

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPIRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

LUZIENE DALMASCHIO BIASUTTI DE OLIVEIRA

Padrão de Ativação Cerebral em Crianças com Transtorno do Espectro Autista de Alto e
Baixo Desempenho Cognitivo durante o Processamento de Imagens

Vitória

Dezembro de 2015

LUZIENE DALMASCHIO BIASUTTI DE OLIVEIRA

Padrão de Ativação Cerebral em Crianças com Transtorno do Espectro Autista de Alto e Baixo Desempenho Cognitivo durante o Processamento de Imagens

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ester Miyuki Nakamura Palacios

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutora em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ester Miyuki Nakamura Palacios.

Vitória

Dezembro de 2015

Padrão de Ativação Cerebral em Crianças com Transtorno do Espectro Autista de Alto e Baixo Desempenho Cognitivo durante o Processamento de Imagens

LUZIENE DALMASCHIO BIASUTTI DE OLIVEIRA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutora em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em: 07 / 12 / 2015 por:

Prof. Dr. Sidarta Ribeiro / UFRN – Titular externo

Prof. Dr. Henrique De Azevedo Futuro Neto / MULTIVIX – Titular externo

Prof. Dr. Anselmo Frizeira Neto / UFES – Titular externo

Prof. Dr. Leonardo dos Santos / UFES – Titular interno

Prof^a. Dr^a. Ester Miyuki Nakamura Palacios / UFES – Orientadora

Prof.^a. Dr^a. Alessandra Simão Padilha

Coordenadora do PPGCF – UFES

Dezembro de 2015

Agradecimentos:

A Deus pela minha saúde e a da minha família, pela minha mente e pelo meu espírito. E principalmente por sempre me permitir a sensação de ser uma filha querida, a quem Ele tudo provém.

A meu marido querido, minha eterna inspiração, meu orgulho e minha fortaleza. A meus filhos minhas riquezas, que tanto cederam de seu tempo comigo para o desenvolvimento deste projeto.

Aos meus pais pelo princípio de tudo que eu sou. Pela força e dedicação.

As minhas irmãs queridas Luana e Letícia por sempre me apoiarem, amo vocês.

A insuperável professora Ester, que mais uma vez me guiou com paciência, sabedoria e perseverança pela maravilhosa, mas árdua tarefa da descoberta científica.

A Marília Pessali, Paula, Henrique Mineiro do N. Cavalcante, Luana Gaburro, Bruna Ferraço Marianelli, Bruna de Jesus Lima, Michelle Brandão, Nathália Rúbia Braz Ribeiro, Leonardo Augusto Guerra d'Almeida e Virgínia Effgem, acadêmicos de medicina e de psicologia que me ajudaram na coleta de dados.

A Mônica Cola Carriello Brotas Corrêa que dividiu comigo as angústias e me ajudou com a realização do WISC essencial para a divisão dos grupos deste trabalho.

Aos colegas do Departamento de Pediatria pelo apoio incontestável, em especial Ingrid, Ana Daniela, Eneida, Rosana, Filomena, Zaganelli e Josiane.

Lista de abreviaturas

AD: Alto Desempenho

BD: BaixoDesempenho

CARS: Childhood Autism Rating Scale

CCP: Córtex Cingulado Posterior

CCPd: Córtex Cingulado Posterior direito

CCPe: Córtex Cingulado Posterior esquerdo

COF: Córtex Orbitofrontal

COFd: Córtex Orbitofrontal direito

COFe: Córtex Orbitofrontal esquerdo

CSD: Sigla em inglês para densidade de corrente da fonte

CPF: Córtex Pré-frontal

CPFdm: Córtex Pré-frontal Dorsomedial

CPFdmd: Córtex Pré-frontal Dorsomedial direito

CPFdme: Córtex Pré-frontal Dorsomedial esquerdo

CPFvm: Córtex Pré-frontal Ventromedial

CPFvmd: Córtex Pré-frontal Ventromedial direito

CPFvme: Córtex Pré-frontal Ventromedial esquerdo

DP: Desvio-padrão

DSM-IV: Sigla em inglês para Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª Edição

GF: Giro Fusiforme

GFd: Giro Fusiforme direito

GFe: Giro Fusiforme esquerdo

LORETA: Sigla em inglês para Tomografia Eletromagnética de Baixa Resolução

PREs: Potenciais Relacionados a Eventos

QIT: Quociente de Inteligência Total

QIV: Quociente de Inteligência Verbal

QIE: Quociente de Inteligência Executiva

ROIs: sigla em inglês para Regiões de Interesse

TDAH: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TEA: Transtorno do Espectro Autista

WISC-III: Sigla em inglês para escala de inteligência Weschler para Crianças – Terceira edição

RESUMO

Introdução: Geralmente, os estudos avaliando a função cerebral no Transtorno do Espectro Autista (TEA) são realizados em sujeitos com alto desempenho (AD) cognitivo e interação social prejudicada. Muito poucos avaliaram a função cerebral em indivíduos com baixo desempenho (BD) cognitivo e baixa interação social. Este estudo examinou as diferenças na ativação cerebral em sujeitos com diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista com alto e baixo desempenho cognitivo durante o processamento visual de faces e objetos, usando análise de LORETA de dados de ERP.

Resultados: Nós examinamos as diferenças na ativação cerebral de sujeitos de 7 a 14 anos de idade com diagnóstico de TEA durante o processamento de estímulos visuais. Crianças com TEA sob um procedimento de ERP durante a visualização de imagens de faces e objetos familiares e não-familiares em uma tela de computador durante uma tarefa de reatividade a pistas visuais. As densidades de corrente do Giro Fusiforme (FG), Córtex Cingulado Posterior (CCP), Córtex Orbito Frontal (COF), Córtex Pré-Frontal dorsomedial (CPFdm) e Córtex Pré-Frontal ventromedial (CPFvm) foram medidas após a exposição ao estímulo. Dezoito crianças com TEA (idade média de 10,1 anos \pm 2,2 DP, 16 meninos) apresentando uma média de QIT (WISC-III) de 87,2 (\pm 24,6 DP), variando de 46 a 137. A média do score da *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) foi de 34,7 (\pm 2,2 DP). A face familiar desencadeou a maior atividade cerebral, notavelmente no CPFdm e CPFvm, mas também no COF, CCP e GF bilateralmente em crianças com TEA com baixo desempenho intelectual. Uma análise de regressão linear evidenciou diminuição significativa nas densidades de corrente da fonte (DCFs) medidas no CCP direito e bilateralmente nos COF, CPFvm e CPFdm relacionada aos scores de QIT quando faces familiares eram visualizadas. Em contraste, quando faces não-familiares eram visualizadas o CPFvm e o CPFdm foram as áreas cerebrais menos ativadas, enquanto grande ativação foi observada no CCP e no GF, independente do QIT. Não foi encontrada relação significativa entre DCFs

e escores de QIT quando as crianças com TEA visualizavam objetos, familiares ou não-familiares.

Conclusão: Diferenças na ativação regional cerebral medidas por análise de LORETA de dados de PRE, especialmente em resposta a face familiar, podem indicar um potencial marcador com valor diagnóstico, e podem, inclusive, auxiliar no desenvolvimento de planos terapêuticos mais específicos para o tratamento das diferentes manifestações do TEA.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, Potenciais Relacionados a Eventos, reatividade a pista visual, LORETA.

ABSTRACT

Background: Previous studies of brain function in autism spectrum disorder (ASD) have involved subjects with high cognitive performance. Here, we aimed to investigate the potential differences in brain function in ASD subjects across the range of intellectual performance using a LORETA analysis of event-related potential (ERP) data.

Results: We examined the differences in brain activation in subjects aged 7 to 14 years with an ASD diagnosis when processing visual stimuli. ASD children underwent an ERP procedure while viewing images of familiar or unfamiliar faces or objects on a computer screen during a visual cued reactivity task. Current densities of the fusiform gyrus (FG), posterior cingulate cortex (PCC), orbitofrontal cortex (OFC), dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC) and ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) were measured after stimuli exposure. Eighteen ASD children (mean age of 10.1 years \pm 2.2 SD, 16 males) presented a mean FIQ (WISC-III) of 87.2 (\pm 24.6 SD), ranging from 46 to 137. The mean Childhood Autism Rating Scale (CARS) score was 34.7 (\pm 2.2 SD). The familiar face stimuli triggered the greatest brain activity by far, notably in the dmPFC and vmPFC, but also in the OFC, PCC and FG bilaterally. Linear regression analysis showed significant decreases in the current source densities (CSDs) measured in the right PCC and bilaterally in the OFC, vmPFC and dmPFC related to FIQ scores when familiar faces were viewed. In contrast, when unfamiliar faces were viewed the vmPFC and dmPFC were the least activated brain areas, whereas higher activation was observed in the PCC and FG. No significant relation between CSDs and FIQs were found when ASD children were viewing familiar and unfamiliar objects.

Conclusion: Differences in regional brain activation measured by LORETA analysis of ERP data, especially in response to familiar face stimuli, may indicate potential markers with diagnostic value, and they may help in the development of a more specific therapeutic plan for treating different manifestations of ASD.

Keywords: Autistim Spectrum Disorder, Event-Related Potentials, visual cued reactivity, LORETA.

Índice de Figuras

Figura 1	Diagrama de fluxo.	18
Figura 2	Ilustração do teste clássico de crença falsa de Sally e Ann.	19
Figura 3	Ilustração de uma variação do teste de crença falsa, o teste de Max e chocolate.	20
Figura 4	Potenciais Relacionados a Eventos (PREs).	22
Figura 5	Visão diagramática da face medial do hemisfério direito destacando as regiões de interesse.	25
Figura 6	DCFs ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) após apresentação de imagens de faces familiares nas ROIs (GF, CCP e COF).	33
Figura 7	DCFs ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) após apresentação de imagens de faces familiares nas ROIs (CPFdm e CPFvm).	34
Figura 8	DCFs ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) após apresentação de imagens de faces não-familiares nas ROIs (GF, CCP e COF).	35
Figura 9	DCFs ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) após apresentação de imagens de objetos familiares nas ROIs (GF, CCP e COF).	36
Figura 10	DCFs ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) após apresentação de imagens de objetos não-familiares nas ROIs (GF, CCP e COF).	37

Índice de Tabelas

Tabela 1	Características Socio-demográficas, CARS, QIT QIT, Comorbidades e Tarefa de Crença Falsa	28
Tabela 2	Características sócio-demográficas e comorbidades para a amostra após análise por LORETA (n = 18) de crianças (7 – 14 anos) com o diagnóstico de TEA.	30

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Transtorno do Espectro Autista	1
1.2	Potenciais Relacionados a Eventos	9
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo Geral	15
2.2	Objetivos Específicos	15
3	MATERIAIS E MÉTODOS	16
3.1	Participantes	16
3.2	Tarefa de Crença Falsa	18
3.3	Procedimentos	21
3.3.1	Registro Eletrofisiológico	21
3.3.2	Protocolo Experimental	21
3.3.2.1	Estímulos	21
3.3.2.1.1	Face	21
3.3.2.1.2	Objeto	22
3.3.3	Coleta dos dados	23
3.3.4	Processamento dos dados	24
3.3.5	Análise Estatística	26
4	RESULTADOS	27
4.1	Características Socio-demográficas e Tarefa de Crença Falsa	27

4.2. Análise de PREs	29
4.2.1. Faces	31
4.2.2. Objetos	36
5 DISCUSSÃO	38
6 CONCLUSÕES	51
7 REFERÊNCIAS	52
8 ANEXOS	63

1. INTRODUÇÃO

1.1. Transtorno do Espectro Autista (TEA):

O Autismo é uma desordem neurobiológica do desenvolvimento que se manifesta por prejuízos qualitativos significativos, mas de graus variáveis, na interação social e na comunicação, além da presença de comportamentos e interesses restritos ou repetitivos (estereotipados) surgindo antes dos três anos de idade (APA, 2000). O prognóstico é sabidamente pobre (Howlin *et al.*, 2000).

Apesar da imensa controvérsia que envolve a história deste transtorno, parece que este termo foi originalmente cunhado em 1911 por Eugen Bleuler, um psiquiatra suíço, permanecendo algo esquecido até que em 1943, Leo Kanner o aplicou a uma população pediátrica (Shorter e Wachtel, 2013). Em 1944, Hans Asperger, em Viena, aparentemente desconhecendo o trabalho de Kanner, descreveu outro grupo da mesma população de pacientes denominando-os "Psicopatas Autísticos da Infância", porém com inteligência normal (Gadia *et al.*, 2004). Mas o termo ganhou expressividade de fato em círculos pediátricos na década de 1920. Antes disso, em 1886, o alemão Heinrich Schüle, já havia descrito em um livro de Pediatria um quadro de "crianças com um apego à solidão e sem amor para com os entes queridos, e que simultaneamente eram afetadas por doenças psicóticas", denominando o de "insanidade hereditária". Em 1887, J. Langdon Down, o conhecido descritor da Síndrome de Down, também já mencionava a "idiotice de desenvolvimento", referindo-se a um prejuízo importante de linguagem e a uma "tendência a permanecer em um mundo próprio" (Shorter e Wachtel, 2013).

Com a quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5) oficializou-se o conceito de Transtornos do Espectro Autístico (TEA) o que representa uma nova forma, mais acurada, útil tanto no campo médico quanto científico,

para diagnosticar indivíduos com distúrbios relacionados ao autismo. Com os critérios anteriores, os pacientes podiam ser diagnosticados em quatro transtornos distintos: Transtorno Autista, Transtorno de Asperger, Transtorno Desintegrativo da Infância ou Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação (incluindo Autismo Atípico). Porém, estes critérios não eram consistentemente aplicados pelos diferentes centros de tratamento ou clínicas. Os novos critérios possivelmente irão melhorar o diagnóstico de TEA sem limitar a sensibilidade dos critérios, o que modifica substancialmente o número de crianças sendo diagnosticadas (APA, 2013).

Na atualidade os TEA caracterizam um problema de saúde pública, cuja prevalência vem aumentando significativamente nas últimas décadas, o que pode ser apenas parcialmente explicado pela melhoria dos métodos de detecção precoce (Dawson, 2010). Muitas crianças que foram diagnosticadas nas décadas de 80 e 90 como portadoras de distúrbios severos de linguagem, na verdade apresentavam déficits de comunicação associados a um espectro de comportamentos que atualmente seriam considerados como merecedores de um diagnóstico de TEA (Bishop *et al.*, 2008).

A frequência mundialmente relatada chega a 1% da população, acometendo tanto crianças quanto adultos. Além disso, vale ressaltar que o TEA é tido como o mais hereditário dos transtornos do neurodesenvolvimento, sendo moderadamente herdado (Hallmayer *et al.*, 2011), com uma recorrência familiar em amostras populacionais de cerca de 10,9 % (Constantino *et al.*, 2010). Até o momento não se sabe se o aumento da frequência se deve a expansão dos critérios diagnósticos, a diferenças metodológicas dos estudos, maior conscientização ou a um aumento real (APA, 2014).

Apesar de múltiplos fatores serem sugeridos como provável etiologia, não há um fator ambiental ou genético que possa ser atribuível a uma percentagem importante dos casos. Somente a exposição precoce na gestação à rubéola, à talidomida ou ao ácido valpróico são fatores ambientais que tiveram provas conclusivas quanto a sua influência na

manifestação do transtorno, mas isso responde por raros casos (Esposito e Pasca, 2013). Há também uma alta taxa de comorbidade, inclusive com epilepsia, condição em que há um desequilíbrio entre a atividade neuronal excitatória e a inibitória (Rubenstein, 2010). A comorbidade com outros transtornos mentais é bastante comum, dentre eles o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), sendo que aproximadamente 70% dos indivíduos com TEA apresentam um transtorno mental comórbido e, cerca de 40% podem ter dois ou mais transtornos mentais (APA, 2014). É importante salientar que a presença de retardo mental, crises epilépticas ou de síndromes genéticas associados são sinais de mal prognóstico (Helt *et al.*, 2008). Existem, ainda, outras diversas condições médicas coexistentes como transtornos gastrointestinais, distúrbios do sono e até cegueira congênita (Kim, 2015).

Helt *et al.*(2008) encontraram evidências de remissão do TEA em cerca de 3% a 25% das crianças com retorno a faixa da normalidade no que se refere às habilidades cognitivas, adaptativas e sociais. Porém entre os fatores preditivos de recuperação está o alto desempenho cognitivo, mas não a severidade global dos sintomas.

Muitos tratamentos já foram propostos e estudados para o TEA, incluindo terapia comportamental, estratégias educacionais e tratamentos médicos, porém ainda não há nenhum consenso global sobre que estratégia de intervenção é mais eficaz (Mcpheeters *et al.*, 2011). Parece que a tentativa de normalizar a percepção do ambiente através do reforço da atenção para o meio externo ou do enriquecimento do meio ambiente; a promoção do reforço do valor de estímulos sociais; a prevenção de comportamentos de interferência; a prática massiva das habilidades deficitárias; a redução do estresse bem como a estabilização da excitação possam ser possíveis mecanismos de recuperação (Helt *et al.*, 2008).

Além disso, os medicamentos são dirigidos primariamente aos sintomas das comorbidades (Mcpheeters *et al.*, 2011). No entanto, apesar de não existirem

medicamentos que atuem diretamente nas alterações cognitivas, parece que o controle desses sintomas pode potencializar o efeito das terapias educacionais e comportamentais (Kim, 2015). Assim, o tratamento deve ser individualizado e objetivar melhorar a qualidade de vida do paciente e sua família, bem como favorecer a integração social e o desenvolvimento de habilidades úteis, além de prevenir a deterioração cognitiva (Artigas-Pallarés, 2011).

Em uma revisão sistemática recente, Bradshaw *et al.*(2015) encontraram evidências de que a intervenção precoce em crianças com risco de desenvolver o TEA é factível e pode ser benéfica tanto para as crianças quanto para seus pais. Portanto é de suma importância que o diagnóstico seja feito precocemente e que o tratamento seja iniciado nos estágios iniciais do transtorno (Kim, 2015) já que esses são fatores preditivos de bom desfecho (Helt *et al.*, 2008).

Apesar de nos últimos 20 anos ter se aceitado que o TEA tem bases biológicas ao invés do determinismo psicodinâmico aceito no passado, o progresso quanto ao detalhamento dessas bases biológicas continua lento (Williams *et al.*, 2015).

A comunidade científica mundial ainda procura biomarcadores válidos para o TEA, havendo um interesse crescente entre neuromarcadores, que são biomarcadores com base em medidas de substâncias químicas no fluido cerebrospinal, avaliação de estruturas cerebrais através de ressonância magnética, e ou avaliação da função cerebral (Walsh *et al.*, 2011). Os biomarcadores poderiam ser considerados como fatores de risco que indicariam um aumento da susceptibilidade de um indivíduo, para o transtorno, e como tal poderiam ser utilizados para identificar indivíduos que estão em alto risco para o mesmo. Eles também poderiam ser detectados antes da ocorrência dos primeiros sintomas do TEA melhorando a detecção precoce. Poderiam, ainda, ser utilizados para melhorar o diagnóstico, atualmente baseado apenas em avaliações comportamentais. Finalmente, os biomarcadores do TEA poderiam ser utilizados para tratamentos individualizados, além do acompanhamento e análise dos resultados do tratamento (Walsh *et al.*, 2011).

Apesar de diferenças anatômicas grosseiras terem sido bem estabelecidas no TEA como, por exemplo, um crescimento cerebral aumentado na infância precoce, especialmente dos lobos frontais (Rubenstein, 2010), que pode ser observado em cerca de 20% dos casos entre 2 a 3 anos de idade, estudos recentes investigando diferenças funcionais e estruturais de regiões cerebrais produziram resultados divergentes e, até mesmo, contraditórios (Salmond *et al.*, 2007), com redução do Córtex Órbita Frontal e da substância cinzenta. De que maneira essas anormalidades regionais podem estar relacionadas ao fenótipo do TEA também permanece incerto. Uma possível explicação seria correlacionada aos diferentes níveis de inteligência que podem ser observados também nesta população. Crianças com baixo desempenho intelectual, ou seja, com média de inteligência abaixo do normal, podem apresentar anormalidades neuronais diferentes ou adicionais (Salmond *et al.*, 2007). Parece, também, que o crescimento craniano não é um fator preditivo do prognóstico (Helt *et al.*, 2008).

As manifestações do TEA são possivelmente decorrentes de mudanças estruturais e / ou funcionais em vários sistemas neurais envolvidos na linguagem, socialização, controle da atenção e outras funções cognitivas (Rubenstein, 2010). Parecem envolver déficits fundamentais na coerência central, função executiva, teoria da mente e empatia, havendo diversas teorias descritas para o transtorno.

Indivíduos com TEA, ao analisar uma imagem, tende a preferir os inúmeros detalhes disponíveis na cena, prejudicando, conseqüentemente, a análise global da imagem, o que resulta em comprometimento da análise cognitiva do contexto. Isso caracteriza uma dificuldade no processamento global de informações, que é explicado pela teoria de déficits na coerência central que explicaria os sintomas não-sociais do TEA (Whyatt e Craig, 2013). Esta teoria se refere, portanto à capacidade de integrar as partes da informação resultando em uma compreensão coerente e global (Artigas-Pallarés, 2011).

A função executiva envolve habilidades como inibição, aprendizado de regras, flexibilidade mental e memória de trabalho, estando provavelmente relacionada ao lobo frontal. Déficits em seu funcionamento já foram relatados no TEA, mas ainda não se sabe se são específicos a alguns tipos ou se são aplicáveis a todos os indivíduos com o transtorno (Jones *et al.*, 2014). Neste contexto também são evidentes prejuízos no autocontrole e na monitorização da ação, além de alteração da capacidade de planejamento (Artigas-Pallarés, 2011).

Já a teoria da mente descreve a capacidade do indivíduo em prever as emoções e as intenções de outras pessoas (Whyatt e Craig, 2013), além das crenças e desejos, fornecendo, portanto, a base cognitiva para a empatia (Artigas-Pallarés, 2011), o que está alterado no TEA, caracterizando os sintomas sociais clássicos do transtorno (Whyatt e Craig, 2013), como, por exemplo, os problemas na interação com pares. Para que a relação com crianças da mesma idade ocorra adequadamente, são necessárias habilidades de negociação e competitividade, além de análise de truques, piadas e segundas intenções, o que está claramente comprometido nesses indivíduos (Artigas-Pallarés, 2011).

A teoria da alta sistematização e baixa empatia, defendida por Baron-Cohen, explicaria as dificuldades de comunicação e socialização, referindo-se aos atrasos e déficits na empatia, mas com habilidade intacta ou até mesmo superior na sistematização. Defende, portanto, que dois fatores são necessários para explicar as características sociais e não sociais do TEA. Esta teoria estaria relacionada com outras teorias cognitivas, tais como a teoria da fraca coerência central, da disfunção executiva, além da teoria de um cérebro extremamente masculino (Baron-Cohen, 2009).

Vale ressaltar que essas teorias além de não serem excludentes são, na verdade, complementares, podendo ser uma explicativa da outra (Artigas-Pallarés, 2011).

Os indivíduos com TEA apresentam, ainda, alterações na linguagem heterogêneas e complexas, que englobam tanto a linguagem expressiva quanto a receptiva, que não chegam a ser específicas do transtorno, porém a mais característica é a alteração semântica (Valdizán *et al.*, 2003).

Alguns indivíduos com TEA chegam a permanecer não verbais e outros apresentam função de linguagem na média ou acima da média. O TEA pode coexistir com todos os níveis de inteligência, mas pode haver um pico na faixa de déficit intelectual (Bolte *et al.*, 2009). É possível, ainda, classificar os indivíduos com TEA em dois subgrupos: os de alto funcionamento intelectual e os de baixo (Kercood, 2014). A capacidade cognitiva global contribui para a heterogeneidade no TEA e constitui um parâmetro preditivo moderado da habilidade final para linguagem (Kuhl *et al.*, 2013). Assim, uma estimativa do Quociente Total de Inteligência (QIT) pode prever o prognóstico e guiar a seleção do tipo mais apropriado de intervenção para cada caso. Além disso, a avaliação objetiva da inteligência pode evitar a subestimação da mesma, o que levaria ao aumento da estigmatização, podendo afetar as oportunidades de vida diária de indivíduos com TEA (Bolte *et al.*, 2009).

Os déficits de comunicação vão desde a ausência de resposta apropriada em conversações e interpretação equivocada das interações não verbais até apresentar dificuldade em estabelecer relações de amizade apropriadas para a idade. Além disso, pessoas com TEA podem ser muito dependentes de rotinas, extremamente sensíveis a mudanças no ambiente ou excessivamente focadas em itens não apropriados. O que novamente caracteriza um contínuo, sendo que alguns indivíduos apresentam sintomas discretos enquanto outros se apresentam severamente acometidos. O conceito do espectro permite aos clínicos considerarem as variações de sintomas e comportamentos de pessoa a pessoa (APA, 2013).

Uma percepção atípica parece desempenhar um papel fundamental no comportamento e no fenótipo cognitivo de indivíduos com TEA (Caron *et al.*, 2006). O que inclui o sistema visual, podendo ocorrer uma provável tentativa de evitar estímulos visuais (por exemplo,

cobrindo os olhos quanto expostos a luzes brilhantes) ou de buscar estímulos visuais adicionais (torcendo os dedos na frente dos olhos). Também parece haver uma maior percepção de detalhes, especialmente para estímulos simples, comprometendo a execução de tarefas mais complexas (Marco *et al.*, 2011).

Déficit de memória, além de dificuldades seletivas no reconhecimento e discriminação de faces, vem sendo descritos neste transtorno (Kleinhans *et al.*, 2008; Mcpartland *et al.*, 2011; Weng *et al.*, 2011; Nickl-Jockschat *et al.*, 2015). Essas alterações no processamento de imagens de face parecem estar associadas à falta de interesse pelas mesmas, caracterizando uma perda da habilidade em lidar com as faces, habilidade esta que é espontaneamente observada em indivíduos com desenvolvimento típico, caracterizando um componente da disfunção social, que é considerada uma das mais importantes características do TEA. Esta evidência sustenta a mais recente teoria proposta: “teoria da motivação social” (Chevallier *et al.*, 2012), na qual os déficits de motivação social desempenhariam um papel central no TEA, em oposição às teorias clássicas centradas em deficiências cognitivas baseadas em déficits na “teoria da mente” ou em disfunções executivas (Bakhshipour *et al.*, 2012).

Outra característica definidora, tida como um dos sinais mais precoces do TEA é a pouca reciprocidade, que pode ser entendida como uma condição de interação em que dois indivíduos respondem mutuamente ao outro enquanto realizam atividades em conjunto. Uma hipótese largamente compartilhada é de que anormalidades no processamento e na resposta ao estímulo social já presentes nos primeiros estágios da vida, podem gerar efeito cascata nas trocas mútuas em interações entre duas pessoas (Chevallier *et al.*, 2012).

A preferência para objetos inanimados e o desinteresse por faces humanas já é evidente nos primeiros anos de vida desses indivíduos (Idiazabal-Aletxa e Boque-Hermida, 2007). Na verdade, o reconhecimento desta peculiaridade tem motivado o estabelecimento

de técnicas, tais como potenciais relacionados a eventos, no intuito de obter uma melhor compreensão desta condição.

1.2. Potenciais Relacionados a Eventos (PREs):

Estudos de PREs já vêm de longa data, logo após Hans Berger começar a divulgar seus resultados de captação de atividade elétrica cerebral em 1929. Sendo os primeiros registros de PREs realizados em humanos em vigília atribuídos a Pauline e Hallowell Davis em 1935 e 1936. Entretanto, a era moderna de pesquisas começou em 1964 com o grupo de Grey Walter (Luck, 2005).

Sabe-se que podem ser efetivamente úteis no estudo tanto de aspectos gerais quanto específicos das respostas do organismo desencadeadas seja por demandas internas ou estímulos ambientais. Também podem ser utilizados para estudar a percepção do indivíduo bem como as decisões tomadas durante tarefas ou após uma situação de aprendizagem (Molfese *et al.*, 2001). Assim, os PREs podem ter papel importante no estudo de processos cognitivos especialmente em crianças (Krumholz, 1999).

A despeito de os estudos de Ressonância Magnética Funcional terem uma melhor resolução de imagem, eles são mais lentos (as aquisições são realizadas em média a cada 2 a 3 segundos) comprometendo a resolução temporal dos sinais, então os estudos com PREs possibilitam uma informação da atividade elétrica cerebral com um maior respeito ao tempo real já que são mais rápidos, pois as aquisições são feitas em milissegundos, conferindo maior resolução temporal (Carver *et al.*, 2006). Sem contar que sua relação custo/benefício é baixa permitindo a análise de amostras relativamente grandes (Henderson *et al.*, 2006). Vale, ainda, ressaltar que ambas as técnicas são altamente

correlacionadas para medida da atividade cerebral relacionada a seletividade de faces (Sadeh *et al.*, 2010).

Método único para a caracterização da magnitude e da evolução temporal da atividade cerebral associada à percepção visual, o PRE com estímulos visuais é o método ideal para testar hipóteses sobre a função cerebral em jovens, tanto em lactentes com desenvolvimento normal quanto em crianças com TEA (Dawson *et al.*, 2002). Além de ser inteiramente não invasivo é fácil de ser aplicado. Nele são analisadas ondas eletroencefalográficas obtidas após estímulo visual. Podemos avaliar ondas precoces de curta latência, consideradas exógenas, refletindo processamento precoce do estímulo e modalidade específicos; ou ainda ondas tardias como o *P400* ou o *PSW* que são de longa latência, endógenas e relacionadas ao processamento associativo polimodal tardio (Dawson *et al.*, 2002).

Vários estudos têm relatado que algumas anomalias estão presentes nos PREs de indivíduos com TEA, especialmente durante o processamento de face (Dekowska *et al.*, 2008). Estudos com PREs elucidaram as relações entre as alterações de estruturas anatômicas e déficits executivos como: atenção seletiva, mudança de foco de atenção, exploração visuo-espacial e orientação da atenção (Belmonte *et al.*, 2004).

Esta técnica tem evidenciado diferenças nas amplitudes e latências dos potenciais corticais em indivíduos com TEA quando comparados a controles pareados. Essas diferenças são evidentes no processamento periférico (Jeste e Nelson, 2009) (como P1) , que vem sendo relacionadas a severidade dos comportamentos estereotipados e aos interesses restritos (Frey *et al.*, 2013), e ao processamento mais central do estímulo (Jeste e Nelson, 2009) (como o P3), relacionado a rede de atenção espacial e a prejuízos na função executiva destes indivíduos (Townsend *et al.*, 2001; Jeste e Nelson, 2009).

Interessantemente, usando um paradigma auditivo *oddball* clássico, Salmond *et al.* (2007) avaliaram crianças com TEA e inteligência na faixa normal (QI verbal maior que 85,

grupo TEA de alto desempenho) e outras com TEA e inteligência abaixo da média (QI verbal menor que 85, grupo TEA de baixo desempenho). Os PREs do grupo TEA de alto desempenho não diferiram significativamente dos de crianças do grupo controle, porém os do grupo TEA de baixo desempenho evidenciaram atraso do componente P3a em resposta a estímulos novos, além de redução da amplitude de P3b ao estímulo alvo. Ademais, usando Ressonância Magnética Estrutural, os pesquisadores encontraram que os indivíduos de ambos os grupos de TEA apresentavam anormalidades bilaterais no Giro Fusiforme (GF), córtex frontal e cerebelo quando comparados aos indivíduos do grupo controle. Além disso, diferenciaram-se entre si, em termos de densidade de substância cinzenta no cerebelo e de anormalidades no giro pós-central, e de regiões do córtex pré-frontal dorsolateral e de lobos temporais mediais, bilateralmente (Salmond *et al.*, 2007).

Em geral, a preferência visual para faces já pode ser detectada ao nascimento e a capacidade de reconhecimento facial está presente durante os primeiros seis meses de vida. Aos quatro meses, os bebês reconhecem melhor as faces verticais do que as faces de cabeça para baixo. Enquanto aos seis meses, as crianças mostram PREs para faces familiares distintas das obtidas para faces desconhecidas (Dawson *et al.*, 2002).

No que se refere ao processamento de faces, uma negatividade precoce (N170) que parece ser, em grande parte, gerada no lobo temporal inferior, mais especificamente no Giro Fusiforme (FG), vem sendo associada a detecção de faces (Churches *et al.*, 2009).

Dawson *et al.* (2002) usaram PREs de alta densidade e encontraram que crianças com TEA de baixo desempenho não diferenciavam entre as faces de suas mães e as faces de estranhos, como previamente demonstrado (Jeste e Nelson, 2009); outrossim, elas também mostraram respostas diferenciadas em resposta a objetos familiares e não familiares. Ainda segundo Dawson *et al.* (2005), crianças com TEA também apresentam um padrão bilateral de distribuição de N170, não sendo lateralizado para a direita como é observado em controles sem o diagnóstico de TEA. Estudos com PRE sugerem que os sistemas neurais

que mediam o processamento de faces já são alterados aos 3 anos de idade em crianças com TEA, e esta alteração persiste até a vida adulta (Dawson *et al.*, 2005). A lentificação no processamento de faces estaria associado a prejuízos mais graves do comportamento social. Esses mesmos pesquisadores sugerem que um melhor entendimento do processamento de faces no TEA pode ter importantes implicações na melhoria das intervenções e, principalmente, pode também ampliar nosso conhecimento quanto à natureza das anormalidades neurais presentes no TEA (Dawson *et al.*, 2005).

Recentemente, um estudo realizado sobre o reconhecimento facial no TEA com o intuito de especificar se a natureza do déficit seria perceptiva, de memória específica ou social, (Weigelt *et al.*, 2013) encontrou 12 artigos em sua revisão da literatura nos quais foram observados déficits de domínio seletivo em que o reconhecimento facial foi mais prejudicado que o reconhecimento de outros padrões visuais como de carros, edifícios e objetos comuns. Porém com seus dados, Weigelt *et al.* (2013) concluíram que os déficits de reconhecimento facial no autismo são tanto domínio-específico quanto processo-específico. O domínio específico foi demonstrado por déficit na memória de faces, sem qualquer déficit paralelo da memória para objetos (carros) ou para cenas. Enquanto que tanto a percepção quanto a memória corporal foram prejudicadas, sugerindo que o domínio relevante pode se estender além das faces, incluindo outros estímulos sociais. O déficit de especificidade do processo foi demonstrado pelo fato de que os sujeitos com TEA não demonstraram déficit significativo na percepção de faces, mas, somente na memória de faces (Weigelt *et al.*, 2013).

Por outro lado, há evidências de que indivíduos com TEA reconhecem faces invertidas melhor do que o grupo controle, o que sugere que eles não usam a abordagem padrão para o processamento de faces na posição vertical utilizada por indivíduos com desenvolvimento típico (Dawson *et al.*, 2002).

Em estudo de processamento visual com PRE e paradigma *oddball* com três estímulos, enfocando atenção orientada (potenciais frontais) e atenção sustentada (potenciais centros-parietais), evidenciou-se que pacientes com TEA de alto desempenho apresentam tempos de reação mais lentos, mas sem diferença no nível de acertos das respostas. Nas regiões frontais, o grupo com TEA mostrou altas amplitudes e longas latências dos componentes precoces (P100, N100, por exemplo) em resposta a estímulos distratores novos em ambos os hemisférios cerebrais, além de latências prolongadas dos componentes tardios (P2a, N200 e P3a, por exemplo) para estímulos distratores novos em ambos os hemisférios. Nas regiões centros-parietais os pacientes com TEA exibiram N100 com latência prolongada e N2b com amplitude reduzida em resposta ao estímulo alvo. Além disso, observou-se latência prolongada de P3b a distratores novos. Vale ressaltar que em todos os casos as diferenças foram maiores no hemisfério direito. Esses achados sugerem que indivíduos com TEA processam exacerbadamente a informação necessária para diferenciação entre estímulos alvo e novo (Sokhadze *et al.*, 2009).

Os achados de PRE podem fornecer dados sugerindo que o comportamento idiossincrático pode alterar a função cerebral e, possivelmente, contribuir para os prejuízos relacionados com o TEA (Monk, 2013). De acordo com Jeste e Nelson (2009) esclarecimentos podem ser conseguidos através da aplicação de dados de PRE para a definição de endofenótipos, e assim, facilitar o diagnóstico precoce e melhorar as intervenções para crianças com TEA.

É importante salientar que quase todos os estudos que avaliaram a função cerebral no TEA foram realizados com indivíduos com alto desempenho cognitivo, mas com dificuldades em sua vida social. Apenas poucos estudos têm abordado a função cerebral no TEA com baixo desempenho cognitivo e social (Salmond *et al.*, 2007), deixando-nos sem saber se os pressupostos que temos até agora representam realmente todo o espectro. Além disso, estudos com PRE têm cuidadosamente explorado características dos

potenciais corticais no TEA, mas eles têm correlacionado as informações das fontes de ativação cerebral com a realização de métodos de imagem paralelos, como a ressonância magnética.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Investigar as possíveis diferenças entre o funcionamento cerebral de indivíduos com TEA de alto e baixo desempenho, especificamente quanto à percepção de faces e objetos, familiares e não-familiares.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a possibilidade do uso da análise por LORETA de PREs no diagnóstico do TEA (possível marcador biológico).
- Avaliar se o desempenho cognitivo pode influenciar na realização de Teoria da Mente.
- Avaliar se o grau de autismo classificado pela CARS (sigla em inglês para *Childhood Autism Rating Scale*) (Anexo B) se correlaciona com o desempenho cognitivo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Participantes

Entre os anos de 2010 e 2012, foram realizados 208 atendimentos neuropediátricos em crianças com diagnóstico de TEA com idades entre 7 e 15 anos, sendo que 137 eram elegíveis para o projeto. Dentre estes, apenas 20 indivíduos preencheram os critérios de inclusão, totalizando 14,5% dos atendimentos. A origem desses participantes foi: AMAES (Associação dos Amigos dos Autistas do Espírito Santo) (13 pacientes), APAEs (Associações de Pais e Amigos dos Excepcionais) de Aracruz e Domingos Martins (2 pacientes), Policlínica da UVV/SUS (1 paciente), consultório particular (3 pacientes) e clínica da Psicologia da UVV (1 paciente).

Cento e dezessete indivíduos foram excluídos por uma das seguintes causas: paciente com agitação extrema ou paciente não verbal (91 pacientes), déficit auditivo importante (11 pacientes), familiares que não aceitaram o diagnóstico ou a participação no estudo (6 pacientes), pacientes com déficit visual significativo (4 pacientes), pacientes com doença neurológica severa, como meningomielocelo, paralisia cerebral e epilepsia (4 casos) e um paciente que apresentava autismo secundário a Síndrome do X-frágil. Indivíduos com déficits em habilidades de percepção básicas não foram incluídos no estudo (Fig. 1).

Todos os indivíduos preencheram os critérios para TEA de acordo com o DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth edition*) (Anexo A) (Gadia *et al.*, 2004) e a CARS (Anexo B), que é uma escala comportamental aplicada por um examinador, sendo considerada uma ferramenta de rastreio de nível II usada em avaliações mais especializadas (Goldson, 2009). É usada por mais de 30 anos e já foi validada no Brasil (Pereira *et al.*, 2008; Rapin e Goldman, 2008).

Os 20 participantes foram classificados de acordo com o QIT (Quociente de Inteligência Total) pelo WISC-III (*Weschler Intelligence Scale for Children – Third edition*). As crianças foram consideradas como tendo alto desempenho cognitivo quando as suas pontuações de

QIT fossem iguais ou superiores a 80 e baixo desempenho cognitivo quando as suas pontuações de QIT fossem inferiores a 80 (Kohls *et al.*, 2011).

É importante, ainda, informar que três indivíduos tiveram de ser classificados por critérios clínicos, pois não conseguiram finalizar o WISC. Dois deles por agitação e consequente não cooperação, de baixo desempenho cognitivo, que não sabiam ler nem escrever e eram dependentes para as atividades da vida diária, e um indivíduo mudou-se para o norte do país, antes de completar o protocolo, mas era sabidamente de alto desempenho já que adquiriu habilidade para ler e escrever na idade habitual, sendo quase independente nas atividades da vida diária, além de conseguir seguir conteúdo programático adequado para sua faixa etária na escola.

Este trabalho foi submetido a avaliação do conselho de ética em pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (registro 228/10). O estudo foi realizado em estrita observância da Declaração de Helsinki e de acordo com os padrões éticos da Comissão dos Experimentação Humana da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil, onde este estudo foi realizado. Os participantes e seus responsáveis foram plenamente informados sobre o protocolo experimental e a assinatura voluntária de um termo de consentimento livre e esclarecido foi obtida de todos os responsáveis pelos participantes, antes do início do protocolo (Anexo C).

Vale ressaltar que o grupo inicial de 137 pacientes era composto por 106 indivíduos do sexo masculino (77,3 %) e 31 indivíduos do sexo feminino (22,7%). Esses dados são condizentes com os encontrados na literatura, onde há predomínio do sexo masculino na proporção de 2 meninos para cada menina no autismo clássico e de 4:1 na Síndrome de Asperger (Venkat *et al.*, 2012).

Diagrama de Fluxo

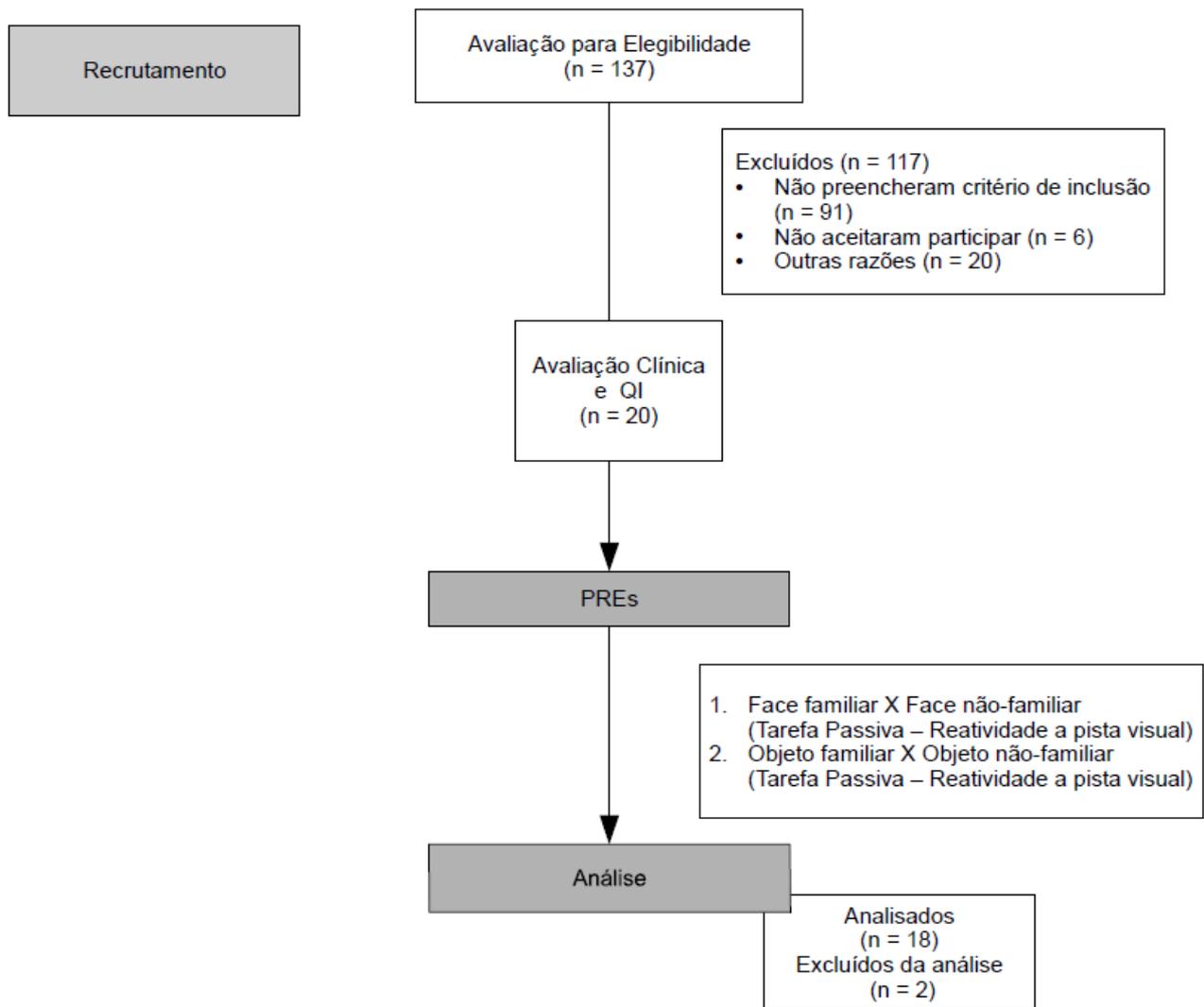


Figura 1 – Diagrama de fluxo.

3.2. Tarefa de Crença Falsa

Para avaliar a capacidade dos participantes em realizar a teoria da mente, todos os 20 indivíduos foram submetidos à tarefa de crença falsa na qual foram convidados a pensar sobre a representação mental de uma pessoa a respeito de uma determinada cena que se tornou falsa, ou desatualizada, porque esse cenário foi modificado em sua ausência (Sabbagh, 2004).

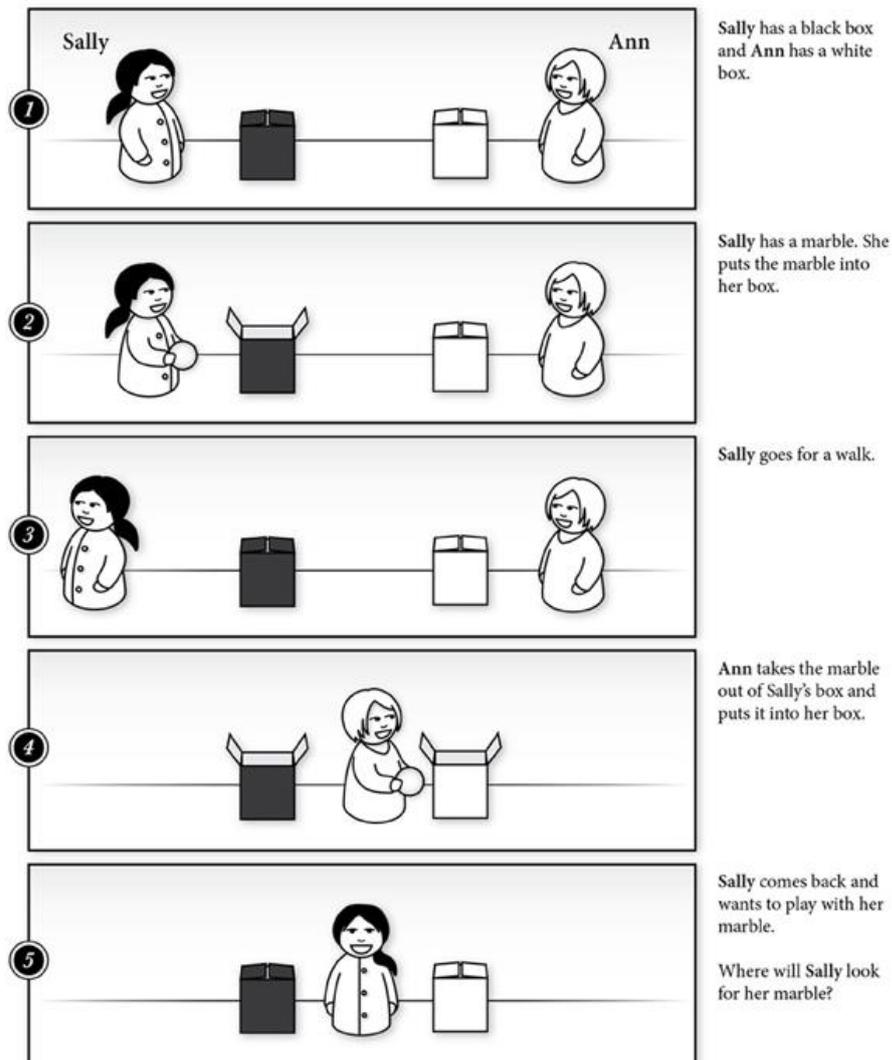


Figura 2 – Ilustração do teste clássico de crença falsa de Sally e Ann (Baron-Cohen, 2009; Krachun *et al.*, 2010). Na cena 1 a criança testada é apresentada aos personagens, Sally e Ann. Na cena 2 Sally coloca a sua bola em sua caixa preta, e deixa o recinto na cena 3. Na cena 4, Ann retira a bola da caixa preta e a coloca na caixa branca. Na cena 5, Sally retorna para brincar com a sua bola e é perguntado à criança em teste em qual caixa Sally irá procurar pela sua bola. A resposta esperada seria a de que Sally iria procurar a bola na caixa preta, onde ela a deixou, pois Sally não presenciou a mudança da bola para a caixa branca. O teste é falho quando a resposta dada é a de que Sally irá procurar a bola na caixa branca, pois é nela que agora a bola se encontra.

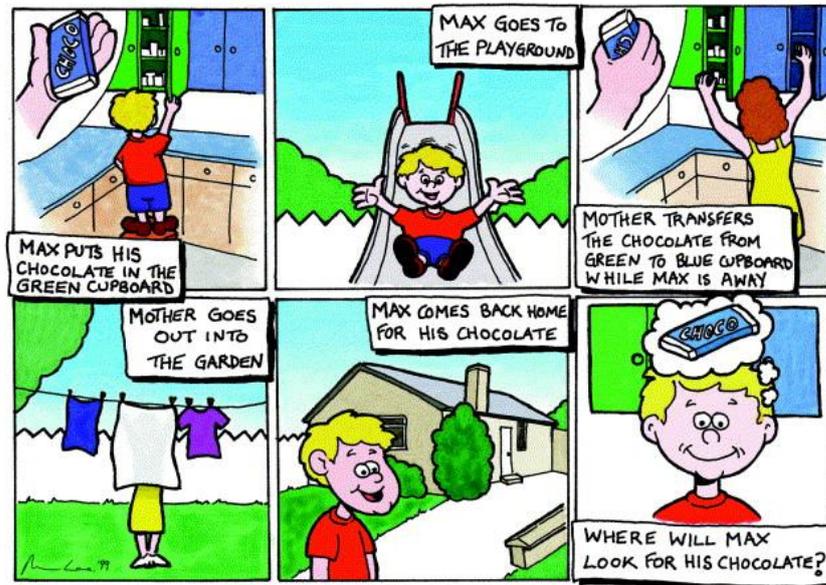


Figura 3 – Ilustração de uma variação do teste de crença falsa, o teste de Max e chocolate (Krachun *et al.*, 2010). Na primeira cena, a criança em teste é informada que Max, o personagem, guarda a sua barra de chocolate no armário verde e sai para brincar. Neste meio tempo, a mãe de Max transfere a barra de chocolate do armário verde para o azul e vai para o jardim. A seguir Max retorna para casa pensando em comer o chocolate, e então é perguntado à criança teste, onde ele irá procurar a sua barra de chocolate. A resposta esperada seria a de que Max iria procurar a barra de chocolate no armário verde, onde ele a deixou, pois ele não presenciou a mudança para o armário azul. O teste é falho quando a resposta dada é a de que Max irá procurar a barra de chocolate no armário azul, pois é nele que agora a barra de chocolate se encontra.

Para esta proposta foi utilizado o teste de Sally e Ann (Fig. 2) ou Max-chocolate (Fig. 3), em que os participantes são convidados a prever onde um personagem vai procurar um objeto que foi movido para um novo local durante um período de sua ausência. Neste teste espera-se que a criança que presencia o desenrolar da cena toda responda, ao ser questionada, que os personagens procurarão o objeto no seu local original, onde ainda acreditam permanecer, pois os mesmos não estariam cientes de que o objeto foi movido para outro local em sua ausência. Crianças com desenvolvimento típico conseguem desempenhar esses testes padrão de crença falsa a partir de cinco anos de idade (Krachun *et al.*, 2010), enquanto que as crianças com TEA geralmente não conseguem elaborar esta crença falsa, sugerindo apresentar déficits na teoria da mente (Belmonte *et al.*, 2004).

Neste estudo usamos uma caixa azul escura opaca na qual colocamos uma caneta na presença do participante e de uma testemunha, em seguida, solicitamos a testemunha para deixar a sala e trocamos a caneta da caixa por outro objeto. Então perguntamos ao participante o que ele pensa que a testemunha acredita estar contido na caixa quando retornasse à sala. A resposta correta seria a de que a testemunha deveria acreditar que a caneta ainda estaria na caixa, pois a mesma não presenciou a troca de objetos.

3.3. Procedimentos

3.3.1. Registro Eletrofisiológico

O registro foi obtido através de um sistema de 32 canais (QuickAmp40, *BrainProducts Ltd, Munich, Alemanha*) por meio de eletrodos ativos com um conversor de impedância integrado (Fig. 4). A colocação dos eletrodos seguiu o padrão internacional do sistema 10/20, com uso de touca adequada ao perímetro cefálico do indivíduo. Os dados foram registrados *off-line* a 1000 Hz, e analogicamente filtrados entre 0.016 e 1000 Hz com uma referência média comum.

3.3.2. Protocolo Experimental

3.3.2.1. Estímulos

3.3.2.1.1. Face: para constituir o estímulo-alvo visual, ou seja, a face familiar, a face da mãe de cada criança foi fotografada na posição vertical por uma câmera digital, sob as mesmas condições de iluminação, contra um fundo branco, sendo que todas as mães assumiram uma expressão facial neutra e uma pose frontal. Selecionamos, então, a face não familiar,

Potenciais Relacionados a Eventos (PREs)

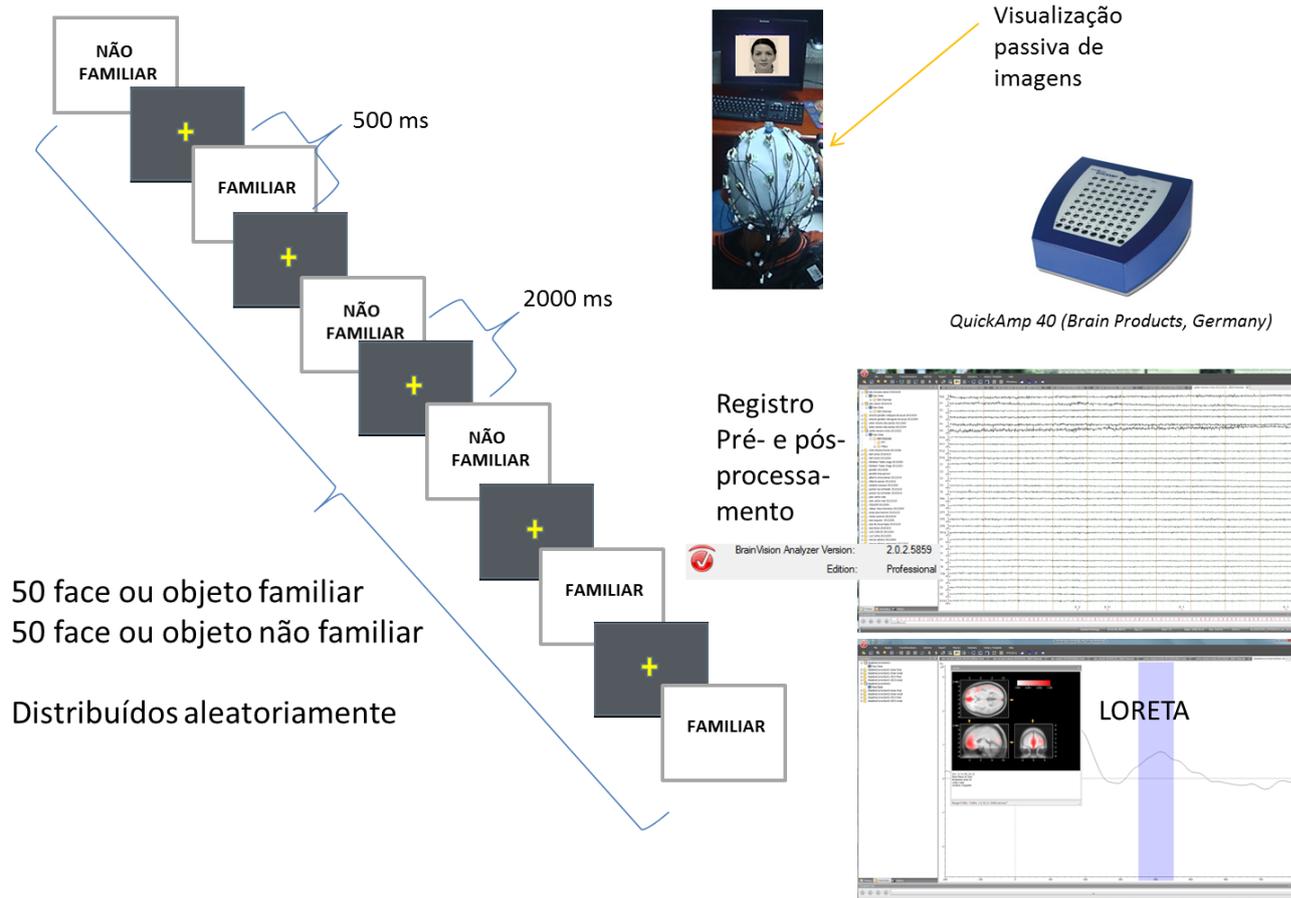


Figura 4 – Potenciais Relacionados a Eventos (PREs). A figura no topo à direita mostra um sujeito sob o registro de PRE com 32 eletrodos durante a visualização de imagens (face familiar ou não-familiar, ou, objeto familiar ou não-familiar) em um monitor de computador, que aparecem em ordem aleatória (imagem à esquerda). É solicitada à pessoa que observe as imagens atentamente. Abaixo é demonstrado exemplo de registro de PRE e o pós-processamento para análise de LORETA (tomografia cerebral eletromagnética de baixa resolução).

dentre as imagens das mães de outras crianças que participaram do estudo, para constituir o estímulo não-alvo visual. Sendo considerada a mesma etnia, cor e estilo de cabelo, formato do rosto, e demais características faciais.

3.3.2.1.2. Objeto: Os familiares de cada criança foram solicitados a trazer o brinquedo ou livro favorito da criança para a sessão, a fim de estabelecer o objeto familiar. Cada um foi fotografado digitalmente na posição vertical e frontal, nas mesmas condições de iluminação, contra um fundo branco, que foi descrito para face. Considerando que o tamanho dos

objetos foi variado, as suas imagens foram graficamente manipuladas de modo que os tamanhos de percepção dos estímulos sobre o monitor em que foram apresentados foram aproximadamente equivalentes. Cada objeto foi combinado com outra imagem digitalizada de um brinquedo ou livro, da mesma categoria, com forma e cor compatíveis, selecionados a partir de objetos trazidos por outros participantes ou através de imagens de fontes da internet, constituindo então o objeto não-familiar.

3.3.3. Coleta dos dados

O participante sentou-se em uma cadeira em frente a uma mesa a cerca de 75 cm de distância da tela do computador que mostrava o estímulo em uma sala de som atenuado (Fig. 4). Os estímulos foram exibidos, aproximadamente ao nível dos olhos, em monitor colorido de 27 polegadas. O tamanho da imagem do estímulo foi de 32 cm (520 pixels) de largura x 24 cm (420 pixels) de altura. Em todos os momentos, a tela padrão se consistiu de um fundo preto. Para cada indivíduo foram apresentados estímulos familiares e não familiares numa ordem aleatória. Todas as imagens foram apresentadas pelo programa *Presentation 10.0* (*Presentation, Neurobehavioral Systems, Inc, Albany, CA*) acoplado a um sistema de Eletroencefalografia/PREs. Os estudos de reconhecimento de face e objeto foram realizados consecutivamente.

Foi usado um paradigma comumente utilizado no estudo de correlatos neurais da detecção automática de mudança em que uma sequência de estímulos padrão (familiar) são imprevisivelmente interpostos com estímulos desviantes (não-familiar) (Clery *et al.*, 2013). Para conseguir realizar a tarefa passiva (reatividade à pista visual) as crianças foram orientadas a apenas observar os estímulos familiares e não familiares com muito cuidado (Webb *et al.*, 2011). Assim, cada ensaio consistiu de uma sequência aleatória de 100 apresentações visuais (50 apresentações de imagens familiares e 50 de figuras desconhecidas) (Fig. 4).

Um registro de linha de base de 200 ms foi realizado antes do início do estímulo, e cada estímulo apareceu na tela por 500 ms. Os PREs foram gravados por mais 800 ms após a apresentação do estímulo, sendo respeitado um intervalo de 2.000 ms entre as apresentações de estímulos. A obtenção dos PREs durou cerca de 4,17 minutos para cada categoria de tarefa (face ou objeto). Então a sessão para cada sujeito teve duração total de aproximadamente 9 minutos.

3.3.4. Processamento dos dados

Os registros eletroencefalográficos foram pré- e pós-processados usando o programa *BrainVisionAnalyzer 2.0 Professional* (*BrainProductsLtd*, Munich, Germany). Sendo os dados filtrados, após obtenção, para 1 Hz e 10 Hz. Primeiramente, foi realizada uma inspeção visual e, então, removidos os artefatos, depois disso, todos os períodos de dados foram segmentados em épocas de -200 a 800 ms em relação ao início e a média. A correção da linha de base foi aplicada usando o intervalo pré-estímulo (ou seja, -200 a 0 ms).

Nossa proposta inicial era realizar as análises tradicionalmente empregadas na literatura, mas os registros dos indivíduos de alto e baixo desempenho foram muito distintos, com grande desorganização do traçado entre os de baixo desempenho cognitivo, sendo impossível a definição dos componentes de ondas neste grupo.

Qualquer pesquisador que conduza estudos em crianças com TEA de alguma forma terá que tentar atingir um equilíbrio entre a normalização e a individualização, já que um alto grau de padronização dos protocolos pode ser irreal quando se está estudando esta população (Kylliäinen *et al.*, 2014). Neste contexto optamos por considerar a análise dos PREs por LORETA (de *Low Resolution Electromagnetic Tomography Analysis*), que vem sendo utilizada em alguns estudos, inclusive nesta população.

A LORETA foi empregada para estimar a distribuição tridimensional intracerebral da Densidade de Corrente da Fonte (DCF) (em inglês CSD para *current source density*) dada em $\mu\text{A}/\text{mm}^2$. Diversos estudos já validaram estas imagens funcionais da atividade elétrica neuronal associadas a alta resolução temporal dos PREs por comparação com achados de PET e Ressonância Magnética (Pascual-Marqui *et al.*, 2002). Além disso, enquanto as medidas de escalpe como os PREs refletem uma mistura de sinais originados em diferentes fontes de geração neuronais, técnicas de localização da fonte, como a LORETA podem ser úteis no estudo das ROIs (Santesso *et al.*, 2011).

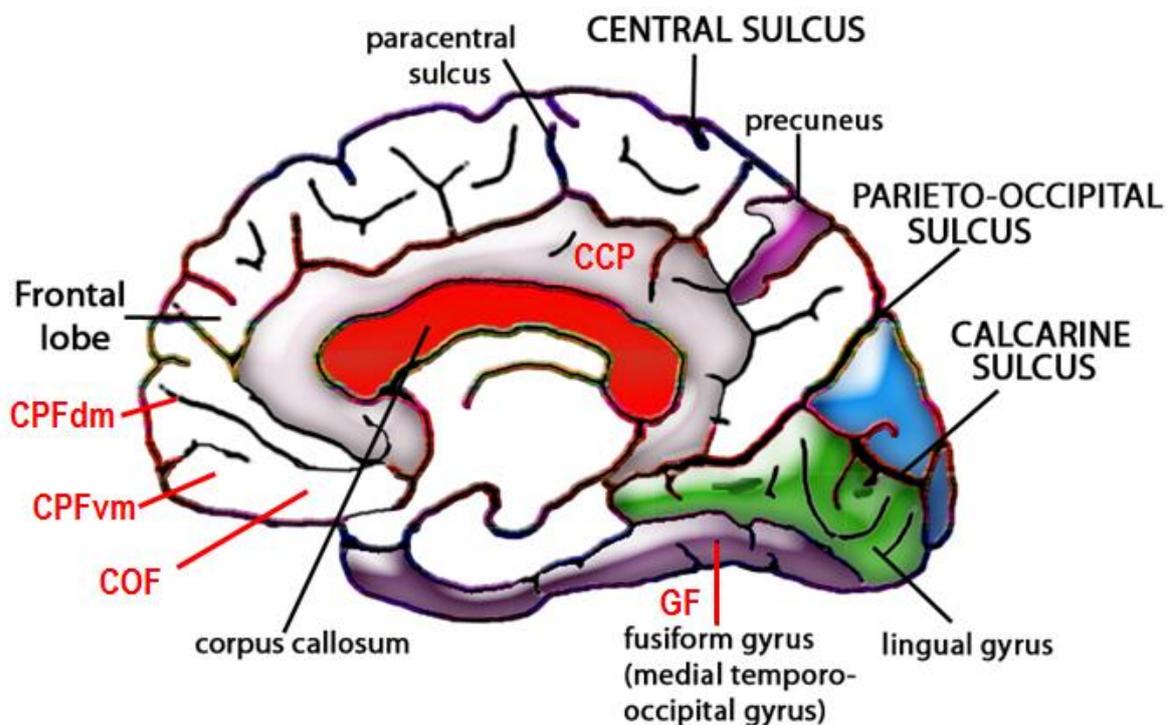


Figura 5 - Visão diagramática da face medial do hemisfério direito destacando as regiões de interesse: GF (Giro Fusiforme), CPP (Córtex Cingulado Posterior), COF (Córtex Orbito Frontal), CPFdm (Córtex Pré-Frontal dorsomedial), CPFvm (Córtex Pré-Frontal ventro medial).

Neste estudo nós estávamos mais interessados no total da DCF durante todo o período após a apresentação do estímulo (800 ms) nas estruturas anômicas envolvidas no processamento de faces e com a função social. Então nós centralizamos as análises em cinco principais regiões de interesse (ROIs de *Regions Of Interest*): GF (Giro Fusiforme),

correspondente às áreas de Brodmann 37 e 20; CCP (Córtex Cingulado Posterior), áreas 11 e 47; COF (Córtex Órbita Frontal), área 23, CPFdm (córtex pré-frontal dorsomedial), áreas 9 e 32; e CPFvm (córtex pré-frontal ventromedial), área 10 (Fig. 5).

3.3.5. Análise Estatística

Foi utilizado um Modelo Geral de Análise Linear Multivariada da DCF total (800 ms após a apresentação do estímulo visual), sendo cada lado (direito e esquerdo) das ROIs selecionadas (GFd, GFe, CCPd, CCPe, COFd, COFe, CPFdmd, CPFdme, CPFvmd e CPFdme) consideradas como variáveis dependentes e o QIT como o fator fixo. A análise de regressão linear também foi realizada para examinar a relação entre a DCF média de cada ROI acima como variáveis independentes e o QIT como uma variável dependente.

Para a adequada análise de comparação dos dados sócio-demográficos (idade, gênero, etnia e alfabetização), presença de comorbidades, QIT, valor total da CARS (Anexo B) e de tarefa de crença falsa entre os grupos foram utilizados os testes Qui quadrado ou de Fisher, ou ainda o teste *t* de Student para grupos independentes. Dois escores de QIT não coletados foram imputados por Regressão Linear.

Em todas as análises, um valor-p-bicaudal de 0,05 ou menos foi considerado estatisticamente significativo. SPSS Statistics Base 17.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA) e GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA) foram utilizados para as análises estatísticas e apresentações gráficas.

4. RESULTADOS

4.1. Características Sócio-demográficas e Tarefa de Crença Falsa

A idade dos participantes variou de 7 a 15 anos, com uma média de 10.05 anos (± 2.2 Desvios-padrão). Apenas dois dos 20 participantes foram do sexo feminino, caracterizando 10% da amostra. O grupo de alto desempenho (AD) foi composto de 10 meninos e 2 meninas (idade média de 9.3 ± 2.0 Desvios-padrão), enquanto o grupo de baixo desempenho (BD) foi composto de 8 meninos (idade média de 11.3 ± 2.2 Desvios-padrão). A média de idade e o gênero foram semelhantes entre os grupos (Tab. 1).

No que se refere à presença de comorbidades não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos (Tab. 1). Apenas 8 indivíduos não apresentavam outras condições neuropsiquiátricas, quatro deles em cada grupo. A comorbidade mais comum foi o TDAH, que estava presente em sete indivíduos do grupo AD e quatro do grupo BD afetando, então, 11 dos 20 participantes (55%), o que corresponde aos dados encontrados na literatura de cerca de 40% de diagnóstico de TDAH em indivíduos com TEA (You *et al.*, 2013). É importante relatar que todos eles foram classificados com base no DSM-IV (Anexo A) e em subtestes de atenção do WISC-III. Dois indivíduos apresentaram enurese noturna, um deles em cada grupo.

Quanto ao uso de medicação, no grupo AD, apenas dois indivíduos não estavam utilizando medicamentos de prescrição controlada, seis estavam utilizando três medicamentos, dois indivíduos estavam com duas e outros dois uma única medicação. No grupo BD todos os participantes estavam usando medicamentos de prescrição controlada, três usando um medicamento, três usando dois medicamentos, um usando três drogas e um usando quatro medicações prescritas. As medicações eram em sua maioria risperidona, metilfenidato, imipramina, fluoxetina, clonidina e valproato de sódio.

Tabela 1 – Características Socio-demográficas, CARS, QIT, Comorbidades e Tarefa de Crença Falsa para a amostra total de crianças (7 – 15 anos de idade) com o diagnóstico de TEA e subdivididas em AD com QIT maior ou igual a 80 (n = 12) e BD com QI menor que 80 (n = 8).

		TEA (n = 20)	AD (n = 12)	BD (n = 8)		Valor de p
Características Socio-demográficas						
Idade média (Desvio-padrão)		10.05 (2.2)	9.3 (2.0)	11.3 (2.2)	$t(18) = -1.89$	0.08
Gênero n(%)	Masculino	18 (90.0%)	10 (83.3%)	8 (100%)	Fisher	0.50
	Feminino	2 (10.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)		
Etnia n(%)	Branco	10 (50.0%)	7 (58.3%)	3 (37.5%)	$X_2 = 1.99$	0.37
	Negro		1 (8.3%)	0 (0.0%)		
	Pardo	1 (5.0%) 9 (45.0%)	4 (33.3%)	5 (62.5%)		
Alfabetização n (%)	Sim	13.0 (65.0%)	10 (83.3%)	3 (37.5%)	Fisher	0.06
	Não	7 (35.0%)	2 (16.7%)	5 (62.5%)		
CARS [média (Desvio-padrão)]			34.8 (2.3)	35.6 (2.6)	$t(18) = -0.72$	0.48
QIT [média (Desvio-padrão)]			100.2 (18.1)	63.7 (11.7)	$t(18) = 5.04$	< 0.0001
Mínimo - Máximo			80 - 137	46 - 75		
Comorbidades n (%)						
Nenhuma		8 (40.0%)	4 (33.3%)	4 (50.0%)	$X_2 = 1.06$	0.59
TDAH		11 (55.0%)	7 (58.3%)	4 (50.0%)		
Enurese		1 (5.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)		
Tarefa de Crença Falsa	Sim	11 (55%)	7 (58,3%)	6 (25%)	Fisher	0.3250
	Não	7 (45%)	5 (41,7%)	2 (75%)		

QIT não foi coletado em uma criança do grupo AD e outra do BD; seus valores foram imputados por Regressão Linear.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos quanto ao valor total médio da CARS (Anexo B), que foi de 34,8 ($\pm 2,3$ Desvios-padrão) no grupo AD e 35,6 ($\pm 2,6$ Desvios-padrão) no grupo BD (Tab. 1), assim não houve diferença quanto ao grau de autismo entre os dois grupos. Vale ressaltar que o valor mínimo para obter o diagnóstico de autismo pela escala CARS (Anexo B) é de 30.

O QIT médio foi significativamente menor ($p < 0.0001$) no grupo BD (63.7 ± 11.7 Desvios-padrão) quando comparado ao grupo AD (100.2 ± 18.1 Desvios-padrão), o que já era esperado uma vez que a distribuição das crianças entre os dois grupos foi baseada em seu desempenho no WISC-III, conforme já foi descrito na sessão de métodos (Tab. 1).

Também não ocorreram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos quanto ao desempenho na Tarefa de Crença Falsa (Tab. 1).

4.2. Análise de PREs

Dois dos 20 sujeitos elegíveis (Fig. 1) foram excluídos da análise final devido a inconsistências extremas em sua distribuição de DCFs após a análise por LORETA. Os 18 participantes restantes foram incluídos em todas as análises; esses participantes tinham de 7 a 14 anos de idade, com média de 10,1 ($\pm 2,2$ DP). Apenas dois participantes (11,1%) eram do sexo feminino (Tab. 2).

Dois participantes não usavam medicação, mas todos os outros 16 estavam usando pelo menos uma medicação (antipsicóticos ou antidepressivos) ou uma combinação de duas a seis medicações, incluindo antipsicóticos, antidepressivos, antiepilépticos, clonidina e metilfenidato.

Nesta amostra, as crianças com TEA apresentaram uma média de QIT de 87,2 ($\pm 24,6$ DP) pelo WISC-III, variando de 46 a 137. Sete das crianças tiveram valor menor que 80, e 11 tiveram QIT maior ou igual a 80. Com relação aos escores executivo (QIE) e verbal

(QIV), os participantes apresentaram uma média de 89.8 ($\pm 27,0$ DP) para o QIE, variando de 45 a 129, e uma média de 82,2 ($\pm 23,2$ DP) para o QIV, variando de 52 a 139.

Tabela 2 – Características sócio-demográficas e comorbidades para a amostra após análise por LORETA (n = 18) de crianças (7 – 14 anos) com o diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Características socio-demográficas		
Idade[média (Desvio-padrão)]		10,1 (2,2)
Gênero n (%)	<i>Masculino</i>	16 (88,9)
	<i>Feminino</i>	2 (11,1)
Etnia n (%)	<i>Branco</i>	8 (44,4)
	<i>Negro</i>	1 (5,6)
	<i>Outros</i>	9 (50,0)
Alfabetização n (%)	<i>Sim</i>	12 (66,7)
	<i>Não</i>	6 (33,3)
Comorbidades n (%)		
Nenhuma		7 (38,9)
TDAH		10 (55,6)
Enurese Noturna		1 (5,5)

TDAH = Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

Uma análise de regressão linear evidenciou que a média do QIT diminuiu significativamente com a idade [$Y = 145,4 - 5,76X$, $r = 0,51$; $F(1,16) = 5,56$, $p = 0,032$], o que nos levou a ajustar todas as análises incluindo o QIT como variável contínua pela idade dos sujeitos.

As faces familiares foram, de longe, o tipo de estímulo visual que mais desencadeou atividade cerebral (Fig. 6 e Fig. 7), principalmente em áreas do córtex pré-frontal (CPF). Sendo seguidas por faces não-familiares (Fig. 8) e, então, pelos objetos familiares (Fig. 9) e não familiares (Fig. 10) em igual medida.

Quando as crianças com TEA visualizavam as faces de suas próprias mães na tela do computador, a análise por LORETA mostrou que as DCFs eram imensamente observadas no CCP esquerdo, GF esquerdo, CCP direito e no GF direito, mas a maior ativação foi percebida em uma ordem crescente no CPFdm direito, COF direito e esquerdo, CPFdm esquerdo, CPFvm esquerdo e no CPFvm direito (Fig. 6 e Fig. 7).

Em contraste, quando as crianças visualizavam a face de outras mulheres (não-familiares), a ordem da ativação cerebral foi contrária: o CPFvm esquerdo, CPFvm direito, CPFdm esquerdo, CPFdm direito, COF esquerdo e COF direito foram as áreas menos ativadas, enquanto a maior ativação foi observada no CCP esquerdo, GF esquerdo, CCP direito e no GF direito (Fig. 8).

Um padrão similar de atividade cerebral crescente foi observado em resposta a objetos familiares (CPFvm esquerdo, CPFvm direito, CPFdm esquerdo, CPFdm direito, COF esquerdo, COF direito, CCP esquerdo, CCP direito, GF esquerdo e GF direito) (Fig. 9) e a objetos não-familiares (CPFvm esquerdo, CPFvm direito, CPFdm esquerdo, COF esquerdo, CPFdm direito, COF direito, CCP esquerdo, CCP direito, GF esquerdo e GF direito) (Fig. 10).

Apesar da DCF de muitas outras estruturas cerebrais, incluindo outras subáreas do córtex pré-frontal, como o córtex pré-frontal dorsolateral e cingulado anterior, terem sido pesquisadas no presente estudo, somente as três estruturas (GF, CCP e COF) mais expressivamente ativadas na maioria das condições (faces familiares e não-familiar, e objetos familiares e não-familiares), e as outras áreas pré-frontais, CPFdm e CPFvm, que foram as áreas mais ativadas durante a visualização de faces familiares, foram consideradas para análise e serão descritas a seguir.

4.2.1. Faces

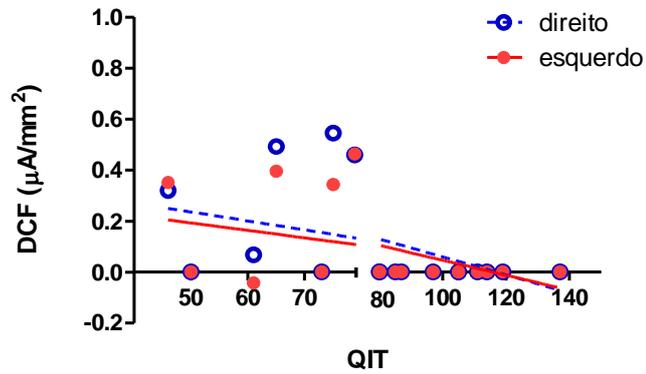
Considerando o QIT como uma variável contínua corrigido pela idade, a análise GLM multivariada evidenciou que as DCFs de ambos os lados cerebrais, esquerdo e direito, das ROIs selecionadas foram estatisticamente significantes ($p < 0,0001$) associadas com o QIT.

Uma análise de regressão linear adicional foi realizada em termos de QIT e evidenciou diminuição, estatisticamente significativa, das DCFs no CCP direito [$Y = 0,366 - 0,0032X$, $r = 0,50$; $F(1,16) = 5,29$, $p = 0,035$], COF direito [$Y = 0,639 - 0,0056X$, $r = 0,53$; $F(1,16) = 6,187$, $p = 0,024$], COF esquerdo [$Y = 0,671 - 0,0059X$, $r = 0,54$; $F(1,16) = 6,434$, $p = 0,022$], CPFvm direito [$Y = 0,712 - 0,0062$, $r = 0,54$; $F(1,16) = 6,611$, $p = 0,021$], CPFvm esquerdo [$Y = 0,702 - 0,0061$, $r = 0,53$; $F(1,16) = 6,327$, $p = 0,023$], CPFdm direito [$Y = 0,594 - 0,0051$, $r = 0,50$; $F(1,16) = 5,470$, $p = 0,033$], e CPFdm esquerdo [$Y = 0,689 - 0,0061$, $r = 0,54$; $F(1,16) = 6,58$, $p = 0,021$] quando as crianças visualizavam a face familiar (Fig. 6 e Fig. 7).

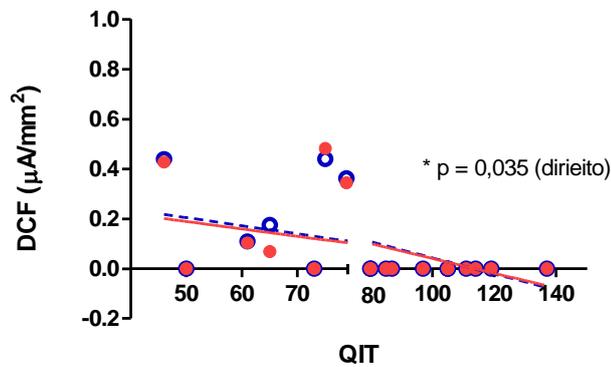
Quando as crianças visualizavam as faces de outras mulheres (faces não-familiares; Fig. 8), a análise GLM multivariada mostrou que as DCFs do GF direito [$F(15,1) = 70783,98$, $p = 0,003$] e do CCP esquerdo [$F(15,1) = 515,72$, $p = 0,035$] foram significativamente relacionadas ao QIT, mas não houve significância na análise por regressão linear. Nenhuma das outras ROIs esteve relacionada ao QIT nesta condição.

Face Familiar

Giro Fusiforme



Cortex Cingulado Posterior



Córtex Orbito Frontal

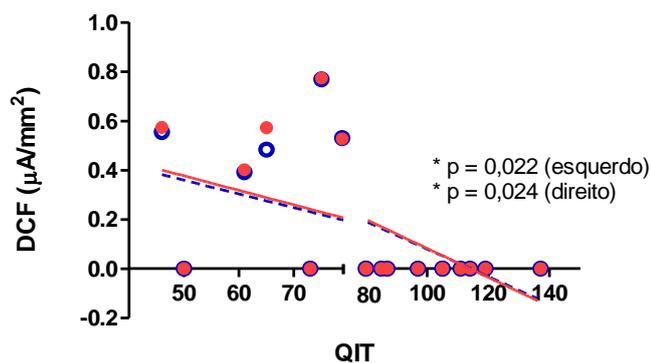


Figura 6 – DCFs ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) obtidas após a apresentação do estímulo visual sob o paradigma de PRE usando análise por LORETA durante o intervalo de 800 ms após apresentação de imagens de faces familiares nas ROIs (GF, CCP e COF) bilateralmente selecionadas em crianças com TEA agrupadas conforme o QIT e medidas durante a visualização de faces familiares. Os asteriscos representam as diferenças significativas na análise por regressão linear.

Face Familiar

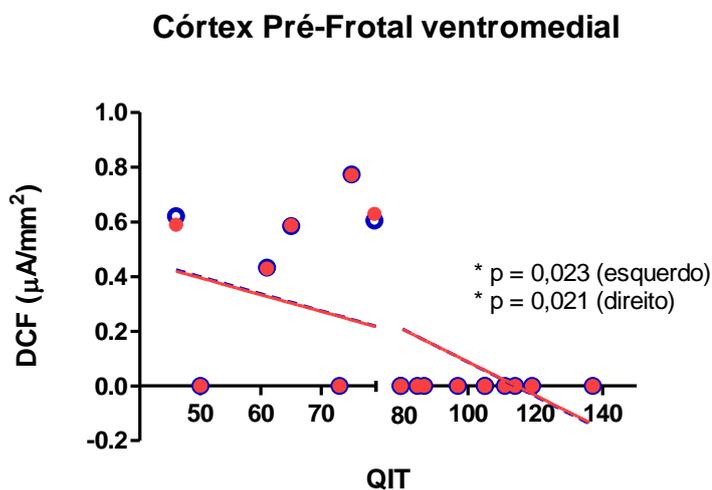
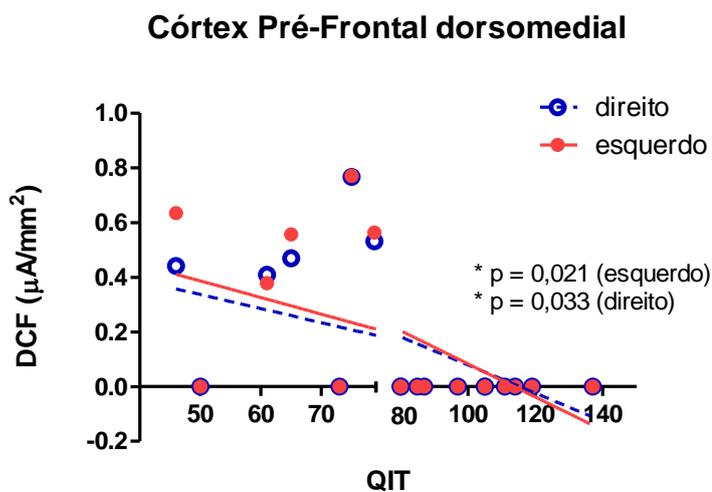
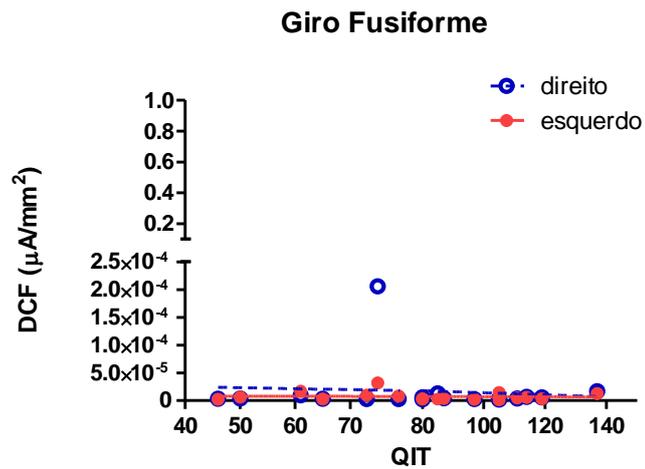
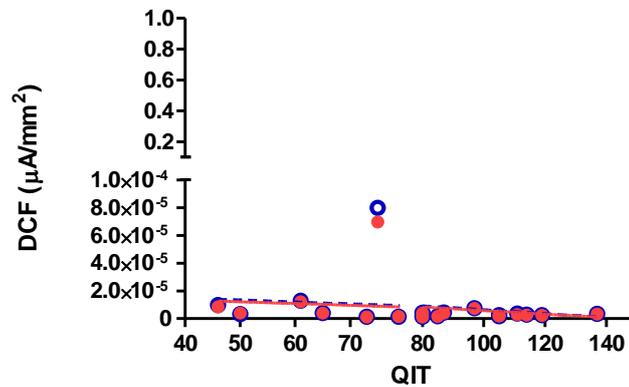


Figura 7 - DCFs ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) obtidas após a apresentação do estímulo visual sob o paradigma de PRE usando análise por LORETA durante o intervalo de 800 ms após apresentação de imagens de faces familiares nas ROIs (CPFdm e CPFvm) bilateralmente selecionadas em crianças com TEA agrupadas conforme o QIT e medidas durante a visualização de faces familiares. Os asteriscos representam as diferenças significativas na análise por regressão linear.

Face Não Familiar



Córtex Cingulado Posterior



Córtex Orbito Frontal

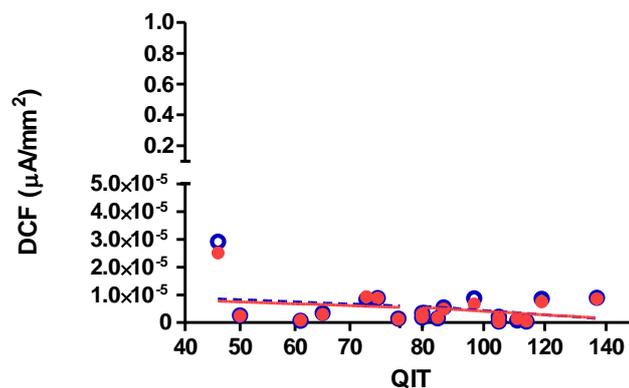


Figura 8 – DCFs ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) obtidas após a apresentação do estímulo visual sob o paradigma de PRE usando análise por LORETA durante o intervalo de 800 ms após apresentação de imagens de faces não familiares nas ROIs (GF, CCP e COF) bilateralmente selecionadas em crianças com TEA agrupadas conforme o QIT e medidas durante a visualização de faces não-familiares.

4.2.2. Objetos

A análise GLM multivariada não encontrou diferenças significativas na variação do QIT considerando as DCFs nas ROIs selecionadas quando as crianças visualizavam objetos, tanto familiares quanto não-familiares (Fig. 9 e Fig.10).

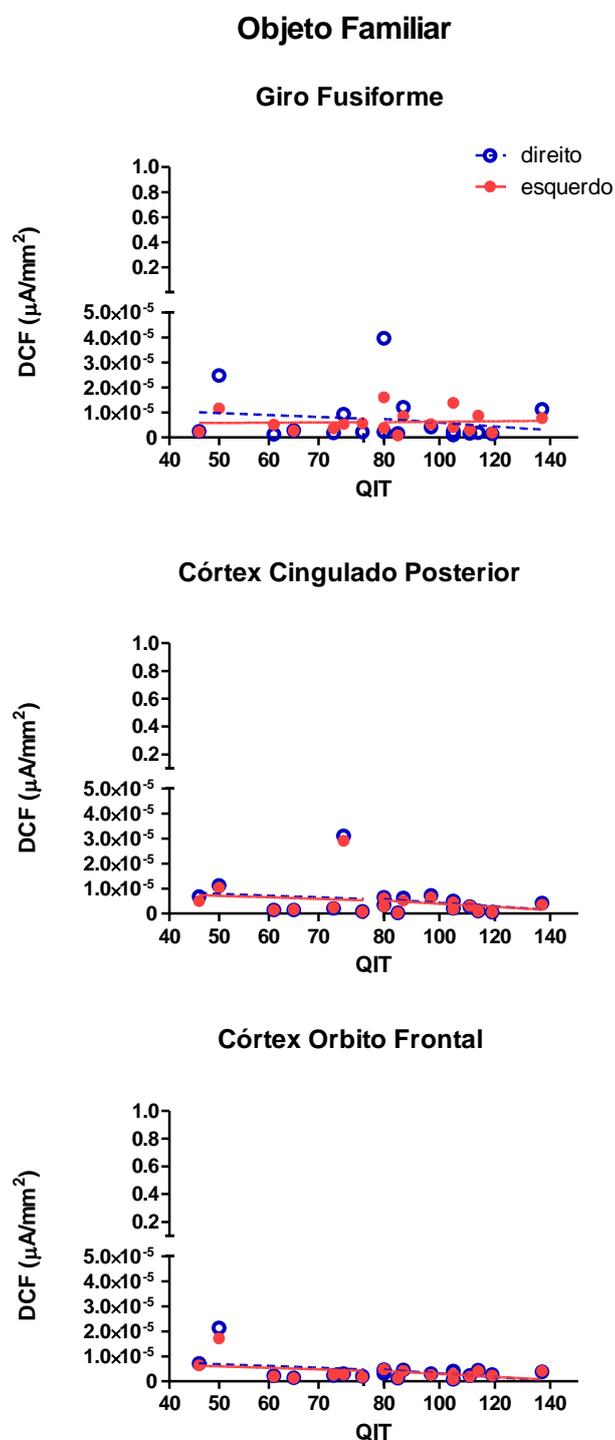


Figura 9 – DCFs ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) obtidas após a apresentação do estímulo visual sob o paradigma de PRE usando análise por LORETA durante o intervalo de 800 ms após apresentação de imagens de

objetos familiares nas ROIs (GF, CCP e COF) bilateralmente selecionadas em crianças com TEA agrupadas conforme o QIT e medidas durante a visualização de objetos familiares.

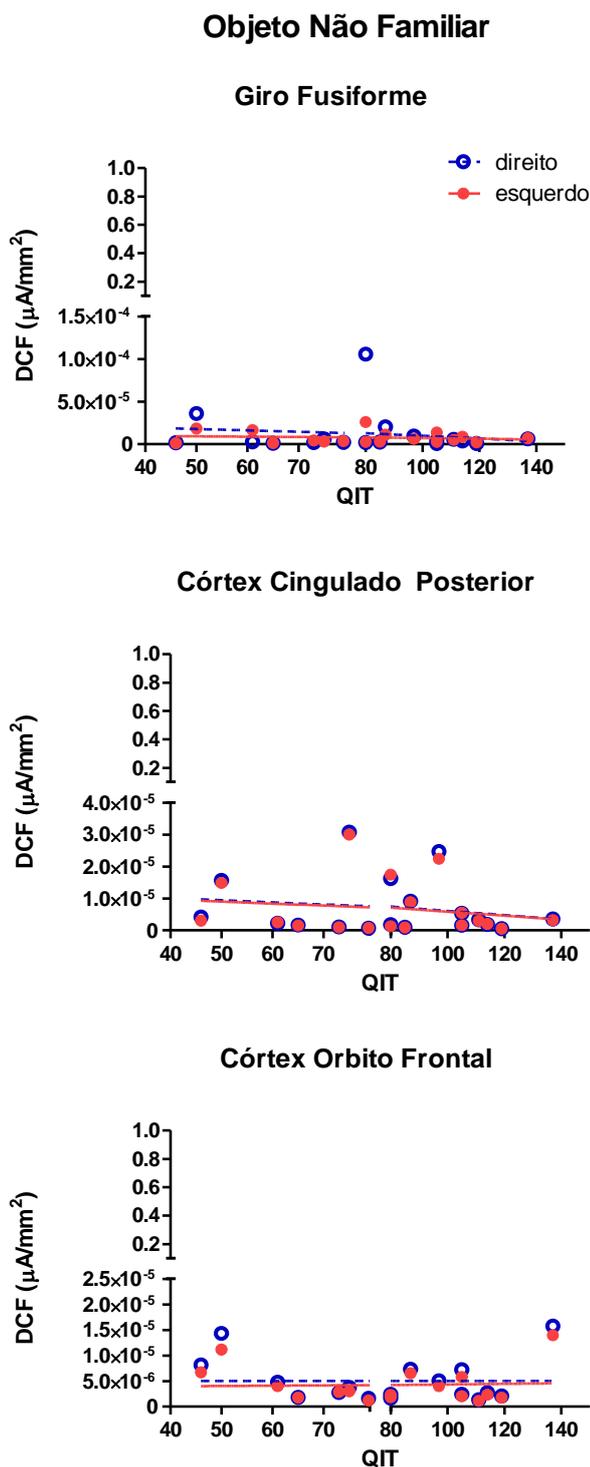


Figura 10 – DCFs ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) obtidas após a apresentação do estímulo visual sob o paradigma de PRE usando análise por LORETA durante o intervalo de 800 ms após apresentação de imagens de objetos não-familiares nas ROIs (GF, CCP e COF) bilateralmente selecionadas em crianças com TEA agrupadas conforme o QIT e medidas durante a visualização de objetos não-familiares.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, o mais importante achado foi que estruturas cerebrais específicas foram diferentemente ativadas em crianças com TEA de alto e baixo desempenho cognitivo durante a visualização de faces, em tarefa de reatividade visual. Essas diferenças foram especialmente evidentes quando as crianças visualizavam a face familiar (face materna); no entanto, não foram observadas diferenças substanciais durante a observação de face não-familiar ou de objetos familiares e não familiares. As crianças com TEA e baixos escores de QIT mostraram grande ativação de todas as estruturas cerebrais avaliadas neste estudo, incluindo as estruturas do córtex fronto-polar (i.e., o CPFdm e o CPFvm, áreas estas mais ativadas quando as crianças visualizavam as faces de suas próprias mães). Ao contrário, as crianças com TEA e altos escores de QIT evidenciaram menor ativação destas estruturas cerebrais durante a mesma condição.

Apesar do uso de tarefas ativas (que exigem uma resposta motora) durante a obtenção de PREs, especialmente em crianças pequenas, poderem aumentar a concentração e a motivação durante avaliações psicofisiológicas, parece que em crianças pequenas e de baixo desempenho cognitivo, a realização de tarefas passivas seriam uma estratégia melhor (Kylliäinen *et al.*, 2014).

A percepção de faces é uma função inata que amadurece muito precocemente na vida (Dekowska *et al.*, 2008) provavelmente como resultado da experiência (Cassia *et al.*, 2004; Turati, 2005). Esta função determina uma trajetória complexa de desenvolvimento com uma especialização progressiva, começando com esquemas faciais verticais para faces familiares (Turati, 2004). Esta habilidade é fundamental à percepção social, e conseqüentemente à compreensão do mundo social do homem (Little *et al.*, 2011). Existem fortes evidências de que faces humanas são percebidas mais rapidamente que objetos ou palavras (Dekowska *et al.*, 2008). No TEA, o reconhecimento de faces parece estar

prejudicado em cerca de 1/3 dos indivíduos (Minschew e Keller, 2010), independente da familiaridade (Dekowska *et al.*, 2008).

O prejuízo no reconhecimento facial pode estar relacionado ao baixo interesse nas relações sociais, manifestado pelos indivíduos com TEA. Eles parecem ter dificuldades em manter a atenção, e problemas em atribuir estados mentais a si mesmo e aos outros (teoria da mente). Nesses sujeitos os sistemas neurais que dão suporte ao processamento emocional e social parecem ser subdesenvolvidos (Zielinski *et al.*, 2012).

Tem se assumido que crianças com TEA não procuram ou apreciam o prazer associado a estímulos sociais, o que normalmente levam as crianças a prestarem atenção a estes estímulos. Esta pobre responsividade a incentivos sociais pode privar as crianças com TEA de estímulos sócio-emocionais cruciais, o que conseqüentemente pode perturbar ainda mais a aquisição de habilidades sociais e de comunicação posteriormente emergentes (Kohls *et al.*, 2011).

A maioria dos estudos de processamento de faces no TEA usou faces de estranhos, o que pode ser uma desvantagem já que o contato com estranhos frequentemente induz dor e reduz a interação social nesta população (Pierce e Redcay, 2008). Então, a inclusão de faces que podem armazenar um maior interesse como faces que são pessoalmente significativas, neste estudo a face materna, pode ter forte impacto na forma em que o cérebro desses indivíduos responde ao estímulo.

O GF, localizado nos sulcos temporais superiores de ambos os hemisférios, é reconhecido como a região cerebral face-específica (Dawson *et al.*, 2005). Uma aparente redução do número de neurônios nesta região já foi relatada em estudos *post-mortem* de indivíduos com TEA (Gauthier *et al.*, 2014). Adicionalmente, Anderson *et al.* (2011) encontraram que o GF é hipoativo em adultos com TEA e alta performance cognitiva. Interessantemente, neste estudo, baixas densidades de corrente foram observadas no GF de crianças com TEA e altos escores de QIT, no entanto, altas densidades de corrente

foram observadas nesta área em crianças com escores de QIT menores. Entretanto, de maneira similar ao observado em crianças com TEA e altos escores de QIT, as crianças com baixos escores de QIT exibiram baixa ativação desta área durante a visualização de faces não-familiares. Isto pode levantar a questão de que as crianças com TEA e escores de QIT mais baixos seriam, na verdade, capazes de diferenciar faces familiares de não-familiares. Porém, neste caso, a interação social adequada poderia ser impedida por suas limitações cognitivas, uma condição que pode ser completamente diferente das dificuldades de diferenciação de faces familiares e não-familiares já bem descritas anteriormente para crianças e adultos com TEA e alto funcionamento cognitivo (Schultz *et al.*, 2000; Pierce *et al.*, 2001; Pierce e Redcay, 2008).

Parece que a região cerebral mais envolvida na percepção de faces é a parte lateral do giro fusiforme, mais especificamente no hemisfério direito (Dekowska *et al.*, 2008), o que corrobora nosso achado de predominância de atividade à direita, principalmente durante a visualização de faces familiares.

Em nosso estudo nós encontramos, ainda, um resultado contraditório em relação a alguns resultados anteriormente relatados em crianças com TEA de alto desempenho (Pierce e Redcay, 2008), já que não houve falha na ativação do giro fusiforme em resposta a face não familiar, ainda que tenha sido menor se comparada à ativação observada em resposta a face familiar.

Estudos de neuroimagem funcional vêm indicando que os déficits de algumas habilidades apresentados no TEA são acompanhados por atividade neural reduzida em regiões que normalmente realizam a função específica (Dicicco-Bloom *et al.*, 2006), mas isso pode não ser tão simples.

Uma ativação cortical inapropriada tem sido relatada no TEA, podendo ocorrer, por exemplo, uma resposta do lobo occipital, normalmente responsável pelo processamento do estímulo visual, em resposta a um estímulo auditivo. O que gera a suposição de que mesmo

quando indivíduos com TEA respondem com um comportamento normal, eles tendem a fazê-lo de uma maneira fisiologicamente atípica (Sokhadze *et al.*, 2009).

Além disso, existe a possibilidade de que as mudanças no GF no TEA possam ser menos graves em crianças ou que elas, pelo menos, tenham um perfil diferente do encontrado previamente em adultos com este transtorno (Pierce e Redcay, 2008).

Merece destaque também, o fato de que apesar de crianças com TEA poderem exibir ativação anormal do GF para faces, alguns estudos têm mostrado resposta normal do GF a faces, associada à hipoativação de outras regiões relacionadas ao processamento facial, como o córtex frontal inferior (Hari e Kujala, 2009).

O GF também pode ser ativado em resposta a estímulos não-faciais (Wallis e Bulthoff, 1999; Turati, 2004; Dekowska *et al.*, 2008) parecendo haver apenas uma preferência relativa para faces (Pourtois *et al.*, 2009). Na verdade, em nosso estudo, todas as crianças com TEA evidenciaram alguma ativação desta estrutura durante a visualização de objetos familiares ou não familiares, independentemente de seus escores de QIT.

O reconhecimento e categorização de objetos também parecem ser, em grande parte, processos contínuos que são afetados pela experiência com o ambiente (Wallis e Bulthoff, 1999). Então, tanto o reconhecimento de faces quanto de objetos podem ser providos por uma capacidade de um domínio geral comum expresso através da experiência com a categoria (Gauthier *et al.*, 2014).

Suspeita-se, ainda, que os indivíduos com TEA não percebam a face humana como um todo, usando uma estratégia de análise a partir de elementos particulares, como o que se sugere usualmente ocorrer na percepção de objetos. Parece que eles acabam procurando por componentes não essenciais e externos a face, ignorando alguns recursos internos, especialmente os olhos (Dekowska *et al.*, 2008). Assim, sugere-se que a circuitaria

neuronal no TEA analisaria faces mais como objetos e menos no contexto da significância humana (Minschew e Keller, 2010).

Em nosso estudo, outras estruturas cerebrais, particularmente do CPF (COF, CPFdm e CPFvm), foram fortemente ativadas durante a visualização de faces familiares, especialmente nas crianças com TEA e baixos escores de QIT.

Uma grande diversidade de tipos de informações relevantes é visível em faces e o processamento e os mecanismos envolvidos na extração destas diferentes informações são complexos e altamente especializados (Little *et al.*, 2011). Assim, é natural que outras áreas cerebrais também estejam envolvidas na percepção de faces, incluindo áreas pré-frontais como o COF.

O CPF é parte do córtex de associação frontal anterior que é tradicionalmente considerado como sendo responsável pelas funções cognitivas superiores, especialmente as funções executivas, como a memória de trabalho e a manutenção da informação em tempo real (Ball *et al.*, 2011). Entretanto, algumas áreas pré-frontais também podem estar envolvidas na percepção de faces. Na verdade, grande ativação do COF foi observada quando indivíduos de desenvolvimento típico visualizavam faces de pessoas famosas ou de familiares (Dekowska *et al.*, 2008).

Curiosamente, Hiraishi *et al.* (2007) associaram o COF ao julgamento moral, sociabilidade e teoria da mente, e seu estudo preliminar com ressonância magnética funcional encontrou que crianças com TEA e alto desempenho cognitivo não são hábeis em ativar o COF durante tarefa de julgamento moral. Em nosso estudo, as crianças com TEA e altos escores de QIT também evidenciaram baixa ativação desta estrutura, independentemente se a face visualizada era familiar ou não familiar; em contraste, as crianças com baixos escores de QIT exibiram forte ativação do COF, o que novamente reforça a possibilidade de que crianças com TEA e deficiência intelectual possam ser

capazes de distinguir faces, mas suas limitações cognitivas as impedem de expressar esse reconhecimento ou de reagir socialmente ou emocionalmente as mesmas.

Os resultados de outro estudo, também usando PREs e LORETA em uma tarefa “Go/NoGo”, sugeriram que o COF normalmente desempenha um papel fundamental no controle inibitório do comportamento (*NoGo*) e que ambos os hemisférios cerebrais estariam envolvidos na função cognitiva inibitória (Bokura *et al.*, 2001).

Além disso, foi realizado um estudo comparando indivíduos com TEA e indivíduos apresentando dano bilateral desta estrutura que evidenciou que ambos os grupos tiveram desempenho bom e semelhante em testes simples de teoria da mente, mas mostraram déficits na execução de testes de teoria da mente mais avançados, como aqueles que envolvem raciocínio social e habilidade para reconhecer uma gafe (Stone *et al.*, 1998).

Mais recentemente, em um estudo de ressonância magnética funcional, usando o paradigma “*oddball*” com estímulo visual em um grupo de crianças com diagnóstico de TEA de alto desempenho, foi encontrada uma reduzida atividade frontal, mas uma forte ativação sensorial, concordando com a ideia da existência de uma conectividade atípica entre essas regiões cerebrais refletindo uma inabilidade do sistema executivo frontal em exercer seu controle sobre os centros de processamento posteriores (Clery *et al.*, 2013).

Parece haver um grande senso de detalhes, especialmente para estímulos simples com prejuízo em tarefas visuais mais complexas (Marco *et al.*, 2011). Uma relação sinal ruído anormal (com redução da saliência do sinal) também vem sendo relatada, o que pode ser produzida por uma conectividade neural anormal.

Um estudo com PREs e tarefa visual realizado em indivíduos com TEA de alto desempenho, concluiu que esses indivíduos processam excessivamente a informação necessária para a diferenciação de um estímulo alvo e um estímulo novo. Eles encontraram

alterações nos PREs desses indivíduos especialmente no hemisfério direito (Sokhadze *et al.*, 2009).

Distúrbios da ativação cerebral como um todo foram observados no TEA, com resposta imprevisível e mal definida no período. O perfil de resposta cortical foi idiossincrático cobrindo áreas do córtex sensorial primário ao córtex de associação de alta complexidade, o que sugere que o TEA estaria associado a uma disfunção neuronal extensa afetando múltiplas áreas corticais díspares (Minschew e Keller, 2010).

Sugere-se, ainda, que indivíduos com TEA possam apresentar uma rede de processamento facial atípica e/ou uma estratégia alternativa baseada na cognição (Pallett *et al.*, 2014).

Um modelo proposto por Bruce e Young em 1986 (Dekowska *et al.*, 2008) considerou uma representação distribuída em que diferentes áreas cerebrais são responsáveis por diferentes aspectos do processamento de faces. Neste modelo, o GF serviria apenas para a identificação da face, enquanto outras estruturas devem ser ativadas para a decodificação de expressão ou de emoções, como o COF, a amígdala, o córtex cingulado anterior e o córtex pré-motor (Hadjikhani *et al.*, 2004). Assim, essas estruturas poderiam estar envolvidas com a motivação social (Chevallier *et al.*, 2012), constituindo o que é chamado de cérebro “social”. De fato, tem-se sugerido que a disfunção neuronal bilateral da amígdala e do córtex órbito frontal pode contribuir para a patogênese do TEA.

Por outro lado, os CPFvm e CPFdm parecem estar envolvidos na teoria da mente, logo eles também fazem parte do “cérebro social” (Tesink *et al.*, 2009; Bertrand, 2010). Estudos de neuroimagem funcional mostraram que estas estruturas estão alteradas em indivíduos com TEA (Bertrand, 2010). Redcay *et al.* (2013) encontraram ativação reduzida do CPFvm durante um jogo interativo de atenção conjunta face-a-face, sugerindo uma possível falha no desenvolvimento da especialização neural desta estrutura para atenção conjunta no TEA. Interessantemente, em nosso estudo, o CPFvm, particularmente no hemisfério direito,

foi a área pré-frontal mais ativada nas crianças com TEA e baixos escores de QIT durante a visualização da face materna. Nesse caso, os cérebros dessas crianças podem estar reagindo ao estímulo social, presos, porém a redes cognitivamente defectivas, o que pode os impedir de expressar reações afetivas e emocionais.

Estudos de neuroimagem funcional evidenciaram anormalidades do córtex cingulado posterior em diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, incluindo o TEA, em que o envolvimento ocorreu principalmente no hemisfério direito (Cheung *et al.*, 2010). Esta estrutura parece desempenhar um papel na cognição, particularmente no que se refere à recuperação de memórias autobiográficas ou ao planejamento de ações futuras, bem como durante o repouso quando a atividade cerebral está despreocupada ou desinteressada. Também existe evidência de que participe diretamente da regulação do foco de atenção e de que provavelmente faça parte das estruturas que compõem os sistemas sociais cerebrais (Cheung *et al.*, 2010). Talvez a considerável ativação do CCP durante a visualização de faces familiares que nós observamos em nosso estudo, especialmente entre as crianças com TEA e baixos escores de QIT, resulte de uma tentativa de recuperar memórias autobiográficas.

Em indivíduos com desenvolvimento típico, a integração dos estímulos externos com o estado interno mantém um ambiente de homeostase dinâmica caracterizada por uma tomada de decisões quase contínua durante o estado de alerta. Há uma avaliação e troca dinâmica entre os estímulos sensoriais e, posteriormente, o engajamento interno (rede de padrão cerebral – DMN (sigla em inglês para *Default Mode Network*)) versus fluxos de processamento externos. Neste contexto, parece que os indivíduos com TEA não apresentam o mecanismo cognitivo necessário para diferenciar pistas sociais e emocionais relevantes dentro de fluxos complexos de estímulos ambientais (Mars *et al.*, 2012).

Vêm sendo relatadas, ainda, alterações arquiteturais específicas da DMN, que inclui o córtex cingulado posterior, consistentes com as manifestações clínicas do TEA (Zielinski *et*

al., 2012). Os elementos posteriores da DMN têm aumentado sua distribuição espacial, sugerindo uma ‘posteriorização’ desta rede. Esta rede ancorada pelo córtex cingulado posterior está ativa durante o repouso, ou em outras palavras, na ausência de um objetivo orientado ou de um estímulo dirigido externamente, e normalmente está desativada durante o desempenho de tarefas com demandas cognitivas (Mars *et al.*, 2012). Na verdade, uma falha na desativação da DMN encontrada em indivíduos com TEA e inteligência normal, que se encontra moderadamente estendida a seus irmãos, observada em um estudo de ressonância magnética funcional e paradigma visual, pode constituir um endofenótipo do TEA (Spencer *et al.*, 2012). A DMN parece mediar processos internamente direcionados, e está envolvida na detecção e no direcionamento da atenção a eventos mentais durante o repouso, o que está relacionado a alguns traços clínicos anormais vistos no TEA (Zielinski *et al.*, 2012).

Diversas análises de conectividade funcional mostraram que a ativação fusiforme em resposta a faces ocorre de maneira menor e menos sincronizada no que se refere a conexões frontais, mas preservam as conexões corticais posteriores (Minshew e Keller, 2010), o que pode ser reforçado por nossos dados que evidenciaram uma grande ativação do córtex cingulado posterior, especialmente durante a visualização de faces familiares em crianças com TEA e baixos escores de QIT.

Em termos de cognição social, parece que o córtex cingulado posterior também está envolvido na teoria da mente e que a atividade fisiológica de base da DMN do cérebro humano está associada à predisposição humana para a cognição social (Mars *et al.*, 2012).

É importante ressaltar que o córtex pré-frontal também participa da DMN, sendo ativado tanto durante a recordação quanto durante o planejamento futuro. Assim, na execução da teoria da mente, normalmente a DMN é ativada. Na verdade, ela está mais ativa durante as tarefas passivas, sendo sua desativação relatada durante estados focados em tarefa, o

que parece promover um engajamento ótimo na tarefa imediata, funcionando como um mecanismo de modulação da atenção (Buckner, 2013).

Os déficits na realização da teoria da mente parecem ser universais e aplicáveis a todos os indivíduos do espectro, de maneira independente da idade e do grau de inteligência (Baron-Cohen, 2009), o que foi confirmado por nossos resultados que não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre as crianças com TEA de alto e baixo desempenho cognitivo no que se refere à capacidade de realizar a teoria da mente em um teste bastante simples.

A CARS (Anexo B) foi desenvolvida para diagnóstico de TEA durante avaliações educacionais e de desenvolvimento infantil, para distinguir o mesmo de outros transtornos do neurodesenvolvimento. Requer observação direta do comportamento da criança, podendo ser utilizada em diversas situações, sendo ótima para crianças e adolescentes com retardo mental, mas há dúvidas quanto sua aplicabilidade em autistas de alto desempenho cognitivo (Nordin e Gillberg, 1996). Em nosso estudo nós não encontramos diferenças significantes entre o grau de autismo encontrado pela CARS (Anexo B) e o nível de inteligência, já que os dois grupos apresentaram praticamente o mesmo escore pela referida escala, apesar da grande discrepância no QIT.

Nosso achado de redução significativa dos escores de QIT com a idade também são respaldados por dados de literatura (Howlin *et al.*, 2000; Mawhood *et al.*, 2000), apesar de ainda não estar claro como realmente evolui o QIT nos indivíduos com TEA (Begovac *et al.*, 2009).

Existem várias limitações neste estudo que merecem ser mencionadas. Apesar de um número substancial de sujeitos terem sido avaliados ($n = 137$), um pequeno número foi realmente elegível, suas famílias concordaram em fazer parte do mesmo, e finalmente foram capazes de participar. Isso ocorreu principalmente devido as condições socioeconômicas realmente desfavoráveis dessas famílias, especialmente nas das

crianças com baixo desempenho cognitivo, o que restringiu seu retorno para múltiplas avaliações. Neste contexto merece destaque o fato de que existem evidências de que o nível socioeconômico pode influenciar o desenvolvimento cerebral e conseqüentemente o desempenho cognitivo futuro (Hackman e Farah, 2009), assim acreditamos que este tópico merece um estudo específico. Além disso, crianças com TEA de baixo desempenho são muito propensas a apresentar comorbidades neurológicas severas, o que restringiu sua inclusão em nosso estudo. Nós incluímos aquelas com TDAH como comorbidade devido a sua igual prevalência entre os dois grupos, sendo que esta proporção foi quase equivalente ao que é descrito na literatura (You *et al.*, 2013).

A maioria das crianças com TEA incluídas neste estudo estavam usando medicações que agem no sistema nervoso central, o que pode afetar tanto os resultados de EEG quanto o tempo de resposta desses indivíduos. Risperidona e valproato de sódio em doses-padrão não alteram a atividade de base medida pelo EEG (Niedermeyer, 1999), doses terapêuticas de antidepressivos, como a imipramina e a fluoxetina, aumenta a quantidade de atividade lenta e rápida e podem resultar em instabilidade de frequência e voltagem (Niedermeyer, 1999). Metilfenidato pode aumentar as atividades beta e alfa, além de reduzir a voltagem e as ondas lentas (Niedermeyer, 1999). Clonidina, quando utilizada como droga anestésica, pode causar diminuição significativa da borda espectral e do poder médio de frequência do EEG (El-Kerdawy *et al.*, 2000). Além disso, Bonhomme *et al.* (2008), encontraram uma correlação linear negativa entre as concentrações de clonidina e o fluxo sanguíneo regional cerebral e a atividade espiculada no CPF, nos córtices de associação orbital e parietal, além de no CCP. Apesar disso, a maioria dos participantes estava usando as medicações em doses usuais independentemente da sua condição intelectual, provavelmente teria sido impossível realizar o protocolo sem seu auxílio e seria eticamente inaceitável suspendê-las. Portanto, alguma influência que essas medicações possam ter imposto nos presentes resultados deve ter sido uniformemente distribuída.

Apesar da análise do processamento de face por paradigmas de PREs ser bem-sucedida em todas as idades, em indivíduos com TEA, uma limitação técnica importante deste tipo de estudo é que, uma vez que os PREs são uma variante da técnica eletroencefalográfica tradicional, eles refletem a ativação de grandes populações neuronais que se propagam através da superfície do escalpe (Webb *et al.*, 2013), ou seja, estão relacionados a fontes elétricas corticais (Molfese *et al.*, 2001), sendo capazes apenas de acessar áreas mais superficiais. Então áreas mais profundas, também importantes no processamento emocional de faces, como as amígdalas, cujos resultados de ativação no TEA ainda serem contraditórios (Minschew e Keller, 2010) e requerem mais estudos, não puderam ser aqui avaliadas.

Mas a mais importante limitação foi a ausência de um grupo controle constituído por crianças de desenvolvimento típico e outro com retardo mental para parear com os grupos de TEA. Apesar de um grande esforço ter sido feito por nossa equipe a fim de recrutar crianças semelhantes sem diagnóstico de TEA para serem pareadas, pouquíssimas famílias estavam dispostas a ter os seus filhos submetidos a um protocolo longo sem ter qualquer interesse próprio envolvido. No entanto, nós realizamos a título ilustrativo, o protocolo com três indivíduos com desenvolvimento típico, pareados por sexo e idade. Seu desempenho foi comparável à descrição na literatura, particularmente no que se refere a atividade do giro fusiforme durante o reconhecimento de faces (Pierce e Redcay, 2008).

Um dos poucos estudos que comparou indivíduos com TEA de alto e baixo desempenho ressalta a importância de se considerar a influência das variações de inteligência no desempenho cognitivo especialmente no TEA (Salmond *et al.*, 2007), onde cerca de 75% dos indivíduos apresentaram baixo QI . Neste contexto, eles encontraram que os PREs no grupo AD não diferiram significativamente daqueles obtidos nos controles; enquanto no grupo BD houve atraso das respostas P3a aos estímulos novos e redução da amplitude do P3b aos estímulos alvos. Mas ressaltam que os escores de inteligência, nem

sempre mais baixos, estão associados com a redução nos componentes de PREs (Salmond *et al.*, 2007).

Assim, a grande vantagem deste estudo foi a inclusão de crianças com TEA de baixo desempenho cognitivo para comparar às de TEA com alto desempenho. Pesquisadores neste campo frequentemente escolhem sujeitos com TEA de alto desempenho, provavelmente devido ao fato desses indivíduos serem geralmente mais fáceis de serem avaliados. Apenas alguns poucos estudos foram realizados comparando essas duas subpopulações de TEA, mostrando que além das diferenças cognitivas, parece haver diferenças no que se refere a seu padrão eletrofisiológico sob paradigmas de PREs (Salmond *et al.*, 2007).

6. CONCLUSÕES

Nós concluímos que a ativação cerebral em crianças com TEA que têm escores de QIT na faixa normal diferem substancialmente das crianças com TEA e baixos escores de QIT durante o processamento do mesmo tipo de informação visual, especialmente no que se refere ao processamento de faces familiares. Além disso, parece que os pressupostos clínicos e sociais sobre indivíduos com TEA e altos escores de QIT podem não ser aplicáveis aos indivíduos de todo o espectro, especialmente para aqueles que também têm deficiência intelectual. Por exemplo, a preferência visual por objetos em oposição à visualização de faces humanas pode descrever com precisão as crianças com TEA e altos escores de QIT. No entanto, isso pode não ser o caso das crianças com TEA e baixos escores de QIT; nesse grupo a ativação cerebral observada foi mais frontalmente direcionada (i.e., no CPFdm, CPFvm e COF), especialmente durante o processamento visual de faces humanas, particularmente faces familiares, em comparação com objetos. Essas diferenças na ativação regional cerebral medidas através da análise por LORETA de dados obtidos a partir de estudos de PREs, especialmente sob o estímulo de face familiar, podem constituir um potencial marcador com valor diagnóstico; e o mais importante, elas podem ajudar a direcionar um plano de tratamento mais específico para as diferentes manifestações do TEA. As repercussões dessas diferenças nas fontes de ativação cerebrais necessitam ser cuidadosamente investigadas em estudos futuros com amostras populacionais maiores.

Nesta pequena amostra também pudemos chegar à conclusão que o nível de inteligência não parece influenciar nem na capacidade das crianças em realizar a teoria da mente, nem no grau de autismo.

7. REFERÊNCIAS

ANDERSON, J. S. et al. Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. **Brain**, v. 134, n. Pt 12, p. 3742-54, Dec 2011. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006979> >.

APA, Ed. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR**. Washington, DC: American Psychiatric Association, 4th ed. 2000.

_____. Autism Spectrum Disorder Fact Sheet. 2013. Disponível em: < www.psychiatry.org >.

_____. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. DSM-V 5**. Porto Alegre: ARTMED, 2014.

ARTIGAS-PALLARÉS, J. Trastornos del espectro autista. In: ARTIGAS-PALLARÉS, J. N., J. (Ed.). **Trastornos del neurodesarrollo**. Barcelona, España: Viguera Editores, 2011. cap. 15, p.307-364. ISBN 978-84-92931-03-3.

BAKHSHIPOUR, A. et al. Sequences of mind development in boys with autism spectrum disorder. **ISRN Neurol**, v. 2012, p. 637453, 2012. ISSN 2090-5513 (Electronic)

2090-5505 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23304550> >.

BALL, G. et al. Executive functions and prefrontal cortex: a matter of persistence? **Front Syst Neurosci**, v. 5, p. 3, 2011. ISSN 1662-5137 (Electronic)

1662-5137 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21286223> >.

BARON-COHEN, S. Autism: the empathizing-systemizing (E-S) theory. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1156, p. 68-80, Mar 2009. ISSN 1749-6632 (Electronic)

0077-8923 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338503> >.

BEGOVAC, I. et al. Longitudinal studies of IQ stability in children with childhood autism - literature survey. **Psychiatr Danub**, v. 21, n. 3, p. 310-9, Sep 2009. ISSN 0353-5053 (Print)

0353-5053 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19794347> >.

BELMONTE, M. K. et al. Autism and abnormal development of brain connectivity. **J Neurosci**, v. 24, n. 42, p. 9228-31, Oct 20 2004. ISSN 1529-2401 (Electronic)

0270-6474 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496656> >.

BERTRAND, J. A. R., M.; NGUYEN, D.K.; BOUTHILLIER, A.; LASSONDE, M.; LEPORE, F. How do we recognize objects? An intracranial study. **Acta Ophthalmologica**, v. 88, n. s246, p. 0, 2010.

BISHOP, D. V. et al. Autism and diagnostic substitution: evidence from a study of adults with a history of developmental language disorder. **Dev Med Child Neurol**, v. 50, n. 5, p. 341-5, May 2008. ISSN 0012-1622 (Print)

0012-1622 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384386> >.

BOKURA, H.; YAMAGUCHI, S.; KOBAYASHI, S. Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. **Clin Neurophysiol**, v. 112, n. 12, p. 2224-32, Dec 2001. ISSN 1388-2457 (Print)

1388-2457 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738192> >.

BOLTE, S.; DZIOBEK, I.; POUSTKA, F. Brief report: The level and nature of autistic intelligence revisited. **J Autism Dev Disord**, v. 39, n. 4, p. 678-82, Apr 2009. ISSN 1573-3432 (Electronic)

0162-3257 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052857> >.

BONHOMME, V. et al. The effect of clonidine infusion on distribution of regional cerebral blood flow in volunteers. **Anesth Analg**, v. 106, n. 3, p. 899-909, table of contents, Mar 2008. ISSN 1526-7598 (Electronic)

0003-2999 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18292438> >.

BRADSHAW, J. et al. Feasibility and effectiveness of very early intervention for infants at-risk for autism spectrum disorder: a systematic review. **J Autism Dev Disord**, v. 45, n. 3, p. 778-94, Mar 2015. ISSN 1573-3432 (Electronic)

0162-3257 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25218848> >.

BUCKNER, R. L. The brain's default network: origins and implications for the study of psychosis. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 15, n. 3, p. 351-8, Sep 2013. ISSN 1958-5969 (Electronic)

1294-8322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174906> >.

CARON, M. J. et al. Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. **Brain**, v. 129, n. Pt 7, p. 1789-802, Jul 2006. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597652> >.

CARVER, L. J.; MELTZOFF, A. N.; DAWSON, G. Event-related potential (ERP) indices of infants' recognition of familiar and unfamiliar objects in two and three dimensions. **Dev Sci**, v. 9, n. 1, p. 51-62, Jan 2006. ISSN 1363-755X (Print)

1363-755X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445396> >.

CASSIA, V. M.; TURATI, C.; SIMION, F. Can a nonspecific bias toward top-heavy patterns explain newborns' face preference? **Psychol Sci**, v. 15, n. 6, p. 379-83, Jun 2004. ISSN 0956-7976 (Print)

0956-7976 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15147490> >.

CHEVALLIER, C. et al. The social motivation theory of autism. **Trends Cogn Sci**, v. 16, n. 4, p. 231-9, Apr 2012. ISSN 1879-307X (Electronic)

1364-6613 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425667> >.

CHURCHES, O.; BARON-COHEN, S.; RING, H. Seeing face-like objects: an event-related potential study. **Neuroreport**, v. 20, n. 14, p. 1290-4, Sep 23 2009. ISSN 1473-558X (Electronic)

0959-4965 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641476> >.

CLERY, H. et al. fMRI investigation of visual change detection in adults with autism. **Neuroimage Clin**, v. 2, p. 303-12, 2013. ISSN 2213-1582 (Electronic)

2213-1582 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24179785> >.

CONSTANTINO, J. N. et al. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. **Am J Psychiatry**, v. 167, n. 11, p. 1349-56, Nov 2010. ISSN 1535-7228 (Electronic)

0002-953X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20889652> >.

DAWSON, G. Recent advances in research on early detection, causes, biology, and treatment of autism spectrum disorders. **Curr Opin Neurol**, v. 23, n. 2, p. 95-6, Apr 2010. ISSN 1473-6551 (Electronic)

1350-7540 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216345> >.

DAWSON, G. et al. Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical development. **Child Dev**, v. 73, n. 3, p. 700-17, May-Jun 2002. ISSN 0009-3920 (Print)

0009-3920 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038546> >.

DAWSON, G. et al. Neurocognitive and electrophysiological evidence of altered face processing in parents of children with autism: implications for a model of abnormal development of social brain circuitry in autism. **Dev Psychopathol**, v. 17, n. 3, p. 679-97, Summer 2005. ISSN 0954-5794 (Print)

0954-5794 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16262987> >.

DEKOWSKA, M.; KUNIECKI, M.; JASKOWSKI, P. Facing facts: neuronal mechanisms of face perception. **Acta Neurobiol Exp (Wars)**, v. 68, n. 2, p. 229-52, 2008. ISSN 0065-1400 (Print)

0065-1400 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511959> >.

DICICCO-BLOOM, E. et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. **J Neurosci**, v. 26, n. 26, p. 6897-906, Jun 28 2006. ISSN 1529-2401 (Electronic)

0270-6474 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16807320> >.

EL-KERDAWY, H. M.; ZALINGEN, E. E.; BOVILL, J. G. The influence of the alpha2-adrenoceptor agonist, clonidine, on the EEG and on the MAC of isoflurane. **Eur J Anaesthesiol**, v. 17, n. 2, p. 105-10, Feb 2000. ISSN 0265-0215 (Print)

0265-0215 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10758454> >.

ESPOSITO, G.; PASCA, S. P. Motor abnormalities as a putative endophenotype for Autism Spectrum Disorders. **Front Integr Neurosci**, v. 7, p. 43, 2013. ISSN 1662-5145 (Electronic)

1662-5145 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781177> >.

FREY, H. P. et al. Atypical cortical representation of peripheral visual space in children with an autism spectrum disorder. **Eur J Neurosci**, v. 38, n. 1, p. 2125-38, Jul 2013. ISSN 1460-9568 (Electronic)

0953-816X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692590> >.

GADIA, C. A.; TUCHMAN, R.; ROTTA, N. T. [Autism and pervasive developmental disorders]. **J Pediatr (Rio J)**, v. 80, n. 2 Suppl, p. S83-94, Apr 2004. ISSN 0021-7557 (Print)

0021-7557 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15154076> >.

GAUTHIER, I. et al. Experience moderates overlap between object and face recognition, suggesting a common ability. **J Vis**, v. 14, n. 8, p. 7, 2014. ISSN 1534-7362 (Electronic)

1534-7362 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993021> >.

GOLDSON, E. Autism: an update. **Adv Pediatr**, v. 56, p. 187-201, 2009. ISSN 0065-3101 (Print)

0065-3101 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19968949> >.

HACKMAN, D. A.; FARAH, M. J. Socioeconomic status and the developing brain. **Trends Cogn Sci**, v. 13, n. 2, p. 65-73, Feb 2009. ISSN 1364-6613 (Print)

1364-6613 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135405> >.

HADJIKHANI, N. et al. Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. **Neuroimage**, v. 22, n. 3, p. 1141-50, Jul 2004. ISSN 1053-8119 (Print)

1053-8119 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15219586> >.

HALLMAYER, J. et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. **Arch Gen Psychiatry**, v. 68, n. 11, p. 1095-102, Nov 2011. ISSN 1538-3636 (Electronic)

0003-990X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21727249> >.

HELT, M. et al. Can children with autism recover? If so, how? **Neuropsychol Rev**, v. 18, n. 4, p. 339-66, Dec 2008. ISSN 1040-7308 (Print)

1040-7308 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009353> >.

HENDERSON, H. et al. Response monitoring, the error-related negativity, and differences in social behavior in autism. **Brain Cogn**, v. 61, n. 1, p. 96-109, Jun 2006. ISSN 0278-2626 (Print)

0278-2626 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458401> >.

HIRAISHI, H. et al. [A preliminary fMRI study of moral judgment task in high functioning autistic children]. **No To Hattatsu**, v. 39, n. 5, p. 360-5, Sep 2007. ISSN 0029-0831 (Print)

0029-0831 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17879610> >.

HOWLIN, P.; MAWHOOD, L.; RUTTER, M. Autism and developmental receptive language disorder--a follow-up comparison in early adult life. II: Social, behavioural, and psychiatric outcomes. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 41, n. 5, p. 561-78, Jul 2000. ISSN 0021-9630 (Print)

0021-9630 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10946749> >.

IDIAZABAL-ALETXA, M. A.; BOQUE-HERMIDA, E. [Cognitive processing in autism spectrum disorders]. **Rev Neurol**, v. 44 Suppl 2, p. S49-51, Mar 2 2007. ISSN 1576-6578 (Electronic)

0210-0010 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347945> >.

JESTE, S. S.; NELSON, C. A., 3RD. Event related potentials in the understanding of autism spectrum disorders: an analytical review. **J Autism Dev Disord**, v. 39, n. 3, p. 495-510, Mar 2009. ISSN 1573-3432 (Electronic)

0162-3257 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18850262> >.

JONES, E. J. et al. Developmental pathways to autism: a review of prospective studies of infants at risk. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 39, p. 1-33, Feb 2014. ISSN 1873-7528 (Electronic)

0149-7634 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361967> >.

KERCOOD, S. G., J. A.; BANDA, D.; BEGESKE, J. Working memory and autism: A review of literature. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 9, p. 1316–1332, 2014.

KIM, S. K. Recent update of autism spectrum disorders. **Korean J Pediatr**, v. 58, n. 1, p. 8-14, Jan 2015. ISSN 1738-1061 (Print)

1738-1061 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25729393> >.

KLEINHANS, N. M. et al. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. **Brain**, v. 131, n. Pt 4, p. 1000-12, Apr 2008. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234695> >.

KOHL, G. et al. Atypical brain responses to reward cues in autism as revealed by event-related potentials. **J Autism Dev Disord**, v. 41, n. 11, p. 1523-33, Nov 2011. ISSN 1573-3432 (Electronic)

0162-3257 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21290174> >.

KRACHUN, G. et al. A New Change-of-Contents False Belief Test: Children and Chimpanzees Compared. **International Journal of Comparative Psychology**, v. 23, p. 145-165, 2010.

KRUMHOLZ, A. Evoked Potentials in Infancy and Childhood. In: NIEDERMEYER, E. S., F. L. (Ed.). **Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields**. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1999. cap. 57, p.1059-1072. ISBN 0-683-30284-1.

KUHL, P. K. et al. Brain responses to words in 2-year-olds with autism predict developmental outcomes at age 6. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e64967, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic)

1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23734230> >.

KYLLIÄINEN, A. et al. Practical Guidelines for Studying Young Children With Autism Spectrum Disorder in Psychophysiological Experiments. **Review Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 1, n. 4, p. 373-386, 2014. ISSN 2195-7177

2195-7185.

LITTLE, A. C.; JONES, B. C.; DEBRUINE, L. M. The many faces of research on face perception. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 366, n. 1571, p. 1634-7, Jun 12 2011. ISSN 1471-2970 (Electronic)

0962-8436 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536550> >.

LUCK, S. J. **An Introduction to The Event-Related Potential Tehcniue**. The MIT Press Cambridge, 2005.

MARCO, E. J. et al. Sensory processing in autism: a review of neurophysiologic findings. **Pediatr Res**, v. 69, n. 5 Pt 2, p. 48R-54R, May 2011. ISSN 1530-0447 (Electronic)

0031-3998 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289533> >.

MARS, R. B. et al. On the relationship between the "default mode network" and the "social brain". **Front Hum Neurosci**, v. 6, p. 189, 2012. ISSN 1662-5161 (Electronic)

1662-5161 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22737119> >.

MAWHOOD, L.; HOWLIN, P.; RUTTER, M. Autism and developmental receptive language disorder--a comparative follow-up in early adult life. I: Cognitive and language outcomes. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 41, n. 5, p. 547-59, Jul 2000. ISSN 0021-9630 (Print)

0021-9630 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10946748> >.

MCPARTLAND, J. C. et al. Patterns of visual attention to faces and objects in autism spectrum disorder. **J Autism Dev Disord**, v. 41, n. 2, p. 148-57, Feb 2011. ISSN 1573-3432 (Electronic)

0162-3257 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20499148> >.

MCPHEETERS, M. L. et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. **Pediatrics**, v. 127, n. 5, p. e1312-21, May 2011. ISSN 1098-4275 (Electronic)

0031-4005 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464191> >.

MINSHEW, N. J.; KELLER, T. A. The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. **Curr Opin Neurol**, v. 23, n. 2, p. 124-30, Apr 2010. ISSN 1473-6551 (Electronic)

1350-7540 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154614> >.

MOLFESE, D. L.; MOLFESE, V. J.; KELLY, S. THE USE OF BRAIN ELECTROPHYSIOLOGY TECHNIQUES TO STUDY LANGUAGE: A BASIC GUIDE FOR THE BEGINNING CONSUMER OF ELECTROPHYSIOLOGY INFORMATION. **Learning Disability Quarterly**, v. 24, p. 177-188, 2001.

MONK, C. S. Visual cortex processing in autism spectrum disorders (Commentary on Frey et al.). **Eur J Neurosci**, v. 38, n. 1, p. 2124, Jul 2013. ISSN 1460-9568 (Electronic)

0953-816X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23808931> >.

NICKL-JOCKSCHAT, T. et al. Neural networks related to dysfunctional face processing in autism spectrum disorder. **Brain Struct Funct**, v. 220, n. 4, p. 2355-71, Jul 2015. ISSN 1863-2661 (Electronic)

1863-2653 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24869925> >.

NIEDERMEYER, E. S., F. L. **Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. 1258 ISBN 0-683-30284-1.

NORDIN, V.; GILLBERG, C. Autism spectrum disorders in children with physical or mental disability or both. II: Screening aspects. **Dev Med Child Neurol**, v. 38, n. 4, p. 314-24, Apr 1996. ISSN 0012-1622 (Print)

0012-1622 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641536> >.

PASCUAL-MARQUI, R. D. et al. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. **Methods Find Exp Clin Pharmacol**, v. 24 Suppl C, p. 91-5, 2002. ISSN 0379-0355 (Print)

0379-0355 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12575492> >.

PEREIRA, A.; RIESGO, R. S.; WAGNER, M. B. Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. **J Pediatr (Rio J)**, v. 84, n. 6, p. 487-94, Nov-Dec 2008. ISSN 1678-4782 (Electronic)

0021-7557 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923798> >.

PIERCE, K. et al. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. **Brain**, v. 124, n. Pt 10, p. 2059-73, Oct 2001. ISSN 0006-8950 (Print)

0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571222> >.

PIERCE, K.; REDCAY, E. Fusiform function in children with an autism spectrum disorder is a matter of "who". **Biol Psychiatry**, v. 64, n. 7, p. 552-60, Oct 1 2008. ISSN 1873-2402 (Electronic)

0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18621359> >.

POURTOIS, G. et al. Object representations for multiple visual categories overlap in lateral occipital and medial fusiform cortex. **Cereb Cortex**, v. 19, n. 8, p. 1806-19, Aug 2009. ISSN 1460-2199 (Electronic)

1047-3211 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19015371> >.

RAPIN, I.; GOLDMAN, S. The Brazilian CARS: a standardized screening tool for autism. **J Pediatr (Rio J)**, v. 84, n. 6, p. 473-5, Nov-Dec 2008. ISSN 1678-4782 (Electronic)

0021-7557 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19060987> >.

REDCAY, E. et al. Atypical brain activation patterns during a face-to-face joint attention game in adults with autism spectrum disorder. **Hum Brain Mapp**, v. 34, n. 10, p. 2511-23, Oct 2013. ISSN 1097-0193 (Electronic)

1065-9471 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22505330> >.

RUBENSTEIN, J. L. Three hypotheses for developmental defects that may underlie some forms of autism spectrum disorder. **Curr Opin Neurol**, v. 23, n. 2, p. 118-23, Apr 2010. ISSN 1473-6551 (Electronic)

1350-7540 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087182> >.

SABBAGH, M. A. Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: implications for autism. **Brain Cogn**, v. 55, n. 1, p. 209-19, Jun 2004. ISSN 0278-2626 (Print)

0278-2626 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134854> >.

SADEH, B. et al. Event-related potential and functional MRI measures of face-selectivity are highly correlated: a simultaneous ERP-fMRI investigation. **Hum Brain Mapp**, v. 31, n. 10, p. 1490-501, Oct 2010. ISSN 1097-0193 (Electronic)

1065-9471 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20127870> >.

SALMOND, C. H. et al. Heterogeneity in the patterns of neural abnormality in autistic spectrum disorders: evidence from ERP and MRI. **Cortex**, v. 43, n. 6, p. 686-99, Aug 2007. ISSN 0010-9452 (Print)

0010-9452 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17710821> >.

SANTESSO, D. L. et al. An event-related source localization study of response monitoring and social impairments in autism spectrum disorder. **Psychophysiology**, v. 48, n. 2, p. 241-51, Feb 2011. ISSN 1540-5958 (Electronic)

0048-5772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20557481> >.

SCHULTZ, R. T. et al. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. **Arch Gen Psychiatry**, v. 57, n. 4, p. 331-40, Apr 2000. ISSN 0003-990X (Print)

0003-990X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768694> >.

SHORTER, E.; WACHTEL, L. E. Childhood catatonia, autism and psychosis past and present: is there an 'iron triangle'? **Acta Psychiatr Scand**, v. 128, n. 1, p. 21-33, Jul 2013. ISSN 1600-0447 (Electronic)

0001-690X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23350770> >.

SOKHADZE, E. et al. Event-related potential study of novelty processing abnormalities in autism. **Appl Psychophysiol Biofeedback**, v. 34, n. 1, p. 37-51, Mar 2009. ISSN 1573-3270 (Electronic)

1090-0586 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19199028> >.

SPENCER, M. D. et al. Failure to deactivate the default mode network indicates a possible endophenotype of autism. **Mol Autism**, v. 3, n. 1, p. 15, 2012. ISSN 2040-2392 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206727> >.

TESINK, C. M. et al. Neural correlates of pragmatic language comprehension in autism spectrum disorders. **Brain**, v. 132, n. Pt 7, p. 1941-52, Jul 2009. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423680> >.

TOWNSEND, J. et al. Event-related brain response abnormalities in autism: evidence for impaired cerebello-frontal spatial attention networks. **Brain Res Cogn Brain Res**, v. 11, n. 1, p. 127-45, Mar 2001. ISSN 0926-6410 (Print)

0926-6410 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240116> >.

TURATI, C. S., S.; RUEL, J.; SCHONEN, S. . Evidence of the Face Inversion Effect in 4-Month-Old Infants. **Infancy**, v. 6, n. 2, p. 275-297, 2004.

TURATI, C. V., E.; LEO, I.; SIMION, F. Three-month-olds' visual preference for faces and its underlying visual processing mechanisms. **J. Experimental Child Psychology**, v. 90, p. 255-273, 2005.

VALDIZÁN, J. R. et al. Potenciales evocados cognitivos en niños autistas. **REVISTA DE NEUROLOGÍA**, v. 36 n. 5, p. 425-428, 2003.

VENKAT, A. et al. Care of the patient with an autism spectrum disorder by the general physician. **Postgrad Med J**, v. 88, n. 1042, p. 472-81, Aug 2012. ISSN 1469-0756 (Electronic)

0032-5473 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427366> >.

WALLIS, G.; BULTHOFF, H. Learning to recognize objects. **Trends Cogn Sci**, v. 3, n. 1, p. 22-31, Jan 1999. ISSN 1879-307X (Electronic)

1364-6613 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10234223> >.

WALSH, P. et al. In search of biomarkers for autism: scientific, social and ethical challenges. **Nat Rev Neurosci**, v. 12, n. 10, p. 603-12, Oct 2011. ISSN 1471-0048 (Electronic)

1471-003X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931335> >.

WEBB, S. J. et al. Guidelines and Best Practices for Electrophysiological Data Collection, Analysis and Reporting in Autism **J Autism Dev Disord** 2013.

WEBB, S. J. et al. Developmental change in the ERP responses to familiar faces in toddlers with autism spectrum disorders versus typical development. **Child Dev**, v. 82, n. 6, p. 1868-86, Nov-Dec 2011. ISSN 1467-8624 (Electronic)

0009-3920 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22004249> >.

WEIGELT, S.; KOLDEWYN, K.; KANWISHER, N. Face recognition deficits in autism spectrum disorders are both domain specific and process specific. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. e74541, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic)

1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040276> >.

WENG, S. J. et al. Neural activation to emotional faces in adolescents with autism spectrum disorders. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 52, n. 3, p. 296-305, Mar 2011. ISSN 1469-7610 (Electronic)

0021-9630 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21039484> >.

WHYATT, C.; CRAIG, C. Sensory-motor problems in Autism. **Front Integr Neurosci**, v. 7, p. 51, 2013. ISSN 1662-5145 (Electronic)

1662-5145 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23882194> >.

WILLIAMS, K. et al. Regression in autism spectrum disorders. **J Paediatr Child Health**, v. 51, n. 1, p. 61-4, Jan 2015. ISSN 1440-1754 (Electronic)

1034-4810 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586846> >.

YOU, X. et al. Atypical modulation of distant functional connectivity by cognitive state in children with Autism Spectrum Disorders. **Front Hum Neurosci**, v. 7, p. 482, 2013. ISSN 1662-5161 (Electronic)

1662-5161 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986678> >.

ZIELINSKI, B. A. et al. scMRI reveals large-scale brain network abnormalities in autism. **PLoS One**, v. 7, n. 11, p. e49172, 2012. ISSN 1932-6203 (Electronic)

1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23185305> >.

8. ANEXOS

Anexo A – CRITÉRIO DIAGNÓSTICO PARA DISTÚRBO AUTISTA (DSM-IV, 1994)

A. Pelo menos seis dos 12 critérios abaixo, sendo dois de (1) e pelo menos um de (2) e (3).

1) Déficits qualitativos na interação social, manifestados por:

a. dificuldades marcadas no uso de comunicação não-verbal

b. falhas do desenvolvimento de relações interpessoais apropriadas no nível de desenvolvimento

c. falha em procurar, espontaneamente, compartilhar interesses ou atividades prazerosas com outros

d. falta de reciprocidade social ou emocional

2) Déficits qualitativos de comunicação, manifestados por:

a. falta ou atraso do desenvolvimento da linguagem, não compensada por outros meios (apontar, usar mímica)

b. déficit marcado na habilidade de iniciar ou manter conversação em indivíduos com linguagem adequada

c. uso estereotipado, repetitivo ou idiossincrático de linguagem d. incapacidade de participar de brincadeiras de faz-de-conta ou imaginativas de forma variada e espontânea para o seu nível de desenvolvimento

3) Padrões de comportamento, atividades e interesses restritos e estereotipados:

a. preocupação excessiva, em termos de intensidade ou de foco, com interesses restritos e estereotipados

b. aderência inflexível a rotinas ou rituais

c. maneirismos motores repetitivos e estereotipados d. preocupação persistente com partes de objetos

B. Atrasos ou função anormal em pelo menos uma das áreas acima presente antes dos 3 anos de idade C. Esse distúrbio não pode ser melhor explicado por um diagnóstico de síndrome de Rett ou transtorno desintegrativo da infância

Anexo B – VERSÃO EM PORTUGUÊS DA CARS

I. Relações pessoais:

1. Nenhuma evidencia de dificuldade ou anormalidade nas relações pessoais: O comportamento da criança é adequado a sua idade. Alguma timidez, nervosismo ou aborrecimento podem ser observados quando se diz à criança o que fazer, mas não em grau atípico;
2. Relações levemente anormais: A criança pode evitar olhar o adulto nos olhos, evitar o adulto ou ter uma reação exagerada se a interação é forçada, ser excessivamente tímida, não responder ao adulto como esperado ou agarrar-se aos pais um pouco mais que a maioria das crianças da mesma idade;
3. Relações moderadamente anormais: Às vezes, a criança demonstra indiferença (parece ignorar o adulto). Outras vezes, tentativas persistentes e vigorosas são necessárias para se conseguir a atenção da criança. O contato iniciado pela criança é mínimo;
4. Relações gravemente anormais: A criança está constantemente indiferente ou inconsciente ao que o adulto está fazendo. Ela quase nunca responde ou inicia contato com o adulto. Somente a tentativa mais persistente para atrair a atenção tem algum efeito.

II. Imitação:

1. Imitação adequada: A criança pode imitar sons, palavras e movimentos, os quais são adequados para o seu nível de habilidade;
2. Imitação levemente anormal: Na maior parte do tempo, a criança imita comportamentos simples como bater palmas ou sons verbais isolados; ocasionalmente imita somente após estimulação ou com atraso;
3. Imitação moderadamente anormal: A criança imita apenas parte do tempo e requer uma grande dose de persistência ou ajuda do adulto; frequentemente imita apenas após um tempo (com atraso);

4. Imitação gravemente anormal: A criança raramente ou nunca imita sons, palavras ou movimentos mesmo com estímulo e assistência.

III. Resposta emocional:

1. Resposta emocional adequada a situação e a idade: A criança demonstra tipo e grau adequados de resposta emocional, indicada por uma mudança na expressão facial, postura e conduta;

2. Resposta emocional levemente anormal: A criança ocasionalmente apresenta um tipo ou grau inadequados de resposta emocional. Às vezes, suas reações não estão relacionadas a objetos ou a eventos ao seu redor;

3. Resposta emocional moderadamente anormal: A criança demonstra sinais claros de resposta emocional inadequada (tipo ou grau). As reações podem ser bastante inibidas ou excessivas e sem relação com a situação; pode fazer caretas, rir ou tornar-se rígida até mesmo quando não estejam presentes objetos ou eventos produtores de emoção;

4. Resposta emocional gravemente anormal: As respostas são raramente adequadas a situação. Uma vez que a criança atinja um determinado humor, é muito difícil alterá-lo. Por outro lado, a criança pode demonstrar emoções diferentes quando nada mudou.

IV. Uso corporal:

1. Uso corporal adequado a idade: A criança move-se com a mesma facilidade, agilidade e coordenação de uma criança normal da mesma idade;

2. Uso corporal levemente anormal: Algumas peculiaridades podem estar presentes, tais como falta de jeito, movimentos repetitivos, pouca coordenação ou a presença rara de movimentos incomuns;

3. Uso corporal moderadamente anormal: Comportamentos que são claramente estranhos ou incomuns para uma criança desta idade podem incluir movimentos estranhos com os

dedos, postura peculiar dos dedos ou corpo, olhar fixo, beliscar o corpo, autoagressão, balanceio, girar ou caminhar nas pontas dos pés;

4. Uso corporal gravemente anormal: Movimentos intensos ou frequentes do tipo listado acima são sinais de uso corporal gravemente anormal. Estes comportamentos podem persistir apesar das tentativas de desencorajar as crianças a fazê-los ou de envolver a criança em outras atividades.

V. Uso de objetos:

1. Uso e interesse adequados por brinquedos e outros objetos: A criança demonstra interesse normal por brinquedos e outros objetos adequados para o seu nível de habilidade e os utiliza de maneira adequada;

2. Uso e interesse levemente inadequados por brinquedos e outros objetos: A criança pode demonstrar um interesse atípico por um brinquedo ou brincar com ele de forma inadequada, de um modo pueril (exemplo: batendo ou sugando o brinquedo);

3. Uso e interesse moderadamente inadequados por brinquedos e outros objetos: A criança pode demonstrar pouco interesse por brinquedos ou outros objetos, ou pode estar preocupada em usá-los de maneira estranha. Ela pode concentrar-se em alguma parte insignificante do brinquedo, tornar-se fascinada com a luz que reflete do mesmo, repetitivamente mover alguma parte do objeto ou exclusivamente brincar com ele;

4. Uso e interesse gravemente inadequados por brinquedos e outros objetos: A criança pode engajar-se nos mesmos comportamentos citados acima, porém com maior frequência e intensidade. É difícil distrair a criança quando ela está engajada nestas atividades inadequadas.

VI. Resposta a mudanças:

1. Respostas a mudança adequadas a idade: Embora a criança possa perceber ou comentar as mudanças na rotina, ela é capaz de aceitar estas mudanças sem angústia excessiva;
2. Respostas a mudança adequadas a idade levemente anormal: Quando um adulto tenta mudar tarefas, a criança pode continuar na mesma atividade ou usar os mesmos materiais;
3. Respostas a mudança adequadas a idade moderadamente anormal: A criança resiste ativamente a mudanças na rotina, tenta continuar sua antiga atividade e é difícil de distraí-la. Ela pode tornar-se infeliz e zangada quando uma rotina estabelecida é alterada;
4. Respostas a mudança adequadas a idade gravemente anormal: A criança demonstra reações graves as mudanças. Se uma mudança é forçada, ela pode tornar-se extremamente zangada ou não disposta a ajudar e responder com acessos de raiva

VII. Resposta visual:

1. Resposta visual adequada: O comportamento visual da criança é normal e adequado para sua idade. A visão é utilizada em conjunto com outros sentidos como forma de explorar um objeto novo;
2. Resposta visual levemente anormal: A criança precisa, ocasionalmente, ser lembrada de olhar para os objetos. A criança pode estar mais interessada em olhar espelhos ou luzes do que o fazem seus pares, pode ocasionalmente olhar fixamente para o espaço, ou pode evitar olhar as pessoas nos olhos;
3. Resposta visual moderadamente anormal: A criança deve ser lembrada frequentemente de olhar para o que está fazendo, ela pode olhar fixamente para o espaço, evitar olhar as pessoas nos olhos, olhar objetos de um ângulo incomum ou segurar os objetos muito próximos aos olhos;
4. Resposta visual gravemente anormal: A criança evita constantemente olhar para as pessoas ou para certos objetos e pode demonstrar formas extremas de outras peculiaridades visuais descritas acima.

VIII. Resposta auditiva:

1. Respostas auditivas adequadas para a idade: O comportamento auditivo da criança é normal e adequado para idade. A audição é utilizada junto com outros sentidos;
2. Respostas auditivas levemente anormais: Pode haver ausência de resposta ou uma resposta levemente exagerada a certos sons. Respostas a sons podem ser atrasadas e os sons podem necessitar de repetição para prender a atenção da criança. A criança pode ser distraída por sons externos;
3. Respostas auditivas moderadamente anormais: As respostas da criança aos sons variam. Frequentemente ignora o som nas primeiras vezes em que é feito. Pode assustar-se ou cobrir as orelhas ao ouvir alguns sons do cotidiano;
4. Respostas auditivas gravemente anormais: A criança reage exageradamente e/ou despreza sons num grau extremamente significativo, independentemente do tipo de som.

IX. Resposta e uso do paladar, olfato e tato:

1. Uso e resposta normais do paladar, olfato e tato: A criança explora novos objetos de um modo adequado a sua idade, geralmente sentindo ou olhando. Paladar ou olfato podem ser usados quando adequados. Ao reagir a pequenas dores do dia a dia, a criança expressa desconforto, mas não reage exageradamente;
2. Uso e resposta levemente anormais do paladar, olfato e tato: A criança pode persistir em colocar objetos na boca; pode cheirar ou provar/experimentar objetos não comestíveis. Pode ignorar ou ter reação levemente exagerada a uma dor mínima, para a qual uma criança normal expressaria somente desconforto;
3. Uso e resposta moderadamente anormais do paladar, olfato e tato: A criança pode estar moderadamente preocupada em tocar, cheirar ou provar objetos ou pessoas. A criança pode reagir demais ou muito pouco;

4. Uso e resposta gravemente anormais do paladar, olfato e tato: A criança está preocupada em cheirar, provar e sentir objetos, mais pela sensação do que pela exploração ou uso normal dos objetos. A criança pode ignorar completamente a dor ou reagir muito fortemente a desconfortos leves.

X. Medo ou nervosismo:

1. Medo ou nervosismo normais: O comportamento da criança é adequado tanto a situação quanto a idade;
2. Medo ou nervosismo levemente anormais: A criança ocasionalmente demonstra muito ou pouco medo ou nervosismo quando comparada as reações de uma criança normal da mesma idade e em situação semelhante;
3. Medo ou nervosismo moderadamente anormais: A criança demonstra bastante mais ou bastante menos medo do que seria típico para uma criança mais nova ou mais velha em uma situação similar;
4. Medo ou nervosismo gravemente anormais: Medos persistem mesmo após experiências repetidas com eventos ou objetos inofensivos. É extremamente difícil acalmar ou confortar a criança. A criança pode, por outro lado, falhar em demonstrar consideração adequada aos riscos que outras crianças da mesma idade evitam.

XI. Comunicação verbal:

1. Comunicação verbal normal, adequada a idade e a situação;
2. Comunicação verbal levemente anormal: A fala demonstra um atraso global. A maior parte do discurso tem significado; porém, alguma ecolalia ou inversão pronominal podem ocorrer. Algumas palavras peculiares ou jargões podem ser usados ocasionalmente;
3. Comunicação verbal moderadamente anormal: A fala pode estar ausente. Quando presente, a comunicação verbal pode ser uma mistura de alguma fala significativa e alguma linguagem peculiar, tais como jargão, ecolalia ou inversão pronominal. As peculiaridades

na fala significativa podem incluir questionamentos excessivos ou preocupação com algum tópico em particular;

4. Comunicação verbal gravemente anormal: Fala significativa não é utilizada. A criança pode emitir gritos estridentes e infantis, sons animais ou bizarros, barulhos complexos semelhantes à fala, ou pode apresentar o uso bizarro e persistente de algumas palavras reconhecíveis ou frases

XII. Comunicação não-verbal:

1. Uso normal da comunicação não-verbal adequado a idade e situação;

2. Uso da comunicação não-verbal levemente anormal: Uso imaturo da comunicação não-verbal; a criança pode somente apontar vagamente ou esticar-se para alcançar o que quer, nas mesmas situações nas quais uma criança da mesma idade pode apontar ou gesticular mais especificamente para indicar o que deseja;

3. Uso da comunicação não-verbal moderadamente anormal: A criança geralmente é incapaz de expressar suas necessidades ou desejos de forma não verbal, e não consegue compreender a comunicação não-verbal dos outros;

4. Uso da comunicação não-verbal gravemente anormal: A criança utiliza somente gestos bizarros ou peculiares, sem significado aparente, e não demonstra nenhum conhecimento dos significados associados aos gestos ou expressões faciais dos outros.

XIII. Nível de atividade:

1. Nível de atividade normal para idade e circunstâncias: A criança não é nem mais nem menos ativa que uma criança normal da mesma idade em uma situação semelhante;

2. Nível de atividade levemente anormal: A criança pode tanto ser um pouco irrequieta quanto um pouco “preguiçosa”, apresentando, algumas vezes, movimentos lentos. O nível de atividade da criança interfere apenas levemente no seu desempenho;

3. Nível de atividade moderadamente anormal: A criança pode ser bastante ativa e difícil de conter. Ela pode ter uma energia ilimitada ou pode não ir prontamente para a cama a noite. Por outro lado, a criança pode ser bastante letárgica e necessitar de um grande estímulo para mover-se;

4. Nível de atividade gravemente anormal: A criança exibe extremos de atividade ou inatividade e pode até mesmo mudar de um extremo ao outro.

XIV. Nível e consistência da resposta intelectual:

1. A inteligência é normal e razoavelmente consistente em várias áreas: A criança é tão inteligente quanto crianças típicas da mesma idade e não tem qualquer habilidade intelectual ou problemas incomuns;

2. Funcionamento intelectual levemente anormal: A criança não é tão inteligente quanto crianças típicas da mesma idade; as habilidades apresentam-se razoavelmente regulares através de todas as áreas;

3. Funcionamento intelectual moderadamente anormal: Em geral, a criança não é tão inteligente quanto uma típica criança da mesma idade, porém a criança pode funcionar próximo do normal em uma ou mais áreas intelectuais;

4. Funcionamento intelectual gravemente anormal: Embora a criança geralmente não seja tão inteligente quanto uma criança típica da mesma idade, ela pode funcionar até mesmo melhor que uma criança normal da mesma idade em uma ou mais áreas.

XV. Impressões gerais:

1. Sem autismo: a criança não apresenta nenhum dos sintomas característicos do autismo;

2. Autismo leve: A criança apresenta somente um pequeno número de sintomas ou somente um grau leve de autismo;

3. Autismo moderado: A criança apresenta muitos sintomas ou um grau moderado de autismo;

4. Autismo grave: a criança apresenta inúmeros sintomas ou um grau extremo de autismo.

Pode ser pontuada utilizando valores intermediários =1,5; 2,5; e 3,5.

Classificação:

15-30 = sem autismo

30-36 = autismo leve-moderado

36-60 = autismo grave

Anexo C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Potencial Relacionado a Eventos (PRE) em crianças e adolescentes com diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo na data _____ ata número _____.

Centro Promotor do Registro: LABORATÓRIO DE NEUROPSICOFARMACOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

Por favor, comprove que entende todos os pontos deste documento e confirme com o médico que lhe propôs participar desse registro toda a informação que precise.

Qual é o objetivo deste registro – Potencial Relacionado a Eventos (PRE) em crianças e adolescentes com diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA).

O estudo tem o objetivo analisar as ondas produzidas pelo cérebro de indivíduos autistas quando estes estão desenvolvendo determinados testes visuais. Essas ondas serão comparadas com aquelas geradas pelos mesmos testes aplicados em indivíduos normais e dados já descritos em literatura médica. Esperamos que, com essa comparação, possamos perceber as semelhanças e as diferenças da forma como o cérebro se comporta em cada um dos grupos.

Com isso, pretendemos adquirir novos conhecimentos que podem ser aplicados tanto no diagnóstico precoce do TEA como na tentativa de se entenderem melhor a doença e melhorar a classificação do TEA.

Por que você foi eleito?

Você foi eleito porque se encaixa em certas características necessárias para participar em um dos grupos desse estudo. Se você é uma pessoa com diagnóstico de autismo, sem outras condições que o impeçam de realizar os testes do estudo, você foi eleito.

Agora, se você é um indivíduo sem o diagnóstico de autismo, sem história, atual ou pregressa, de doença neurológica, psiquiátrica ou psicológica, ou outras condições, você foi eleito para compor o grupo controle desse estudo.

Participar do registro influirá no tratamento que recebo?

Não. Participe ou não, você receberá exatamente o mesmo tratamento.

Em que consiste minha participação? Que benefícios e que riscos tenho ao participar deste registro?

A única diferença com respeito aos pacientes que, estando em sua mesma situação, não participam do **Potencial Relacionado a Eventos (PRE) em crianças e adolescentes com diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA)** é que você participará de alguns testes visuais e será submetido a um registro eletroencefalográfico ao longo de tais testes. É importante ressaltar que, durante o registro eletroencefalográfico, você utilizará uma touca com eletrodos na cabeça e que esse procedimento não traz nenhum prejuízo a sua saúde, sendo bastante utilizado em estudos semelhantes ao nosso, em diversos países. Este estudo, a princípio tem seu prazo de término estipulado para agosto de 2011.

Confidencialidade

Em todo momento, as informações que se recorram neste registro se manterão anônimas para as pessoas que realizem as análises dos dados, e que escrevam relatórios ou artigos científicos. Em nenhum caso as cedemos a terceiros.

Você terá direito ao acesso, retificação e cancelamento de seus dados em qualquer momento. Para isto, seguiremos as recomendações com respeito à confidencialidade da Comissão Nacional de Saúde – Resolução 196/96 (Resolução 196/96 de proteção de dados).

Financiamento dos registros

A Universidade Federal do Espírito Santo é a única financiadora desse registro.

Pessoas de Contato

Por favor, não deixe de perguntar ao seu médico do estudo sobre qualquer dúvida que tenha ou se deseja ter maior informação, a Dra Luziene D. B. de Oliveira, no telefone (27) 992393958.

Por favor, se está de acordo em participar e não tem mais dúvidas sobre os procedimentos deste estudo, assine o consentimento a seguir.

Assinatura do paciente ou

Representante legal.

Assinatura da testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação nesta pesquisa.

Prof. Dr. Roney W. Dias de Oliveira - CRM/ES 6434

Pesquisador Coordenador do Projeto

Profa. Dra. Ester M. Nakamura-Palacios - CRM/ES 4746

Pesquisadora

Médicos Responsáveis pelo estudo

Telefone do Pesquisador Responsável (27) 3335-7337

Telefone do Comitê de Ética HUCAM: (27) 3335-7211