= parcialmente; 0=Não

Tabela 9. Avaliação de Qualidade na Estimulação Nervo Vago/Vagal (VNS).

	Autor/ano	Danielsson et al. ,2007
Questões		
1. Hipóteses/ objetivos claramente descritos		1
2. Principais desfechos na Introdução ou Métodos		1
3. Características dos pacientes claramente descritas		1
4. Intervenções de interesse claramente descritas		1
5. Fatores de confusão claramente descritos		0
6. Principais achados claramente descritos		1
7. Estimativas de variabilidade aleatória fornecidas para os principais resultados		0
8. Eventos adversos da intervenção relatados		1
9. Características dos pacientes perdidos no acompanhamento descritas		1
10. Valores reais de probabilidade relatados para os principais desfechos		0
11. VALIDADE EXTERNA		
12. Os indivíduos chamados para participar do estudo foram representativos da população de origem		0
13. Os indivíduos preparados para participar foram representativos da população de origem		0
14. Equipe e local das intervenções do estudo foram representativos do tratamento da população de origem		1
15. VALIDADE INTERNA		
16. Cegamento dos participantes ao tratamento		0
17. Cegamento dos mensuradores dos desfechos		0
18. Análises não planejadas no início do estudo descritas		0
19. As análises se ajustam a diferentes durações de acompanhamento		1
20. Testes estatísticos apropriados		1
21. O cumprimento das intervenções foi confiável		1
22. Medidas dos desfechos válidas e confiáveis		1
23. Todos os participantes dos grupos recrutados da mesma população de origem		0
24. Todos os participantes dos grupos recrutados no mesmo período de tempo		0
25. Participantes randomizados para as intervenções		0
26. Intervenção randomizada oculta para investigadores e participantes		0
27. Ajustes adequados dos fatores de confusão		0
28. Perdas dos participantes no acompanhamento foram consideradas		1
29. PODER		
30. Poder suficiente para detectar efeito do tratamento ($p < 0,05$)		0
31. Total pontos Downs and black		13/28
32. Classificação Downs and black quality		Baixo/ruim

Escore: 1= Sim; 0=Não/Indeterminado. Questão número 5 tem escore 2= Sim; 1= parcialmente; 0=Não

Tabela 10. Avaliação de Qualidade na NIBS- Estimulação Elétrica por Corrente Contínua (ETCC) e Estimulação Magnética Transcraniana (EMT).

	Autores/ano	Gómez et. al., 2017	Gómez et al.,2018
Questões			
1. Hipóteses/ objetivos claramente descritos		1	1
2. Principais desfechos na Introdução ou Métodos		1	1
3. Características dos pacientes claramente descritas		1	1
4. Intervenções de interesse claramente descritas		1	1
5. Fatores de confusão claramente descritos		1	1
6. Principais achados claramente descritos		1	1
7. Estimativas de variabilidade aleatória fornecidas para os principais resultados		1	1
8. Eventos adversos da intervenção relatados		0	1
9. Características dos pacientes perdidos no acompanhamento descritas		1	1
10. Valores reais de probabilidade relatados para os principais desfechos		1	0
VALIDADE EXTERNA			
11. Os indivíduos chamados para participar do estudo foram representativos da população de origem		1	0
12. Os indivíduos preparados para participar foram representativos da população de origem		0	0
13. Equipe e local das intervenções do estudo foram representativos do tratamento da população de origem		1	1
VALIDADE INTERNA			
14. Cegamento dos participantes ao tratamento		0	0
15. Cegamento dos mensuradores dos desfechos		0	0
16. Análises não planejadas no início do estudo descritas		1	1
17. As análises se ajustam a diferentes durações de acompanhamento		1	1
18. Testes estatísticos apropriados		1	1
19. O cumprimento das intervenções foi confiável		1	1
20. Medidas dos desfechos válidas e confiáveis		1	1
21. Todos os participantes dos grupos recrutados da mesma população de origem		1	1
22. Todos os participantes dos grupos recrutados no mesmo período de tempo		1	1
23. Participantes randomizados para as intervenções		0	0
24. Intervenção randomizada oculta para investigadores e participantes		0	0
25. Ajustes adequados dos fatores de confusão		1	0
26. Perdas dos participantes no acompanhamento foram consideradas		1	1
PODER			
27. Poder suficiente para detectar efeito do tratamento ($p < 0,05$)		0	0
Total pontos Downs and black		21/28	18/28
Classificação Downs and black quality		Bom	Regular / Moderate

Escore: 1= Sim; 0=Não/Indeterminado. Questão número 5 tem escore 2= Sim; 1= parcialmente; 0=Não

DISCUSSÃO

A presente revisão de escopo incluiu 17 estudos que avaliam o efeito da Neuro Estimulação Cerebral Não Invasiva (NIBS) em intervenções com criança e adolescentes com TEA. No geral, esta revisão de escopo revelou dois achados importantes: (1) a NIBS pode alterar a modulação cortical, o que foi associado à melhora dos sintomas cognitivos comportamentais no TEA e (2) a qualidade e heterogeneidade os estudos que envolveram diferentes NIBS, com base nos critérios Downs e Black, é um limitador e, pode ser, um fator de confusão que deve ser listado a fim de influenciar os resultados. Com tudo, para explicar a variabilidade dos resultados e diferentes efeitos observados faz-se necessário o reconhecimento de um protocolo padrão de tratamento, que considerem a avaliação de tamanhos de amostra maiores, alocação randomizada para intervenção, cegamento de participantes, controles bem definidos, uso de cálculos de efeito, descrição detalhada dos métodos utilizando listas de verificação como o CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) ou outros. O baixo número de estudos identificados nesta revisão destaca a dificuldade em estudar neuromodulação no público-alvo da pesquisa, e enfatiza a necessidade de mais estudos com ensaios clínicos bem definidos.

Os resultados foram heterogêneos, porém encorajadores para o uso de NIBS com foco em melhorar a gravidade dos sintomas de crianças e adolescentes TEA com base em medidas cognitivas e comportamentais. Estas recomendações para estudos futuros podem ajudar a determinar se as NIBS são, de fato, eficazes e a delinear os melhores protocolos. Nas subseções a seguir, serão apresentados e discutidos com análise crítica dos pontos fortes e as limitações em várias áreas principais dos estudos.

Biomarcadores

Ainda não se dispões de testes laboratoriais e nem achados neurofisiopatológicos comprovados como biomarcadores para o diagnóstico, porém pesquisas apontam modelos conceituais ou construtos teóricos como papel na patogênese do TEA (Sokhadze et al., 2018). Consistentes com as hipóteses temos o déficits de funcionamento executivo (Ozonoff et al., 1991), falha na teoria da mente, empatia e sistema límbico (Baron-Cohen, 2004), desenvolvimento sináptico e neuroplasticidade anormal (Morrow et al., 2008; Oberman & Pascual-Leone, 2008), déficits no sistema de neurônios espelho (Dapretto et al., 2006), baixa coerência cortical e conectividade neural alterada (Fombonne, 2009; Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004), e alteração na modulação de excitação cortical com desequilíbrio na

inibição (E/I) (Casanova et al., 2003; Rubenstein & Merzenich, 2003; Uzunova et al., 2016; Casanova et al., 2006a; Casanova et al., 2006b). Atipias no processamento cognitivo, déficits na reatividade emocional e convulsões observadas em pacientes autistas (Casanova et al., 2002a; Casanova et al., 2002b; Casanova et al., 2002c).

A eletroencefalografia (EEG) pode ser uma ferramenta poderosa para avaliar a eficácia das NIBS nas oscilações neurais e para ajudar a desvendar os possíveis mecanismos envolvidos na avaliação da conectividade funcional de diferentes áreas, na atividade cerebral geral e em diferentes processos e estados funcionais das bandas de frequências (Olejniczak, 2006). Essas medidas facilitam a compreensão das interações potencialmente prejudicadas entre as regiões do cérebro em pessoas com TEA, que foram identificadas por estudos funcionais de ressonância magnética (Just et al., 2004). Os estudos apresentaram heterogeneidade nos constructos para as mensurações de medidas fisiológicas de Eletroencefalograma (EEG) (Amatachaya et al., 2015; Simic et al., 2011; Kang et al., 2018; Tong et al., 2018; Kang et al., 2019; Sokhadze et al., 2018; Casanova et al., 2012; Sokhadze et al., 2017; Sokhadze et al., 2018; Abujadi et al., 2018; Gómez-Fernández et al., 2018). Cantor et al. (1986) apresentaram que correlatos neurofisiológicos do TEA estão associados a atividade de onda alfa mais lenta e menos assimetria inter e intra-hemisférica. No estudo de Chan et al (2007), o perfil do EEG quantitativo médio, crianças com TEA mostrou significativamente menos atividade alfa relativa, enquanto que em outro estudo (Murias et al., 2007), encontraram menos coerência entre o córtex frontal e outras áreas do cérebro na largura de banda alfa.

Nos estudos incluídos na presente revisão, Amatachaya et al. (2015) apresentou aumentos significativamente maiores na Frequência de Pico alfa (PAF) medidos a partir do eletrodo CPFDL-E, o que forneceu parâmetro de associação significativa entre as melhorias nas subescalas de problemas sociais, saúde e comportamento da ATEC. Estes, fornecem evidências para um possível mecanismo dos efeitos da ETCC em uma medida previamente encontrada, associada à gravidade do autismo em indivíduos com TEA, com atividade de onda muito lenta, menos alfa e menos assimetria inter e intra-hemisférica. Já no estudo de Kang (2018), apresentou que a ETCC aplicada sobre o CPFDL esquerdo afeta a complexidade do cérebro, que pode ser medida pela alteração da entropia (MER), que pode aumentar a excitabilidade cortical e equilibrar a excitação e inibição dos neurônios de crianças com TEA.

Dois estudos utilizaram como biomarcador a Eletromiografia (Casanova et al., 2014; Sokhadze et al., 2017) e apresentaram como as atividades eletrodérmicas se manifestam em anormalidades das funções simpáticas, que segundo Benevides & Lane (2015) a ativação do

Sistema Nervoso Autonomo é responsável por múltiplas respostas fisiológicas, e a disfunção deste é frequentemente relacionada a anormalidades de respostas cognitivas, afetivas e comportamentais em crianças com autismo. Resultado também apresentado no estudo de Casanova et al., (2014), onde mostrou a presença de indicadores de ativação simpática excessiva e reduzida ativação parassimpática em pessoas com autismo, o que resulta em limitação de flexibilidade psicofisiológica e rigidez comportamental. Já no estudo de Sokhadze et al. 2017 apontam para uma diminuição da excitação simpática e para um aumento do parassimpático.

Identificação de Alvos

As áreas de interesse para o tratamento sintomatológico do TEA com o objetivo de atingir regiões e redes cerebrais específicas, estão relacionadas a desordens cognitivas e comportamentais, gravidade do autismo ou em domínios específicos, como memória, linguagem, atenção, estereotipias ou motivação. O local de estimulação cerebral mais utilizado nos estudos da NIBS, abarcados nesse artigo, foi cortex pré frontal dorso lateral esquerdo CPFDL-E (F3), sendo a justificativa para os locais-alvo, baseada em estudos anteriores sob hipóteses de o lobo frontal ser conhecido por desempenhar papel importante no funcionamento cognitivo, social e emocional (Stuss et al., 2009). Além disso, o CPFDL também desempenha um papel importante na memória de trabalho, já que se supõe que as crianças com autismo frequentemente mostram hipoativação (Cardinale et al., 2013).

Os locais alvo e a correlação com os mecanismos de ação da NIBS não são totalmente compreendidos, porém, as técnicas podem promover a correção de padrões atípicos de funcionamento cerebral. (Osório & Brunoni, 2019). Estudos apontam um desequilíbrio excitatório-inibitório (Rubenstein & Merzenich, 2003; Uzunova et al., 2016), e circuitos neurais alterados no TEA, com tendência à hiperconectividade local, hipoconectividade de longo alcance, (Courchesne & Pierce, 2005; Peters et al., 2013; Tye & Bolton, 2013), gerando um desenvolvimento sináptico e plasticidade cerebral anormal (Morozova et al., 2017), com assimetria a direita para a estrutura (Munn et al., 2018), como também nas redes funcionais (Kleinmans et al., 2008). A fisiopatologia do TEA ainda não está bem definida e descrita, porém a conectividade funcional alterada entre áreas corticais frontais e outras áreas tem sido citada como um possível mecanismo patológico (Duffy & Als, 2012).

A ETCC anódica aplicada no hemisfério esquerdo pode ser útil para aumentar a hipoativação no cérebro de indivíduos com TEA, hipótese que foi confirmada por Schneider

& Hopp (2011), que revelaram que poderia melhorar a aquisição da linguagem imediatamente após o tratamento, e que a ETCC poderia modular a área do cérebro correspondente responde à linguagem e à função cognitiva. Em outro estudo os resultados indicam que o aumento da atividade cortical na região frontal esquerda pode estar associado a melhorias nas áreas sociais e de saúde e de comportamento (Amatachaya et al., 2015).

Embora o uso de neuroimagem possa melhorar a seleção de alvos e o monitoramento para a NIBS, a limitação mais comum nos estudos revisados foi a falta de precisão na seleção dos pontos alvos, apesar de o uso do EEG, como marcadores neurofisiológicos para monitorar a resposta, não ter ocorrido com homogeneidade na escolha e na verificação de qual parâmetro seria visto. A modelagem, análise e interpretação do campo elétrico induzido, poderá ser o norteador e preencher essa lacuna, embora no futuro a maior viabilidade de abordagens combinadas de NIBS com eletroencefalografia (EEG), ressonância magnética ou modelagem computacional, seja mais prospectivo com parâmetros quantitativos e qualificáveis pré-determinados e individualizados.

Desfechos Clínicos

Com os avanços da biotecnologia e da neurociência, os dispositivos de neuromodulação não invasivos podem garantir efetividade terapêutica, porém para que isso ocorra faz-se necessário otimizar as configurações do projeto de intervenção, bem como otimização dos parâmetros de estimulação como intensidade, duração e localização, com a observação de variáveis independentes e taxa de resposta como tecnologia da estimulação de ativação para resultados clínicos efetivos e relevantes.

Os desfechos mais estudados foram sintomas gravidade do TEA, com foco em cognição, comportamento, linguagem e estereotipias, sendo analisados por instrumentos diferentes. Dos 5 estudos com ETCC, 3 focaram em desfechos sintomatológicos. Amatachaya et al. (2015) revelou uma diminuição significativa na pontuação CARS. Em outro estudo do mesmo autor Amatachaya et al. (2016), apresentou uma associação significativa entre as melhorias na subescala de problemas sociais e de saúde e comportamentais baseados no ATEC e também encontraram possíveis mecanismos dos efeitos positivos da ETCC associados à gravidade do autismo. Enquanto Hikmat Hadoush et al. (2020) mostraram que a ETCC anódica bilateral, áreas pré-motoras e áreas motoras primárias tem um efeito terapêutico moderado em crianças com TEA em termos de sociabilidade, comportamento, saúde e condições físicas.

Nos estudos de EMT, os desfechos mostraram diferentes informações, para Zhen Tang et al. (2018), o tratamento pode aumentar a atenção, o controle, a compreensão, as habilidades lógicas e de linguagem dos participantes e reduzir os comportamentos estereotipados e agressivos. Para Kang et al. (2018), melhorou o funcionamento do cérebro e os sintomas comportamentais e funcionais. Yang et al. (2019), observou redução significativa nos sintomas relacionados à linguagem e sociais medidos pelo ATEC desde o tratamento até o acompanhamento de 6 semanas após o segundo curso de tratamento, tendo reduzido ainda os déficits sociais e de fala, ao mesmo tempo que melhorou a imitação e a cognição.

Outro estudo realizado por Enquanto que Sokhadze et al. (2014), utilizou o Aberrant Behavior Checklist e Repetitive Behavior Scale e mostrou diminuição da irritabilidade e hiperatividade na escala ABC e diminuição dos comportamentos estereotípicos na RBS-R, com possível facilitação do aumento da atenção e a discriminação de alvos, melhorando a resolução de conflitos durante o processamento de estímulos relevantes e irrelevantes para a tarefa, com reduções significativas nos comportamentos repetitivos e estereotípicos, redução nos escores de comportamentos repetitivos, hiperatividade e irritabilidade, de acordo com as avaliações clínicas sociais e comportamentais realizadas.

Casanova et al. (2012) encontraram redução significativa nos padrões de comportamento repetitivo e restrito, medidos pelo RBD, da irritabilidade, de acordo com a medida pela Lista de Verificação de Comportamento Aberrant (ABC), além da melhora significativa da atenção seletiva e o funcionamento executivo mesurados por questionários clínicos e comportamentais. Os mesmos autores apresentaram em outro estudo (Casanova et al., 2014), redução estatisticamente significativa nos padrões de comportamento repetitivos, restritos e estereótipos conforme medido pelo RBS-R, de Comportamento Ritualístico e redução de irritabilidade, letargia e hiperatividade medida pelo ABC.

Já em outro estudo realizado por Sokhadze et al. (2017), apresentou melhorias na consciência social, cognição social e classificações de motivação social do questionário SRS-2. Em sequência, pesquisa revelou em outros estudos (Sokhadze et al., 2018; Sokhadze et al., 2017) que os sintomas comportamentais do autismo melhoram pós EMT de acordo com o RBS-R, e o ABC. O mais notável foi uma diminuição da pontuação do RBS-R para o comportamento repetitivo e estereotipado, a irritabilidade, letargia, retraimento social e pontuações de classificação de hiperatividade do questionário ABC. Os resultados do estudo atual indicam que EMTr, o efeito sendo melhor expresso após o tratamento com 18 sessões de EMTr, pode facilitar o controle cognitivo.

Para Abujadi et al. (2018), que utilizaram o estimulação magnética transcraniana

intermitente theta-burst (iTBS), e apresentou melhora significativa após os tratamentos com o iTBS, o relatório dos pais YBOCS revelou melhora nas pontuações médias da subescala de compulsão geral e comportamentos restritos e repetitivos, compulsões e funcionamento neurocognitivo.

No tocante à comparação entre ETCC e EMT em grupos distintos, Gomez et al. (2017) apresentaram que comportamentos dos pacientes autistas melhoraram de acordo com os resultados da escala observados um mês após a intervenção, relataram ainda, redução significativa em padrões de comportamento repetitivo e restrito e irritabilidade, mas sem mudanças na consciência social ou hiperatividade, com melhora nos aspectos sociais e de comunicação. Em outra pesquisa Gómez-Fernández et al. (2018), relataram melhoria da socialização e comunicação; além de diminuir a variedade e quantidade de estereotípias, mostrando eficácia equivalente em ambos os métodos de NIBS como moduladores do comportamento.

Design dos estudos

Diferentes técnicas neuromodulatórias podem produzir alterações fisiologicamente distintas e relevantes no TEA. No entanto, essa linha de pesquisa bastante nova deve adotar a padronização de protocolos de estimulação cerebral (Lefaucheur et al., 2020). A maioria dos estudos de NIBS identificados nesta pesquisa utiliza parâmetros fisiológicos ou comportamentais como resultados, verificou as pesquisas de *short term* com avaliações pós imediatas em 10 artigos (Amatachaya et al., 2015; Hadoush et al., 2020; Kang et al., 2018; Schneider & Hopp, 2011; Tong et al., 2018; Kang et al., 2018; Sokhadze et al., 2014; Casanova et al., 2014; Sokhadze et al., 2017). Tendo sido verificado ainda resultados *short term* até 1 mês pós intervenção em 4 artigos (Casanova et al., 2012; Sokhadze et al., 2018; Gómez et al., 2017; Gómez-Fernández et al., 2018) e para efeitos de long term de 3 meses, apenas 3 estudos (Yang et al., 2019; Abujadi et al., 2018; Gómez et al., 2017). Embora seja uma grande promessa, ainda não está claro qual técnica NIBS modula com mais eficácia os circuitos neurais afetados no autismo, nem quais os efeitos de longo prazo se mantêm ao passar do tempo, portanto, estudos futuros devem avaliar comparativamente os efeitos de vários métodos de estimulação cerebral (Ahn et al., 2019). Finalmente, apenas um estudo (Dapretto et al., 2006) avaliou as mudanças de longo prazo após o curso de estimulação e um estudo de acompanhamento de 2 anos (Oberman & Pascual-Leone, 2008). Para a VNS, pesquisas futuras devem investigar os efeitos longitudinais na atividade neural, sua

duração e potenciais efeitos colaterais funcionais.

CONCLUSÃO

A NIBS está sendo avaliada como uma ferramenta promissora para o tratamento de distúrbios psiquiátricos pediátricos. Para o TEA as evidências ainda são poucas e metodologicamente distintas, embora ainda insuficientes para indicar qualquer efeito na melhora sintomatológica em crianças e adolescentes com TEA, incentivam ensaios com abordagem baseada em dados detalhados por análise preditiva, forneça uma base para análises mais específicas e para o desenvolvimento futuro de recomendações que combinem número maior de participantes, ensaios randomizados, duplos cegos, com controle de intensidade e tempo de estimulação, densidade de corrente, densidade de carga, corrente e tamanho do eletrodo (Saturnino et al., 2019), bem como detalhamento da amostra e subgrupos preditivos com acompanhamentos mais longos e processos neurofisiológicos mais evidentes para avaliação clínica.

REFERENCIAS

Abujadi, C., Croarkin, P. E., Bellini, B. B., Brentani, H., Marcolin, M. A., Abujadi, C., Croarkin, P. E., Bellini, B. B., Brentani, H., & Marcolin, M. A. (2018). Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for autism spectrum disorder: An open-label pilot study. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 40(3), 309–311. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2279>

Ahn, S., Mellin, J. M., Alagapan, S., Alexander, M. L., Gilmore, J. H., Jarskog, L. F., & Fröhlich, F. (2019). Targeting reduced neural oscillations in patients with schizophrenia by transcranial alternating current stimulation. *NeuroImage*, 186, 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.056>

Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., Boudos, R., DuBray, M. B., Oakes, T. R., Miller, J. N., Lu, J., Jeong, E.-K., McMahon, W. M., Bigler, E. D., & Lainhart, J. E. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *NeuroImage*, 34(1), 61–73.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.032>

Amatachaya, A., Auvichayapat, N., Patjanasontorn, N., Suphakunpinyo, C., Ngernyam, N., Aree-Uea, B., Keeratitanont, K., & Auvichayapat, P. (2014). Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: A randomized double-blind crossover trial. *Behavioural Neurology*, 2014, 173073. <https://doi.org/10.1155/2014/173073>

Amatachaya, A., Jensen, M. P., Patjanasontorn, N., Auvichayapat, N., Suphakunpinyo, C., Janjarasjitt, S., Ngernyam, N., Aree-uea, B., & Auvichayapat, P. (2015a). The Short-Term Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Electroencephalography in Children with Autism: A Randomized Crossover Controlled Trial. *Behavioural Neurology*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/928631>

Amatachaya, A., Jensen, M. P., Patjanasontorn, N., Auvichayapat, N., Suphakunpinyo, C., Janjarasjitt, S., Ngernyam, N., Aree-uea, B., & Auvichayapat, P. (2015b). The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: A randomized crossover controlled trial. *Behavioural Neurology*, 2015, 928631. <https://doi.org/10.1155/2015/928631>

Ameis, S. H., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., Desarkar, P., Drmic, I., Mabbott, D. J., Lai, M.-C., Croarkin, P. E., & Szatmari, P. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Executive Function Deficits in Autism Spectrum Disorder: Clinical Trial Approach. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 27(5), 413–421. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0146>

American Psychiatric. APA (2013). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (5° ed). Artmed.

Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>

Auvichayapat, N., Patjanasontorn, N., Phuttharak, W., Suphakunpinyo, C., Keeratitanont, K., Tunkamnerdthai, O., Aneksan, B., Klomjai, W., Boonphongsathian, W., Sinkueakunkit, A., Punjaruk, W., Tiamkao, S., & Auvichayapat, P. (2020). Brain Metabolite Changes After Anodal Transcranial Direct Current Stimulation in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00070>

Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., Kurzius-Spencer, M., Zahorodny, W., Robinson Rosenberg, C., White, T., Durkin, M. S., Imm, P., Nikolaou, L., Yeargin-Allsopp, M., Lee, L.-C., Harrington, R., Lopez, M., Fitzgerald, R. T., Hewitt, A., ... Dowling, N. F. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among

Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries* (Washington, D.C.: 2002), 67(6), 1–23. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1>

Bakker, N., Shahab, S., Giacobbe, P., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Kennedy, S. H., & Downar, J. (2015). rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: Safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimulation*, 8(2), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.002>

Barnea-Goraly, N., Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Lotspeich, L., & Reiss, A. L. (2004). White matter structure in autism: Preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biological Psychiatry*, 55(3), 323–326. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.10.022>

Baron-Cohen, S. (2004). The cognitive neuroscience of autism. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(7), 945–948. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.018713>

Baruth, J. M., Casanova, M. F., El-Baz, A., Horrell, T., Mathai, G., Sears, L., & Sokhadze, E. (2010). Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Evoked-Gamma Frequency Oscillations in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Journal of Neurotherapy*, 14(3), 179–194. <https://doi.org/10.1080/10874208.2010.501500>

Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(42), 9228–9231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3340-04.2004>

Benevides, T. W., & Lane, S. J. (2015). A review of cardiac autonomic measures: Considerations for examination of physiological response in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(2), 560–575. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1971-z>

Buss, S. S., Fried, P. J., & Pascual-Leone, A. (2019). Therapeutic noninvasive brain stimulation in Alzheimer’s disease and related dementias. *Current Opinion in Neurology*, 32(2), 292–304. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000669>

Cantor, D. S., Thatcher, R. W., Hrybyk, M., & Kaye, H. (1986). Computerized EEG analyses of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 16(2), 169–187. <https://doi.org/10.1007/BF01531728>

Cardinale, R. C., Shih, P., Fishman, I., Ford, L. M., & Müller, R.-A. (2013). Pervasive rightward asymmetry shifts of functional networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 975–982. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.382>

Casanova, M. F., Baruth, J. M., El-Baz, A., Tasman, A., Sears, L., & Sokhadze, E. (2012).

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Event-Related Potential (ERP) Indices of Attention in Autism. *Translational Neuroscience*, 3(2), 170–180.

<https://doi.org/10.2478/s13380-012-0022-0>

Casanova, M. F., Buxhoeveden, D., & Gomez, J. (2003). Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: Implications for autism. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 9(6), 496–507.

<https://doi.org/10.1177/1073858403253552>

Casanova, M. F., van Kooten, I., Switala, A. E., van Engeland, H., Heinsen, H., Steinbusch, H. W. M., Hof, P. R., & Schmitz, C. (2006a). Abnormalities of cortical minicolumnar organization in the prefrontal lobes of autistic patients. *Clinical Neuroscience Research*, 6(3), 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.cnr.2006.06.003>

Casanova, Manuel F., Baruth, J. M., El-Baz, A., Tasman, A., Sears, L., & Sokhadze, E. (2012a). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Event-Related Potential (ERP) Indices of Attention in Autism. *Translational neuroscience*, 3(2), 170–180.

<https://doi.org/10.2478/s13380-012-0022-0>

Casanova, Manuel F., Baruth, J. M., El-Baz, A., Tasman, A., Sears, L., & Sokhadze, E. (2012b). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Event-Related Potential (ERP) Indices of Attention in Autism. *Translational Neuroscience*, 3(2), 170–180.

<https://doi.org/10.2478/s13380-012-0022-0>

Casanova, Manuel F., Baruth, J. M., El-Baz, A., Tasman, A., Sears, L., & Sokhadze, E. (2012c). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Event-Related Potential (ERP) Indices of Attention in Autism. *Translational neuroscience*, 3(2), 170–180.

<https://doi.org/10.2478/s13380-012-0022-0>

Casanova, Manuel F., Buxhoeveden, D. P., & Brown, C. (2002). Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. *Journal of Child Neurology*, 17(9), 692–695.

<https://doi.org/10.1177/088307380201700908>

Casanova, Manuel F., Buxhoeveden, D. P., Switala, A. E., & Roy, E. (2002a). Asperger's syndrome and cortical neuropathology. *Journal of Child Neurology*, 17(2), 142–145.

<https://doi.org/10.1177/088307380201700211>

Casanova, Manuel F., Buxhoeveden, D. P., Switala, A. E., & Roy, E. (2002b). Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*, 58(3), 428–432. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.3.428>

Casanova, Manuel F., Buxhoeveden, D., & Gomez, J. (2003). Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: Implications for autism. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 9(6), 496–507.

<https://doi.org/10.1177/1073858403253552>

Casanova, Manuel F., van Kooten, I. A. J., Switala, A. E., van Engeland, H., Heinsen, H., Steinbusch, H. W. M., Hof, P. R., Trippe, J., Stone, J., & Schmitz, C. (2006b). Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathologica*, 112(3), 287–303.

<https://doi.org/10.1007/s00401-006-0085-5>

Casanova, Manuel Fernando, Hensley, M. K., Sokhadze, E. M., El-Baz, A. S., Wang, Y., Li, X., & Sears, L. (2014). Effects of weekly low-frequency rTMS on autonomic measures in children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 851.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00851>

Chan, A. S., Sze, S. L., & Cheung, M.-C. (2007). Quantitative electroencephalographic profiles for children with autistic spectrum disorder. *Neuropsychology*, 21(1), 74–81.

<https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.1.74>

Cohen, D., Pichard, N., Tordjman, S., Baumann, C., Burglen, L., Excoffier, E., Lazar, G., Mazet, P., Pinquier, C., Verloes, A., & Héron, D. (2005). Specific genetic disorders and autism: Clinical contribution towards their identification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(1), 103–116. <https://doi.org/10.1007/s10803-004-1038-2>

Costanzo, F., Menghini, D., Casula, L., Amendola, A., Mazzone, L., Valeri, G., & Vicari, S. (2015). Transcranial Direct Current Stimulation Treatment in an Adolescent with Autism and Drug-Resistant Catatonia. *Brain Stimulation*, 8(6), 1233–1235.

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.08.009>

Courchesne, E., & Pierce, K. (2005). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: Local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.001>

D’Urso, G., Bruzzese, D., Ferrucci, R., Priori, A., Pascotto, A., Galderisi, S., Altamura, A. C., & Bravaccio, C. (2015). Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in autistic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 16(5), 361–366.

<https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1014411>

Danielsson, S., Viggedal, G., Gillberg, C., & Olsson, I. (2008). Lack of effects of vagus nerve stimulation on drug-resistant epilepsy in eight pediatric patients with autism spectrum disorders: A prospective 2-year follow-up study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 12(2), 298–304.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.10.007>

Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: Mirror neuron dysfunction in

children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*, 9(1), 28–30.

<https://doi.org/10.1038/nn1611>

Daudt, H. M., van Mossel, C., & Scott, S. J. (2013). Enhancing the scoping study methodology: A large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework. *BMC Medical Research Methodology*, 13(1), 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-48>

Demetriou, E. A., DeMayo, M. M., & Guastella, A. J. (2019). Executive Function in Autism Spectrum Disorder: History, Theoretical Models, Empirical Findings, and Potential as an Endophenotype. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00753>

Demirtas-Tatlidede, A., Vahabzadeh-Hagh, A. M., & Pascual-Leone, A. (2013). Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders?

Neuropharmacology, 64, 566–578. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.020>

Dobney, D. M., Miller, M. B., & Tufts, E. (2019). Non-pharmacological rehabilitation interventions for concussion in children: A scoping review. *Disability and Rehabilitation*, 41(6), 727–739. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1400595>

Doruk Camsari, D., Kirkovski, M., & Croarkin, P. E. (2018). Therapeutic Applications of Noninvasive Neuromodulation in Children and Adolescents. *The Psychiatric Clinics of North America*, 41(3), 465–477. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.05.003>

Downs, S. H., & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 52(6), 377–384.

<https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>

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, 64. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-64>

Engineer, C. T., Hays, S. A., & Kilgard, M. P. (2017). Vagus nerve stimulation as a potential adjuvant to behavioral therapy for autism and other neurodevelopmental disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 9(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9203-z>

Esse Wilson, J., 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. *The Journal of ECT*, 34(1), e10–e13. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000445>

Filipek, P. A., Accardo, P. J., Ashwal, S., Baranek, G. T., Cook, E. H., Dawson, G., Gordon, B., Gravel, J. S., Johnson, C. P., Kallen, R. J., Levy, S. E., Minshew, N. J., Ozonoff, S.,

Prizant, B. M., Rapin, I., Rogers, S. J., Stone, W. L., Teplin, S. W., Tuchman, R. F., & Volkmar, F. R. (2000). Practice parameter: Screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*, 55(4), 468–479. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.4.468>

Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, 65(6), 591–598. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7203>

Gómez, L., Vidal, B., Maragoto, C., Morales, L. M., Berrillo, S., Vera Cuesta, H., Baez, M., Denis, M., Marín, T., Cabrera, Y., Sánchez, A., Alarcón, C., Selguera, M., Llanez, Y., Dieguez, L., & Robinson, M. (2017). Non-Invasive Brain Stimulation for Children with Autism Spectrum Disorders: A Short-Term Outcome Study. *Behavioral Sciences (Basel, Switzerland)*, 7(3). <https://doi.org/10.3390/bs7030063>

Gómez-Fernández, L., Vidal-Martínez, B., Maragoto-Rizo, C., Morales-Chacón, L., Berrillo-Batista, S., Vera-Cuesta, H., Selguera-Wilson, M., Denis-Vidal, M., Marín-Alvarez, T., Sánchez-Coroneaux, A., Cabrera-González, Y., Báez-Martín, M., Alarcón-Calaña, C., Robinson-Agramonte, M., & Llanez-García, Y. (2018). Safety and effectiveness of Non-Invasive Brain Stimulation in Autism Spectrum Disorder: Results from a proof of concept study. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 19(3), 8–20.

Hadoush, H., Nazzal, M., Almasri, N. A., Khalil, H., & Alafeef, M. (2020). Therapeutic Effects of Bilateral Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Prefrontal and Motor Cortical Areas in Children with Autism Spectrum Disorders: A Pilot Study. *Autism Research*, 13(5), 828–836. <https://doi.org/10.1002/aur.2290>

Hanson, E., Kalish, L. A., Bunce, E., Curtis, C., McDaniel, S., Ware, J., & Petry, J. (2007). Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(4), 628–636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0192-0>

Hartley, T., Potter, R., Badalato, L., Smith, A. C., Jarinova, O., & Boycott, K. M. (2017). Fragile X testing as a second-tier test. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 19(12). <https://doi.org/10.1038/gim.2017.147>

Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Deutsch, C. K., O'Brien, L. M., Kennedy, D. N., Filipek, P. A., Bakardjiev, A. I., Hodgson, J., Takeoka, M., Makris, N., & Caviness, V. S. (2005). Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: A nested whole-brain analysis. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 1), 213–226. <https://doi.org/10.1093/brain/awh330>

Herremans, S. C., Van Schuerbeek, P., De Raedt, R., Matthys, F., Buyl, R., De Mey, J., & Baeken, C. (2015). The Impact of Accelerated Right Prefrontal High-Frequency Repetitive

- Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Cue-Reactivity: An fMRI Study on Craving in Recently Detoxified Alcohol-Dependent Patients. *PloS One*, 10(8), e0136182.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136182>
- Howland, R. H. (2014). Vagus Nerve Stimulation. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 1(2), 64–73. <https://doi.org/10.1007/s40473-014-0010-5>
- Hyman, S. L., Levy, S. E., Myers, S. M., & COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. (2020). Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*, 145(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: Evidence of underconnectivity. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(Pt 8), 1811–1821.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh199>
- Kang, J., Cai, E., Han, J., Tong, Z., Li, X., Sokhadze, E. M., Casanova, M. F., Ouyang, G., & Li, X. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Can Modulate EEG Complexity of Children With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 201.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00201>
- Kang, J.-N., Song, J.-J., Casanova, M. F., Sokhadze, E. M., & Li, X.-L. (2019). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on children with low-function autism. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 25(11), 1254–1261. <https://doi.org/10.1111/cns.13150>
- Kientz, M. A., & Dunn, W. (1997). A comparison of the performance of children with and without autism on the Sensory Profile. *The American Journal of Occupational Therapy: Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, 51(7), 530–537.
<https://doi.org/10.5014/ajot.51.7.530>
- Kleinhans, N. M., Müller, R.-A., Cohen, D. N., & Courchesne, E. (2008). Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1221, 115–125.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.04.080>
- Kobayashi, M., Hutchinson, S., Théoret, H., Schlaug, G., & Pascual-Leone, A. (2004). Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. *Neurology*, 62(1), 91–98. <https://doi.org/10.1212/wnl.62.1.91>
- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of

repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>

Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Sackellmann, M., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>

Levac, D., Colquhoun, H., & O'Brien, K. K. (2010). Scoping studies: Advancing the methodology. *Implementation Science: IS*, 5, 69. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>

Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. P. L. (2017). What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(6), 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>

MacMaster, F. P., Sembo, M., Ma, K., & Croarkin, P. (2016). Chapter 16 - Brain Stimulation in Childhood Mental Health: Therapeutic Applications. In A. Kirton & D. L. Gilbert (Orgs.), *Pediatric Brain Stimulation* (p. 321–344). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802001-2.00016-3>

Maglione, M. A., Gans, D., Das, L., Timbie, J., Kasari, C., Technical Expert Panel, & HRSA Autism Intervention Research – Behavioral (AIR-B) Network. (2012). Nonmedical interventions for children with ASD: Recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics*, 130 Suppl 2, S169-178. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0900O>

Marilyn Augustyn. ([s.d.]). *Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis—UpToDate*. Recuperado 7 de abril de 2021, de <https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-terminology-epidemiology->

and-pathogenesis

- Mix, A., Benali, A., Eysel, U. T., & Funke, K. (2010). Continuous and intermittent transcranial magnetic theta burst stimulation modify tactile learning performance and cortical protein expression in the rat differently. *The European Journal of Neuroscience*, 32(9), 1575–1586. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07425.x>
- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S.-J., Carrasco, M., Risi, S., & Lord, C. (2009). Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, 47(2), 764–772. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.069>
- Morozova, O. M., Chang, T. F., & Brown, M. E. (2017). Toe Walking: When Do We Need to Worry? *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 47(7), 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2017.06.004>
- Morrow, E. M., Yoo, S.-Y., Flavell, S. W., Kim, T.-K., Lin, Y., Hill, R. S., Mukaddes, N. M., Balkhy, S., Gascon, G., Hashmi, A., Al-Saad, S., Ware, J., Joseph, R. M., Greenblatt, R., Gleason, D., Ertelt, J. A., Apse, K. A., Bodell, A., Partlow, J. N., ... Walsh, C. A. (2008). Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science (New York, N.Y.)*, 321(5886), 218–223. <https://doi.org/10.1126/science.1157657>
- Morton, S., Barton, C. J., Rice, S., & Morrissey, D. (2014). Risk factors and successful interventions for cricket-related low back pain: A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 48(8), 685–691. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091782>
- Munn, Z., Peters, M. D. J., Stern, C., Tufanaru, C., McArthur, A., & Aromataris, E. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology*, 18(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>
- Murias, M., Webb, S. J., Greenson, J., & Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biological psychiatry*, 62(3), 270–273. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.11.012>
- 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. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0172>
- Oberman, L. M., & Pascual-Leone, A. (2008). Cortical plasticity: A proposed mechanism by which genomic factors lead to the behavioral and neurological phenotype of autism spectrum and psychotic-spectrum disorders. *Behavioral and Brain Sciences*, 31(3), 276–277. <https://doi.org/10.1017/S0140525X08004378>
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*:

Official Publication of the American Electroencephalographic Society, 23(3), 186–189.

<https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000220079.61973.6c>

Osório, A. A. C., & Brunoni, A. R. (2019). Transcranial direct current stimulation in children with autism spectrum disorder: A systematic scoping review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 61(3), 298–304. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14104>

Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210.

<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: Relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 32(7), 1081–1105. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1991.tb00351.x>

Peters, J. M., Taquet, M., Vega, C., Jeste, S. S., Fernández, I. S., Tan, J., Nelson, C. A., Sahin, M., & Warfield, S. K. (2013). Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism: A graph theoretical study of EEG connectivity. *BMC Medicine*, 11, 54.

<https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-54>

Principles of Frontal Lobe Function. ([s.d.]). In *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford University Press. Recuperado 7 de abril de 2021, de

<https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195134971.001.0001/acprof-9780195134971>

Richmond, S. A., Fukuchi, R. K., Ezzat, A., Schneider, K., Schneider, G., & Emery, C. A. (2013). Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis? A systematic review. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 43(8), 515-B19. <https://doi.org/10.2519/jospt.2013.4796>

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>

Rubenstein, J. L. R., & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain, and Behavior*, 2(5), 255–267.

<https://doi.org/10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x>

Saturnino, G. B., Puonti, O., Nielsen, J. D., Antonenko, D., Madsen, K. H., & Thielscher, A. (2019). SimNIBS 2.1: A Comprehensive Pipeline for Individualized Electric Field Modelling

for Transcranial Brain Stimulation. In S. Makarov, M. Horner, & G. Noetscher (Orgs.), *Brain and Human Body Modeling: Computational Human Modeling at EMBC 2018*. Springer.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549569/>

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.

<https://doi.org/10.3109/02699206.2011.570852>

Simic, M., Hinman, R. S., Wrigley, T. V., Bennell, K. L., & Hunt, M. A. (2011). Gait modification strategies for altering medial knee joint load: A systematic review. *Arthritis Care & Research*, 63(3), 405–426. <https://doi.org/10.1002/acr.20380>

Sokhadze, E. M., El-Baz, A. S., Sears, L. L., Opris, I., & Casanova, M. F. (2014). RTMS neuromodulation improves electrocortical functional measures of information processing and behavioral responses in autism. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 134.

<https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00134>

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.

<https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00020>

Sokhadze, E., Baruth, J., Tasman, A., Mansoor, M., Ramaswamy, R., Sears, L., Mathai, G., El-Baz, A., & Casanova, M. F. (2010). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) affects event-related potential measures of novelty processing in autism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 35(2), 147–161. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9121-2>

Sokhadze, G., Casanova, M. F., Kelly, D., Casanova, E., Russell, B., & Sokhadze, E. M. (2017). Neuromodulation based on rTMS affects behavioral measures and autonomic nervous system activity in children with autism. *NeuroRegulation*, 4(2), 65–65.

<https://doi.org/10.15540/nr.4.2.65>

Sundaram, S. K., Kumar, A., Makki, M. I., Behen, M. E., Chugani, H. T., & Chugani, D. C. (2008). Diffusion Tensor Imaging of Frontal Lobe in Autism Spectrum Disorder. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 18(11), 2659–2665. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn031>

Tong, Z., Ding, M., Li, X., Cai, E., & Kang, J. (2018). [Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on Electroencephalograph rhythm of children with autism]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi = Journal of Biomedical Engineering = Shengwu*

Yixue Gongchengxue Zazhi, 35(3), 337–342. <https://doi.org/10.7507/1001-5515.201707001>

Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>

Tye, C., & Bolton, P. (2013). Neural connectivity abnormalities in autism: Insights from the Tuberous Sclerosis model. *BMC Medicine*, 11(1), 55. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-55>

Uzunova, G., Pallanti, S., & Hollander, E. (2016). Excitatory/inhibitory imbalance in autism spectrum disorders: Implications for interventions and therapeutics. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 17(3), 174–186. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1085597>

Volkmar, F. R., & McPartland, J. C. (2014). From Kanner to DSM-5: Autism as an evolving diagnostic concept. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 193–212. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153710>

Volkmar, F., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., State, M., & American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). (2014). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(2), 237–257. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.10.013>

Wass, S. (2011). Distortions and disconnections: Disrupted brain connectivity in autism. *Brain and Cognition*, 75(1), 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.10.005>

Yang, Y., Wang, H., Xue, Q., Huang, Z., & Wang, Y. (2019). High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied to the Parietal Cortex for Low-Functioning Children With Autism Spectrum Disorder: A Case Series. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 293. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00293>

Zhang, L., Cao, X., Liang, Q., Li, X., Yang, J., & Yuan, J. (2018). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex restores attention bias to negative information in methamphetamine addicts. *Psychiatry Research*, 265, 151–160. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.039>

CAPÍTULO III

Efeitos da Transcranial Direct Current Stimulation na modulação cortical no Transtorno do Espectro Autista – estudo de prova de conceito

Resumo

Objetivos: Examinar os efeitos da TDCS bilateral versus unilateral em crianças e adolescentes, em relação a padrão de atividade cerebral (poder espectral e a coerência de bandas de frequência) e melhora dos sintomas cognitivos, comportamentais e repetitivos no Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Métodos: Estudo de prova conceito, placebo controlado, duplo-cego, ensaio clínico cruzado e randomizado. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em 1 de 3 grupos de tratamento, na proporção de 1:1:1. A avaliação cognitiva comportamental utilizando-se a no Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) e a atividade cerebral utilizando EEG (análise de poder espectral e coerência) antes e depois de cada intervenção. O tDCS anódica (1 mA, 20 min) foi aplicado por 5 sessões.

Resultados: A tDCS ativa unilateral em F3 melhora os resultados do ATEC no pós tratamento em comparação com os dados pré intervenção. A tDCS ativa reduz os valores do poder espectral nas áreas cerebrais para ondas alfa e theta, com tamanho de efeito (ES) moderados. A coerência bilateral de EEG em frequências alfas e theta no grupo de participantes que receberam a Tdcs simultânea foram responsáveis pelas mudanças mais significativas quando os valores pré e pós foram comparados ($p < 0,05$).

Conclusão: A tDCS melhorou a função comportamental e mudou a atividade cerebral do EEG. A tDCS anódica parece ser uma estratégia terapêutica promissora para modular a atividade cortical e melhorar a função cognitiva comportamental em pacientes com TEA.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista; Estimulação cerebral por corrente contínua; Eletroencefalograma; Neuromodulação; Cognição.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma disfunção do neurodesenvolvimento, e acarreta déficits na comunicação, interação social, bem como, padrões repetitivos e restritos de comportamentos e interesses [1]. Os mecanismos fisiopatológicos do TEA ainda não estão bem definidos. Contudo, achados neurofisiológicos indicam disfunção do equilíbrio inibitório/excitatório intracortical [2,3], alterações no metabolismo do glutamato (Glu) e do ácido γ -aminobutírico (GABA), plasticidade e conectividades corticais alteradas[4–7]. Além de assimetria de hemisférios corticais, com hipoativação cerebral a esquerda [8–10]. Os desequilíbrios nas regiões corticais podem ser uma causa crítica correlacionada de sintomas autistas [11,12].

Recentemente a tDCS tem sido sugerida como intervenção terapêutica adjuvante no TEA, uma vez que induzir a neuroplasticidade [6,13,14], com a modulação da atividade neuroplástica em nível cortical e subcortical nos desequilíbrios inibitórios/excitatórios, influenciando o limiar de excitabilidade, impulsionando a reabilitação neuropsicológica ou psiquiátrica [5,6,9,15–19].

Pesquisas recentes sugerem que o uso da corrente anódica aplicada no hemisfério esquerdo, sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC), pode ser útil para aumentar a hipoativação no cérebro de crianças autista [20]. Contudo, ainda não temos evidências suficientes que indiquem que a estimulação unilateral no DLPFC é superior a estimulação bilateral nesta população, já que estudos indicam que a estimulação bilateral simultânea poderia distribuir a corrente com mais profundidade e amplitude e aumenta a conectividade funcional interhemisférica [21–24]. Tradicionalmente os ensaios clínicos desenvolvidos com crianças, abarcam apenas uma área única, sem medidas neurofisiológicas de mudanças da ativação cortical.

Além disso, embora estudos apontem resultados promissores da TDCS em pacientes

com TEA [3,6,14,20], há poucas evidências sobre o tamanho de efeito da estimulação hemisférica bilateral versus unilateral em relação à modulação da atividade cortical dessa população. O eletroencefalograma (EEG), tem sido uma ferramenta comumente aplicada para verificar o padrão da atividade cortical em Pacientes com TEA sob tratamento de TDCS. Estudos mostram em correlatos neurofisiológicos que as interações potencialmente prejudicadas entre as regiões do cérebro em indivíduos com TEA podem ser moduladas após aplicação da estimulação [6,25,26]. Estudos de EEG sugerem alterações de potência eletrofisiológica, com potência excessiva nas bandas de frequências theta [27–33] e frequência alfa [12,34], além da conectividade e conexões cerebrais atípicas [31,35–39].

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo examinar os efeitos da TDCS bilateral versus unilateral em crianças e adolescentes com Tea, em relação a padrão potência espectral e a coerência de bandas de frequência no EEG. Adicionalmente, iremos investigar a eficácia da TDCS na melhora dos sintomas cognitivos, comportamentais e repetitivos.

Por que design?

MÉTODOS

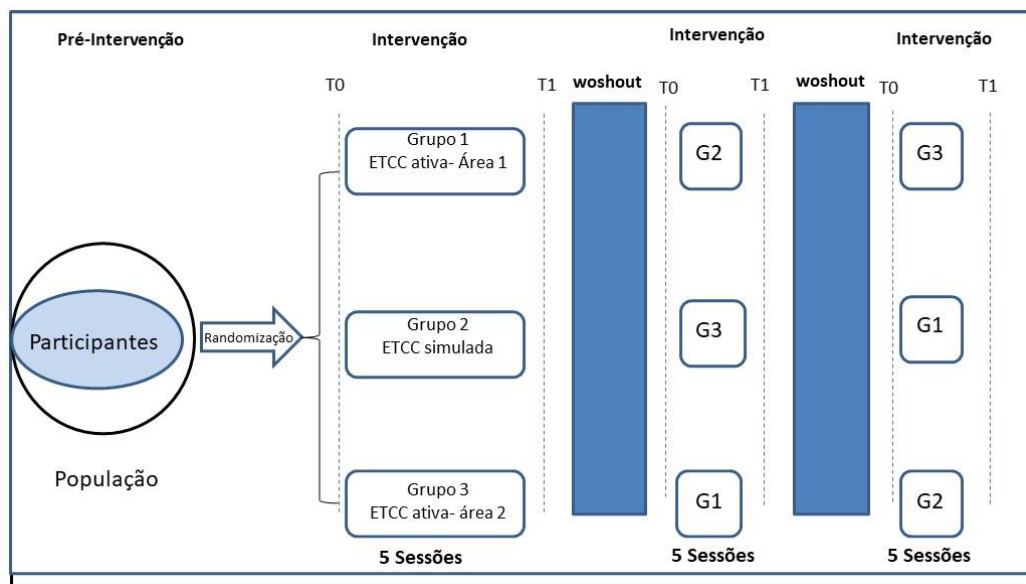
Desenho do estudo

Este foi um estudo de prova conceito, placebo controlado, duplo-cego, ensaio clínico cruzado e randomizado, conforme as diretrizes CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) [40,41]. A avaliação comportamental e a atividade cerebral do EEG foram avaliadas na linha de base. Em seguida, os participantes foram alocados aleatoriamente em 1 de 3 grupos de tratamento, na proporção de 1:1:1, a tDCS unilateral em DLPFC-L (F3) (Bloco A), tDCS bilateral em DLPFC-L (F3) e DLPFC-R (F4) simultaneamente (Bloco B) ou sham-tDCS (Bloco C). Após os procedimentos, cada participante recebeu a intervenção de 5 dias de estimulação na ordem ABC, BCA ou CAB. Neste período os pacientes foram orientados a continuar suas rotinas de tratamentos comportamentais/educacionais e

medicação.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional, registrado no Clinicaltrials.gov (NCT05311982) e seguiu rigorosamente os procedimentos de segurança para estimulação cerebral não invasiva [42,43]. Todos os responsáveis e/ou cuidadores forneceram consentimento por escrito antes do início da pesquisa. Devido ao caráter exploratório deste estudo piloto, não foi realizado cálculo amostral.

Figura 1- Desenho do Estudo



Design de estudo. O protocolo de tratamento incluiu 3 blocos de estimulação separados por um intervalo de 1 semana. Cada bloco consistiu em 5 sessões durante 5 dias consecutivos, durante os quais cada paciente recebeu estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) por 20 min. As avaliações ocorreram antes da primeira estimulação (T0) e após a 5ª sessão consecutiva de estimulação (T1) para cada Bloco de intervenção. Área 1 aplicação unilateral (F3) e área 2 aplicação bilateral (F3/F4)

Participantes

No estudo, foram inseridos 12 participantes (homens; idade média $10 \pm 3,7$ anos) com

diagnóstico de TEA. 15 potenciais participantes foram selecionados para elegibilidade, 2 se recusaram a participar por hipersensibilidade e 1 desistiu antes do início da coleta. Os participantes foram recrutados dos serviços de referências neuropediátricas na cidade de Campina Grande – PB. Todos os pacientes com TEA apresentaram sintomas de leve a moderado (Classificação DSM-V).

Os critérios de inclusão foram: a) pacientes com TEA diagnosticados por Neuropediatra e/ou psiquiatra; b) idade entre 5 e 18 anos; c) sintomas clínicos leves e moderados. d) Não ter contraindicação para tDCS (ou seja, nenhum metal ou dispositivo médico implantado na cabeça, marca-passo, histórico de convulsões, lesões no couro cabeludo ou na cabeça). Os critérios de Exclusão foram: a) pacientes com doenças mentais graves; b) Tumor cerebral ou infecção intracraniana; c) pais ou cuidadores não cooperativos; d) qualquer condição (por exemplo, hipersensibilidade tátil ou disfunções motoras graves) que possam interferir significativamente na avaliação neurofisiológica ou no protocolo de uso da TDCS do ensaio

Randomização e cegamento

O diagrama de fluxo CONSORT (Padrões Consolidados de Ensaio de Relatórios) na Figura 1 mostra o número e a distribuição dos participantes. Os 12 pacientes com TEA foram randomizados em: a) Estimulação unilateral tDCS ativa em F3; b) Estimulação bilateral tDCS ativa em F3/F4 simultaneamente; 3) Estimulação *sham*. O método de randomização foi uma randomização 1:1:1 gerada por uma ferramenta online (<https://www.random.org>). Isso foi realizado de forma independente e remota por um investigador cego que não teve contato com outros procedimentos de pesquisa. Após o processo de randomização, um pesquisador cego (não envolvido em recrutamento, aquisição de dados ou intervenção) alocou os participantes para qualquer grupo utilizando envelopes sequenciais opacamente lacrados, de modo que o

responsável pela alocação não tivesse contato com os pacientes ou o trabalho de terceiros. Este envelope foi entregue um dia antes das sessões de tratamento ao pesquisador responsável pela aplicação do TDCS. A análise dos dados foi conduzida por um pesquisador que não participou de nenhuma das etapas de recrutamento, triagem, avaliação ou intervenção.

Intervenção tDCS

A tDCS anódica foi aplicada com 1 mA por 20 min com um eletrodo (5 x 7 cm; 35 cm²) embebidos em solução de NaCl a 0,9% e fixado por uma correia usando o estimulador de corrente contínua alimentado por bateria (NeuroStim tDCS, MedSupply, Meditron, Brasil). A corrente foi aumentada de 0 até 1mA em 30 segundos. A intervenção do TDCS foi aplicada cinco vezes por semana para cada bloco de aplicação.

O TDCS anódico foi aplicado posicionado sobre F3 ou F3/F4 simultaneamente (sistema internacional 10/20 EEG de colocação de eletrodos) com o objetivo de direcionar o DLPFC-L(unilateral) ou DLPFC-L/R(bilateral). O eletrodo de referência (cátodo) foi posicionado no ombro contralateral ao ânodo. As áreas escolhidas para estimulação são centros primários envolvidos na manifestação dos sintomas clínicos da TEA, o DLPFC esquerdo e direito, relacionados à memória, atenção, raciocínio, comportamento e funções executivas. Essas áreas foram escolhidas com base em estudos anteriores [9,44]. No grupo *sham*, a estimulação placebo foi aplicada após o mesmo procedimento do tDCS anodal, mas a corrente foi desligada após 30 segundos, o que produz sensações semelhantes (formigamento e coceira) como a estimulação ativa [45,46].

Avaliações e resultados

Na avaliação inicial, realizamos o questionário estruturado incluindo dados demográficos, idade, se faz uso de medicação, gênero, como se comunica e quais tratamentos

realiza. Os desfechos primários e secundários foram desenvolvidos de acordo ensaios clínicos relacionados anteriormente em pessoas com TEA.

Avaliação Comportamental e Cognitiva

O desfecho primário foi a melhora nos comportamentos e cognição com base no Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) foi utilizado como medida geral dos comportamentos dos participantes, registrados no início da intervenção (baseline) e depois de cada bloco de tratamento com tDCS. Composto por um escore geral de pontuação que varia de 0 a 180 pontos e quatro subescalas: 1) comunicação e linguagem; 2) sociabilidade; 3) percepção sensorial e Cognição; 4) Saúde e Comportamento, com pontuação de 0 a 28, 0 a 40, 0a 36 e 0 a 75 respectivamente. A escala é inversamente proporcional à melhora do sujeito, ou seja, sendo a pontuação no questionário próxima a 0 menor gravidade dos sintomas de TEA e pontuação próxima a 180 indica sintomas de maior gravidade [47–49]. A segurança da TDCS foi avaliada por meio do monitoramento da ocorrência de efeitos adversos durante o tratamento, com aplicação de *checklist* ao final de cada sessão.

Gravação do EEG

A atividade cerebral foi avaliada utilizando-se EEG na linha de base e pós-intervenção. O EEG foi registrado utilizando um amplificador digital (Vertex SC823, Meditron, Brasil) com uma taxa de amostragem de 500 Hz. Utilizamos 19 eletrodos Ag/AgCl posicionados de acordo com o sistema EEG 10-20 (FP1, FP2, F3, F4, Fz, F7, F8, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1 e O2) referenciados a mastoides (TP9 e TP10). Os eletrodos foram fixados individual na cabeça de cada participante com gel condutor para otimizar a transdução de sinal. A impedância foi mantida abaixo de 10 k Ω durante as gravações. Os dados foram registrados e armazenados utilizando-se o *software* Vertex SC823, Meditron,

Brasil. O EEG foi registrado no estado de repouso com indivíduos confortavelmente sentados em uma sala silenciosa com luz por cinco minutos. Os participantes foram instruídos a ficarem o mais relaxados possível, mas não adormecer, conforme distribuição dos eletrodos cerebrais apresentada na Figura 2^a.

Processamento de dados do EEG

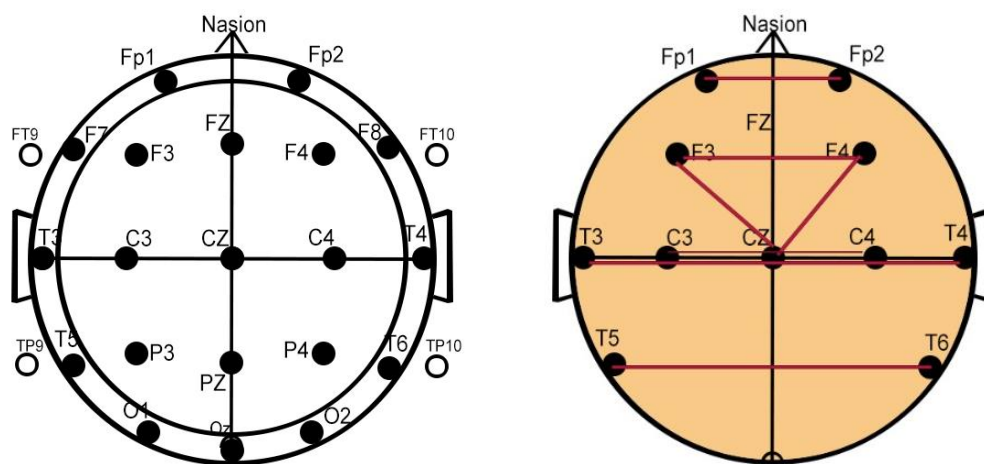
Os dados do EEG foram processados e analisados a partir do Brain Vision Analyzer 2.0 (Brain Products, Alemanha) off-line. Foram aplicadas as seguintes etapas de processamento: (1) filtragem (passe alto = 0,5 Hz e passe baixo de 50 Hz); (2) A remoção de artefatos (partes dos dados contendo artefatos relacionados à perda de contato, atividade muscular, sonolência ou registros de sono foram excluídas); (3) segmentação em segmentos de tamanho igualitário de 10 s sem sobreposição; (4) Transformação Fourier Rápida (resolução máxima, saída como potência em μV^2 , janela Hanning, com correção de variância); (5) média de todos os segmentos livres de artefatos.

A potência espectral (μV^2) foi calculada para as seguintes faixas de frequência: delta (2-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz) e beta (13-32 Hz) [50]. A potência espectral foi calculada para um grupo de eletrodos sobre as áreas frontal (Fp1, Fp2, F1-F8, Fz), central (C3 e C4), Temporal (T3-T6). Aplicamos uma transformação logarítmica nos dados de energia espectral para diminuir a variabilidade dos dados. Consideramos a banda theta e alfa [53].

A coerência reflete quantitativamente o grau de coincidência dos sinais EEG pareados, também foi realizada pelo *software* Brain Vision Analyzer e foi definida como a coerência quadrática da magnitude de dois sinais. A coerência quadrada de magnitude é uma função das densidades espectrais de potência [$P_{xx}(f)$ e $P_{yy}(f)$] de x e y, e a densidade espectral de potência cruzada [$P_{xy}(f)$] de x e y, da seguinte forma: $C_{xy}(f) = [R_{xy}(f)]^2 = [P_{xy}(f)]^2 / P_{xx}(f) P_{yy}(f)$. As coerências foram calculadas como medidas de sincronia nas

faixas de theta (4-8 Hz) e alfa (8-13 Hz) entre os seguintes pares de eletrodos: Fp1-Fp2 ; F3-F4; C3-C4 ; T3-T4; T5-T6; F3-Cz; F4-Cz. O Mapa de distribuição dos pares de eletrodos cerebrais para coerência mostrada na Figura 2b.

Figura 2- a) Mapa de distribuição dos eletrodos no sistema 10/20; b)- Mapa de distribuição dos pares de eletrodos para coerência



Análise Estatística

Os dados do estudo foram analisados através do software Statistical Package for the Social Science versão 20.0 (SPSS, Chigado, IL, USA). A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Em toda a análise foi assumido um nível de significância $p \leq 0,05$ e intervalo de confiança de 95%.

Na estatística descritiva inicial as variáveis quantitativas foram apresentadas por meio de média, desvio padrão e intervalo de confiança. Já os categóricos foram apresentados por frequências absolutas e relativas. Para análise da homogeneidade dos grupos no *baseline*, utilizamos os testes do Qui-quadrado com correção de continuidade de Yates para as variáveis categóricas e o Teste t para variáveis quantitativas.

Para comparação dos valores de medias entre as áreas utilizamos o teste de Kruskal-

Wallis com teste pos-hoc de Dunn's. Contudo, as análises de pos-hoc só foram realizadas para resultados com significância estatística de Kruskal-Wallis, considerando o valor corrigido pela correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Em seguida, o teste de Wilcoxon para comparação de medias entre o pré e o pós-intervenção dentro de cada posição por área. A seguir calculamos o Effect Size (ES) para as diferenças encontradas e dividimos a estatística do teste pela raiz quadrada do número de observações. Para determinar a magnitude do efeito utilizamos os seguintes parâmetros: 1) Tamanho de efeito grande (valores superiores ou iguais a 0,8); 2) Tamanho de efeito médio (entre 0,8 a 0,2); 3) Tamanho de efeito pequeno (inferiores a 0,2).

RESULTADOS

Foram selecionadas 15 crianças, todos do sexo masculino, entretanto, 2 crianças foram excluídas do estudo por excesso de sensibilidade na aplicação dos eletrodos no couro cabeludo e 1 criança desistiu da participação após a primeira avaliação e não chegou a realizar o EEG. A Tabela 1 apresenta as características demográficas dos 12 participantes, uso de medicação, comunicação e tratamento clínico atual.

Tabela 1- Caracterização da amostra, por indivíduo, no baseline (n=12)

Participante	Idade	Transtornos Genéticos	Faz uso de medicação	Comunicação/linguagem	Gênero	Tratamentos
01	11	Sim	sim	Minimamente verbal	Masc.	FO/TO
02	9	Sim	não	Minimamente verbal	Masc.	-
03	17	Não	sim	Minimamente verbal	Masc.	PSC/TO/ABA
04	12	Não	sim	Verbal com foco no interesse	Masc.	TO
05	6	Não	sim	Minimamente verbal	Masc.	FO/TO/ABA
06	9	Não	sim	Verbal com foco no interesse	Masc.	-

07	15	Sim	sim	Usa comunicação alternativa	Masc.	TO
08	13	Não	não	Verbal com foco no interesse	Masc.	-
09	9	Não	sim	Minimamente verbal	Masc.	FO/TO/ABA
10	5	Não	não	Comunica normalmente	Masc.	FO/TO/ABA
11	8	Não	não	Usa comunicação alternativa	Masc.	FO/PSC/TO/ABA
12	6	Não	sim	Minimamente verbal	Masc.	FO

FO- fonoaudiologia; PSC- Psicopedagogia; TO- Terapeuta Ocupacional; ABA- Análise do Comportamento

Aplicada

Efeitos da TDCS no Comportamento e Cognição

A tDCS ativa unilateral em F3 melhorou os resultados do ATEC no pós tratamento, diminuíram significativamente os escores em comparação com os dados pré intervenção. No escore comunicação e linguagem redução de 28,54% dos sintomas ($Z = -2.1$; $p = 0.04$; $ES = 1.74$) com tamanho de efeito moderado, na subescala sociabilidade -16,44% ($Z = -1.35$; $p = 0.09$), sensorial e cognição redução estatisticamente significativa de 34,77%, com tamanho de efeito elevado ($Z = -2,78$; $p = 0.002$; $ES = 2.73$); no item saúde e comportamento reduziu 11,64 % os sintomas ($Z = -0,81$; $p = 0.36$), e no escore total do ATEC redução estatisticamente significativa de 20,61%, com tamanho de efeito moderado ($Z = -2,08$; $p = 0.03$, $ES = 0.62$). E, para a aplicação bilateral em F3/F4 no escore comunicação e linguagem do ATEC resultou em 10,25% de redução ($Z = -0.67$; $p = 0.39$), no Escore ATEC cognição, apresentou 13,85% de redução ($Z = -1,43$; $p = 0.39$), ATEC e para o escore ATEC total redução de 4,46% ($Z = -0,31$; $p = 0.65$), conforme a Tabela 1. Os escores que obtiveram redução estatisticamente significativa demonstra significância clínicas dos achados após a intervenção. Mesmo não apresentando significância na sub escala de sociabilidade e de saúde e comportamento houve redução nos sintomas. Já para a aplicação bilateral F3/F4 não apresentou significância estatística em sub escores.

Tabela 02 -Análise de comparação de medias entre os momentos pré e pós intervenção

para ATEC

ATEC - Autism Treatment Evaluation Checklist

	Área								
	Estimulação unilateral em F3			Área Sham			Estimulação bilateral em F3/F4		
	Média ±dp	IC 95%		Média ±dp	IC 95%		Média ±dp	IC 95%	
Pre Comunicação e linguagem	10,50 ±6,06	6,83	13,74	10,00 ±6,00	6,72	13,45	10,63 ±6,36	7,00	14,27
Pós Comunicação e linguagem	7,50 ±5,17	4,83	10,74	8,90 ±6,09	5,63	12,45	9,54 ±5,75	6,18	12,81
Pre Sociabilidade	14,66 ±6,98	10,83	18,41	13,45 ±5,85	10,09	16,72	15,27 ±6,98	11,45	19,27
Pos Sociabilidade	12,25 ±6,22	9,00	15,41	13,27 ±5,83	10,00	16,63	15,18 ±5,19	12,00	17,90
Pre Sensorial e Cognição	15,33 ±5,58	12,16	18,25	15,00 ±5,75	11,82	18,54	15,09 ±5,78	11,72	18,36
Pos Sensorial e Cognição	10,0 ±5,57	7,00	13,16	14,63±5,83	11,36	18,18	13,00 ±4,87	10,00	15,81
Pre Saúde e Comportamento	25,75 ±12,72	19,91	33,08	24,63 ±12,71	18,36	32,54	26,27 ±13,20	19,72	34,72
Pos Saúde e Comportamento	22,75 ±7,60	18,66	26,74	24,36 ±12,61	18,18	32,36	26,54 ±6,69	22,54	30,09
Pre atec total	66,33 ±24,82	52,33	79,57	63,09 ±23,21	50,90	77,74	67,27 ±25,81	52,82	81,63
Pos atec total	52,66 ±18,69	42,50	62,66	61,18 ±23,15	49,09	75,17	64,27 ±15,27	54,54	71,90

Análise Poder Espectral

Considerando a análise comparativa das médias dos três grupos, para ondas alfa e theta e analisando a eficácia da eletroestimulação dentro de cada região cerebral, a tDCS ativa reduziu significativamente os valores observados nas áreas cerebrais para ondas alfa. Na Frontal ($Z = -2.42$; $p = 0.03$, $ES = 0.47$) e Central ($Z = -2,18$; $p = 0.03$, $ES = 0.43$). Da mesma forma, o tDCS ativo reduziu significativamente os valores para a onda theta. Na região frontal ($Z = -1.67$; $p = 0.03$, $ES = 0.39$) e central ($Z = -1,18$; $p = 0.02$, $ES = 0.57$). Apresentaram reduções estatisticamente significativas com valores de tamanho de efeito (ES) moderados (Tabela 3).

Tabela 03 – Análise comparativa das medias por região cerebral para ondas de frequência alfa e theta, no pré e pós intervenção.

Variáveis	Média	±dp	IC 95%		p
Frontal alfa pre	1,63	±3,01	0,81	2,82	0,03
Frontal alfa pós	0,6	±0,73	0,37	0,86	
Central alfa pre	1,94	±3,09	0,97	2,95	0,03
Central alfa pós	0,89	±1,43	0,46	1,38	
Temporal alfa pre	1,26	±1,33	0,84	1,73	0,12
Temporal alfa pós	0,81	±1,16	0,46	1,25	
Frontal theta pre	2,98	±4,47	1,67	4,67	0,03
Frontal theta pós	1,58	±2,22	0,94	2,43	
Central theta pre	1,94	±3,09	0,97	2,95	0,6
Central theta pós	2,54	±6,85	0,98	5,17	
Temporal theta pre	2,85	±3,61	1,71	4,08	0,02
Temporal theta pós	1,38	±1,60	0,89	1,96	

Nota. Alterações de energia espectral EEG induzidas nas frequências alfa e theta por tDCS ativo e sham na área frontal, área central, área temporal.

A análise de comparação mostrou a mudança no pós tratamento com redução significativamente para os valores da aplicação bilateral (F3/F4) comparados ao *sham* ou a aplicação unilateral (F3). Na frequência Alfa, reduziu significativamente nas regiões frontal, central e temporal ($Z = -2.57$; $p = 0.02$; $ES = 1.22$, $Z = -2.04$; $p = 0.04$; $ES = 0.65$, $Z = -2.49$; $p = 0.01$; $ES = 1.15$, respectivamente). Quanto à frequência theta ocorreu redução significativamente para os valores nas regiões frontal e temporal ($Z = -2.94$; $p = 0.02$; $ES =$

1.05, $Z = -2.6$; $p = 0.005$; $ES = 1.44$, respectivamente), conforme Tabela 4.

Tabela 04- Comparação por áreas aplicadas em intervenção pré e pós Tdcs

	Área									
	Área F3			Área sham				Área F3/F4		
	Média ($\pm dp$)	IC 95%		Média ($\pm dp$)	IC 95%			Média($\pm dp$)	IC 95%	
Frontal alfa pre	0,21 $\pm$ 0,21	0,12	0,36	3,17 $\pm$ 4,64	0,85	5,81		1,50 $\pm$ 1,41	0,76	2,37
Frontal alfa pos	0,34 $\pm$ 0,44	0,13	0,63	1,17 $\pm$ 0,94	0,68	1,77		0,27 $\pm$ 0,21	1,61	0,39
Central alfa pre	0,26 $\pm$ 0,24	0,15	0,42	3,69 $\pm$ 4,41	1,38	6,05		1,83 $\pm$ 2,17	0,69	3,13
Central alfa pos	0,53 $\pm$ 0,75	0,17	1,02	1,44 $\pm$ 1,94	0,40	2,43		0,67 $\pm$ 1,27	1,93	1,48
Temporal alfa pre	0,44 $\pm$ 0,59	0,20	0,83	1,89 $\pm$ 1,54	1,02	2,77		1,43 $\pm$ 1,31	0,72	2,24
Temporal alfa pos	0,85 $\pm$ 1,557	0,23	1,85	1,23 $\pm$ 1,15	0,64	1,96		0,34 $\pm$ 0,24	0,20	0,48
Frontal theta pre	0,47 $\pm$ 0,25	0,33	0,61	5,85 $\pm$ 6,60	2,53	9,41		2,62 $\pm$ 1,99	1,55	3,88
Frontal theta pos	0,5 $\pm$ 0,32	0,37	0,74	3,32 $\pm$ 3,10	1,79	5,43		0,89 $\pm$ 0,97	0,46	1,50
Central theta pre	0,26 $\pm$ 0,24	0,15	0,42	3,69 $\pm$ 4,41	1,38	6,05		1,83 $\pm$ 2,14	0,69	3,13
Central theta pos	0,80 $\pm$ 0,29	0,50	1,18	2,62 $\pm$ 2,57	1,32	4,40		4,18 $\pm$ 11,69	0,49	11,30
Temporal theta pre	0,58 $\pm$ 0,35	0,39	0,79	5,62 $\pm$ 4,97	2,84	8,55		2,33 $\pm$ 1,52	1,43	3,14
Temporal teta pos	1,02 $\pm$ 1,49	0,48	1,97	2,40 $\pm$ 1,97	1,41	3,54		0,70 $\pm$ 0,49	0,49	1,01

Nota. Comparação pré e pós da energia espectral EEG induzidas por tDCS ativo e sham nas frequências alfa e theta nas áreas cerebrais frontal, área central, área temporal.

Análise da Coerência

Um aumento na conectividade funcional do cérebro foi observado após TDCS para pacientes que receberam tDCS ativa, unilateral em F3 e bilateral em F3/F4, para as bandas alfa e theta na área frontal, central e temporal.

As Tabelas 05 e 06 apresentam alterações de coerência após o tratamento para grupos de unilateral em F3 e bilateral em F3/F4 com um grande incremento nos pares da aplicação

avaliados do sistema 10/20 funcionalmente relacionados. A análise do efeito na conectividade funcional mostrou que o grupo dos participantes que receberam a tDCS F3/F4 simultânea, foram responsáveis pelas mudanças mais significativas quando os valores pré e pós foram comparados. Os valores de coerência foram mais elevados para pares de eletrodos na frequência alfa localizados na áreas fronto-central C3-Fz ($Z = -2.29$; $p = 0.02$; $ES = -0.8$), e na frequência theta no grupo de estimulação unilateral em F3 nas áreas frontal F3-F4 ($Z = 0.45$; $p = 0.003$; $ES = -0.16$) e central C3-C4 ($Z = -2.29$; $p = 0.02$; $ES = -0.81$). para estimulação bilateral em F3/F4. Os valores de coerência foram menores para pares de eletrodos na frequência alfa localizados nas áreas Frontal (F3-F4) ($Z = 2.80$; $p = 0.002$; $ES = 1.00$), temporal (T5-T6) ($Z = -2.70$; $p = 0.04$; $ES = 0.41$) e frontal-central (F3-Cz) ($Z = 2.39$; $p = 0.01$; $ES = 0.85$), (F4-Cz) ($Z = 2.29$; $p = 0.02$; $ES = -0.1$) nas áreas ativas de tDCS bilateral em F3/F4. Da mesma forma, a coerência foi reduzida para pares de eletrodos na frequência Theta localizados nas áreas Frontal (F3-F4) ($Z = 1.47$; $p = 0.02$; $ES = 0.52$), temporal (T5-T6) ($Z = 2.39$; $p = 0.01$; $ES = 0.85$) e frontal-central (F3-Cz) ($Z = 2.29$; $p = 0.02$; $ES = 0.39$), central (C3-C4) ($Z = 2.80$; $p = 0.002$; $ES = 1.00$) nas áreas ativas de tDCS em F3/F4. Enquanto os participantes do grupo tDCS unilateral em F3 apresentaram menor coerência nas áreas, frontal-central F4-Cz ($Z = 0.35$; $p = 0.004$; $ES = 0.12$), conforme Tabela 5.

Tabela 05- Coerência interhemisférica na frequência Theta em oito pares de eletrodos em pacientes com TEA ($n = 12$) após intervenção com tDCS em área F3, área F3/F4 simultâneo e Sham.

		ALFA								
		APLICAÇÃO UNILATERAL F3			APLICAÇÃO SHAM			APLICAÇÃO BILATERAL (F3/F4)		
		MÉDIA	DP	p	MÉDIA	DP	p	MÉDIA	DP	p
Fp1-Fp2	PRÉ	0.03	0.05	0.65	0.24	0.24	0.20	0.19	0.16	0.62
	PÓS	0.11	0.14		0.13	0.24		0.22	0.20	
F3-F4	PRÉ	0.17	0.27	0.69	0.19	0.28	0.24	0.13	0.17	0.002
	PÓS	0.14	0.25		0.04	0.03		0.01	0.01	
F3-Cz	PRÉ	0.01	0.008	0.02	0.16	0.21	0.36	0.15	0.14	0.01
	PÓS	0.11	0.26		0.20	0.24		0.02	0.03	

F4-Cz	PRÉ	0.08	0.22	0.49	0.18	0.24	0.76	0.30	0.30	0.02
	PÓS	0.03	0.06		0.19	0.24		0.01	0.01	
F7-F8	PRÉ	0.13	0.17	0.49	0.10	0.08	0.76	0.23	0.25	1.00
	PÓS	0.19	0.18		0.12	0.20		0.23	0.22	
C3-C4	PRÉ	0.04	0.10	0.84	0.16	0.17	0.83	0.17	0.17	0.08
	PÓS	0.03	0.03		0.16	0.19		0.09	0.25	
T3-T4	PRÉ	0.04	0.06	0.49	0.12	0.16	0.27	0.06	0.08	0.76
	PÓS	0.04	0.06		0.06	0.11		0.04	0.05	
T5-T6	PRÉ	0.04	0.06	0.84	0.12	0.16	0.96	0.06	0.08	0.004
	PÓS	0.04	0.06		0.06	0.11		0.04	0.05	

Tabela 06 -Coerência interhemisférica na frequência alfa em sete pares de eletrodos em pacientes com TEA (n = 12) após intervenção com tDCS em área F3, área F3/F4 simultâneo e Sham.

THETA										
		APLICAÇÃO UNILATERAL F3			APLICAÇÃO SHAM			APLICAÇÃO BILATERAL (F3/F4)		
		MÉDIA	DP	P	MÉDIA	DP	P	MÉDIA	DP	P
Fp1-Fp2	PRÉ	0.07	0.08	0.82	0.32	0.28	0.27	0.08	0.04	0.23
	PÓS	0.07	0.06		0.21	0.27		0.24	0.21	
F3-F4	PRÉ	0.02	0.01	0.003	0.18	0.27	0.06	0.06	0.09	0.02
	PÓS	0.08	0.20		0.03	0.03		0.02	0.02	
F3-Cz	PRÉ	0.02	0.03	0.10	0.16	0.23	0.27	0.11	0.07	0.02
	PÓS	0.03	0.02		0.08	0.07		0.02	0.02	
F4-Cz	PRÉ	0.10	0.24	0.004	0.26	0.30	0.03	0.21	0.24	0.15
	PÓS	0.03	0.05		0.19	0.19		0.01	0.02	
F7-F8	PRÉ	0.15	0.17	0.62	0.23	0.17	0.20	0.18	0.16	0.84
	PÓS	0.20	0.21		0.16	0.26		0.21	0.24	
C3-C4	PRÉ	0.01	0.01	0.02	0.13	0.14	0.36	0.21	0.21	0.002
	PÓS	0.04	0.04		0.11	0.10		0.01	0.008	
T3-T4	PRÉ	0.03	0.03	1.00	0.10	0.16	0.12	0.09	0.06	0.49
	PÓS	0.04	0.05		0.05	0.05		0.08	0.16	
T5-T6	PRÉ	0.05	0.05	0.08	0.18	0.19	0.06	0.13	0.15	0.01
	PÓS	0.02	0.03		0.08	0.11		0.02	0.01	

Correlação entre efeitos da TDCS no EEG e mudanças nas pontuações de Cognição e Comportamento do ATEC

Na análise da matriz de correlação o efeito da TDCS nas mudanças do Poder espectral

e as alterações nas escalas de cognição e comportamento do ATEC a partir dos grupos unilateral em F3, sham e bilateral em F3/F4 simultâneo correlacionou-se significativamente. O comportamento indicou associações significativas e positivas na montagem de aplicação bilateral F3/F4 na sub escala de Sociabilidade do ATEC para a onda theta na área frontal ($\rho=0,58$, $p=0,05$), e temporal ($\rho=0,81^{**}$, $p=0,02$). Na sub escala de cognição do ATEC para onda alfa na área frontal ($\rho=0,69^*$, $p=0,01$) e na área central ($\rho=0,71^*$, $p=0,01$), e para a onda theta na área frontal ($\rho=0,69^*$, $p=0,01$), central ($\rho=0,82^{**}$, $p=0,02$) e temporal ($\rho=0,540^*$, $p=0,00$). Já no escore total do ATEC para onda alfa na área temporal ($\rho=0,33$, $p=0,05$) e para a onda theta na área temporal ($\rho=0,74^{**}$, $p=0,008$), conforme Tabela 7.

Inserir tabela 07 Correlação

DISCUSSÃO

Neste estudo de prova de conceito, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado fornece evidências de que a intervenção terapêutica com tDCS é capaz de modular a atividade cortical medida pelo EEG e altera os ritmos alfa e theta em crianças e adolescentes com TEA. Essas alterações reduzem os sintomas clínicos, além de melhorar a comunicação e linguagem, a percepção sensorial e cognitiva e os comportamentos. A redução dos sintomas indica que a aplicação da tDCS tem potencial para maximizar as habilidades cognitivas, motoras e de comunicação social (escopo de sintomas do TEA), reafirmando a hipótese inicial do estudo e os resultados presentes na literatura sobre o tema. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar os efeitos da TDCS no poder espectral e na coerência cerebral em crianças e adolescentes com TEA.

Os achados deste estudo demonstram redução dos sintomas de comunicação e linguagem, de capacidade cognitiva e de percepção sensorial e comportamento após estimulação anódica de tDCS. Isso sugere um possível mecanismo dos efeitos nas medidas

cognitivas comportamentais em pessoas com TEA. Esses achados estão em consonância com estudos prévios que mostraram o efeito da ETCC anódica nas melhorias de sintomas do autismo com efeitos terapêuticos na sociabilidade, comportamento, saúde e condições físicas, de função sensorial e cognitiva, aquisição da linguagem e redução dos sintomas centrais do TEA [9,14,20,48]. Possivelmente, essa melhora se dá em função de uma modulação nas vias de ativação cortical, relacionado ao lóbulo frontal que estão em desequilíbrio nessa população. Evidências neurofisiológicas mostraram que o córtex pré-frontal dorso lateral exerce controle sobre o funcionamento cognitivo, social e emocional de ordem superior [54] e como o ETCC anódica aumenta a excitabilidade cortical [55], isso pode explicar a eficácia do tratamento do autismo por meio de seus efeitos da neuroestimulação.

Os achados neurofisiológicos demonstram uma redução no poder espectral para a onda alfa e theta no pós tDCS, tanto para a estimulação unilateral (F3), quanto para a bilateral (F3/F4) simultânea. É provável que mecanismos de ação e efeitos modulatórios induzidos pela ETCC sejam coadjuvante no uso terapêutico em pacientes com TEA. Estudos prévios mostram que quando há uma redução no poder espectral da frequência alfa pode refletir melhora nos sintomas naqueles que recebem tDCS, aumentando a atenção em pacientes com TDAH e esquizofrenia [6,28,33,56,57], com a inibição sensorial e cognitiva [34,58], já que frequência alfa tem relação direta com aprendizado, com a memória e com a saúde mental.. Além disso, a frequência theta é estudada em relação aos processos de memória, e seu excesso está relacionado a problemas de função executiva, hiperatividade e déficits de atenção, processamento facial e cognição social [59–63] . Essas anormalidades de potência espectral em theta podem resultar de um padrão complexo de alterações neuroquímicas que afetam a fisiologia dos interneurônios GABAérgicos inibitórios e sua modulação da atividade excitatória nas células piramidais [30,40]. Possivelmente a redução do poder espectral da frequência theta pode contribuir para o equilíbrio de excitação e inibição em circuitos neurais

[55,64,65].

Nossos resultados apresentaram mudanças nas coerências das regiões frontal, central, temporal no comportamentais nessa população. EEG dos indivíduos do grupos ativo da tDCS unilateral e bilateral do que o grupo sham de pacientes com TEA. Isso indica um possível mecanismo dos efeitos da sincronização cerebral nas medidas cognitivas. Entretanto, o cérebro autista tenha sido inicialmente hipotetizado como exibindo um padrão de subconectividade geral [66] ou por subconectividade de longo alcance e superconectividade local [67]. No entanto, muitos estudos mais recentes sugeriram que padrões de hipo e hiperconectividade podem ser observados no cérebro autista [68–70]. Muitas vezes, as descobertas permanecem não replicadas e as conclusões divergem sobre a natureza da conectividade alterada no autismo. Estudos anteriores que apresentaram aumento na conectividade funcional do após Neuroestimulação cerebral não invasiva (NIBS), estando relacionado a melhora dos sintomas [6,44]. Portanto, estudos sugerem que a conectividade entre o lobo frontal e outras regiões corticais pode ser enfraquecida e hipoativadas em indivíduos com TEA [24–27] e que o aumento da conectividade é relevante para o equilíbrio excitatório/inibitório que estão associadas à melhora clínica [71–73].

Algumas de limitações devem ser consideradas. Primeira, utilizamos em nosso estudo apenas medidas relacionadas ao EEG de repouso e isso pode limitar a generalização desses resultados para outras condições envolvendo potencial evocado e mensuração do EEG durante uma tarefa cognitiva e/ou comportamental. Em segundo lugar, inserimos no estudo apenas crianças e adolescentes, não podendo esses resultados serem extrapolados para outras faixas etárias como crianças menores, adultos ou idosos com TEA. Em terceiro, este estudo se trata de um estudo prova de conceito, portanto o nível de evidência é limitado, sendo necessário estudos futuros com amostras maiores para replicação dos dados.

Embora o presente estudo possa trazer considerações importantes para o tratamento

em pacientes com transtorno do espectro autista, esses achados devem ser vistos com cautela por alguns motivos: A compreensão dos efeitos da TDCS e a potencial interação com medicamentos; A aplicação da tDCS em montagens distintas no mesmo grupo, é possível que exista um efeito cumulativo ou aditivo da estimulação das áreas cerebrais, aplicadas primariamente, já que os efeitos cumulativos das respostas comportamentais podem resultar em melhor desempenho cognitivo e funcional. De forma complementar, os efeitos na modulação cortical foram investigados em apenas 5 sessões e deve ser reproduzida e melhor avaliada em futuros ensaios clínicos com maior número de participantes e sessões, a fim de verificar um resultado duradouro associado à melhora da qualidade de vida.

Por fim, nossos achados destacam duas conclusões importantes. A aplicabilidade da TDCS no córtex pré frontal dorso lateral têm efeito na melhora clínica e, consequentemente, na melhoria da qualidade de vida das pessoa com o transtorno do espectro autista. As características clínicas comportamentais e neurofisiológicas após o tratamento tiveram efeito relevante em nosso modelo de pesquisa, quando consideramos o potencial uso da ETCC para terapia adjuvante as terapias cognitivas comportamentais, o que pode promover o uso de uma técnica acessível e disponível como parte de uma abordagem interdisciplinar. Esses achados incentivam o desenvolvimento de estudos envolvendo TDCS para examinar o potencial das estimulações cerebrais como tratamento para TEA e ajudar a esclarecer os mecanismos desses tratamentos usando técnicas de neuroimagem.

Tabela 7 Correlação entre efeitos da TDCS no EEG e mudanças nas pontuações de Cognição e Comportamento do ATEC

			Unilateral em F3					sham					Bilateral em F3/F4				
			Pos Comunic	Pos atecat	Pos atecat	Pos atecat	Pos atecat	Pos atec	Pos atec	Pos atec	Pos atec	Pos atec	Pos atec	Pos atec	Pos atec	Pos atec	Pos atec
			ação e	Sociabi	Sensor	Saúde e	atect	Comunicaç	Sociabili	Sensorial	Saúde e	atec	Comunicaç	Sociabili	atec	atec	Saúde e
			linguage	lidade	ial e	Comporta	otal	ão e	dade	e	Comport	total	ão e	dade	Sensorial	e	total
			m		Cogniç	mento		linguagem		Cognição	amento		linguagem		Cognição	Comportam	ento
			ão														
Spearman's rho	Frontal alfa pos	Correlation Coefficient	,283	-,164	,097	,356	,219	,328	,485	,173	,442	,352	,240	,507	,699*	-,284	,310
		Sig. (2-tailed)	,399	,630	,777	,282	,518	,325	,130	,611	,174	,289	,478	,112	,017	,397	,354
	Central alfa pos	Correlation Coefficient	,256	-,219	,074	,247	,164	,014	,124	,032	,374	,155	,341	,498	,712*	-,294	,323
		Sig. (2-tailed)	,448	,518	,829	,465	,630	,968	,717	,926	,258	,649	,305	,119	,014	,381	,332
	Temporal alfa pos	Correlation Coefficient	,137	-,305	-,060	,393	,082	,200	,403	,219	,633*	,393	-,041	,279	,452	,073	,059
		Sig. (2-tailed)	,688	,361	,861	,232	,811	,555	,219	,518	,036	,232	,904	,407	,163	,830	,863
	Frontal theta pos	Correlation Coefficient	,352	,100	,184	,068	,205	,346	,384	,023	,223	,160	,461	,589	,699*	-,440	,538
		Sig. (2-tailed)	,289	,769	,587	,841	,545	,297	,243	,947	,509	,639	,154	,057	,017	,175	,088
	Central teta pos	Correlation Coefficient	,142	-,055	-,101	,105	,055	,241	,499	,223	,633*	,320	,493	,580	,822**	-,651*	,442
		Sig. (2-tailed)	,678	,873	,767	,759	,873	,474	,118	,509	,036	,338	,123	,061	,002	,030	,174
	Temporal teta pos	Correlation Coefficient	,123	,077	-,129	,100	,059	,164	,403	,050	,633*	,301	,161	,817**	,543	,165	,747**
		Sig. (2-tailed)	,718	,821	,705	,769	,863	,630	,219	,884	,036	,368	,636	,002	,084	,627	,008

CAPÍTULO IV

DISCUSSÃO

Foram desenvolvidas duas pesquisas para estudar a TDCS como possível adjuvante clínico e terapêutico do TEA. Os resultados do primeiro artigo parecem promissores ao revelar que as NIBS proporcionaram efeitos nos comportamentos e na cognição nessa população de modo que, em alguns estudos, tais efeitos foram acompanhados de melhora clínica significativa. No TEA, atividades eletrofisiológicas anormais parecem estar relacionadas às alterações em diferentes níveis do circuito neural, causadas pelo desequilíbrio excitatório/inibitório cortical (Wang et al., 2013; Nitsche MA, 2018). Adicionalmente, sabendo que o uso clínico de técnicas de estimulação cerebral visa a modular os padrões de poder espectral e coerência adaptativos específicos ou equilibrar os padrões da atividade neural (Amatachaya et al., 2015), sugere-se que entender melhor a eletrofisiologia associada ao Transtorno, facilita o direcionamento da técnica terapêutica adjuvante aos tratamentos cognitivos comportamentais.

Além disso, foi utilizado no presente trabalho uma análise da intervenção terapêutica com tDCS relacionados a atividade cortical medida pelo EEG e os ritmos alfa e theta em crianças e adolescentes com TEA. Essas alterações reduzem os sintomas clínicos, além de melhorar a comunicação e linguagem, a percepção sensorial e cognitiva e os comportamentos (Schneider e Hopp, 2011, Amatachaya et al., 2014, Hadoush et al., 2020), os resultados do segundo artigo também parecem promissores ao demonstrar redução dos sintomas de comunicação e linguagem, de capacidade cognitiva e de percepção sensorial e comportamento após estimulação anódica de tDCS, podendo estar relacionado ao desequilíbrio excitatório/inibitório cortical (Wang et al., 2013), apresentou redução no poder espectral para a onda alfa e theta no pósTDCS. Portanto, a o uso da tDCS pode ser promissora para tratamento clínico do TEA, sendo adjuvante ao tratamento comportamental.

CAPÍTULO V

CONCLUSÃO

A primeira pesquisa revelou que a NIBS pode promover modificações no comportamento e cognição em indivíduos com TEA, mas não se pode desconsiderar a escassez da literatura sobre o assunto, a qualidade dos estudos encontrados, a heterogeneidade das técnicas e a variabilidade nos protocolos de NIBS. Ademais, com a segunda pesquisa, supõe-se. A aplicabilidade da ETCC no córtex pré frontal dorso lateral têm efeito na melhora clínica e, conseqüentemente, na melhoria da qualidade de vida das pessoa com o transtorno do espectro autista. As características clínicas comportamentais e neurofisiológicas após o tratamento tiveram efeito relevante em nosso modelo de pesquisa, quando consideramos o potencial uso da ETCC para terapia adjuvante as terapias cognitivas comportamentais. Portanto, mesmo com as limitações, espera-se que esses achados sejam encorajadores para a continuidade das investigações com a inclusão de amostras maiores, uma boa qualidade de processos de randomização e cegamento, um grupo controle bem definido, subgrupos por gravidade, entre outros pontos importantes para o desenvolvimento de estudos mais robustos na área.

A ETCC é pode ser uma técnica acessível e disponível como parte de uma abordagem interdisciplinar. Esses achados incentivam o desenvolvimento de estudos envolvendo a técnica para examinar o potencial das estimulação cerebral como tratamento para TEA e ajudar a esclarecer os mecanismos desses tratamentos usando técnicas de neuroimagem. A partir dessas vantagens aliadas aos resultados obtidos das pesquisas realizadas, sugere-se que a tDCS pode ser utilizado como coadjuvante nas terapias comportamemtais, na prática clínica.

DECLARAÇÃO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público,

comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

- [1] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM Library n.d. <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596> (accessed April 17, 2022).
- [2] Dickinson A, Jones M, Milne E. Measuring neural excitation and inhibition in autism: Different approaches, different findings and different interpretations. *Brain Res* 2016;1648:277–89. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.07.011>.
- [3] Kang J, Cai E, Han J, Tong Z, Li X, Sokhadze EM, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Can Modulate EEG Complexity of Children With Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci* 2018;12:201. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00201>.
- [4] Oberman L, Eldaief M, Fecteau S, Ifert-Miller F, Tormos JM, Pascual-Leone A. Abnormal modulation of corticospinal excitability in adults with Asperger's syndrome. *Eur J Neurosci* 2012;36:2782–8. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08172.x>.
- [5] Cardinale RC, Shih P, Fishman I, Ford LM, Müller R-A. Pervasive rightward asymmetry shifts of functional networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 2013;70:975–82. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.382>.
- [6] Amatachaya A, Jensen MP, Patjanasontorn N, Auvichayapat N, Suphakunpinyo C, Janjarasjitt S, et al. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behav Neurol* 2015;2015:928631. <https://doi.org/10.1155/2015/928631>.
- [7] Floris DL, Wolfers T, Zabihi M, Holz NE, Zwiers MP, Charman T, et al. Atypical Brain Asymmetry in Autism-A Candidate for Clinically Meaningful Stratification. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2021;6:802–12. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.08.008>.
- [8] Lindell AK, Hudry K. Atypicalities in cortical structure, handedness, and functional lateralization for language in autism spectrum disorders. *Neuropsychol Rev* 2013;23:257–70. <https://doi.org/10.1007/s11065-013-9234-5>.
- [9] Amatachaya A, Auvichayapat N, Patjanasontorn N, Suphakunpinyo C, Ngernyam N, Aree-Uea B, et al. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behav Neurol* 2014;2014:173073. <https://doi.org/10.1155/2014/173073>.
- [10] Finch KH, Seery AM, Talbott MR, Nelson CA, Tager-Flusberg H. Lateralization of ERPs to speech and handedness in the early development of Autism Spectrum Disorder. *J Neurodev Disord* 2017;9:4. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9185-x>.
- [11] Rubenstein JLR. Three hypotheses for developmental defects that may underlie some forms of autism spectrum disorder. *Curr Opin Neurol* 2010;23:118–23. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328336eb13>.
- [12] Kang E, Keifer CM, Levy EJ, Foss-Feig JH, McPartland JC, Lerner MD. Atypicality of the N170 Event-Related Potential in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:657–66. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.11.003>.

- [13] Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology* 2013;64:566–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.020>.
- [14] Hadoush H, Nazzal M, Almasri NA, Khalil H, Alafeef M. Therapeutic Effects of Bilateral Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Prefrontal and Motor Cortical Areas in Children with Autism Spectrum Disorders: A Pilot Study. *Autism Res* 2020;13:828–36. <https://doi.org/10.1002/aur.2290>.
- [15] Hameed MQ, Dhamne SC, Gersner R, Kaye HL, Oberman LM, Pascual-Leone A, et al. Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation in Children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:11. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0719-0>.
- [16] Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017;128:56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>.
- [17] Rivera-Urbina GN, Nitsche MA, Vicario CM, Molero-Chamizo A. Applications of transcranial direct current stimulation in children and pediatrics. *Rev Neurosci* 2017;28:173–84. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0045>.
- [18] Finisguerra A, Borgatti R, Urgesi C. Non-invasive Brain Stimulation for the Rehabilitation of Children and Adolescents With Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review. *Front Psychol* 2019;10:135. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00135>.
- [19] Zhou H, Xu X, Yan W, Zou X, Wu L, Luo X, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in China: A Nationwide Multi-center Population-based Study Among Children Aged 6 to 12 Years. *Neurosci Bull* 2020;36:961–71. <https://doi.org/10.1007/s12264-020-00530-6>.
- [20] Schneider HD, Hopp JP. The use of the Bilingual Aphasia Test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism. *Clin Linguist Phon* 2011;25:640–54. <https://doi.org/10.3109/02699206.2011.570852>.
- [21] Meinzer M, Lindenbergh R, Antonenko D, Flaisch T, Floel A. Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *J Neurosci* 2013;33:12478–12470.
- [22] Nozari N, Arnold JE, Thompson-Schill SL. The effects of anodal stimulation of the left prefrontal cortex on sentence production. *Brain Stimul* 2014;7:784–92. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.07.035>.
- [23] Kwon YH, Jang SH. Onsite-effects of dual-hemisphere versus conventional single-hemisphere transcranial direct current stimulation. *Neural Regen Res* 2012;7:1889–94. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2012.24.007>.
- [24] Nozari N, Woodard K, Thompson-Schill SL. Consequences of cathodal stimulation for behavior: when does it help and when does it hurt performance? *PLoS One* 2014;9:e84338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084338>.
- [25] Sundaram SK, Kumar A, Makki MI, Behen ME, Chugani HT, Chugani DC. Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. *Cereb Cortex* 2008;18:2659–65. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn031>.
- [26] Wass S. Distortions and disconnections: disrupted brain connectivity in autism. *Brain Cogn* 2011;75:18–28. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.10.005>.

- [27] Cantor DS, Thatcher RW, Hrybyk M, Kaye H. Computerized EEG analyses of autistic children. *J Autism Dev Disord* 1986;16:169–87. <https://doi.org/10.1007/BF01531728>.
- [28] Chan AS, Sze SL, Cheung M-C. Quantitative electroencephalographic profiles for children with autistic spectrum disorder. *Neuropsychology* 2007;21:74–81. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.1.74>.
- [29] Cornew L, Roberts TPL, Blaskey L, Edgar JC. Resting-state oscillatory activity in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2012;42:1884–94. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1431-6>.
- [30] Machado C, Estévez M, Leisman G, Melillo R, Rodríguez R, DeFina P, et al. QEEG spectral and coherence assessment of autistic children in three different experimental conditions. *J Autism Dev Disord* 2015;45:406–24. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1909-5>.
- [31] Mathewson KJ, Jetha MK, Drmic IE, Bryson SE, Goldberg JO, Schmidt LA. Regional EEG alpha power, coherence, and behavioral symptomatology in autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol* 2012;123:1798–809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.061>.
- [32] Pop-Jordanova N, Zorcec T, Demerdzieva A, Gucev Z. QEEG characteristics and spectrum weighted frequency for children diagnosed as autistic spectrum disorder. *Nonlinear Biomed Phys* 2010;4:4. <https://doi.org/10.1186/1753-4631-4-4>.
- [33] Murias M, Webb SJ, Greenson J, Dawson G. Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiatry* 2007;62:270–3. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.11.012>.
- [34] Wang J, Barstein J, Ethridge LE, Mosconi MW, Takarae Y, Sweeney JA. Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord* 2013;5:24. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-24>.
- [35] Lazarev VV, Pontes A, Mitrofanov AA, deAzevedo LC. Interhemispheric asymmetry in EEG photic driving coherence in childhood autism. *Clinical Neurophysiology* 2010;121:145–52. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.10.010>.
- [36] Yeung MK, Han YMY, Sze SL, Chan AS. Altered right frontal cortical connectivity during facial emotion recognition in children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2014;11:1567–77. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.08.013>.
- [37] Mehdizadefar V, Ghassemi F, Fallah A. Brain Connectivity Reflected in Electroencephalogram Coherence in Individuals With Autism: A Meta-Analysis. *Basic Clin Neurosci* 2019;10:409–17. <https://doi.org/10.32598/bcn.9.10.375>.
- [38] O'Reilly C, Lewis JD, Elsabbagh M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLoS One* 2017;12:e0175870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175870>.
- [39] Haartsen R, van der Velde B, Jones EJH, Johnson MH, Kemner C. Using multiple short epochs optimises the stability of infant EEG connectivity parameters. *Sci Rep* 2020;10:12703. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68981-5>.
- [40] Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L, et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *BMJ* 2016;355:i5239. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5239>.

- [41] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
- [42] Fertonani A, Ferrari C, Miniussi C. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clin Neurophysiol* 2015;126:2181–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.015>.
- [43] Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007;72:208–14. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>.
- [44] Gómez L, Vidal B, Maragoto C, Morales LM, Berrillo S, Vera Cuesta H, et al. Non-Invasive Brain Stimulation for Children with Autism Spectrum Disorders: A Short-Term Outcome Study. *Behav Sci (Basel)* 2017;7:E63. <https://doi.org/10.3390/bs7030063>.
- [45] Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003;553:293–301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>.
- [46] Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical neurophysiology* 2006;117:850–845.
- [47] Geier DA, Kern JK, Geier MR. A prospective Cross-sectional Cohort Assessment of Health, Physical, and Behavioral Problems in Autism Spectrum Disorders. *Maedica (Bucur)* 2012;7:193–200.
- [48] Auvichayapat N, Patjanasoontorn N, Phuttharak W, Suphakunpinyo C, Keeratitanont K, Tunkamnerdthai O, et al. Brain Metabolite Changes After Anodal Transcranial Direct Current Stimulation in Autism Spectrum Disorder. *Front Mol Neurosci* 2020;13:70. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00070>.
- [49] Mahapatra S, Khokhlovich E, Martinez S, Kannel B, Edelson SM, Vyshedskiy A. Longitudinal Epidemiological Study of Autism Subgroups Using Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) Score. *J Autism Dev Disord* 2020;50:1497–508. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3699-2>.
- [50] Rommel A-S, Kitsune GL, Michelini G, Hosang GM, Asherson P, McLoughlin G, et al. Commonalities in EEG Spectral Power Abnormalities Between Women With ADHD and Women With Bipolar Disorder During Rest and Cognitive Performance. *Brain Topogr* 2016;29:856–66. <https://doi.org/10.1007/s10548-016-0508-0>.
- [51] Dauwels J, Vialatte F, Musha T, Cichocki A. A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. *NeuroImage* 2010;49:693–668.
- [52] Vecchio F, Miraglia F, Piludu F, Granata G, Romanello R, Caulo M. Small World" architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer's disease: A study via graph theory from EEG data. *Brain Imaging and Behavior* 2017;11:473–85.
- [53] Marceglia S, Mrakic-Sposta S, Rosa M, Ferrucci R, Mameli F, Vergari M. Transcranial direct current stimulation modulates cortical neuronal activity in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience* 2016;10:134.
- [54] Principles of Frontal Lobe Function. Second Edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 2012.

- [55] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 2008;1:206–23. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>.
- [56] Mondino M, Jardri R, Suaud-Chagny M-F, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Effects of Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation on Auditory Verbal Hallucinations and Resting-State Functional Connectivity of the Left Temporo-Parietal Junction in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016;42:318–26. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv114>.
- [57] Sotnikova A, Soff C, Tagliazucchi E, Becker K, Siniatchkin M. Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Topogr* 2017;30:656–72. <https://doi.org/10.1007/s10548-017-0552-4>.
- [58] Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 2007;53:63–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003>.
- [59] Senju A, Hasegawa T, Tojo Y. Does perceived direct gaze boost detection in adults and children with and without autism? The stare-in-the-crowd effect revisited. *Visual Cognition* 2005;12:1474–96. <https://doi.org/10.1080/13506280444000797>.
- [60] Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SC, Van Amelsvoort T, Robertson DM, et al. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000;123 (Pt 11):2203–12. <https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2203>.
- [61] Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G, LaBar KS. Perception of dynamic changes in facial affect and identity in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2007;2:140–9. <https://doi.org/10.1093/scan/nsm010>.
- [62] Stroganova TA, Nygren G, Tsetlin MM, Posikera IN, Gillberg C, Elam M, et al. Abnormal EEG lateralization in boys with autism. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1842–54. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.005>.
- [63] Coben R, Clarke AR, Hudspeth W, Barry RJ. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1002–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.013>.
- [64] Amadi U, Ilie A, Johansen-Berg H, Stagg CJ. Polarity-specific effects of motor transcranial direct current stimulation on fMRI resting state networks. *Neuroimage* 2014;88:155–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.037>.
- [65] Chan MM, Han YM. The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in Changing Resting-State Functional Connectivity in Patients With Neurological Disorders: A Systematic Review. *J Cent Nerv Syst Dis* 2020;12:1179573520976832. <https://doi.org/10.1177/1179573520976832>.
- [66] Hughes JR. Autism: the first firm finding = underconnectivity? *Epilepsy Behav* 2007;11:20–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.03.010>.
- [67] Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain* 2004;127:1811–21. <https://doi.org/10.1093/brain/awh199>.
- [68] Kana RK, Uddin LQ, Kenet T, Chugani D, Müller R-A. Brain connectivity in autism. *Frontiers in Human Neuroscience* 2014;8.

- [69] Müller R-A, Shih P, Keehn B, Deyoe JR, Leyden KM, Shukla DK. Underconnected, but how? A survey of functional connectivity MRI studies in autism spectrum disorders. *Cereb Cortex* 2011;21:2233–43. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq296>.
- [70] Redcay E, Moran JM, Mavros PL, Tager-Flusberg H, Gabrieli JDE, Whitfield-Gabrieli S. Intrinsic functional network organization in high-functioning adolescents with autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci* 2013;7:573. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00573>.
- [71] Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002;58:428–32. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.3.428>.
- [72] Levitt P. Disruption of Interneuron Development. *Epilepsia* 2005;46:22–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00305.x>.
- [73] Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-scale network dysfunction in Major Depressive Disorder: Meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry* 2015;72:603–11. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>.