

Celina Angelia dos Reis Paula

**Análise de sinais em eletroencefalografia
quantitativa e eye-tracking como ferramenta
complementar de avaliação de crianças com
Transtorno do Espectro do Autismo**

Macaíba

2017

Celina Angelia dos Reis Paula

**Análise de sinais em eletroencefalografia quantitativa e
eye-tracking como ferramenta complementar de avaliação
de crianças com Transtorno do Espectro do Autismo**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuroengenharia do Instituto Internacional de Neurociências - Edmond e Lily Safra como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Neuroengenharia.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Lima Brasil (ISD)

Co-orientadores: Prof. Dr. Edgard Morya (ISD)

Prof. Dr. Hougelle Simplicio Gomes Pereira (ISD)

Macaíba

2017

Celina Angelia dos Reis Paula

Análise de sinais em eletroencefalografia quantitativa e eye-tracking como ferramenta complementar de avaliação de crianças com Transtorno do Espectro do Autismo / Celina Angelia dos Reis Paula. – Macaíba, 2017-
110 p. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Lima Brasil (ISD)

Dissertação (Mestrado) – INSTITUTO INTERNACIONAL DE NEUROCIÊNCIAS EDMOND E LILY SAFRA

Programa de Pós-Graduação em Neuroengenharia, 2017.

1. Autismo 2. Eletroencefalograma. 3. Eye-tracking. I. Prof. Dr. Fabrício Lima Brasil. II. Prof. Dr. Edgard Morya. III. Prof. Dr. Hougelle Simplicio Gomes Pereira. V. Instituto Santos Dumont (ISD). VI. Título

CDU 02:141:005.7

Celina Angelia dos Reis Paula

Análise de sinais em eletroencefalografia quantitativa e eye-tracking como ferramenta complementar de avaliação de crianças com Transtorno do Espectro do Autismo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuroengenharia do Instituto Internacional de Neurociências - Edmond e Lily Safra como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Neuroengenharia.

Trabalho aprovado. Macaíba, 30 de agosto de 2017:

Prof. Dr. Fabrício Lima Brasil (ISD)
Orientador

Profa. Dra. Aurea Nogueira de Melo
Professora

Profa. Dra. Mariana F. P. de Araújo
Professora

Macaíba
2017

Resumo

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma desordem neuropsiquiátrica caracterizada por comprometimento na reciprocidade social, interação/linguagem e do comportamento, que se apresenta com estereotípias e com sinais de prejuízo nas funções sensoriais. Até o momento, o diagnóstico é realizado por observação de critérios clínicos bem estabelecidos e há uma busca constante pela identificação de exames complementares com resultado patognomônico. O esclarecimento etiológico e o detalhamento do perfil fisiopatológico vem sendo uma justificativa para a realização de vários estudos de investigação neurofisiológica. O eletroencefalograma (EEG) é um método simples e não invasivo que serve, dentro de outras aplicações, como ferramenta auxiliar para caracterização neurofisiológica e monitorização da atividade elétrica cerebral, podendo identificar anormalidades relacionadas às faixas de frequências, à conectividade e à lateralização de funções cerebrais em indivíduos com TEA. Estudos recentes utilizando eye-tracking revelam que indivíduos com TEA apresentam um escaneamento visual diferenciado quando comparado com os indivíduos típicos. O objetivo desta pesquisa é caracterizar diferenças quantitativas nos registros de EEG e eye-tracking de crianças com TEA e sem TEA. Foram realizadas avaliações eletroencefalográfica e por eye-tracking em crianças com TEA e em um grupo controle pareado por idade e gênero durante a apresentação de estímulos de faces e desenho com expressão emocional. Os resultados mostraram que o grupo TEA apresentou maior ativação em frequências mais altas (acima de 30Hz) nas regiões frontal, central, parietal e occipital na análise do EEG, e menor atenção visual à região dos olhos e boca na análise de fixação visual. Os achados eletroencefalográficos e de atenção visual concordam em evidenciar uma falha no processamento visual no TEA. Mais estudos devem ser realizados em busca de melhores esclarecimentos sobre as funções neurais no transtorno de neurodesenvolvimento.

Palavras-chaves: autismo; Eletroencefalograma (EEG); eye-tracking.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neuropsychiatric disorder characterized by impairment in social reciprocity, interaction / language and behavior, which presents with stereotypies and signs of failure in sensory functions. The diagnosis is after observation of well-established clinical criteria and there is a constant search for the identification of complementary exams with a pathognomonic result. The etiological clarification and detailing of the pathophysiological profile has been a justification for the performance of several studies of neurophysiological investigation. The electroencephalogram (EEG) is a simple and non-invasive method that serves as an auxiliary tool for neurophysiological characterization and monitoring of brain electrical activity. It can identify abnormalities related to frequency bands, connectivity and lateralization of brain functions in individuals with ASD. Recent studies using eye-tracking reveal that individuals with ASD have different visual scans compared to typical individuals. The objective of this research is to characterize quantitative differences in the EEG and eye-tracking records of children with ASD and without ASD. Electroencephalographic and eye-tracking evaluations were performed in children with ASD and in a control group matched by age and gender during the presentation of facial stimuli and design with emotional expression. The results showed that the TEA group presented higher activation at higher frequencies (above 30 Hz) in the frontal, central, parietal and occipital regions in the EEG analysis, and less visual attention to the eye and mouth region in the visual fixation analysis. The electroencephalographic and visual attention findings agree to evidence a failure in visual processing in ASD. Further studies should be conducted in search of better understanding of neural functions in neurodevelopmental disorders.

Keywords: autism; electroencephalogram (EEG); eye-tracking.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Transtorno do Espectro do Autismo (TEA)	1
1.2	Epidemiologia do TEA	2
1.3	Etiologia e Neurobiologia do TEA	2
1.3.1	Exames e Instrumentos de avaliação no TEA	4
1.4	Importância do Estudo	8
1.5	Objetivos	9
1.5.1	Objetivo principal	9
1.5.2	Objetivos secundários	9
2	Metodologia	11
2.1	Hipóteses	11
2.2	Métodos	11
2.3	Sujeitos	11
2.3.1	Caracterização dos sujeitos e execução da pesquisa	12
2.4	Procedimentos e coleta de dados	13
2.5	Preparação dos dados para análise	18
3	Resultados	23
3.1	Resultados Preliminares	23
3.2	Resultados Gerais	24
3.3	Resultados do EEG	25
3.4	Resultados do Eye-tracking	34
3.4.1	Observações de faces	34
3.4.2	Observação de figura em movimento pareada a cena social	38
3.4.3	Observação de desenho animado	40
4	Discussão	45
4.1	Eletroencefalograma	45
4.2	Eye-tracking	48
	Conclusão	51
	Referências	53

Anexos	59
ANEXO A	
Carta de Anuência da Secretaria de Educação do Município de Macaíba	61
ANEXO B	
Childhood Autism Rating Scale -CARS, Versão em Português . . .	63
ANEXO C	
Critérios Diagnósticos do TEA - DSM-V	73
ANEXO D	
Critérios Diagnósticos do TEA - CID-10	77
ANEXO E	
Protocolo de Atendimento da Neurologia Infantil	81
ANEXO F	
Protocolo de Atendimento de Autismo	87
ANEXO G	
Artigo publicado em agosto de 2017	95

Dedico esta dissertação a Márcio, Arthur, Melissa e Larissa.

Agradecimentos

Ao SER maior que me deu capacidade física, cognitiva e mental para realizar com afinco as atividades que exerci nos últimos meses. Agradeço a DEUS!

A Marcio, Arthur, Melissa e Larissa que em suas individualidades me apoiaram e moldaram suas vidas para facilitar o andamento de minhas atividades. Obrigada marido e filhos pelo esforço, compreensão e carinho!

Aos meu pais e familiares que me ajudaram no suporte das atividades da rotina diária e no acolhimento nos momentos de fadiga!

Ao meu orientador Fabrício Brasil que com muita competência e experiência me confiou autonomia para a realização das tarefas e, com muita serenidade e paciência, me ensinou a amadurecer a capacidade de cumprir metas e de disciplinaridade. Agradeço ao mestre!

Aos meus co-orientadores Edgard Morya e Hougelle Simplício pela orientação em pontos específicos e fundamentais da pesquisa. Obrigada!

Ao Prof. Dr. Reginaldo Freitas que foi o responsável por este trabalho ter sido realizado, por ter me ajudado a idealizá-lo, ter apostado e me apoiado na construção de um serviço especializado e principalmente por ter proporcionado inquestionavelmente condições para a sua execução. Agradeço de coração!

À técnica Luciana pela sua desenvoltura, disponibilidade, lealdade, espontaneidade e dedicação nos momentos necessários para organização das agendas e execução dos exames, mas principalmente pela sensibilidade, carinho e competência que teve ao se relacionar com nossas amadas crianças com e sem Transtorno do Espectro do Autismo. Por ter tornado viável a execução da minha pesquisa, meus sinceros e profundos agradecimentos Lu!

À psicóloga e amiga Samantha pela delicadeza e disponibilidade nos momentos que solicitei, pelas profundas discussões e conversas e por compartilhar comigo sonhos e perspectivas para a construção e solidificação de nosso serviço SEMEA. Muito obrigada!

A todos da equipe do CEPS que estiveram sempre dispostos a colaborar com questões burocráticas e estruturais durante as atividades, em especial à Adriana e Andréa que não mediram esforços para resolver minhas solicitações. Agradeço a todos!

Dedico esta tese à Márcio, Arthur, Melissa e Larissa. Aos colegas de pós-graduação Camille, Bruna, Caio e Luana pelo grandioso trabalho em equipe, que mesmo distante geograficamente tornaram viável a publicação dos nossos resultados. Muito obrigada ao grupo!

Aos estagiários de iniciação científica que colaboraram na execução e análise do projeto. Obrigada!

À Dra Aurea e às professoras Maria Aparecida, Mariana e Manuela que aceitaram o convite para participação da minha banca. Com muita honra, obrigada!

Ao Programa de Pós-Graduação em Neuroengenharia do Instituto Internacional de Neurociências - Edmond e Lily Safra por ter me aprovado e acolhido nesta etapa de crescimento profissional, inclusive nos momentos de dificuldades por ordem de força maior. Obrigada!

Às crianças, aos seus pais e responsáveis que foram a razão e peças fundamentais para a existência e realização deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos!

Lista de ilustrações

Figura 2.1 – Interface do E-prime durante a estruturação do conteúdo do experimento	14
Figura 2.2 – Imagens de faces humanas com expressão feliz, neutra e raiva	14
Figura 2.3 – Imagens de desenho animado com expressão feliz, neutro e raiva	15
Figura 2.4 – Imagem de objeto girando com cena social de pessoas	15
Figura 2.5 – Imagem de objeto girando de com cena social de desenho animado	15
Figura 2.6 – Laboratório de neurofisiologia do CEPS (à esquerda) e aparelho de EEG (à direita)	16
Figura 2.7 – Distribuição de eletrodos de acordo com o sistema 10-20	17
Figura 2.8 – Montagem de eletrodos, realização de EEG e eye-tracking	18
Figura 2.9 – Esquema do mecanismo da realização do eye-tracking	18
Figura 2.10–Esquema do mecanismo da realização do eye-tracking	20
Figura 2.11–Modelo de marcações em pontos a serem analisados no estímulo (AOI) .	20
Figura 3.1 – Levantamento de crianças com TEA em dois serviços da região	23
Figura 3.2 – ERSP de (a) eletrodos F3 e (b) eletrodos F4 para a média total de amostras para sinal de faces com raiva	26
Figura 3.3 – ERSP nos eletrodos P3 (a, b) e P4 (c) para a média total de amostras dos sinais de faces neutras (a) e com raiva (b,c)	27
Figura 3.4 – ERSP nos eletrodos C3 (a) e C4 (b) para a média total de amostras dos sinais de faces neutras (a) e com raiva (b,c)	29
Figura 3.5 – ERSP nos eletrodos C3 (a) e C4 (b) para a média total de amostras dos sinais de faces com raiva	30
Figura 3.6 – ERSP nos eletrodos C3 (a) e C4 (b) para a média total de amostras dos sinais de faces felizes	31
Figura 3.7 – ERSP nos eletrodos O1 (a, c) e O2 (b) para a média total de amostras dos sinais de faces felizes (a) e (b) e neutras (c)	32
Figura 3.8 – ERSP nos eletrodos O1 (a) e O2 (b) para a média total de amostras dos sinais de faces com raiva	33
Figura 3.9 – Tempo de atenção a partes do rosto para face feliz	35
Figura 3.10–Exemplo de mapa de calor de criança com TEA (a) e do grupo controle (b) durante a exploração visual de uma face feliz	36
Figura 3.11–Tempo de atenção a partes do rosto para face neutra	36
Figura 3.12–Exemplo de mapa de calor de criança com TEA (a) e do grupo controle (b) durante a exploração visual de uma face neutra	37

Figura 3.13–Tempo de atenção a partes do rosto para face raiva	37
Figura 3.14–Exemplo de mapa de calor de criança com TEA (a) e do grupo controle (b) durante a exploração visual de uma face com raiva	38
Figura 3.15–Tempo de atenção ao estímulo tipo cena social com pessoas e com desenho animado	39
Figura 3.16–Exemplo de mapa de calor de criança com TEA durante a exploração visual do estímulo em movimento pareado com cena social com pessoas (a) e com desenho animado (b)	39
Figura 3.17–Exemplo de mapa de calor de criança com grupo controle durante a ex- ploração visual do estímulo em movimento pareado com cena social com pessoas (a) e com desenho animado (b)	40
Figura 3.18–Tempo de fixação em partes do rosto do desenho com raiva	42
Figura 3.19–Tempo de fixação em partes do rosto do desenho feliz	43

Lista de tabelas

Tabela 3.1 – Informações gerais dos participantes do estudo	25
Tabela 3.2 – Tempo médio total de atenção aos estímulos para cada tipo de face (segundos)	35
Tabela 3.3 – Média do tempo de atenção a partes do rosto para todas as todos as faces	35
Tabela 3.4 – Tempo de atenção aos estímulos para cada tipo de desenho animado (segundos)	41
Tabela 3.5 – Média do tempo de atenção a partes do rosto para todas as todos as faces e desenhos por grupo TEA e controle	41
Tabela 3.6 – Média do tempo de atenção a partes do rosto para cada face e desenhos por grupo TEA e controle	44

Lista de Acrônimos e Abreviações

AOI Areas Of Interest (Área de Interesse)

ASD Autism Spectrum Disorder

CEP Comitê de Ética em Pesquisa

CEPS Centro de Educação e Pesquisa em Saúde Anita Garibaldi

CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde-
Décima Revisão

DPE Densidade de poder espectral

DSM-V Manual Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais - Versão V

EEG Eletroencefalograma

ERSP Potencial Relacionado a Evento

ISD Insituto Santos Dumont

MEG Magnetoencefalograma

OMS Organização Mundial de Saúde

QEEG Eletroencefalograma Quantitativo

TCLE Termo de Consentimento Livre Esclarecimento

TEA Transtorno do Espectro do Autismo

1 Introdução

1.1 Transtorno do Espectro do Autismo (TEA)

Crianças com distúrbio do desenvolvimento do comportamento vêm sendo estudadas e observadas por psiquiatras desde o final do século IX. Em 1943, Leo Kanner realizou um estudo clássico e descreveu um padrão característico de comportamento na infância com isolamento extremo do meio social, desvio ou deficiência no desenvolvimento da linguagem, atividade motora estereotipada, e com apego excessivo a objetos, figuras ou cumprimento de rotinas (KANNER *et al.*, 1943). Principalmente a partir dessa publicação, o termo autismo passou a ser utilizado e associado a crianças que apresentavam aquelas características de maneira sindrômica.

Vários são os relatos sobre as características clínicas do autismo, bem como sobre as possíveis explicações para o quadro. Mas, ainda persistem dúvidas sobre a base neurológica nesses casos. Com o avançar dos estudos, pelo menos as definições, classificações e os critérios diagnósticos do autismo, tornaram-se cada vez mais objetivos, facilitando a realização do diagnóstico de forma mais precoce e segura. Atualmente, a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde-Décima Revisão (CID-10) , publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2009, considera o Autismo como “grupo de transtornos caracterizados por alterações qualitativas das interações sociais recíprocas e modalidades de comunicação e por um repertório de interesses e atividades restrito, estereotipado e repetitivo”, classificando em autismo infantil, autismo típico, síndrome de Rett, síndrome de Asperger, transtorno desintegrativo da infância e transtornos globais do desenvolvimento. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - Versão V (DSM-V), publicado em abril de 2013, considera que todos os tipos supracitados se englobam em apenas um, ou seja, todos os quadros que preencherem critérios diagnósticos de déficits na comunicação social, interação social e no comportamento, com interesses e atividades restritos e repetitivos, estando presente o prejuízo de comunicação social, estarão inseridos no diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) (ASSOCIATION *et al.*, 2013). Estes distúrbios da comunicação social apresentam um padrão complexo e heterogêneo, por isso enquadram-se em um espectro, e podem apresentar variados padrões de gravidade dos sintomas ou do perfil de evolução. Para o diagnóstico do TEA, considera-se ainda que indivíduo deve apresentar início dos sintomas na infância precoce e deve haver comprometimento na sua funcionalidade diária.

1.2 Epidemiologia do TEA

As publicações pioneiras sobre o TEA eram apenas na forma de relato de casos. Em 1966, com o primeiro estudo epidemiológico sugeriu a ocorrência de 4,5 crianças com TEA para cada 10.000 habitantes na faixa etária de 8 a 10 anos (LE MOS *et al.*, 2014). Porém estudos posteriores realizados na Europa, Estados Unidos, Canadá e Japão sugerem aumento cada vez maior dessa incidência, com valores de 10, 30 ou até 60 casos para cada 10.000 habitantes (ROELFSEMA *et al.*, 2012).

Os números parecem que se modificam a cada análise realizada. Atualmente, o TEA parece afetar aproximadamente 1 em 68 crianças, sendo mais comum entre os meninos (WANG *et al.*, 2013), com uma proporção de 1 menina para 42 meninos (DEVELOPMENTAL *et al.*, 2014). Embora, uma publicação tenha sugerido os valores de 1 caso de TEA para cada 150 crianças (FOMBONNE, 2009), a carência de estudos epidemiológicos e multicêntricos ainda resulta em estimativas diferentes. Há uma sugestão de aumento da incidência e prevalência do TEA mundialmente, provavelmente relacionado às mudanças nos critérios diagnósticos (KAPLAN; SADOCK, 1990), e ao surgimento e desenvolvimento dos serviços de realização de diagnóstico e intervenção precoce, e de abordagens mais diretas em relação ao diagnóstico do transtorno (BLUMBERG *et al.*, 2016).

1.3 Etiologia e Neurobiologia do TEA

Várias teorias tentam explicar a causa do transtorno do espectro do autismo, mas ainda não há um consenso. Fatores genéticos podem estar fortemente relacionados ao TEA e certas condições fortalecem essa ideia, como a associação do transtorno com alguns quadros geneticamente determinados como a síndrome do X-frágil, a esclerose tuberosa, a síndrome de Down e a síndrome de Williams por exemplo, além da presença marcante do padrão de hereditariedade, sendo maior incidência entre irmãos gêmeos (TOBIAS-MACHADO *et al.*, 1998) (COUTINHO; BOSSO,) (SCHAEFER, 2016). Além disso, algumas situações podem estar relacionadas à etiologia do TEA: condições pré-natais como exposição a infecções ou substâncias durante a gestação; perinatais como hipóxia ao nascer ou nos primeiros dias de vida; e também situações ambientais que contribuam para prejuízo no neurodesenvolvimento infantil (BRUNONI, 2014). Estudos sugerem ainda que pode haver uma relação do TEA com distúrbios metabólicos como a disfunção mitocondrial (AHN *et al.*, 2014), distúrbio do ácido 3-hidroxiisovalérico (3-OH-IVA) e fenilcetonúria (SPILIOTI *et al.*, 2013).

Apesar de toda a diversidade de possíveis causas, a etiologia do TEA é considerada multifatorial e provavelmente está relacionada à pré-disposição genética associada a anorma-

lidades epigenéticas e a fatores diversos que influenciam num fenótipo neuro-comportamental comum (SCHAEFER, 2016).

A apresentação clínica do TEA apresenta uma variabilidade e heterogeneidade (WANG *et al.*, 2013), independente da possível etiologia. Apesar de não haver esclarecimento definitivo sobre a neuropatologia do transtorno, há tentativas de se explicar as características clínicas por alguns mecanismos como: falha na regulação neuronal devido a uma perturbação na percepção sensorial por um limiar elevado ou reduzido (LEMOZ *et al.*, 2014); déficit cognitivo, com prejuízo na utilização de pistas sociais e emocionais (LEEKAM, 2016); diminuição na capacidade de compreensão e/ou imitação por disfunção na atuação dos neurônios-espelho (WILLIAMS *et al.*, 2005) principalmente por associação a falhas no processamento visual (DONALDSON *et al.*, 2015). Essas falhas estão relacionadas à alteração na reciprocidade social e emocional, umas das características do TEA (NEVES *et al.*, 2011).

A interpretação da informação visual de faces com diferentes expressões apresenta-se num padrão diferente na pessoa com transtorno do espectro do autismo (JOHNELS *et al.*, 2017). A falha de reconhecimento de expressão facial pode estar relacionada a um atraso do desenvolvimento da inteligência (PAN *et al.*, 2017), estando relacionada à dificuldade no processamento e reconhecimento de expressões faciais de emoções (NEVES *et al.*, 2011).

O mecanismo fisiopatológico do TEA ainda não é bem esclarecido. Evidências clínicas apontam para desenvolvimento neurológico anormal e pesquisas concordam em haver disfunções neuronais relacionadas ao transtorno do espectro do autismo (BENNETT *et al.*, 2017) sugerindo haver prejuízos na conectividade e/ou na estrutura do sistema nervoso de crianças com TEA. Estudos post-mortem, com neurofisiologia e com neuroimagem propõem haver regiões de anormalidades anatômica nesses cérebros, envolvendo algumas áreas do sistema límbico, cerebelo, corpo caloso, gânglios da base e até do tronco cerebral (BRAMBILLA *et al.*, 2003), (PELPHREY *et al.*, 2004). A observação de macrocrania nas crianças diagnosticadas com o transtorno apontam para um aumento anormal do volume encefálico ao longo do seu crescimento, reforçando a ideia de um comprometimento no desenvolvimento neurológico, mas sem esclarecer a condição de causa ou consequência (FIDLER *et al.*, 2000).

- 1) TEA associado à epilepsia;
- 2) TEA sem epilepsia, mas com atividade eletroencefalográfica anormal, epilética ou não;

Souza e colab em 2008 relataram a existência de uma tendência em se levantar a hipótese de uma base neurofisiológica semelhante entre a epilepsia e o TEA, podendo o transtorno do espectro do autismo apresentar padrões de arquitetura neuronal ou de conectividade diferenciados (SOUZA *et al.*, 2008).

1.3.1 Exames e Instrumentos de avaliação no TEA

Os exames complementares ainda não revelam alterações patognomônicas para a realização diagnóstica do TEA. Os estudos de neuroimagem apresentam resultados variados e podem sugerir anormalidades no tamanho do cérebro, em estruturas do cerebelo e do sistema límbico (WANG *et al.*, 2013) ou diminuição no volume da amígdala em indivíduos com TEA (NACEWICZ *et al.*, 2006). Diferenças registradas de conectividade e anatômicas, como aumento de substância cinzenta nas áreas pré-frontal e temporal anterior dorsolateral, e reduções significativas em outras áreas, como occipitais e parietais médias, além de redução também do volume de substância branca, podem estar relacionadas às características específicas no TEA (ECKER *et al.*, 2012).

Tecnologias utilizando métodos como Eletroencefalograma (EEG), Magnetoencefalograma (MEG) e rastreadores de olhar (eye-tracker) podem colaborar para o esclarecimento da funcionalidade de rede neuronal no TEA, facilitando a compreensão de algumas funções cognitivo-comportamentais para quadros de origem neurobiológica (BOSL *et al.*, 2011), principalmente quando utilizadas em conjunto, de forma complementar.

ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)

O EEG consiste no registro em forma de traçado das oscilações da atividade elétrica cerebral em repouso ou durante a realização de tarefas de várias naturezas (NIEDERMEYER; SILVA, 2005). As oscilações representam a caracterização de atividade rítmica resultante da soma de diferenças de potenciais pós-sinápticos de neurônios corticais. A análise dessas mudanças neurofisiológicas é ferramenta importante para estudos sobre epilepsia e pode colaborar bastante para a compreensão dos transtornos do comportamento como o TEA. O eletroencefalograma pode ser utilizado para o estudo do perfil de distribuição das faixas de frequências: delta (menor que 4Hz), theta (4-7Hz), alfa (4-8Hz), beta (8-30Hz) e gamma (acima de 30Hz), e também para observação de potencial relacionado a evento (ERSP). Tanto a observação do ERSF como a análise das faixas de frequências podem ser avaliadas em uma resolução temporal e durante o processamento de informação para o reconhecimento de expressão facial.

Apesar do EEG de repouso e durante estímulos poder fornecer informações importantes sobre a função cerebral, a análise visual qualitativa de sinais no domínio do tempo parece ser insuficiente para considerar um padrão patognomônico para o TEA (SHEIKHANI *et al.*, 2007). Técnicas para análise quantitativa (com a aplicação da transformada de Fourier e processamento dos sinais) favorecem a análise mais detalhada por faixas de bandas e suas características. Durante a análise eletroencefalográfica quantitativa de crianças com TEA, são verificadas diferenças de sinais elétricos cerebrais, quando comparados com crianças sem

TEA (HASHEMIAN; POURGHASSEM, 2014) ;(LEMOES *et al.*, 2014).

Na prática clínica a principal utilidade do EEG está direcionada à área da epilepsia. Descargas paroxísticas e atividade lenta focal foram registradas na região temporal no EEG de pacientes com o TEA, especialmente naqueles com regressão do desenvolvimento (BOUTROS *et al.*, 2015), mas não são suficientes para auxiliar a realização do diagnóstico de TEA. Por outro lado, vários são os estudos que relacionam as análises quantitativas de EEG à capacidade cognitiva em psicopatologias, incluindo o TEA (WANG *et al.*, 2013), e a utilização de EEG nas aplicações de interface cérebro-máquina (AMATACHAYA *et al.*, 2015). Esse avanço científico tornou-se possível com a acelerada evolução na área da informática e vem colaborando para o desenvolvimento de aparelhos de EEG cada vez mais modernos, levando a possibilidade de realização da análise quantitativa dos dados fornecidos, além de contribuir e reforçar o resultado final da análise clínica.

O eletroencefalograma quantitativo (QEEG) é uma técnica não invasiva, de custo acessível, que pode ser realizada com o paciente em repouso, de olhos abertos ou fechados, ou durante a execução de uma atividade, e fornece dados referentes à função cerebral e a conectividade entre diferentes regiões do cérebro. Grande parte dos estudos não são uniformes quanto ao padrão típico dos resultados no QEEG, de acordo com a faixa etária e o grau de comprometimento da criança quanto à linguagem, interação social, comportamento estereotipado e perfil cognitivo, mas de uma forma geral relatam que crianças com TEA apresentam várias diferenças em espectros de potência, coerência e simetria de medidas de faixas de frequência em relação aos controles (BILLECI *et al.*, 2013) e também diferenças de acordo com a faixa etária do paciente, sugerindo até maturação das funções córtico-corticais ao longo da vida (WANG *et al.*, 2013). Disfunções da atividade neuronal, cognitivas e comportamentais podem estar relacionadas a padrões diferenciados da organização de redes corticais no TEA (HUANG; HSUEH, 2015), podendo haver resultados diferentes inclusive entre os vários padrões de comprometimento e gravidade das crianças com TEA. Em 2007, Sheikania e colaboradores verificaram medidas de coerência reduzida na região fronto-temporal direita das crianças com TEA, com maior coerência nas crianças de alto funcionamento em relação às de baixo funcionamento.

Foi registrado redução no espectro de potência na faixa de frequência alfa (4 - 8 Hz) em EEGs de crianças com TEA durante o repouso (BOUTROS *et al.*, 2015) e também a assimetrias hemisféricas da atividade, como: maior atividade no lobo frontal esquerdo na observação de face feliz (RAVICZ *et al.*, 2015); e diminuição da atividade na mesma região diante de expressões faciais do medo (TIERNEY *et al.*, 2012).

Além da maior atividade na faixa alfa, também foi observado que um aumento do

poder na frequência theta na linha média frontal diante de estados emocionais. Saby e colab em 2012 propuseram que emoções agradáveis (opostas a desagradáveis) estão relacionadas ao aumento da densidade de potência theta também na área frontal. Outros estudos sugeriram maior sincronização de ritmo beta e dessincronização alfa em regiões posteriores no TEA (BLACK *et al.*, 2017), ausência de bloqueio de ritmo mu no córtex motor durante observação de realização de tarefa em indivíduos com TEA (BERNIER *et al.*, 2007) e maior poder espectral na faixa de frequência mais rápidas (XIANG *et al.*, 2016).

Um padrão de U invertido foi relatado por Wang e colab em 2013 que ao analisar o EEG em repouso no TEA foi observado potência excessiva nas altas e nas baixas frequências e redução na frequência alfa, sugerindo uma conectividade funcional anormal.

Assim, diante dos estudos anteriores e considerando o quadro comportamental demonstrando sinais de falha no processamento sensorial de informações de expressões emocionais no TEA, espera-se que o uso do EEG para acessar atividades neurais provocadas por estímulos sociais tenha o potencial de fornecer uma análise quantitativa de comprometimento nas atividades de interação social deste grupo (KASARI; PATTERSON, 2012).

EYE-TRACKING

Equipamentos que verificam o rastreamento do movimento dos olhos frente a estímulos visuais (eye-tracking), principalmente quando utilizados de forma concomitante com outro instrumento de investigação neurofisiológica como o QEEG, também auxiliam no estudo do TEA, pois podem evidenciar diferenças na atenção e no processamento visual (WAGNER *et al.*, 2013).

A área da psicologia sugere que a atenção facial é uma das bases para o desenvolvimento da interação social e que, embora não esteja totalmente desenvolvida na infância, está presente desde esse período da vida (JOHNELS *et al.*, 2017). Ekman e Friesen publicaram em 1975 um importante estudo sobre a transmissão de informações através da expressão emocional da face e sugeriram que cada tipo de emoção pode provocar um padrão de olhar diferente. Sendo assim, alguns elementos da face podem ser importantes para a análise da exploração facial durante estudos de processamento emocional e cognitivo (EKMAN; FRIESEN, 1969).

Em pessoas com desenvolvimento típico, a atenção à região inferior da face, incluindo a boca é importante para identificar a expressão de felicidade e de raiva, enquanto que os olhos parecem ter mais importância para a tristeza (JOHNELS *et al.*, 2017). Mas, o comportamento do olhar pode ser diferente de acordo com a idade e a etapa de desenvolvimento do indivíduo (BLACK *et al.*, 2017).

A atenção visual a faces pode apresentar padrão de movimentação do olhar ou de fixação de acordo com o estímulo que for apresentado e algumas áreas podem ser de maior

ou menor interesse. Algumas regiões são essenciais para a observação da exploração facial como olhos e boca (EKMAN; FRIESEN, 1969).

Estudos indicam que o transtorno do espectro do autismo pode revelar um tempo total de busca visual mais curto em relação à atenção de áreas principais do rosto e duração de fixação mais longa em outras áreas, sendo que esse padrão pode variar de acordo com a emoção expressa na face, com áreas de interesse diferenciadas (DERAMUS *et al.*, 2014).

Embora os estudos ainda não tenham resultados uniformes, alguns sugerem que pessoas com TEA apresentem um padrão menos diferenciado de visualização da expressão emocional, com uma tendência a olhar mais para os olhos de rostos felizes, fixar menos na boca de faces com raiva e uma dificuldade de orientação típica à boca também diante de face feliz (JOHNELS *et al.*, 2017).

Crianças com TEA além de ter menos atenção a faces com expressão emocional parecem ter predileção a figuras geométricas ou em movimento, principalmente quando o grau de comprometimento cognitivo é maior (PIERCE *et al.*, 2016).

O eye-tracking é um instrumento que permite o monitoramento da atenção visual para qualificar e quantificar a distribuição espacial do olhar, inclusive para evidenciar as áreas de interesse (AOI) durante o processamento visual. Pode ser útil também para o rastreamento de bebês com fator de risco para o TEA, pois apresentam respostas mais rápidas aos objetos que aos rostos, opostas às crianças com menor risco de apresentar o transtorno (WAGNER *et al.*, 2013).

Além da avaliação clínica e da realização de exames complementares, a compreensão do perfil de funcionamento cognitivo do indivíduo com TEA pode ser ainda detalhada minuciosamente com a avaliação neuropsicológica, que consiste em aplicação de instrumentos padronizados (CZERMAINSKI, 2012) para caracterizar funções cognitivas como atenção compartilhada, percepção, linguagem verbal e não verbal, raciocínio lógico, capacidade de abstração, memória operacional, aprendizagem, processamento da informação, visuoconstrução, habilidade motora, capacidade de imitação, funções executivas e afetivas, bem como caracterizar padrões do desenvolvimento da teoria da mente. O resultado dessa avaliação pode colaborar para o conhecimento detalhado a respeito das habilidades e dificuldades que o paciente apresenta e, conseqüentemente contribuir para um planejamento terapêutico individualizado e apropriado.

O tratamento do paciente com TEA é baseado numa abordagem multidisciplinar, abrangendo a psiquiatria, neuropediatria, psicologia, fonoaudiologia, terapia ocupacional, pedagogia e psicopedagogia e outros profissionais habilitados, podendo-se utilizar técnicas direcionadas como integração neurosensorial e técnicas específicas como terapia cognitivo-

comportamental ou análise aplicada ao comportamento por exemplo, e no uso de medicações específicas para melhora de sintomas pontuais como agitação psicomotora, agressividade, distúrbios do sono, epilepsia e co-morbididades.

A realização do diagnóstico precoce possibilita a intervenção intensiva durante a fase em que o sistema nervoso está mais ativo no processo maturacional e nos anos pré-escolares da criança, antes da cronificação da psicopatologia, proporcionando a melhora no resultado de desenvolvimento, reduzindo a incidência de complicações secundárias e na qualidade de vida para a maioria das crianças com TEA (FIDLER *et al.*, 2000).

1.4 Importância do Estudo

O tema do estudo foi escolhido devido ao número cada vez maior casos com diagnóstico do transtorno do espectro do autismo e da relativa carência na literatura de informações sobre a fisiopatologia desse transtorno, bem como à falta de exames complementares para diagnóstico e para avaliação funcional dessas pessoas.

O TEA é um distúrbio do neurodesenvolvimento e suponha-se que as disfunções neurológicas estejam presentes em fase precoce do desenvolvimento infantil, sendo o principal sinal clínico a dificuldade na interação social, muitas vezes acompanhada por atraso ou até ausência de linguagem (principalmente a pragmática). Sendo assim, as suspeitas clínicas surgem na faixa etária em que há maior exigência de trocas sociais, em torno dos 18 meses de idade. A falta de definição fisiopatológica e de exames complementares com anormalidades patognomônicas, bem como a grande variedade individual de apresentação clínica e comprometimento cognitivo retardam a realização diagnóstica e consequentemente o início da intervenção terapêutica.

Considerando que no TEA o comprometimento no desenvolvimento da cognição social possa estar relacionado a uma falha no processamento visual de sinais de expressão emocional na face, o estudo da atenção e rastreamento visual de faces pode auxiliar a compreensão interação social prejudicada que ocorre de forma precoce, desde os primeiros meses de vida.

Sabendo-se que a estimulação apropriada deverá ser iniciada o mais precocemente possível, a fim de se evitar prejuízos no aprendizado e evolução com maiores comprometimentos, a suspeita diagnóstica deve ocorrer já nos primeiros meses de vida.

Análises de eletroencefalografia e eye-tracking podem apresentar resultados positivos em relação a padrões diferenciados na criança com TEA, e esses padrões poderão servir como base para rastreamento precoce do transtorno, além da possibilidade de serem utilizados como parâmetros evolutivos para crianças submetidas a estimulação especializada.

Apesar de dificuldades técnicas, vários estudos são realizados em busca desses possíveis padrões neurofisiológicos. Crianças com TEA apresentam um quadro clínico muito variável, prejudicando a uniformidade do grupo estudado. Além disso, geralmente apresentam dificuldades no comportamento, às vezes com distúrbios psiquiátricos associados e não colaboram adequadamente para a realização dos exames. Sendo assim, as pesquisas geralmente são realizadas com crianças maiores, que apresentam melhor potencial de linguagem verbal e melhor função cognitiva.

Pesquisas realizadas com maior número possível de participantes, com crianças de faixa etária variada e com apresentação clínica diversificada, podem promover resultados adicionais aos dados disponíveis hoje na literatura.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo principal

Caracterizar diferenças quantitativas dos registros de EEG e eye-tracking de crianças com e sem TEA.

1.5.2 Objetivos secundários

Analisar a atividade elétrica do EEG de crianças com e sem TEA durante a observação de faces com expressões emocionais.

Caracterizar o perfil de direcionamento e fixação do olhar diante de faces com emoção e cenas com conteúdo social com a utilização do eye-tracking, analisando:

- a) Se há maior atenção visual a alguns pontos específicos do rosto como olhos e boca, em relação ao nariz e outras partes do rosto.
- b) Se há predileção a atenção visual a estímulos em movimento ou com formato geométrico em relação ao estímulo com conteúdo sócio-emocional.

Caracterizar o perfil sócio-econômico das famílias com crianças com e sem TEA da região metropolitana de Natal/RN que participaram do estudo.

2 Metodologia

2.1 Hipóteses

A - O EEG fornece padrões quantitativos, nos domínios do tempo e da frequência, diferentes entre crianças de 4 a 12 anos com e sem TEA durante a observação de imagens com expressões faciais.

B - O padrão de fixação e rastreamento do olhar é diferenciado na criança com TEA quando comparada à criança sem TEA. A hipótese é que as crianças com TEA:

- a) Apresentam menor atenção a faces humanas que expressam emoções, com menor atenção à região dos olhos e boca.
- b) Apresentam maior atenção a figuras geométricas, em relação a faces humanas
- c) Apresentem maior atenção a desenho animado que expresse emoção, em relação à face humana.
- d) Apresentem maior atenção a figuras em movimento a cenas com contexto social

2.2 Métodos

Este trabalho avaliou 8 crianças com TEA, com idade entre os 4 e 12 anos de idade, comparadas com mais 8 crianças sem TEA, do mesmo sexo e idade.

Para isso foi realizada uma pesquisa prospectiva de grupo-controle, com abordagem qualitativa (avaliação clínica neuropsicológica e eletroencefalográfica clínica) e quantitativa (análise quantitativa dos dados de eletroencefalografia e eye-tracking). O protocolo e o projeto de pesquisa foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa (CEP), conforme parecer substanciado do CEP (CAAE 46207015.0.0000.5537).

2.3 Sujeitos

Os sujeitos do estudo foram crianças com diagnóstico de TEA e crianças sem TEA selecionadas de maneira pareadas pela idade e sexo. As crianças com TEA faziam seguimento no ambulatório de autismo do Centro de Educação e Pesquisa em Saúde Anita Garibaldi (CEPS) no município de Macaíba e em um ambulatório especializado na região metropolitana de Natal. As cartas de anuência foram devidamente assinadas pelas instituições de origem dos

indivíduos. As crianças sem TEA que participaram do grupo controle foram provenientes das escolas municipais de Macaíba, com a carta de anuência emitida pela secretaria de educação do município (Anexo A) ou do ambulatório de pediatria do CEPS. Essa região foi selecionada para a pesquisa dos pacientes por ser o município onde se localiza o CEPS Anita Garibaldi, unidade de saúde que apresenta em sua estrutura física um laboratório de neurofisiologia clínica e um ambulatório específico para o atendimento de crianças com TEA da região, em que fazem parte do atendimento a neurologia infantil, a neuropsicologia e a fonoaudiologia.

As crianças foram selecionadas de forma aleatória à medida que foram atendidas no serviço, aceitaram a proposta para participar da pesquisa e tiveram disponibilidade para comparecer à unidade para todas as etapas da pesquisa.

Uma taxa de 30% de perda ou de abandono foi estimada devido à dificuldade de colaboração da criança, que costuma apresentar dificuldade de persistir sentada para realização do eletroencefalograma e do eye-tracking, bem como pela falta de colaboração durante a avaliação neuropsicológica.

2.3.1 Caracterização dos sujeitos e execução da pesquisa

As crianças com TEA foram avaliadas no ambulatório de TEA do CEPS no primeiro encontro. Em um segundo momento, foram submetidas a avaliação neuropsicológica pela psicóloga do serviço, individualmente para caracterização clínica, com a aplicação de testes específicos de neuropsicologia, aplicação de escala diagnóstica – CARS (Anexo B), questionário direcionado e preenchimento de critérios de acordo com a proposta do Manual Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-V) (Anexo C) e Código Internacional de Doenças - CID 10 (Anexo D).

Critérios de Inclusão

- Grupo de estudo: crianças na faixa etária de 4 a 12 anos com diagnóstico prévio por Neuropediatra ou Psiquiatra Infantil de TEA. - Grupo controle: crianças sem quadro clínico de TEA ou deficiência intelectual que frequentam a escola regularmente no município de Macaíba.

Critérios de Exclusão

- Grupo TEA: paciente que não confirmou a presença de critérios para diagnóstico de TEA; - Grupo controle: criança com deficiência intelectual; - Criança que não colaborou para a realização da avaliação clínica, eletroencefalográfica e de eye-tracking.

2.4 Procedimentos e coleta de dados

- Os procedimentos obedeceram às seguintes etapas:

1ª ETAPA: Revisão bibliográfica inicial, buscando dados a respeito da realização do diagnóstico do TEA e do uso de instrumentos de neurofisiologia como eletroencefalografia e eye-tracking relacionados ao auxílio diagnóstico.

2ª ETAPA: Revisão de prontuários de pacientes acompanhados nos ambulatórios de neurologia infantil de dois serviços públicos (centro de saúde da prefeitura municipal de Natal /RN e CEPS Anita Garibaldi, conveniado com a secretaria saúde do município de Macaíba, e um serviço privado de referência para a especialidade (Consultório Médico de Neurologia Infantil da Neuropediatra Celina Reis) para fazer uma estimativa da prevalência de TEA na região.

3ª ETAPA: Elaboração dos documentos necessários para a autorização da pesquisa como carta de anuência dos serviços onde as crianças frequentam, da secretaria de educação do município de Macaíba (para liberação das crianças do grupo controle), termos de consentimento livre esclarecimento (TCLE) – anuência do participante da pesquisa e/ou de seu representante legal, assentimento livre e esclarecimento, formulário de permissão para uso de registros para fins científicos e o protocolo de avaliação. O projeto de pesquisa detalhado foi elaborado e, em seguida submetido a Plataforma Brasil – e posteriormente encaminhado ao comitê de ética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), com a devida aprovação, como consta no parecer consubstanciado liberado por esta instituição, de acordo com as normas e resoluções do CNS 196/96.

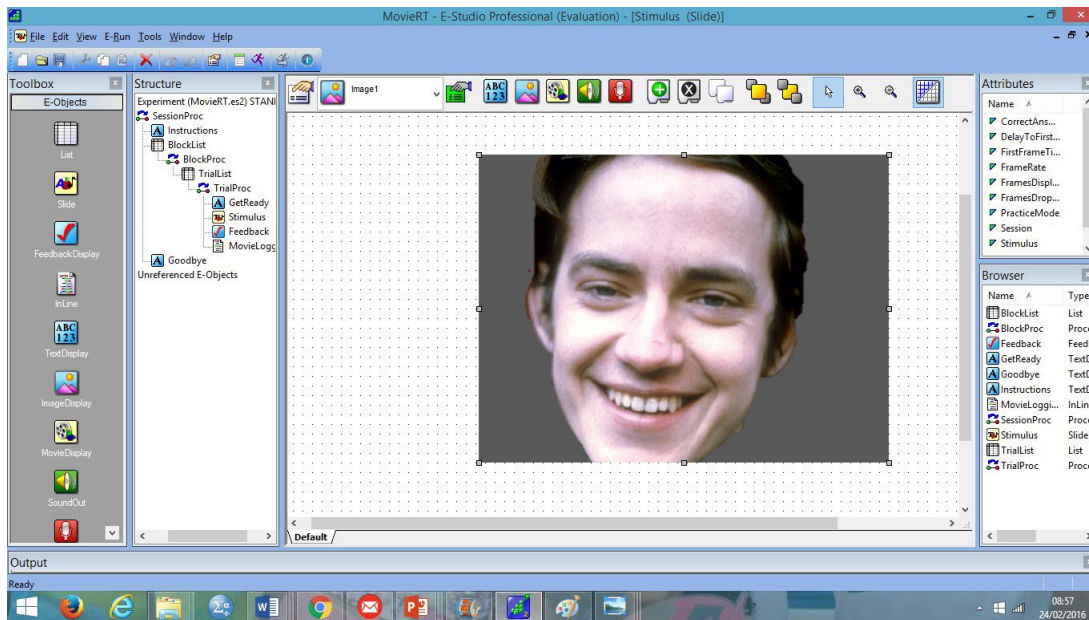
4ª ETAPA: Análise das informações dos prontuários dos pacientes e conhecimento sobre as informações médicas e detalhes do quadro clínico, das avaliações e seguimento multidisciplinar, e exames complementares realizados.

5ª ETAPA: Início da avaliação dos pacientes juntamente com a neuropsicologia para confirmação diagnóstica, realização da anamnese clínica com os pais/responsáveis e a criança direcionada pelo preenchimento da ficha do primeiro atendimento da neurologia infantil (Anexo E) e aplicação de protocolo de pesquisa (Anexo F). Nessa ocasião, foi também realizado o exame físico geral e neurológico, além da observação espontânea e sistematizada da criança. Realização da seleção dos pacientes que preencheram os critérios de inclusão, através de atendimento clínico e observação livre do paciente. Em seguida, as crianças foram avaliadas individualmente pela neuropsicóloga do CEPS, através de três ou quatro encontros.

6ª ETAPA: Etapa da elaboração dos módulos a serem utilizados no eye-tracking. Foram programados 3 módulos com conteúdo diferenciado e foram apresentados através do

programa E-Prime® 2.0 (Psychology Software Tools, Inc, EUA), um software que proporciona várias aplicações para pesquisa em psicologia cognitiva através do fornecimento de ambientes para design de experimentos computacionais, coleta e análise de dados (E-prime, 2012). Figura 2.1.

Figura 2.1 – Interface do E-prime durante a estruturação do conteúdo do experimento



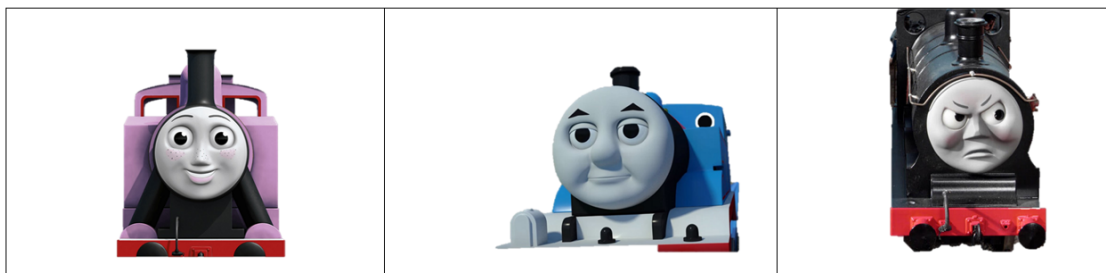
O primeiro módulo apresenta 30 imagens de faces com expressão de emoção (sendo 10 com expressão de felicidade, 10 com expressão de raiva e 10 neutras) Figura 2. Além de faces humanas com expressão emocional, foram sequenciadas também 30 imagens de faces de desenho animado com estrutura geométrica e com expressões equivalentes (Figura 2.3). Cada face foi apresentada por 3 segundos com 1,0s de intervalo e apresentação de uma imagem de ponto vermelho no centro da tela que funcionou como estímulo de fixação.

Figura 2.2 – Imagens de faces humanas com expressão feliz, neutra e raiva



O segundo módulo constou de duas imagens apresentadas de forma simultâneas (5 telas com uma cena social com figura humana X figura com movimento giratório e 5 telas

Figura 2.3 – Imagens de desenho animado com expressão feliz, neutro e raiva



com figura em movimento X cena social em desenho animado). As cenas foram expostas por 6s na tela (Figuras 2.4 e 2.5).

Figura 2.4 – Imagem de objeto girando com cena social de pessoas



Figura 2.5 – Imagem de objeto girando de com cena social de desenho animado



O terceiro módulo constou de 10 vídeo que indicam um objeto passando por trás de um anteparo, momento que o mesmo desaparece, e reaparecimento após término do anteparo.

Este módulo buscou observar a noção de permanência do objeto. Cada vídeo foi exposto por 6 segundos.

Todos os estímulos foram dimensionados e padronizados para manter distâncias equivalentes entre os olhos, boca e o nariz em uma área quadrada central da tela LCD de 17" (100 Hz, Samsung) a 60 cm dos olhos do participante. Através do Software E-Prime uma sequência de faces foi apresentada (faces feliz-neutro-raiva). Os módulos foram programados em sequência pelo software Mangold (Mangold Vision 3.9 - Mangold International GmbH, Alemanha). A calibração foi programada inicialmente em 5 pontos foi aplicada no início e antes de cada módulo.

7ª ETAPA: Realização de testes piloto com treinamento da técnica de EEG no laboratório de neurofisiologia, com adulto e criança sem TEA e com criança com TEA. (Figura 2.6)

Figura 2.6 – Laboratório de neurofisiologia do CEPS (à esquerda) e aparelho de EEG (à direita)



8ª ETAPA: Aplicação do EEG e do eye-tracking nas crianças do grupo TEA e do grupo controle.

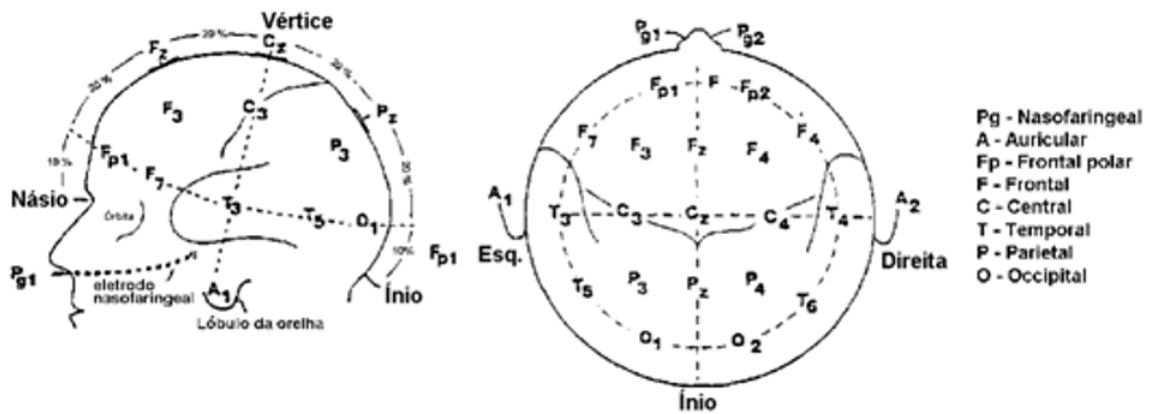
9ª ETAPA: Análise dos resultados obtidos, elaboração da dissertação e de um artigo já aceito para publicação com a participação de estagiários e uma mestranda do IIN-ELS (Anexo G).

ELETROENCEFALOGRAMA

O EEG-1200 (Neurofax, Nihon Kohden, Tóquio, Japão) foi utilizado para a aquisição de sinal eletrofisiológico cerebral não-invasivo, com taxa de amostragem de 1.000 Hz) e com

22 eletrodos (eletrodo de disco Ag AgCl, distribuição pelo sistema internacional 10/20) posicionados após preparação prévia do couro cabeludo (lavado com sabão neutro, seco e sem cremes capilares ou produtos capilares, impedância inferior a $10\ \Omega$) nas posições FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, C3, C4, T5, T6, O1, O2, Fz, Cz, PZ, A2, A1, sendo as letras referentes às regiões e os números referentes ao lado direito (número par) e lado esquerdo (número ímpar) Figura 7. Foi utilizado um filtro Notch de 60Hz e os dados do EEG foram gravados e sincronizados (StimTracker ST-100, Cedrus, EUA) com estimulação visual e rastreamento ocular.

Figura 2.7 – Distribuição de eletrodos de acordo com o sistema 10-20



Fonte: www.contronic.com.br

Os eletrodos foram posicionados por técnica experiente, e com a criança sentada. Os dados foram gravados em dois momentos com a criança relaxada: inicialmente com olhos abertos e posteriormente com olhos fechados para gravação de EEG de repouso por 2-5 minutos, de acordo com a colaboração de cada criança. As crianças sentaram-se confortavelmente numa sala silenciosa a 60 cm da tela LCD com eletrodos de EEG e foram instruídos a manter os olhos no ponto de fixação e olhar a imagem da tela durante a apresentação. A gravação do EEG teve início antes da aplicação do eye-tracking, durante a calibração do rastreamento do olhar e durante a apresentação do estímulo visual (Figura 2.8).

EYE-TRACKING

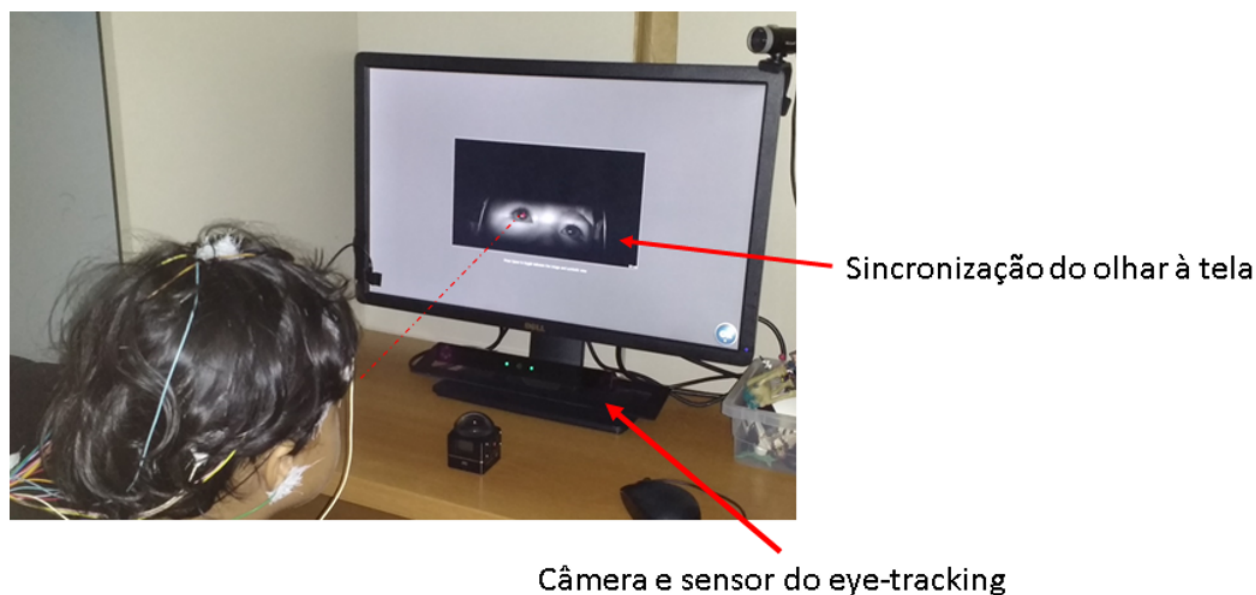
Foi utilizado um eye-tracking modelo Eye-tech TM3, EyeTech Digital Systems (Mesa, USA), posicionado sob a tela para garantir que a perfeita captação dos sinais ao observar os pontos de fixação e estímulos visuais durante a apresentação (Figura 2.9).

Figura 2.8 – Montagem de eletrodos, realização de EEG e eye-tracking



Sequencia de imagens mostrando colocação de eletrodos, realização do EEG no repouso, ajuste dos eletrodos após a mudança de posição para realização do eye-tracking e realização do eye-tracking sincronizado com EEG

Figura 2.9 – Esquema do mecanismo da realização do eye-tracking



Aparelho do eye-tracking (com câmera e sensor) posicionado na parte inferior do monitor que mostra imagem da face da criança sincronizando o olhar (pontilhado vermelho) com o sensor

2.5 Preparação dos dados para análise

ELETROENCEFALOGRAMA

Os dados do EEG foram submetidos ao pré-processamento, com sinal segmentado em épocas de mesmo tamanho e inspecionados visualmente, a fim de rejeitar épocas com artefatos evidentes utilizando um script personalizado MATLAB (Mathworks, EUA), o navegador EDF

(© Copyright 2017 Teunis van Beelen) e o Python (Python Software Foundation).

O navegador EDF converteu dados do EEG em formato ASCII compatíveis com Python e MATLAB. As épocas analisadas foram corretamente separadas de acordo com o marcador de estímulo registrado durante o experimento para organizar arquivos. Assim, para cada assunto, três arquivos foram gerados contendo, respectivamente, todas as épocas de rostos felizes, neutros e irritados, para todos os canais EEG. Esses arquivos foram processados em Python.

As bibliotecas Python para manipulação e análise de dados foram usadas para organizar conjuntos de ensaios com todos os assuntos de cada grupo e canais separados. Isso resultou em arquivos .csv com dados EEG brutos de assuntos para cada tipo de estímulo e para cada canal. Posteriormente, esses arquivos foram processados pelo MATLAB.

Um código MATLAB projetou um filtro Butterworth de passagem de 6ª ordem com uma frequência de corte inferior de 1 Hz e uma frequência de corte mais alta de 100 Hz. Um filtro Notch removeu o componente de frequência da rede elétrica (58 - 62 Hz). Além disso, foi implementada uma técnica para detectar perturbações espectrais relacionadas ao evento (ERSP). O ERSP consiste em uma ferramenta para observar as variações nos potenciais de campo locais relacionados ao evento, calculando a média e o desvio padrão do sinal EEG para normalizar o sinal antes do evento. Cada época tem -500 ms antes da apresentação do estímulo e +3,500 ms. Os recursos espectrais relacionados ao evento foram calculados para esta janela de tempo. Depois disso, o mesmo procedimento foi feito nas épocas de evento, onde foram analisadas com a ferramenta ERSP para calcular a variação ou a perturbação espectral relacionada à ocorrência do evento.

Após o pré-processamento foi realizada a análise de espectro. A densidade de poder espectral (DPE) foi calculada transformando o sinal do domínio do tempo para o domínio da frequência, utilizando técnicas como por exemplo, transformada de Fourier e o Método Welch. Após a DEP o sinal pode então ser computado. Contudo, como a DEP apresenta uma variação significativa entre humanos, é mais útil calculá-la as taxas de poder espectral separando-as em faixas de frequência, que mostram menos variabilidade entre sujeitos e são menos influenciadas por artefatos.

EYE-TRACKING

A utilização do eye-tracking teve objetivo de possibilitar a observação das diferenças de fixação de olhar entre o grupo controle e o grupo de TEA. Para cada grupo de imagem foram feitas marcações para permitir que o software determinasse a preferência e o tempo de fixação em cada área marcada (AOI). Para o estímulo de faces foram escolhidas áreas principais na face relacionadas a expressividade como região dos olhos, do nariz e boca.

Marcado também uma área central na face, em formato triangular e dividida a face em metade superior (com a região dos olhos) e inferior (com a região do nariz e boca). (Figura 2.10)

Figura 2.10 – Esquema do mecanismo da realização do eye-tracking



No primeiro quadro há um modelo de estímulo sem marcação, no segundo há marcação dos olhos, boca e nariz, no terceiro há uma marcação em forma de triângulo na região central da face, e no último há marcação separando metades superior (incluindo os olhos) e inferior da face (incluindo boca e nariz).

A marcação também foi realizada para os estímulos agrupados de figura geométrica em movimento X cena social, separando a primeira metade da imagem (região estímulo geométrico em movimento) e segunda metade (região do estímulo com cena social com pessoas humanas e com desenho animado). Neste caso o software também demonstrou os os valores de tempo de fixação em cada região marcada (Figura 2.11).

Figura 2.11 – Modelo de marcações em pontos a serem analisados no estímulo (AOI)



Modelo de marcações (AOI) separando a imagem da figura geométrica em movimento na primeira metade da cena social na segunda metade. No primeiro e no terceiro quadro há um modelo de estímulo sem marcação, no segundo e no quarto há marcação nas duas metades da tela.

Os valores de tempo foram verificados e distribuídos em tabelas individualmente para cada cada sujeito. Foi calculada média aritmética de todos os indivíduos para definição do tempo médio para cada grupo (TEA e controle) para cada tipo de estímulo. Levando-se em

consideração que o tempo de atenção total à tela com o estímulo apresentou variação para cada indivíduo e grupo, o percentual proporcional de atenção foi calculado em cada região em relação ao tempo total. Foi realizado também o cálculo da soma do tempo total de todos os sujeitos para cada área analisada.

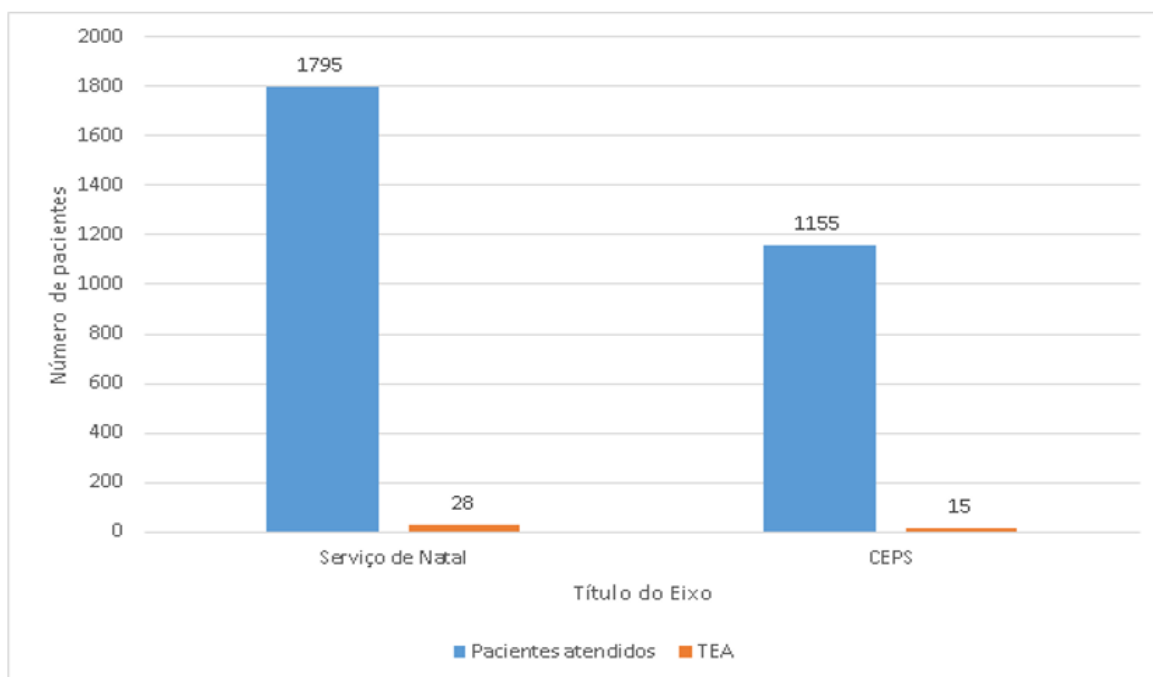
Para o módulo da imagem em movimento X cena social foi tabelado o tempo de fixação em cada estímulo de cada sujeito, calculado a média aritmética de todos os sujeitos verificado o tempo total de atenção à tela para cálculo do percentual.

3 Resultados

3.1 Resultados Preliminares

Inicialmente para levantamento dos dados foram revisados os prontuários dos pacientes que fazem seguimento no ambulatório de neurologia infantil do CEPS e de outro serviço da grande Natal (centro de especialidades médicas do município de Natal) e selecionados os pacientes com o diagnóstico de TEA. Foram encontradas 17 crianças no CEPS após cerca de 1200 atendimentos, e 28 no serviço de Natal após aproximadamente de 2000 atendimentos. Semelhante aos dados da literatura, em cada serviço foi possível estimar uma prevalência média de 1:70 no início da pesquisa (Figura 12)

Figura 3.1 – Levantamento de crianças com TEA em dois serviços da região



Pacientes com diagnóstico de TEA em relação ao total de pacientes que fazem seguimento no ambulatório de neurologia infantil do CEPS e de outro serviço público do município de Natal.

3.2 Resultados Gerais

Ao total foram realizados 16 exames, sendo 8 de crianças com TEA e 8 sem TEA, tendo sido os grupos pareados pela idade e sexo.

A idade dos participantes variou de 4 a 12 anos ($M = 8,44$, $DP = 2,24$), com apenas duas (uma de cada grupo) do sexo feminino. Do total, havia 3 meninos canhotos (todos do grupo de TEA) e os demais eram destros (85,5%). A idade média do diagnóstico do TEA foi de 4,77 anos ($DP = 2,30$). A idade média dos pais do grupo TEA era de $40,37 \pm 4,59$ anos e a do grupo controle era de $34,62 \pm 8,17$ anos. O nível de educação predominante dos pais foi de nível superior (43,8%) para o grupo ASD e do ensino médio (56,3%) para o grupo controle. A renda média para ambos os grupos foi de 1 a 5 salários mínimos (75%).

Todas as crianças com TEA apresentaram padrão verbal, 37,5% sabiam falar apenas palavras soltas ou frases, mas não conseguiam manter um diálogo. Todas as crianças do grupo controle tinham linguagem adequada para a faixa etária e eram capazes de manter uma conversação. Apesar de todos frequentarem escola, nenhuma criança com TEA estava alfabetizada e 50% estava na fase pré-silábica. No grupo controle apenas uma (4 anos) estava na fase pré-silábica e as demais (87,5%) estavam alfabetizadas (Tabela 1).

Tabela 3.1 – Informações gerais dos participantes do estudo

Grupo com TEA					
Sujeitos	Idade	Gênero	Linguagem	QI	Idade do Diagnóstico
1	10	Masculino	Silábico	Acima da média	5
2	12	Feminino	Frases	Acima da média	5
3	6	Masculino	Verbal	Acima da média	2
4	7	Masculino	Silábico	Abaixo da média	3
5	8	Masculino	Silábico	Abaixo da média	4
6	9	Masculino	Verbal	Abaixo da média	4
7	5	Masculino	Silábico	Abaixo da média	3
8	11	Masculino	Silábico	Acima da média	4
Grupo Controle					
Sujeitos	Idade	Gênero	Linguagem	QI	Idade do Diagnóstico
9	10	Masculino	Fluente	Médio Alto	-
10	12	Feminino	Fluente	Médio Alto	-
11	6	Masculino	Fluente	Médio	-
12	7	Masculino	Fluente	Médio	-
13	8	Masculino	Fluente	Médio Alto	-
14	9	Masculino	Fluente	Acima da Média	-
15	5	Masculino	Fluente	Médio	-
16	11	Masculino	Fluente	Acima da Média	-

3.3 Resultados do EEG

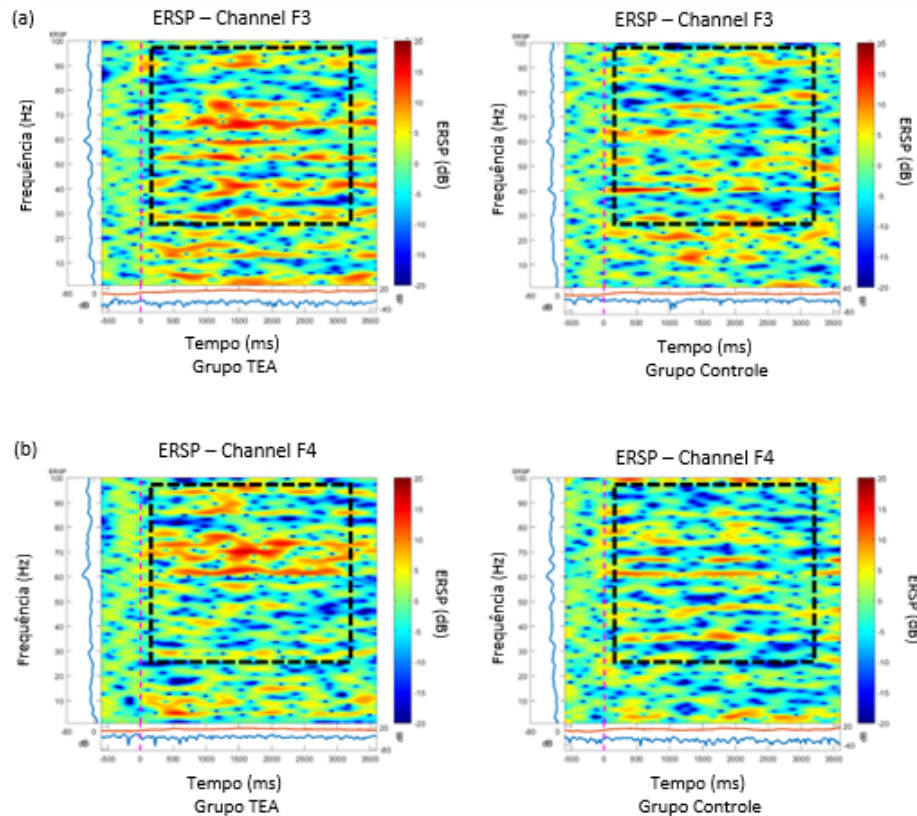
Os espectrogramas de faixas de frequência de EEG foram gerados pelo MATLAB para a média dos grupos TEA e controle. As diferenças entre os grupos TEA e controle foram observadas nos parâmetros do espectro de potência, com maior ativação para a banda gamma (acima de 30 Hz) e para captações nos eletrodos frontal, central, parietal e occipital.

Para o grupo TEA, a maior ativação foi verificada nos eletrodos fronto-polar e frontal para frequências acima de 20 Hz nos eletrodos parietais e centrais para frequências entre 40 e 50 Hz, e nos eletrodos occipitais para frequências acima de 40 Hz. Em uma menor incidência, houve também um aumento da atividade lenta (abaixo de 8 Hz) nas regiões frontal, parietal e occipital. Em geral, a maior ativação ocorreu no hemisfério cerebral esquerdo para o grupo TEA.

As figuras foram geradas com a média de cada grupo de acordo com o tipo de estímulo (expressões feliz, neutra e raiva) e apenas figuras que mostraram diferenças entre o TEA e os grupos de controle foram apresentadas. Neste caso, a distinção das respostas de avaliação foi confirmada nos eletrodos F3 / F4, C3 / C4, P3 / P4 e O1 / O2. Nos eletrodos frontais,

a ativação foi maior no grupo TEA e principalmente em frequências mais altas (acima de 30 Hz), mas também houve aumento nas bandas theta e delta para faces raiva, como mostrado na Figura 3.2 (a) e (b).

Figura 3.2 – ERSP de (a) eletrodos F3 e (b) eletrodos F4 para a média total de amostras para sinal de faces com raiva

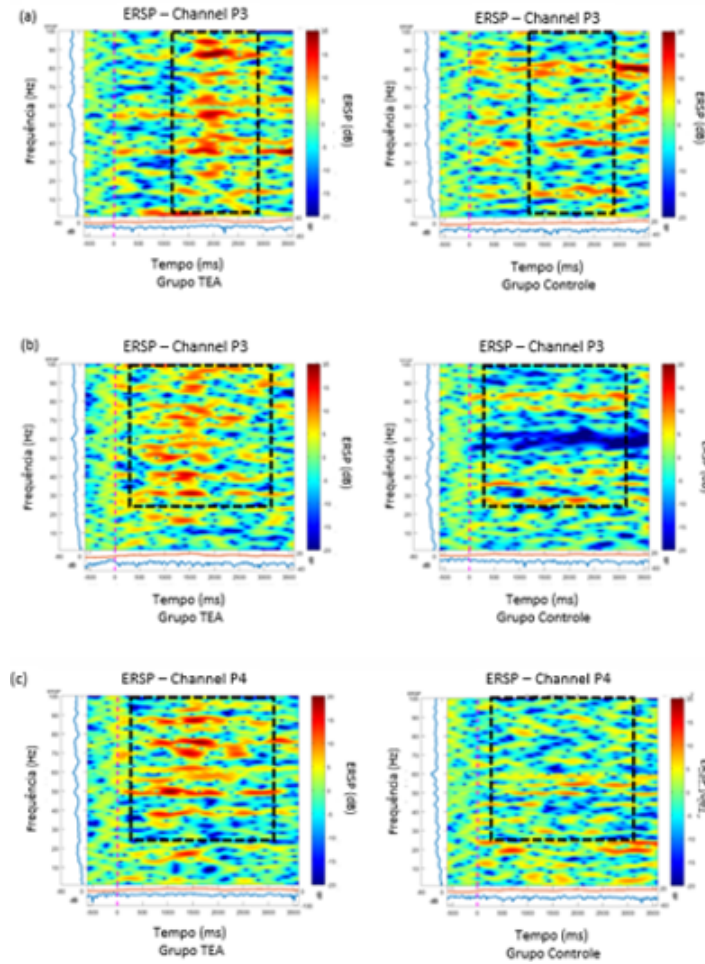


Dados em um intervalo de 3 segundos (com atividade basal de 500 ms antes e depois do estímulo) mostrando variações espectrais para o grupo TEA em relação ao controle. A imagem no painel superior apresenta os dados ERSP em dB, com a força espectral da linha de base subtraída a cada momento na época. O painel marginal superior esquerdo apresenta média de potência espectral durante o período de linha de base (azul). O painel marginal sob a imagem ERSP mostra os valores ERSP máximo (vermelho) e mínimo (azul) em relação à potência da linha de base para cada frequência.

Nos eletrodos parietais, as diferenças entre os grupos também foram verificadas. O grupo TEA apresentou maior ativação em frequências lentas (abaixo de 5 Hz) para faces neutras no eletrodo P3 e frequências mais altas (acima de 30 Hz) para faces neutras, bem como para faces raiva, com padrão simétrico apenas para o último (Figura 14). A análise de variância mostrou um efeito principal para a banda gamma nos eletrodos P3, F (1, 1118)

= 9,55, $p < .000$ e P4, $F(1, 1118) = 6,20$, $p < .000$. O teste t de amostras independentes pós-hoc indicou que os escores para o eletrodo P3 foram significativamente maiores para o grupo TEA ($M = 0,255$, $SD = 0,341$) em relação ao grupo controle ($M = 0,071$, $SD = 0,200$), $t(1118) = 11,1$, $p < 0,001$.

Figura 3.3 – ERSP nos eletrodos P3 (a, b) e P4 (c) para a média total de amostras dos sinais de faces neutras (a) e com raiva (b,c)



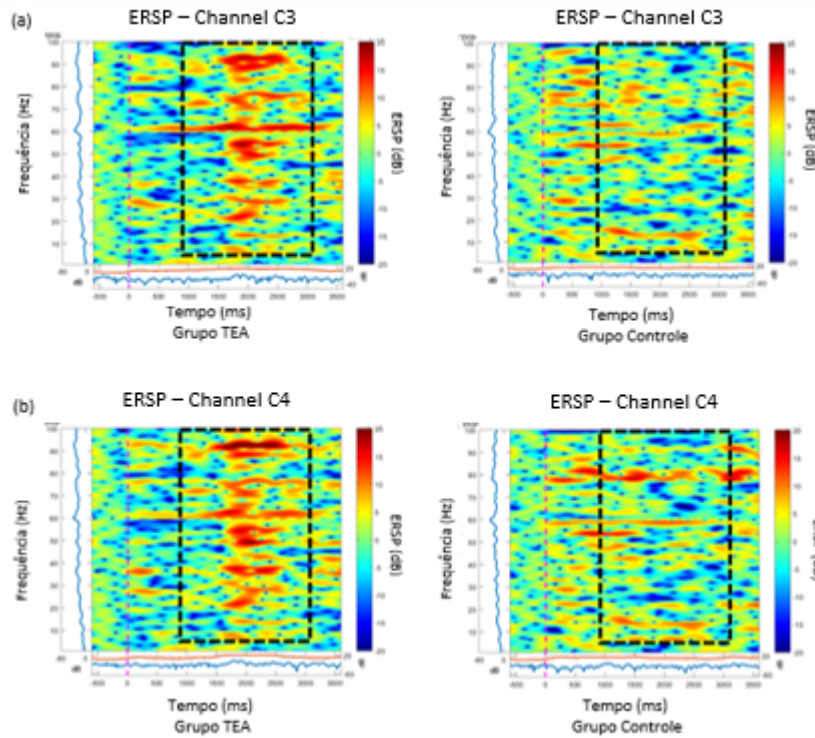
Dados em um intervalo de 3 segundos (com atividade basal de 500 ms antes e depois do estímulo) mostrando variações espectrais para o grupo TEA em relação ao controle. A imagem no painel superior apresenta os dados ERSP em dB, com a força espectral da linha de base subtraída a cada momento na época. O painel marginal superior esquerdo apresenta média de potência espectral durante o período de linha de base (azul). O painel marginal sob a imagem ERSP mostra os valores ERSP máximo (vermelho) e mínimo (azul) em relação à potência da linha de base para cada frequência.

Os eletrodos C3 e C4 apresentaram maior ativação bilateral em todas as faixas de frequência no grupo TEA para o estímulo do neutro (Figura. 15) e raiva (Figura. 16). A análise de variância mostrou um efeito principal para a banda gamma nos eletrodos C3, $F(1, 1118) = 8,36$, $p < .001$ e C4, $F(1, 1118) = 75,1$, $p < .001$. O teste t de amostras independentes pós-hoc indicou que os escores para o eletrodo C3 foram significativamente maiores para o grupo TEA ($M = 0,287$, $SD = 0,340$) do que para o grupo de controle ($M = 0,114$, $SD = .266$), $t(1118) = 9,47$, $p < 0,001$, e o mesmo padrão foi encontrado para o eletrodo C4, onde o grupo TEA foi maior ($M = 0,255$, $SD = 0,327$) do que para o grupo controle ($M = 0,103$, $DP = 0,253$), $t(1118) = 8,67$, $p < 0,001$.

A ativação foi semelhante para as regiões parietal e central em faces neutras (similaridade apenas no lado esquerdo) e principalmente para faces raiva (similaridade bilateral). As faces neutras mostraram um aumento de poder espectral entre 10 a 100 Hz, principalmente em 2 segundos, em canais C3, C4 (Figura 3.4) e P3 (Figura 3.3 (a)), mas apenas para grupo TEA.

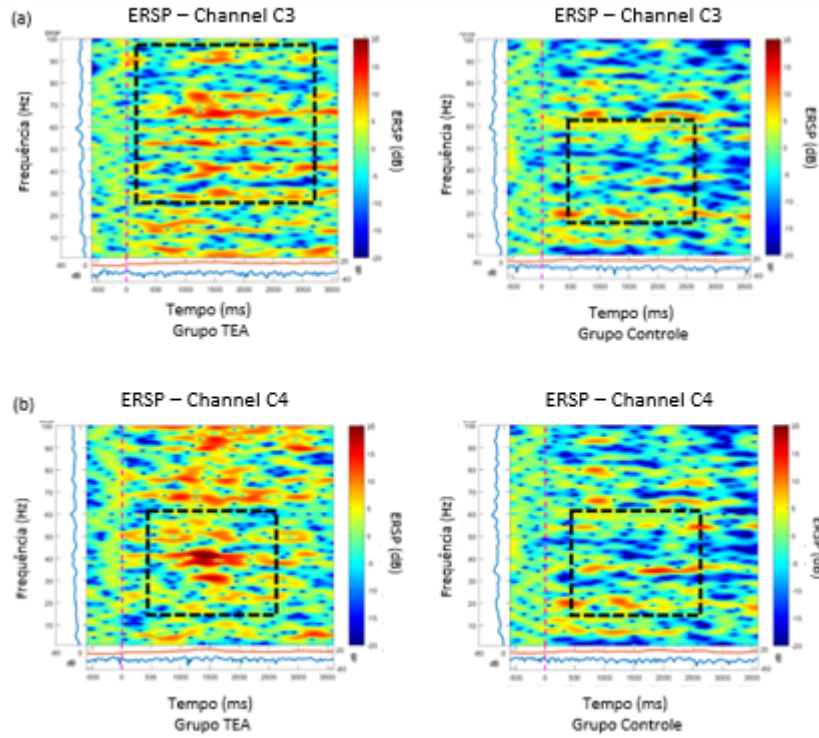
Para o estímulo de face raiva, o poder espectral foi maior nas frequências mais altas (entre 20 e 50 Hz), nos canais C3 e C4, a 1,5 segundos (Figura 16). Os canais P3 (Figura 3.3 (b)) e P4 (Figura 3.3 (c)) apresentaram maior potência em faixas maiores (acima de 60 Hz).

Figura 3.4 – ERSP nos eletrodos C3 (a) e C4 (b) para a média total de amostras dos sinais de faces neutras (a) e com raiva (b,c)



Dados em um intervalo de 3 segundos (com atividade basal de 500 ms antes e depois do estímulo) mostrando variações espectrais para o grupo TEA em relação ao controle. A imagem no painel superior apresenta os dados ERSP em dB, com a força espectral da linha de base subtraída a cada momento na época. O painel marginal superior esquerdo apresenta média de potência espectral durante o período de linha de base (azul). O painel marginal sob a imagem ERSP mostra os valores ERSP máximo (vermelho) e mínimo (azul) em relação à potência da linha de base para cada frequência.

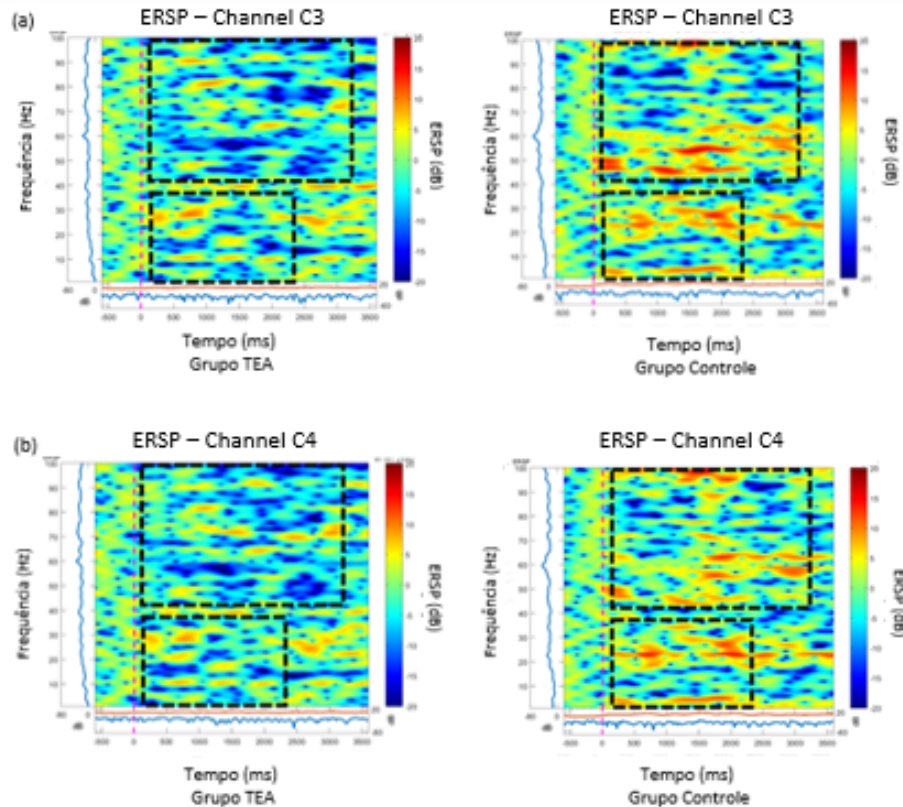
Figura 3.5 – ERSP nos eletrodos C3 (a) e C4 (b) para a média total de amostras dos sinais de faces com raiva



Dados em um intervalo de 3 segundos (com atividade basal de 500 ms antes e depois do estímulo) mostrando variações espectrais para o grupo TEA em relação ao controle. A imagem no painel superior apresenta os dados ERSP em dB, com a força espectral da linha de base subtraída a cada momento na época. O painel marginal superior esquerdo apresenta média de potência espectral durante o período de linha de base (azul). O painel marginal sob a imagem ERSP mostra os valores ERSP máximo (vermelho) e mínimo (azul) em relação à potência da linha de base para cada frequência.

Para o estímulo de face feliz, os canais C3 e C4 do grupo controle apresentaram ativação em frequências abaixo de 8 Hz desde o início dos estímulos até 2 segundos após (Figura 3.5). Simultaneamente, houve uma ativação em frequências mais altas (acima de 30 Hz). No entanto, no grupo TEA, houve dessincronização principalmente em frequências mais altas (acima de 30 Hz) até o final do estímulo.

Figura 3.6 – ERSP nos eletrodos C3 (a) e C4 (b) para a média total de amostras dos sinais de faces felizes

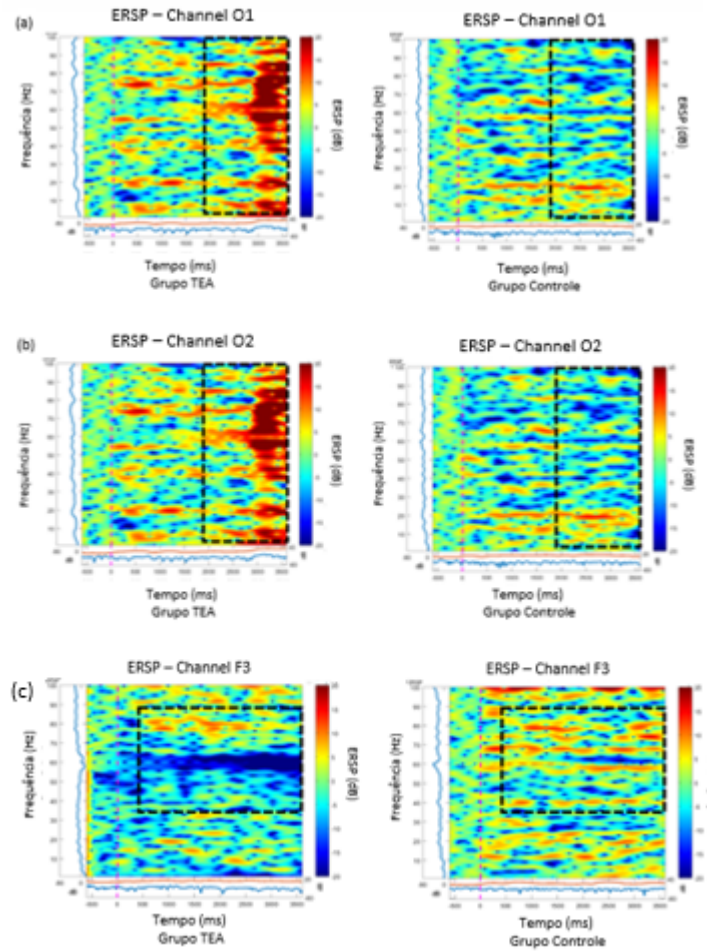


Dados em um intervalo de 3 segundos (com atividade basal de 500 ms antes e depois do estímulo) mostrando variações espectrais para o grupo TEA em relação ao controle. A imagem no painel superior apresenta os dados ERSP em dB, com a força espectral da linha de base subtraída a cada momento na época. O painel marginal superior esquerdo apresenta média de potência espectral durante o período de linha de base (azul). O painel marginal sob a imagem ERSP mostra os valores ERSP máximo (vermelho) e mínimo (azul) em relação à potência da linha de base para cada frequência.

Ocorreram diferenças nos eletrodos occipitais no grupo TEA para os três tipos de faces, e houve dessincronização bilateral, mas principalmente no hemisfério esquerdo para faces neutras (Figura 3.7 (c)). Além disso, no hemisfério esquerdo, houve diferenças entre faces feliz e raiva devido a um aumento significativo do poder espectral em todas as faixas de

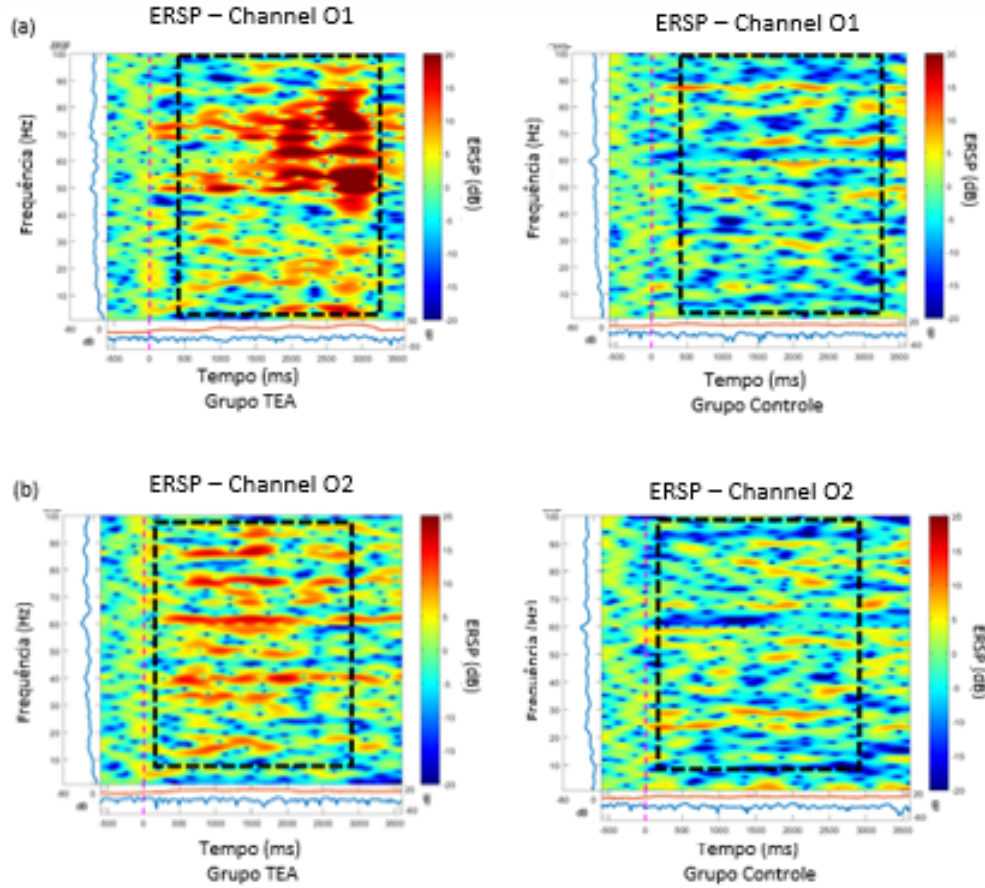
freqüência, principalmente as faixas mais altas logo após o estímulo do padrão feliz (Figura 3.7 (a) e (b)) e durante o estímulo do padrão raiva (Figura 3.7). Nesse caso, ocorreu ativação significativa no hemisfério direito também no grupo TEA antes das faces felizes e não houve assimetria no grupo controle (Figura 3.7 e 3.8).

Figura 3.7 – ERSP nos eletrodos O1 (a, c) e O2 (b) para a média total de amostras dos sinais de faces felizes (a) e (b) e neutras (c)



Dados em um intervalo de 3 segundos (com atividade basal de 500 ms antes e depois do estímulo) mostrando variações espectrais para o grupo TEA em relação ao controle. A imagem no painel superior apresenta os dados ERSP em dB, com a força espectral da linha de base subtraída a cada momento na época. O painel marginal superior esquerdo apresenta média de potência espectral durante o período de linha de base (azul). O painel marginal sob a imagem ERSP mostra os valores ERSP máximo (vermelho) e mínimo (azul) em relação à potência da linha de base para cada freqüência.

Figura 3.8 – ERSP nos eletrodos O1 (a) e O2 (b) para a média total de amostras dos sinais de faces com raiva



Dados em um intervalo de 3 segundos (com atividade basal de 500 ms antes e depois do estímulo) mostrando variações espectrais para o grupo TEA em relação ao controle. A imagem no painel superior apresenta os dados ERSP em dB, com a força espectral da linha de base subtraída a cada momento na época. O painel marginal superior esquerdo apresenta média de potência espectral durante o período de linha de base (azul). O painel marginal sob a imagem ERSP mostra os valores ERSP máximo (vermelho) e mínimo (azul) em relação à potência da linha de base para cada frequência.

3.4 Resultados do Eye-tracking

3.4.1 Observações de faces

O tempo total para estímulos dos três tipos de faces foi de 270s, sendo 90s para cada tipo de face, neutra, feliz e raiva. O grupo TEA permaneceu em média com atenção ao estímulo durante 178s (65,8% do tempo total) e o controle por 180s (66,7%). A análise de variância mostrou diferença significativa na atenção total ao estímulo facial para o grupo controle, $F(1,1436) = 14,63$, $p < .001$. Tabela 3.2 Para os 3s em que o estímulo de cada tipo de face foi apresentado, o tempo de atenção foi semelhante entre o TEA e controle para face feliz e raiva.

Considerando-se uma média para todos os indivíduos de cada grupo para todos os tipos de faces e de acordo com as regiões da face selecionadas para análise (olhos, boca, nariz e distribuição triangular, que engloba partes centrais dos olhos, nariz e boca) observou-se uma distribuição temporal de atenção diferente entre os dois grupos estudados. O grupo controle apresentou maior interesse em observar partes do rosto que estavam na região triangular marcada (51,97%) em relação ao grupo TEA (41,90%). A análise de variância que houve diferença significativa na atenção para a região triangular, $F(1,478)=15,45$, $p < .001$. Entre as regiões olhos/ boca / nariz, houve maior interesse para os olhos em relação às outras áreas marcadas nos dois grupos, porém a atenção a essa região foi maior no grupo controle (33,87%) em relação ao grupo TEA (25,24%), com análise de variância mostrando diferença significativa, $F(1,478)=15,21$, $p < .001$.

Tabela 3.2 – Tempo médio total de atenção aos estímulos para cada tipo de face (segundos)

Tipos de faces	Tempo médio (s)		Percentual	
	TEA	Controle	TEA	Controle
Feliz	60,22	59,81	22,30%	22,15%
Neutra	57,51	60,20	21,30%	22,29%
Raiva	59,91	60,01	22,19%	22,23%
Total	177,64	180,02	65,79%	66,67%

Tabela 3.3 – Média do tempo de atenção a partes do rosto para todas as todos as faces

Partes do rosto	Tempo Absoluto (s)		Percentual	
	TEA	Controle	TEA	Controle
Olhos	44,84	60,98	25,24%	33,87%
Boca	19,00	22,69	10,70%	12,61%
Nariz	15,17	17,22	8,54%	9,573%
Área Triangular	74,44	93,55	41,90%	51,97%
Total	177,64	180,02	100,00%	100,007%

RESULTADOS PARA CADA TIPO DE EXPRESSÃO FACIAL

A- Face Feliz Ambos os grupos TEA e controle, apresentaram maior atenção aos olhos diante de faces felizes, em relação às demais áreas. Mas, o grupo controle também teve mais atenção à boca (15,79%) em relação ao TEA (9,83%). A análise de variância mostrou diferença significativa para atenção à boca na face feliz, $F(1,158) = 6,47$, $p = .012$. Figura 3.9

Figura 3.9 – Tempo de atenção a partes do rosto para face feliz

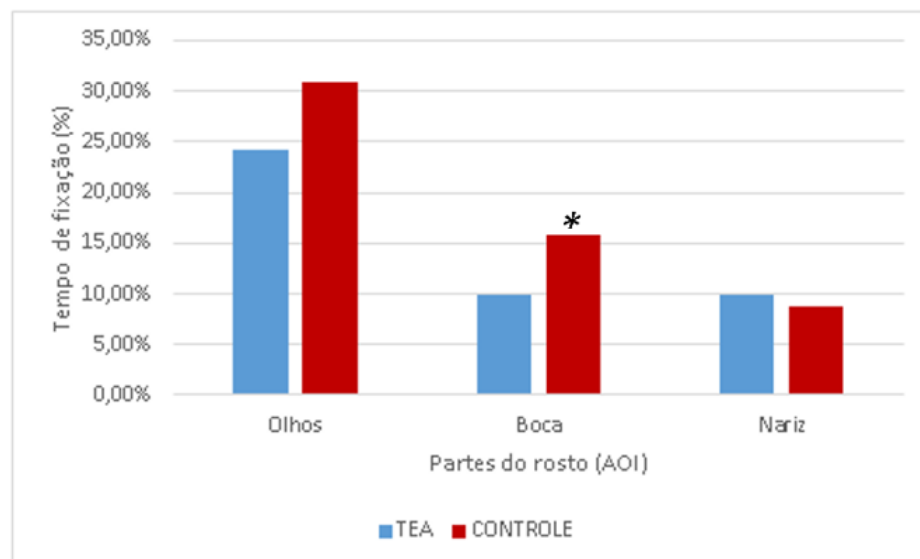
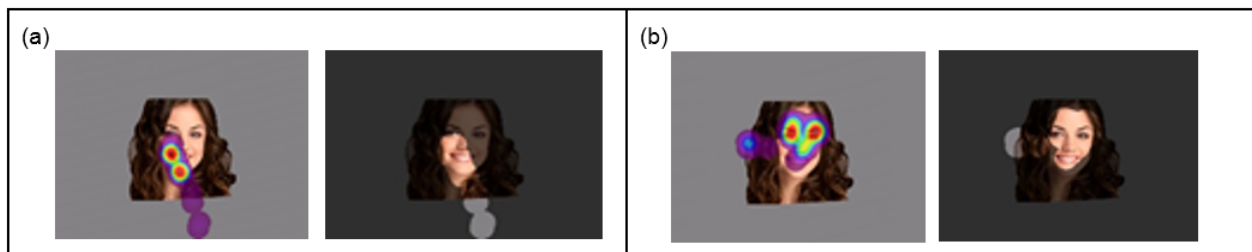


Figura 3.10 – Exemplo de mapa de calor de criança com TEA (a) e do grupo controle (b) durante a exploração visual de uma face feliz



A marcação colorida representa os pontos de rastreo do olhar, sendo a cor relacionada à intensidade da fixação. A cor lilás indica pouca fixação e a vermelha, o maior tempo de fixação do olhar. A imagem da esquerda mostra o mapa de calor e a da direita mostra a área que foi visualizada pela criança. A imagem (a) mostra maior atenção à região próxima ao nariz e à boca e a (b) mostra um padrão de exploração facial envolvendo região dos olhos, nariz e boca.

B- Face Neutra Durante a exposição a faces com expressão neutra o tempo médio de atenção aos olhos no grupo controle (35,04%) também foi maior em relação ao TEA (26,14%). A análise de variância mostrou que houve diferença significativa na atenção aos olhos para face neutra, $F(1,158) = 5,57$, $p = .019$. A atenção à boca e ao nariz foram equivalentes entre si e entre os dois grupos. Apesar de explorar com um tempo menor, o grupo TEA apresentou comportamento semelhante ao controle para atenção a face neutra. Figura 3.11

Figura 3.11 – Tempo de atenção a partes do rosto para face neutra

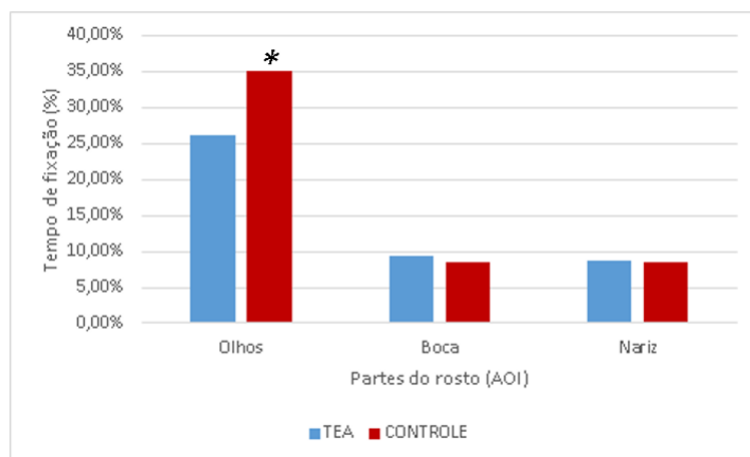
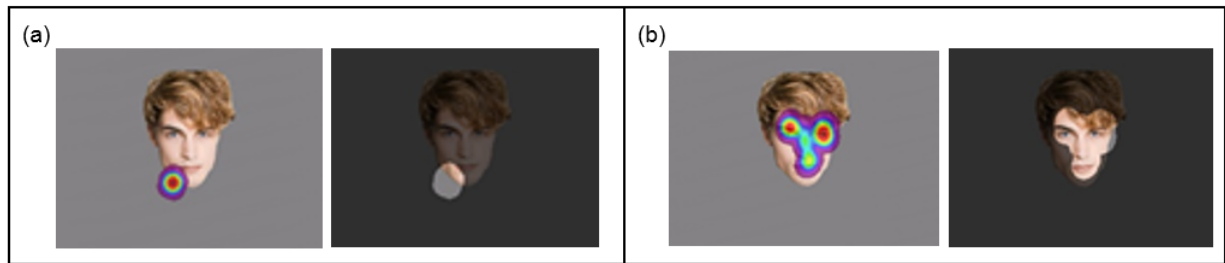


Figura 3.12 – Exemplo de mapa de calor de criança com TEA (a) e do grupo controle (b) durante a exploração visual de uma face neutra



A marcação colorida representa os pontos de rastreo do olhar, sendo a cor relacionada à intensidade da fixação. A cor lilás indica pouca fixação e a vermelha, o maior tempo de fixação do olhar. A imagem da esquerda mostra o mapa de calor e a da direita mostra a área que foi visualizada pela criança. A imagem (a) mostra uma atenção próxima à região da boca e queixo e a (b) mostra um padrão de exploração facial envolvendo região dos olhos, nariz e boca.

C- Face Raiva Na observação da face com expressão de raiva, novamente o grupo controle apresentou mais atenção aos olhos (36%), inclusive em tempo maior em relação às outras demais faces. A análise de variância mostrou que houve diferença significativa na maior atenção aos olhos para face raiva no grupo controle, $F(1,158) = 7,54$, $p = .007$. Em relação ao tempo de atenção ao nariz, houve maior interesse para essa região no grupo TEA. A análise de variância mostrou que houve diferença significativa na atenção ao nariz da face raiva para no grupo TEA, $F(1,158) = 9,02$, $p = .003$. Figura 3.13

Figura 3.13 – Tempo de atenção a partes do rosto para face raiva

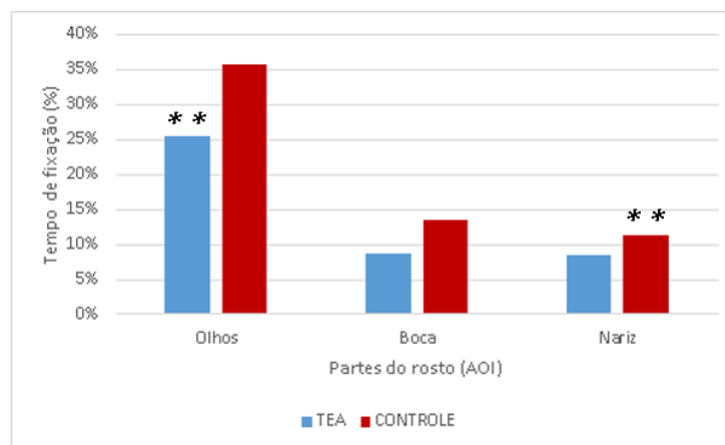
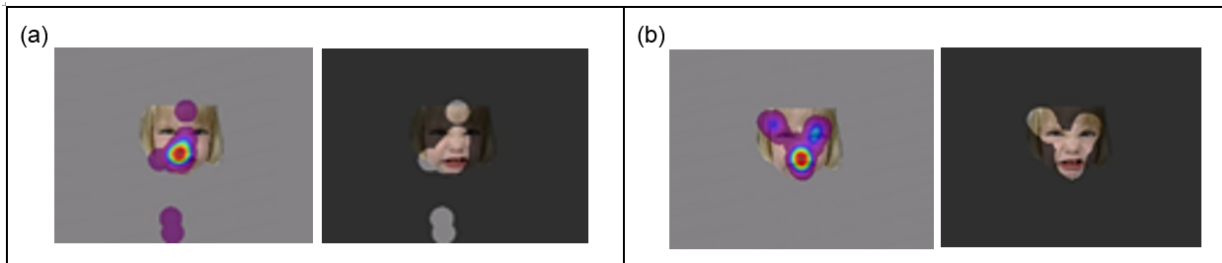


Figura 3.14 – Exemplo de mapa de calor de criança com TEA (a) e do grupo controle (b) durante a exploração visual de uma face com raiva



A marcação colorida representa os pontos de rastreo do olhar, sendo a cor relacionada à intensidade da fixação. A cor lilás indica pouca fixação e a vermelha, o maior tempo de fixação do olhar. A imagem da esquerda mostra o mapa de calor e a da direita mostra a área que foi visualizada pela criança. A imagem (a) mostra uma atenção próxima à região do nariz e imagem (b) mostra um padrão de exploração facial envolvendo atenção na região dos olhos, mas também maior fixação na área do nariz.

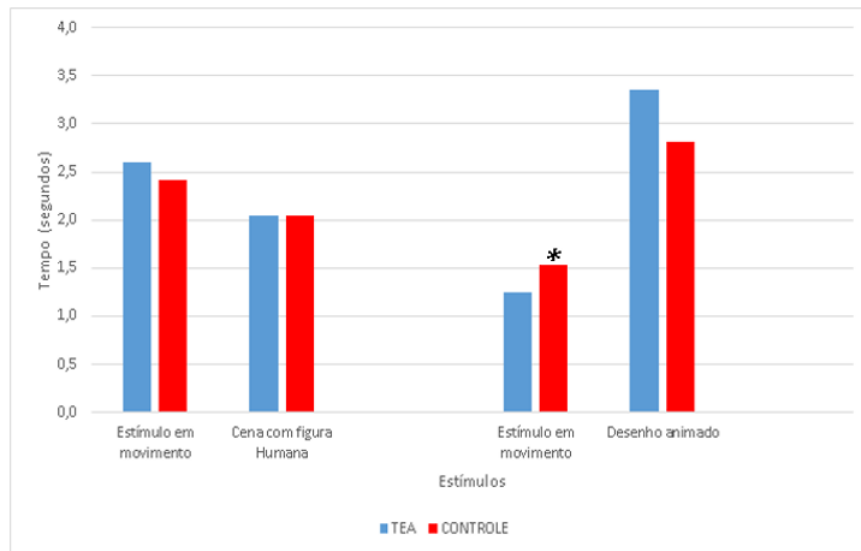
Em resumo, de uma forma geral as crianças com TEA deste estudo apresentaram menor tempo total de atenção a faces com expressão emocional em relação ao grupo controle. Tiveram também menos atenção aos olhos apenas para faces neutra e com raiva. Para faces com expressão feliz, precebeu-se um maior interesse aos olhos, uma vez que não houve diferença significativa para atenção aos olhos para esse tipo de face. O grupo TEA também teve menos atenção à boca na face feliz, quando há grande expressividade nessa região e maior atenção ao nariz nas faces de raiva.

3.4.2 Observação de figura em movimento pareada a cena social

As crianças de ambos os grupos, TEA e controle, apresentaram maior atenção ao estímulo de figura geométrica em movimento em relação à cena social quando a cena era composta por figuras humanas, com tempo médio de atenção às figuras em movimento de 55,7% do tempo total para o grupo TEA e 52,4% do tempo total para o grupo controle. Já quando a figura em movimento era pareada a uma cena social com desenho animado, ambos os grupos tiveram uma atenção maior à figura com desenho quando comparado à atenção a cenas com pessoas humanas, mas no grupo TEA o interesse por desenho animado foi significativamente maior do que pelo estímulo em movimento (23,3% do tempo foi com atenção ao estímulo em movimento e 76,7% do tempo com atenção para cena social com desenho animado). Enquanto que no grupo controle os percentuais de atenção à figura em movimento em relação ao desenho animado foram de 40,1% e 59,9%, respectivamente. A análise de variância mostrou que foi significativa a diferença na atenção do TEA para desenho

animado em relação a cena com pessoas humanas, quando comparado com o controle $F(1,78)=4,83$, $p=.031$. Enquanto que a análise de variância mostrou que não houve diferença na atenção a cenas com pessoas entre os grupos, $F(1,78)=0,99$, $p=.323$. Figura 3.15.

Figura 3.15 – Tempo de atenção ao estímulo tipo cena social com pessoas e com desenho animado



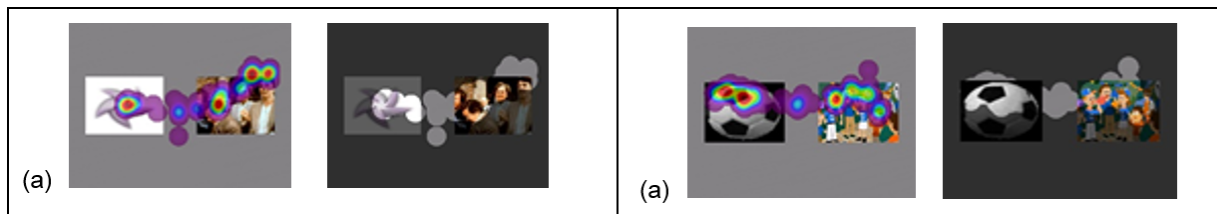
Ainda se comparando o tempo de atenção ao desenho animado dos dois grupos, em percentual relacionado ao tempo total de fixação à tela de estímulos de cada grupo, o grupo TEA teve um tempo maior em relação ao grupo controle (76,7% para 59,9%, respectivamente). Figura 3.16

Figura 3.16 – Exemplo de mapa de calor de criança com TEA durante a exploração visual do estímulo em movimento pareado com cena social com pessoas (a) e com desenho animado (b)



Grupo TEA com mais atenção ao objeto girando quando pareado a estímulo social com pessoa, mas maior atenção ao desenho animado quando pareado ao objeto girando.

Figura 3.17 – Exemplo de mapa de calor de criança com grupo controle durante a exploração visual do estímulo em movimento pareado com cena social com pessoas (a) e com desenho animado (b)



Grupo controle com mais atenção ao objeto girando quando pareado a estímulo social com pessoa e padrão semelhante quando a cena é de desenho animado

Em resumo, crianças do grupo controle apresentaram maior interesse em imagens com pessoas humanas em relação a crianças com TEA. De uma forma global as crianças têm mais atenção a desenho animado, mas a criança com TEA apresentou uma diferença significativa em relação ao grupo controle.

3.4.3 Observação de desenho animado

O tempo total para estímulos dos três tipos de desenhos foi de 270s, sendo 90s para cada tipo de desenho, neutro, feliz e raiva. O grupo TEA permaneceu em média com atenção ao estímulo durante 200,88s (74,4% do tempo total) e o controle por 198,13s (89,42%). A análise de variância mostrou diferença significativa no maior tempo atenção ao desenho animado do grupo TEA em relação ao controle, $F(1,1438)=6,78$, $p=.009$ (Tabela 3.4). Para os 3s em que o estímulo de cada tipo de desenho foi apresentado, o tempo de atenção foi maior para o grupo controle para desenho neutro e raiva, porém o grupo TEA a mesma atenção ao desenho feliz que o grupo controle: com 2,5 s para desenho neutro e 2,5 s para desenho raiva no grupo controle e 2,5 s para desenho feliz no grupo TEA. O tempo de atenção para o desenho feliz no TEA teve duração semelhante ao tempo do grupo controle para todos os tipos.

Considerando-se também uma média para todos os indivíduos de cada grupo para todos os tipos de desenhos e de acordo com as regiões da face selecionadas para análise observou-se que apesar de um tempo total maior de atenção ao desenho para ambos os grupos, a proporção de distribuição temporal entre as partes do desenho foi semelhante a das faces para os dois grupos, mas com tempo de atenção menor para cada região. Novamente entre as regiões olhos/ boca / nariz, houve maior interesse para os olhos nos dois grupos, porém a atenção a essa região foi maior no grupo controle (30,29%) em relação ao grupo

Tabela 3.4 – Tempo de atenção aos estímulos para cada tipo de desenho animado (segundos)

Tipos de desenho	Tempo médio (s)		Percentual	
	TEA	Controle	TEA	Controle
Feliz	77,70	66,36	28,78%	24,58%
Neutra	63,05	66,54	23,35%	24,64%
Raiva	60,14	65,23	22,28%	24,16%
Total	200,89	198,13	74,40%	73,38%

Tabela 3.5 – Média do tempo de atenção a partes do rosto para todas as todos as faces e desenhos por grupo TEA e controle

Partes do rosto e do desenho	Tempo absoluto para faces(s)		Percentual para faces		Tempo absoluto para desenhos(s)		Percentual para desenhos	
	TEA	Controle	TEA	Controle	TEA	Controle	TEA	Controle
Olhos	44,84	60,98	25,24%	33,87%	43,59	61,20	21,70%	30,89%
Boca	19,00	22,69	10,70%	12,61%	11,37	11,44	5,66%	5,77%
Nariz	15,17	17,22	8,54%	9,57%	12,36	10,50	6,15%	5,30%
Área Triangular	74,44	93,55	41,90%	51,97%	67,56	78,38	33,58%	39,56%
Total	177,64	180,02	100,00%	100,00%	200,89	198,13	100,00%	100,00%

TEA (21,70%). A análise de variância mostrou significativa a maior atenção aos olhos para o grupo controle $F(1,478)=14,66$, $p<.001$. Tabela 3.5

Tanto o TEA como o grupo controle tiveram atenção total maior ao estímulo do desenho em relação a estímulos de faces.

RESULTADOS PARA CADA TIPO DE EXPRESSÃO FACIAL

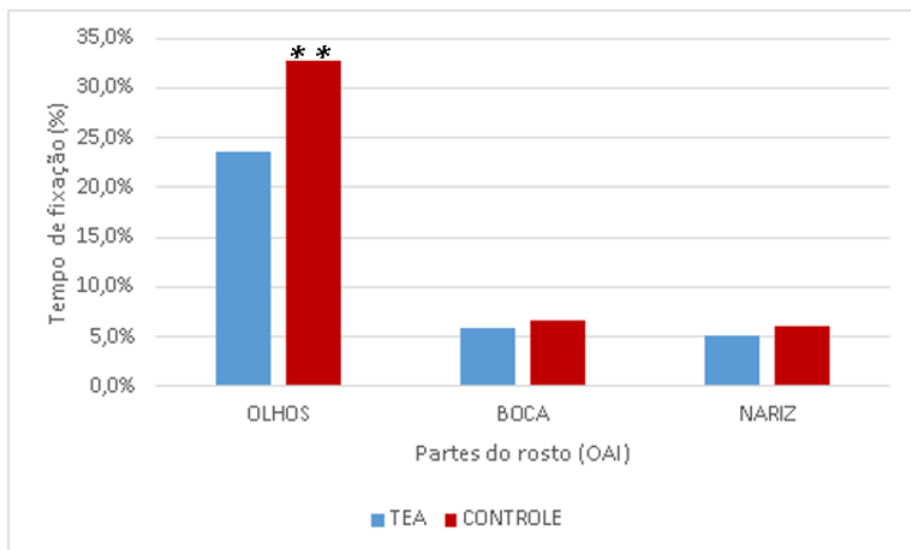
A- Desenho Neutro

A exploração do desenho neutro apresentou-se semelhante entre os dois grupos, sem diferenças significativas.

B- Desenho Raiva

Na observação do desenho com expressão de raiva, mais uma vez o grupo controle apresentou mais atenção aos olhos (32%), também em tempo maior em relação às outras demais faces. A análise de variância mostrou que foi significativa a maior atenção à região dos olhos no grupo controle para desenhos com raiva $F(1,158)=7,13$, $p=.008$. Figura 3.18

Figura 3.18 – Tempo de fixação em partes do rosto do desenho com raiva



C - Desenho Feliz

Assim como na exploração visual da face, o grupo controle apresentou maior tempo de atenção nos olhos (30,3%) e na boca (8,3%). A análise de variância mostrou que apenas a maior atenção aos olhos foi significativa para o grupo controle $F(1,158)=4,50$, $p=.035$. Figura 3.19

Figura 3.19 – Tempo de fixação em partes do rosto do desenho feliz

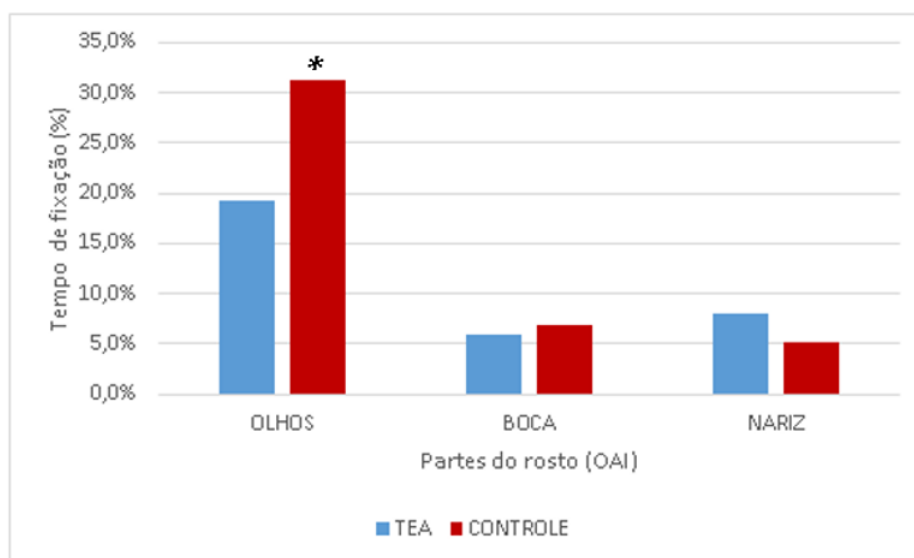


Tabela 3.6 – Média do tempo de atenção a partes do rosto para cada face e desenhos por grupo TEA e controle

FACES	Olhos				Boca				Nariz			
	TEA		Controle		TEA		Controle		TEA		Controle	
	Seg	%	Seg	%	Seg	%	Seg	%	Seg	%	Seg	%
Feliz	0,18	24,1%	0,23	30,9%	0,07	9,8%	0,12	15,8%	0,08	10,0%	0,07	8,8%
Neutra	0,19	26,1%	0,26	35,0%	0,07	9,4%	0,06	8,6%	0,06	8,7%	0,06	8,6%
Raiva	0,19	25,5%	0,27	35,7%	0,06	8,6%	0,10	13,5%	0,06	8,6%	0,09	11,4

Desenho	Olhos				Boca				Nariz			
	TEA		Controle		TEA		Controle		TEA		Controle	
	Seg	%	Seg	%	Seg	%	Seg	%	Seg	%	Seg	%
Feliz	0,19	19,2%	0,26	31,29%	0,06	6,0%	0,06	6,89%	0,08	8,0%	0,04	5,19%
Neutro	0,18	23,0%	0,24	28,64%	0,04	5,1%	0,03	3,84%	0,04	4,6%	0,04	4,66%
Raiva	0,18	23,6%	0,27	32,78%	0,04	5,9%	0,05	6,60%	0,04	5,0%	0,05	6,06%

Em resumo, durante a observação dos desenhos, apesar do grupo TEA ter tido maior tempo total de atenção em relação ao controle, o tempo de atenção aos olhos foi menor para faces feliz e raiva. A exploração para fece neutra e das áreas marcadas não teve diferença em relação ao controle. Tabela 3.6.

4 Discussão

4.1 Eletroencefalograma

A observação de resultados de QEEG, tanto nas análises das faixas de frequência como na do potencial relacionado a evento vem demonstrando que o EEG quantitativo é uma ferramenta que auxilia a compreensão neurofisiológica da apresentação clínica e funcional de algumas características do TEA, como por exemplo o padrão peculiar de atenção e processamento sensorial de estímulos visuais, que podem estar relacionados ao prejuízo de interação e comportamento social.

Neste estudo, a análise de EEG em crianças com diagnóstico de TEA pareado com crianças sem TEA foi realizada durante a observação de faces com expressão neutra, feliz e raiva. Crianças com TEA apresentaram maior espectro de potência em frequências mais altas, na faixa beta e gamma, do que o grupo de controle para algumas áreas do cérebro. As diferenças foram mais evidentes nas regiões occipital e centro-parietal. O espectograma da região central mostrou um resultado semelhante a parietal, com o mesmo padrão de ativação e no mesmo instante de apresentação do estímulo.

Os estudos sugerem que a oscilação da atividade rítmica neuronal está relacionada às funções cerebrais (LLINÁS *et al.*, 1999) e considerando que as respostas das faixas de frequência beta e gamma estão relacionadas à plasticidade em recrutamento neural e que contribuem para a estabilidade do sistema sensorial (CHRISTOV; DUSHANOVA, 2016) e para funções cognitivas (LLINÁS *et al.*, 1999).

Os resultados apresentados podem ser atribuídos à presença de ritmo na faixa de frequência beta e gamma à atividade neural referente a funcionamento ativo relacionado ao processamento sensorial quando este tipo de oscilação acontece diante de estímulos sensoriais visuais. Considerando-se que repostas neurais semelhantes sequenciais e/ou simultâneas em mais de uma região cerebral estão relacionadas à coerência ou à sincronização entre áreas, oscilações rítmicas nas mesmas frequências diante de estímulo sensorial podem significar padrão de resposta fisiológica no TEA.

A psicologia do desenvolvimento já sugere que as crianças imitam os gestos faciais desde uma idade precoce. Esta imitação prematura pode estar relacionada à conexão direta de uma entrada do estímulo visual a uma saída específica da função motora (MELTZOFF; MOORE, 1997) e está relacionada aos sistemas de neurônios espelho (HANAWA *et al.*, 2015).

As falhas neste sistema podem indicar déficits de cognição social no TEA. Este sistema sugere uma forte relação entre ação e reconhecimento de intenção com cognição social, já que parece regular o córtex pré-motor durante a ação de observação (PUZZO *et al.*, 2009).

Acredita-se que os neurônios espelhos formam um sistema localizado no lóbulo parietal inferior, giro frontal inferior, sulco temporal superior e lóbulo parietal-frontal e podem ser ativados por estímulo visual. Observou-se que, para um estímulo visual que indica ação, crianças com TEA apresentam ativação mais forte das áreas primárias motoras quando comparadas à ativação na área do motor suplementar (PUZZO *et al.*, 2010).

Por outro lado, o estímulo visual pela utilização de imagens com expressão emocional promove ativação neural com aumento de atividades nas faixas mais rápidas em áreas relacionadas ao processamento visual e área motora primária. A presença de aumento de ritmo gamma observada no grupo TEA pode estar relacionada a um processamento excessivo no sentido de promover a hiperatenção visual que culminará num padrão de detalhamento e/ou memória visual excessiva e discrepante para a fase de desenvolvimento em relação ao grupo controle, ou a um processamento falho com padrão de hiperfuncionamento atencional focal e prejuízo interpretativo de regiões faciais significativas para a correlação interpretativa da expressão facial. A atividade neuronal em mais de uma área está relacionada a funcionalidade de rede neural.

A formação da rede local é necessária para o desenvolvimento típico na infância, e depois disso, a distribuição da rede neural na adolescência e na fase adulta. As crianças com TEA parecem ter uma organização atípica do córtex motor primário, resultando em uma sub conectividade com fraco e curto alcance funcional. Essas sub-redes podem gerar perda de execução de gestos ligados à comunicação com consequente influência sobre o comportamento social (FLORIS *et al.*, 2016).

Crianças com TEA podem apresentar diferenças nas atividades cerebrais no processamento visual-espacial relacionadas ao reconhecimento de objetos (occipital-temporal-ventral) e localização de objetos no espaço (parietal-temporal, dorsal). Falhas de comunicação entre as vias dorsal e ventral podem prejudicar o processamento visual e uma lesão nessas áreas pode levar a negligência visual e distorções espaciais dos movimentos do corpo (DERAMUS *et al.*, 2014). Vários estudos neurofisiológicos tentaram correlacionar esses sintomas clínicos através da demonstração de deficiências ou anormalidades funcionais das redes neurais (WANG *et al.*, 2013) (WAGNER *et al.*, 2013) (PIERCE *et al.*, 2016) (XIANG *et al.*, 2016).

Os achados deste estudo podem ser correlacionados aos sinais clínicos de crianças com TEA. A hipótese é que, nas crianças TEA, ocorre um déficit no processamento da expressão facial, com consequente falha no armazenamento para acesso posterior. As principais áreas

de motor primário e visual são bem ativadas, com alguma influência da decodificação do lobo parietal. Acredita-se que nos eletrodos C3 e C4 durante os estímulos do rosto neutro e irritado, a presença de ritmo rápido excessivo no grupo ASD quando comparado ao grupo controle é provavelmente devido à ativação de baixo para cima. Essas falhas de conectividade promovem um comportamento do sistema de neurônios espelhados de forma semelhante à imitação de crianças imaturas que apresenta a conversão direta da entrada do estímulo (córtex visual primário) e da produção do motor (córtex motor).

Nesta pesquisa, foi encontrada uma alta ativação também nas áreas occipitais. A maior ativação em O1 e O2 que ocorreu quando o grupo de rosto feliz e irritado foi apresentado pode ser devido a uma ativação mais forte do córtex visual primário em relação ao grupo controle. Sabe-se que no TEA há falhas na percepção visual e que parece causar mais fixação a partes do estímulo em relação ao conjunto, e também há padrões de visualização erráticos (GOLARAI *et al.*, 2006). Esta fixação focal mais intensa e o provável prejuízo do processamento facial podem justificar o padrão observado. Uma justificativa para que no rosto neutro, o padrão não tenha ocorrido é porque na face sem expressividade não há "distratores", como padrão de contração muscular que ocorre em outras expressões que atraem mais atenção focal. Neste caso, o processamento fica mais global, sem esforço cognitivo e por isso não houve aumento de ativação.

A evidência de que o desenvolvimento de domínio espectral de frequência modifica de acordo com a faixa etária em que frequências mais baixas diminuem e as mais altas aumentam com o avançar da idade no processamento sensorial, mas diminuem nos processos cognitivos (CHRISTOV; DUSHANOVA, 2016) (DUSHANOVA; CHRISTOV, 2014) reforça que as oscilações nas faixas de frequência estão relacionadas ao processamento sensorial e cognitivo e que no TEA esses processamentos são disfuncionais. A hiperativação nas faixas de frequência rápida que foi verificada em algumas regiões cerebrais neste estudo podem ser interpretadas como um padrão de rearranjo do recrutamento neuronal diante de uma função de processamento diferenciado.

Chritoy e Dushanova, 2016 mostraram que existe uma maior informação sensorial em estímulos longos e em contrapartida há maiores informações cognitivas para eventos de duração maior, como neste estudo. Uma falha no reconhecimento ou no processamento de imagens faciais pode gerar mais respostas neuronais sensoriais do que cognitiva num estímulo mais duradouro nas crianças com TEA e circuitos podem ser ativados como um processo compensatório buscando um comportamento cerebral adaptativo e promovendo ativação de regiões que não seriam ativadas para aquele tipo de estímulo. A natureza dinâmica de organização pode direcionar a processos de compensação e recuperação com ativação de áreas primárias como a motora. O controle cognitivo inadequado para a funcionalidade dessa ativação

resulta em um comportamento motor inapropriado diante de um estímulo. No grupo de crianças sem TEA, a presença reduzida de atividade na faixa beta está relacionada à função cognitiva adequada diante do estímulo visual, enquanto que no grupo com TEA o provável prejuízo cognitivo reorganiza a funcionalidade e direciona à ativação de função primária do processamento sensorial. A falha na interpretação sensorial no TEA pode estar associada à origem da falha no processamento cognitivo e em consequência desta, o desenvolvimento da maturação de função sensorial fica prejudicado e quando é ativado em substituição do processamento cognitivo há surgimento de comportamentos inadequados como respostas cognitivas discordantes do estímulo e atitude motora sem regulação, muitas vezes estereotipada.

4.2 Eye-tracking

Através do eye-tracking foi visto que as crianças com TEA apresentam menos atenção aos olhos para as faces com expressão de raiva e neutra, inclusive de desenho animado. Mas, apenas para face feliz, não houve diferença significativa. Outro achado também foi a menor atenção à boca e nariz para face raiva no grupo TEA. Isso concorda em parte com os dados da literatura. Wagner e colab em 2013 observaram as crianças com TEA têm padrões de rastreamento visual com maior fixação em regiões importantes para a expressividade emocional (como olhos e boca) quando expostos a estímulos de face felizes.

A atenção visual a faces humanas é uma função cognitiva que está presente desde os primeiros meses de vida. Sendo que a exploração visual da face se modifica ao longo do desenvolvimento da criança, de acordo com a experiência que ela vai adquirindo frente às respostas comportamentais e emocionais. As faces com expressão emocional vão se tornando conhecidas pela criança e seu comportamento vai variar de acordo com a interpretação da informação passada pela face. Na evolução maturacional, a necessidade de interpretação do estímulo visual promove um direcionamento selecionado a estruturas significativas para a compreensão da informação transmitida pela face expressiva. Dessa forma, algumas áreas faciais atraem mais atenção, dependendo da expressão emocional. A área dos olhos promove uma maior atração em todos os tipos de face, a área da boca e do nariz podem chamar a atenção para expressões feliz e de raiva.

Crianças com TEA parecem ter melhor reação comportamental a expressões emocionais mais familiares. Na maioria das vezes a fase da infância costuma ser uma época da vida em que as expressões de sorriso e de felicidade são mais oferecidas para a criança. Os achados de maior atenção à região dos olhos para face feliz, quando comparada com faces de raiva e neutra, reforçam a informação de que o indivíduo com TEA tem um maior interesse na exploração visual ou maior facilidade no processamento visual das informações desse tipo

de expressão emocional. Mesmo assim, existe uma redução do tempo de atenção aos olhos para outros tipos de expressão emocional, como raiva e até na expressão neutra e ainda uma redução de atenção a outras áreas significativas na face como a boca na expressão feliz e a boca e o nariz na expressão raiva.

O prejuízo da exploração visual está relacionado ao processamento visual alterado, que por sua vez reflete a ativação neural frente ao estímulo. A pessoa com TEA pode ter originalmente um padrão de ativação modificado, que poderia justificar a falha na atenção e no processamento de informações visuais ocasionando o quadro clínico de falha na empatia. Falhas específicas em regiões cerebrais relacionadas ao processamento visual podem também “desviar” a ativação neuronal para áreas não diretamente relacionadas ao processamento visual, como as regiões centrais por exemplo e a ativação “desviada” promover padrão clínico ainda mais comprometido com padrões de estereotipias principalmente motoras e com utilização das mãos.

Outra explicação para os comprometimentos motores da criança com TEA é a falha nos circuitos visuais e motores. Os comportamentos estereotipados e repetitivos são relatados em 64% dos casos de TEA e a criança percebe os movimentos inadequados principalmente na tentativa de regulação sensorial como mecanismo de uma organização (AMIRI *et al.*, 2017). No TEA, o prejuízo proprioceptivo associado à falha de recepção e processamento de estímulo visual prejudica o aprendizado motor e contribui para o comportamento motor e a inadequação social (NEBEL *et al.*, 2014) facilitando a presença do comportamento estereotipado e repetitivo. O transtorno de processamento sensorial (hipo ou hiper-resposta) pode estar relacionado à origem das limitações funcionais da criança (GAL *et al.*, 2010). Além disso, pode haver prejuízo no planejamento motor devido ao processamento visual inadequado no TEA. Sabendo que os sistemas motor e sensorial cooperam entre si (TOMASSINI *et al.*, 2015), a falha conjunta desses sistemas pode causar disfunção motora. Uma segunda explicação possível para este estudo ter verificado uma maior ativação de frequências rápidas na região central é a plasticidade neural. Em crianças com TEA, a falha no processamento sensorial / visual e no planejamento em conjunto pode promover o comportamento motor diferenciado que pode ocorrer devido à ativação de grupos neurais de função primária sem regulação. Crianças com TEA podem ter uma falha no processamento visual devido a uma diferenciação na comunicação entre percurso dorsal e ventral, que são mediadas por conexões com o córtex frontal (DERAMUS *et al.*, 2014). A falha no processamento visual pode promover mais ativação na área visual primária, em conjunto com área motora primária.

Sabendo que um transtorno do neurodesenvolvimento pode apresentar padrão evolutivo variado, principalmente quando a estimulação cognitiva acontece de forma precoce e que o desenvolvimento do processamento de informações sensoriais começa em tempo muito

inicial na infância, pode-se sugerir que a abordagem terapêutica que busque precocemente ativar áreas cerebrais relacionadas à atenção e processamento de informações, com utilização de instrumentos que despertem maior interesse na criança com TEA como o desenho animado, promova resultado satisfatório proporcionando um desenvolvimento acompanhado por maior ativação cerebral de áreas relacionadas às funções cognitivas e consequentemente uma possível melhor regulação da ativação de regiões como a de área motora, o que resultará em menor padrão de estereotípias e comportamentos motores relacionados às disfunções sensoriais.

O esclarecimento do mecanismo de processamento visual a determinados estímulos facilita a compreensão do perfil clínico do indivíduo com TEA observado pela neuropsicologia. O fornecimento de informações básicas é necessário para um planejamento na intervenção e abordagem terapêutica de estimulação multidisciplinar, principalmente para a estimulação de maneira precoce em relação às etapas do desenvolvimento da criança.

Considerando-se que a pessoa com transtorno do neurodesenvolvimento apresenta falha na interação social e demonstra clinicamente sinais de diferenças no processamento de informações diante da apresentação de padrão comportamental peculiar, a observação de parâmetros neurofisiológicos como atividade neural registrada pelo EEG durante a apresentação de estímulos visuais com expressões emocionais associada ao padrão de rastreamento visual diante de faces com emoção reforça a hipótese de que durante a exploração visual no TEA acontece uma ativação neural diferenciada, gerando respostas prejudicadas nas funções relacionadas ao reconhecimento e interpretação de expressões emocionais de faces humanas, que irão colaborar com o prejuízo no desenvolvimento das habilidades sociais. A verificação de maior poder espectral principalmente nas faixas de frequência mais rápidas pode ter relação direta com o padrão de processamento visual observado no eye-tracking. Consequentemente esse tipo de ativação neural pode ser considerado alterado quando comparado ao da pessoa com desenvolvimento típico.

O melhor esclarecimento de padrão neurofisiológico pode ser utilizado posteriormente tanto para o esclarecimento da fisiopatologia do transtorno do espectro do autismo como também para auxílio diagnóstico, uma vez que ainda não existem exames com alterações patognomônicas para o TEA.

Esta pesquisa colabora para o surgimento de novas propostas de estudo com o número de sujeitos maior, com faixa etária menor e com associação de ferramentas como eletroencefalograma e análise do rastreamento do olhar.

Conclusão

A atividade neural em crianças com TEA relacionada ao processamento de faces com expressão neutra e raiva acontece de maneira diferente das crianças sem TEA, com aumento de potência em frequências mais altas (acima de 30 Hz) em áreas frontal, occipital e centro-parietal. O grupo TEA também apresentou aumento, em menor escala, em frequências mais baixas (abaixo de 8Hz) em área frontal esquerda quando o estímulo foi face raiva e parietal esquerda quando o estímulo foi face neutra. Já o padrão de de ativação neural é semelhante ao da criança sem TEA, quando o estímulo é de face com expressão feliz.

O diferente padrão de processamento neural das crianças com TEA é refletido no seu comportamento de exploração visual, que se apresenta com menor atenção aos olhos na expressão neutra e raiva, tanto para os estímulos de faces humanas como para os de desenho animado, sendo melhor a fixação visual aos olhos diante de faces felizes. As crianças com TEA apresentam também um menor tempo de atenção para a boca e o nariz nas faces com raiva.

Tanto a atividade neural como o comportamento de exploração visual das crianças com TEA foi semelhante às do grupo controle quando expostas a visualização de face feliz, mostrando que o processamento visual desse tipo de expressão tem menor comprometimento nas crianças com transtorno do desenvolvimento.

De uma forma geral as crianças apresentam maior atenção a figuras em movimento em relação a imagens com conteúdo social, sejam elas com figuras humanas ou com desenho animado. Mas, a criança com TEA tem um maior tempo de atenção à cena social quando a imagem tem conteúdo de desenho animado, demonstrando haver uma preferência por este tipo de estímulo a rostos humanos. Embora a exploração visual do desenho animado seja semelhante à da face humana, com menor atenção aos olhos, a utilização de desse tipo de recurso é uma ferramenta que auxilia a estimulação cognitiva de crianças com TEA, uma vez que facilita o engajamento de indivíduo pelo maior interesse pelo desenho animado.

Mais estudos são necessários para entender melhor essas diferenças, com aprofundamento das análises de eletroencefalografia associadas ao eye-tracking para faces com expressividade maior (como raiva) e também com a utilização de desenho animado como estímulo motivador que possa de alguma forma facilitar o processamento visual de crianças com TEA.

Referências

- AHN, Y.; NAROUS, M.; TOBIAS, R.; RHO, J. M.; MYCHASIUK, R. The ketogenic diet modifies social and metabolic alterations identified in the prenatal valproic acid model of autism spectrum disorder. *Developmental neuroscience*, Karger Publishers, v. 36, n. 5, p. 371–380, 2014. Citado na página 2.
- AMATACHAYA, A.; JENSEN, M. P.; PATJANASOONTORN, N.; AUVICHAYAPAT, N.; SUPHAKUNPINYO, C.; JANJARASJITT, S.; NGERNYAM, N.; AREE-UEA, B.; AUVICHAYAPAT, P. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behavioural neurology*, Hindawi Publishing Corporation, v. 2015, 2015. Citado na página 5.
- AMIRI, A. M.; PELTIER, N.; GOLDBERG, C.; SUN, Y.; NATHAN, A.; HIREMATH, S. V.; MANKODIYA, K. Wearsense: Detecting autism stereotypic behaviors through smartwatches. In: MULTIDISCIPLINARY DIGITAL PUBLISHING INSTITUTE. *Healthcare*. [S.l.], 2017. v. 5, n. 1, p. 11. Citado na página 49.
- ASSOCIATION, A. P. *et al. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. [S.l.]: American Psychiatric Pub, 2013. Citado na página 1.
- BENNETT, R.; SOMANDAPALLI, K.; MARTINO, A. D.; ROY, A. The neural correlates of emotional lability in children with asd. *Brain Connectivity*, n. ja, 2017. Citado na página 3.
- BERNIER, R.; DAWSON, G.; WEBB, S.; MURIAS, M. Eeg mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain and cognition*, Elsevier, v. 64, n. 3, p. 228–237, 2007. Citado na página 6.
- BILLECI, L.; SICCA, F.; MAHARATNA, K.; APICELLA, F.; NARZISI, A.; CAMPATELLI, G.; CALDERONI, S.; PIOGGIA, G.; MURATORI, F. On the application of quantitative eeg for characterizing autistic brain: a systematic review. *Frontiers in human neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 7, 2013. Citado na página 5.
- BLACK, M. H.; CHEN, N. T.; IYER, K. K.; LIPP, O. V.; BÖLTE, S.; FALKMER, M.; TAN, T.; GIRDLER, S. Mechanisms of facial emotion recognition in autism spectrum disorders: Insights from eye tracking and electroencephalography. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Elsevier, v. 80, p. 488–515, 2017. Citado na página 6.
- BLUMBERG, S. J.; ZABLOTSKY, B.; AVILA, R. M.; COLPE, L. J.; PRINGLE, B. A.; KOGAN, M. D. Diagnosis lost: Differences between children who had and who currently have an autism spectrum disorder diagnosis. *Autism*, SAGE Publications Sage UK: London, England, v. 20, n. 7, p. 783–795, 2016. Citado na página 2.
- BOSL, W.; TIERNEY, A.; TAGER-FLUSBERG, H.; NELSON, C. Eeg complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC medicine*, BioMed Central, v. 9, n. 1, p. 18, 2011. Citado na página 4.

- BOUTROS, N. N.; LAJINESS-O'NEILL, R.; ZILLGITT, A.; RICHARD, A. E.; BOWYER, S. M. Eeg changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatric Electrophysiology*, BioMed Central, v. 1, n. 1, p. 3, 2015. Citado na página 5.
- BRAMBILLA, P.; HARDAN, A.; NEMI, S. U. di; PEREZ, J.; SOARES, J. C.; BARALE, F. Brain anatomy and development in autism: review of structural mri studies. *Brain research bulletin*, Elsevier, v. 61, n. 6, p. 557–569, 2003. Citado na página 3.
- BRUNONI, D. Diagnóstico etiológico dos transtornos do espectro do autismo: quando e quais exames pedir? *Blucher Medical Proceedings*, v. 1, n. 4, p. 132–141, 2014. Citado na página 2.
- CHRISTOV, M.; DUSHANOVA, J. Functional correlates of brain aging: beta and gamma components of event-related band responses. *Acta Neurobiol Exp*, v. 76, n. 2, p. 98–109, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 45 e 47.
- COUTINHO, J. V. S. C.; BOSSO, R. M. d. V. Autismo e genética: uma revisão de literatura. *Revista científica, do ITPAC, Araguaína*, v. 8, n. 1. Citado na página 2.
- CZERMAINSKI, F. R. Avaliação neuropsicológica das funções executivas no transtorno do espectro do autismo. 2012. Citado na página 7.
- DERAMUS, T. P.; BLACK, B. S.; PENNICK, M. R.; KANA, R. K. Enhanced parietal cortex activation during location detection in children with autism. *Journal of neurodevelopmental disorders*, BioMed Central, v. 6, n. 1, p. 37, 2014. Citado 3 vezes nas páginas 7, 46 e 49.
- DEVELOPMENTAL, D. M. N. S. Y.; INVESTIGATORS, . P. *et al.* Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, united states, 2010. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, DC: 2002)*, v. 63, n. 2, p. 1, 2014. Citado na página 2.
- DONALDSON, P. H.; GURVICH, C.; FIELDING, J.; ENTICOTT, P. G. Exploring associations between gaze patterns and putative human mirror neuron system activity. *Frontiers in human neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 9, 2015. Citado na página 3.
- DUSHANOVA, J.; CHRISTOV, M. The effect of aging on eeg brain oscillations related to sensory and sensorimotor functions. *Advances in medical sciences*, Elsevier, v. 59, n. 1, p. 61–67, 2014. Citado na página 47.
- ECKER, C.; SUCKLING, J.; DEONI, S. C.; LOMBARDO, M. V.; BULLMORE, E. T.; BARON-COHEN, S.; CATANI, M.; JEZZARD, P.; BARNES, A.; BAILEY, A. J. *et al.* Brain anatomy and its relationship to behavior in adults with autism spectrum disorder: a multicenter magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, American Medical Association, v. 69, n. 2, p. 195–209, 2012. Citado na página 4.
- EKMAN, P.; FRIESEN, W. V. The repertoire of nonverbal behavior: Categories, origins, usage, and coding. *semiotica*, v. 1, n. 1, p. 49–98, 1969. Citado 2 vezes nas páginas 6 e 7.

FIDLER, D. J.; BAILEY, J. N.; SMALLEY, S. L. Macrocephaly in autism and other pervasive developmental disorders. *Developmental medicine and child neurology*, Cambridge University Press, v. 42, n. 11, p. 737–740, 2000. Citado 2 vezes nas páginas 3 e 8.

FLORIS, D. L.; BARBER, A. D.; NEBEL, M. B.; MARTINELLI, M.; LAI, M.-C.; CROCETTI, D.; BARON-COHEN, S.; SUCKLING, J.; PEKAR, J. J.; MOSTOFISKY, S. H. Atypical lateralization of motor circuit functional connectivity in children with autism is associated with motor deficits. *Molecular autism*, BioMed Central, v. 7, n. 1, p. 35, 2016. Citado na página 46.

FOMBONNE, E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*, Nature Publishing Group, v. 65, n. 6, p. 591–598, 2009. Citado na página 2.

GAL, E.; DYCK, M. J.; PASSMORE, A. Relationships between stereotyped movements and sensory processing disorders in children with and without developmental or sensory disorders. *American Journal of Occupational Therapy*, American Occupational Therapy Association, v. 64, n. 3, p. 453–461, 2010. Citado na página 49.

GOLARAI, G.; GRILL-SPECTOR, K.; REISS, A. L. Autism and the development of face processing. *Clinical neuroscience research*, Elsevier, v. 6, n. 3, p. 145–160, 2006. Citado na página 47.

HANAWA, S.; SUGIURA, M.; NOZAWA, T.; KOTOZAKI, Y.; YOMOGIDA, Y.; IHARA, M.; AKIMOTO, Y.; THYREAU, B.; IZUMI, S.; KAWASHIMA, R. The neural basis of the imitation drive. *Social cognitive and affective neuroscience*, Oxford University Press, v. 11, n. 1, p. 66–77, 2015. Citado na página 45.

HASHEMIAN, M.; POURGHASSEM, H. Diagnosing autism spectrum disorders based on eeg analysis: a survey. *Neurophysiology*, Springer, v. 46, n. 2, p. 183–195, 2014. Citado na página 5.

HUANG, T.-N.; HSUEH, Y.-P. Brain-specific transcriptional regulator t-brain-1 controls brain wiring and neuronal activity in autism spectrum disorders. *Frontiers in neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 9, 2015. Citado na página 5.

JOHNELS, J. Å.; HOVEY, D.; ZÜRCHER, N.; HIPPOLYTE, L.; LEMONNIER, E.; GILLBERG, C.; HADJIKHANI, N. Autism and emotional face-viewing. *Autism Research*, Wiley Online Library, v. 10, n. 5, p. 901–910, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 3, 6 e 7.

KANNER, L. *et al.* Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, v. 2, n. 3, p. 217–250, 1943. Citado na página 1.

KAPLAN, H.; SADOCK, B. *Compêndio de psiquiatria. Tradução de Maria Cristina Monteiro e Daise Batista*. [S.l.]: Porto Alegre: Artes Médicas, 1990. Citado na página 2.

KASARI, C.; PATTERSON, S. Interventions addressing social impairment in autism. *Current psychiatry reports*, Springer, v. 14, n. 6, p. 713–725, 2012. Citado na página 6.

LEEKAM, S. Social cognitive impairment and autism: what are we trying to explain? *Phil. Trans. R. Soc. B*, The Royal Society, v. 371, n. 1686, p. 20150082, 2016. Citado na página 3.

- LEMONS, E.; SALOMÃO, N. M. R.; AGRIPINO-RAMOS, C. S. Inclusão de crianças autistas: um estudo sobre interações sociais no contexto escolar. *Revista Brasileira de Educação Especial*, v. 20, n. 1, p. 117–130, 2014. Citado 3 vezes nas páginas 2, 3 e 5.
- LLINÁS, R. R.; RIBARY, U.; JEANMONOD, D.; KRONBERG, E.; MITRA, P. P. Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 96, n. 26, p. 15222–15227, 1999. Citado na página 45.
- MELTZOFF, A. N.; MOORE, M. K. Explaining facial imitation: A theoretical model. *Early development & parenting*, NIH Public Access, v. 6, n. 3-4, p. 179, 1997. Citado na página 45.
- NACEWICZ, B. M.; DALTON, K. M.; JOHNSTONE, T.; LONG, M. T.; MCAULIFF, E. M.; OAKES, T. R.; ALEXANDER, A. L.; DAVIDSON, R. J. Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. *Archives of general psychiatry*, American Medical Association, v. 63, n. 12, p. 1417–1428, 2006. Citado na página 4.
- NEBEL, M. B.; JOEL, S. E.; MUSCHELLI, J.; BARBER, A. D.; CAFFO, B. S.; PEKAR, J. J.; MOSTOFISKY, S. H. Disruption of functional organization within the primary motor cortex in children with autism. *Human brain mapping*, Wiley Online Library, v. 35, n. 2, p. 567–580, 2014. Citado na página 49.
- NEVES, M. d. C. L. d.; TREMEAU, F.; NICOLATO, R.; LAUAR, H.; ROMANO-SILVA, M. A.; CORREA, H. Facial emotion recognition deficits in relatives of children with autism are not associated with 5hhtlpr. *Revista brasileira de psiquiatria*, SciELO Brasil, v. 33, n. 3, p. 261–267, 2011. Citado na página 3.
- NIEDERMEYER, E.; SILVA, F. L. da. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. Citado na página 4.
- PAN, N.; WU, G.; ZHANG, L.; ZHAO, Y.; GUAN, H.; XU, C.; JING, J.; JIN, Y. Association between intelligence development and facial expression recognition ability in children with autism spectrum disorder. *Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics*, v. 19, n. 3, p. 275, 2017. Citado na página 3.
- PELPHREY, K.; ADOLPHS, R.; MORRIS, J. P. Neuroanatomical substrates of social cognition dysfunction in autism. *Developmental Disabilities Research Reviews*, Wiley Online Library, v. 10, n. 4, p. 259–271, 2004. Citado na página 3.
- PIERCE, K.; MARINERO, S.; HAZIN, R.; MCKENNA, B.; BARNES, C. C.; MALIGE, A. Eye-tracking reveals abnormal visual preference for geometric images as an early biomarker of an asd subtype associated with increased symptom severity. *Biological psychiatry*, NIH Public Access, v. 79, n. 8, p. 657, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 7 e 46.
- PUZZO, I.; COOPER, N. R.; VETTER, P.; RUSSO, R.; FITZGERALD, P. B. Reduced cortico-motor facilitation in a normal sample with high traits of autism. *Neuroscience letters*, Elsevier, v. 467, n. 2, p. 173–177, 2009. Citado na página 46.

PUZZO, I.; COOPER, N. R.; VETTER, P.; RUSSO, R. Eeg activation differences in the pre-motor cortex and supplementary motor area between normal individuals with high and low traits of autism. *Brain research*, Elsevier, v. 1342, p. 104–110, 2010. Citado na página 46.

RAVICZ, M. M.; PERDUE, K. L.; WESTERLUND, A.; VANDERWERT, R. E.; NELSON, C. A. Infants' neural responses to facial emotion in the prefrontal cortex are correlated with temperament: a functional near-infrared spectroscopy study. *Frontiers in psychology*, Frontiers Media SA, v. 6, 2015. Citado na página 5.

ROELFSEMA, M. T.; HOEKSTRA, R. A.; ALLISON, C.; WHEELWRIGHT, S.; BRAYNE, C.; MATTHEWS, F. E.; BARON-COHEN, S. Are autism spectrum conditions more prevalent in an information-technology region? a school-based study of three regions in the netherlands. *Journal of autism and developmental disorders*, Springer, v. 42, n. 5, p. 734–739, 2012. Citado na página 2.

SCHAEFER, G. B. Clinical genetic aspects of autism spectrum disorders. *International journal of molecular sciences*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 17, n. 2, p. 180, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 2 e 3.

SHEIKHANI, A.; BEHNAM, H.; MOHAMMADI, M.; NOROOZIAN, M. Analysis of eeg background activity in autism disease patients with bispectrum and stft measure. In: *Proceedings of the 11th WSEAS International Conference on COMMUNICATIONS*. [S.l.: s.n.], 2007. Citado na página 4.

SOUZA, V. M. de A.; PEREIRA, A. M.; PALMINI, A.; NETO, E. P.; TORRES, C. M.; MARTÍNEZ, J. V.; COSTA, J. C. da. Síndrome de west, autismo e displasia cortical temporal: resolução da epilepsia e melhora do autismo com cirurgia. *J Epilepsy*, SciELO Brasil, v. 14, n. 1, p. 33–37, 2008. Citado na página 3.

SPILIOTI, M.; EVANGELIOU, A. E.; TRAMMA, D.; THEODORIDOU, Z.; METAXAS, S.; MICHAILIDI, E.; BONTI, E.; FRYSIKA, H.; HAIDOPOULOU, A.; ASPRANGATHOU, D. *et al.* Evidence for treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 greek patients with autism spectrum disorder (asd). *Frontiers in human neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 7, 2013. Citado na página 2.

TIERNEY, A. L.; GABARD-DURNAM, L.; VOGEL-FARLEY, V.; TAGER-FLUSBERG, H.; NELSON, C. A. Developmental trajectories of resting eeg power: an endophenotype of autism spectrum disorder. *PloS one*, Public Library of Science, v. 7, n. 6, p. e39127, 2012. Citado na página 5.

TOBIAS-MACHADO, M.; MARINELLI, C. M.; SAKURAMOTO, P. K.; SPINOLA, R. T.; JR, M. B.; FREIRE, G. D. C.; BORRELLI, M. Williams syndrome neuro-urological findings: case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, SciELO Brasil, v. 56, n. 3B, p. 683–687, 1998. Citado na página 2.

TOMASSINI, A.; SPINELLI, D.; JACONO, M.; SANDINI, G.; MORRONE, M. C. Rhythmic oscillations of visual contrast sensitivity synchronized with action. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 35, n. 18, p. 7019–7029, 2015. Citado na página 49.

WAGNER, J. B.; HIRSCH, S. B.; VOGEL-FARLEY, V. K.; REDCAY, E.; NELSON, C. A. Eye-tracking, autonomic, and electrophysiological correlates of emotional face processing in adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, Springer, v. 43, n. 1, p. 188–199, 2013. Citado 3 vezes nas páginas 6, 7 e 46.

WANG, J.; BARSTEIN, J.; ETHRIDGE, L. E.; MOSCONI, M. W.; TAKARAE, Y.; SWEENEY, J. A. Resting state eeg abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of neurodevelopmental disorders*, BioMed Central, v. 5, n. 1, p. 24, 2013. Citado 5 vezes nas páginas 2, 3, 4, 5 e 46.

WILLIAMS, K.; GLASSON, E. J.; WRAY, J.; TUCK, M.; HELMER, M.; BOWER, C. I.; MELLIS, C. M. Incidence of autism spectrum disorders in children in two australian states. *Medical Journal of Australia*, Sydney, Australia: Australian Medical Association, 1914-, v. 182, n. 3, p. 108–111, 2005. Citado na página 3.

XIANG, J.; KOROSTENSKAJA, M.; MOLLOY, C.; LEIKEN, K.; GILMAN, C.; MEINZEN-DERR, J.; FUJIWARA, H.; ROSE, D. F.; MITCHELL, T.; MURRAY, D. S. *et al.* Multi-frequency localization of aberrant brain activity in autism spectrum disorder. *Brain and Development*, Elsevier, v. 38, n. 1, p. 82–90, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 6 e 46.

Anexos

ANEXO A –
Carta de Anuência da Secretaria de Educação
do Município de Macaíba



ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE
PREFEITURA MUNICIPAL DE MACAIBA
SECRETARIA MUNICIPAL DE EDUCAÇÃO

CARTA DE ANUÊNCIA - SECRETARIA DE EDUCAÇÃO DO MUNICÍPIO DE MACAIBA

Eu, Márcia de Paula Brilhante Portela Sbrussi, Secretária de Educação do Município de Macaíba, declaro que, tomei conhecimento do Projeto de Pesquisa intitulado: "Análise de Sinais em eletroencefalografia e eye-tracking como ferramenta complementar de avaliação de crianças com Transtorno do Espectro Autista", a ser desenvolvido no Mestrado pelo IINN-ELS com a linha de pesquisa em Neuroengenharia, pela mestrandia Celina Angella dos Reis Paula, sob a orientação do Prof. Fabrício Lima Brasil, Ph.D. e co-orientação do Prof. Edgard Moura, Ph.D. e Prof. Dr. Hougelle Simplicio Gomes Pereira.

Ciente de que sua metodologia será desenvolvida e da leitura e concordância com o parecer ético e a assunção da corresponsabilidade na pesquisa, conforme a resolução CNS 466/12 e das demais resoluções complementares, autorizo a realização da pesquisa com alunos matriculados nas escolas municipais deste município selecionados para grupo controle do estudo.

Macaíba(RN), 25 de fevereiro de 2015

Atenciosamente,

Márcia de Paula Brilhante Portela Sbrussi
Secretária Municipal de Educação

Márcia P. B. Portela Sbrussi
Secretária Municipal de Educação
Prefeitura Municipal de Macaíba

Handwritten signature: Celina Angella dos Reis Paula

ANEXO B – Childhood Autism Rating Scale -CARS, Versão em Português

CARS-Childhood Autism Rating Scale VERSÃO EM PORTUGUÊS

I. RELAÇÕES PESSOAIS	
1	Nenhuma evidência de dificuldade ou anormalidade nas relações pessoais: O comportamento da criança é adequado à sua idade. Alguma timidez, nervosismo ou aborrecimento podem ser observados quando é dito à criança o que fazer, mas não em grau atípico.
1.5	
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 tímido, não responder ao adulto como esperado ou agarrar-se ao pai um pouco mais que a maioria das crianças da mesma idade
2.5	
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.
3.5	
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.
	Observações:
II. IMITAÇÃO	
1	Imitação adequada: A criança pode imitar sons, palavras e movimentos, os quais são adequados para o seu nível de habilidade.
1.5	
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.
2.5	
3	Imitação moderadamente anormal: A criança imita apenas parte do tempo e requer uma grande dose de persistência ou ajuda do adulto; freqüentemente imita apenas após um tempo (com atraso).
3.5	
4	Imitação gravemente anormal: A criança raramente ou nunca imita sons, palavras ou movimentos mesmo com estímulo e assistência.

III. RESPOSTA EMOCIONAL

- | | |
|-----------------|---|
| 1
1.5 | Resposta emocional adequada à situação e à idade: A criança demonstra tipo e grau adequados de resposta emocional, indicada por uma mudança na expressão facial, postura e conduta. |
| 2
2.5 | Resposta emocional levemente anormal: A criança ocasionalmente apresenta um tipo ou grau inadequados de resposta emocional. As vezes, suas reações não estão relacionadas a objetos ou a eventos ao seu redor. |
| 3
3.5 | 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. |
| | Observações: |

IV. USO CORPORAL

- | | |
|-----------------|--|
| 1
1.5 | Uso corporal adequado à idade: A criança move-se com a mesma facilidade, agilidade e coordenação de uma criança normal da mesma idade. |
| 2
2.5 | 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
3.5 | 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, auto-agressão, balanceio, girar ou caminhar nas pontas dos pés. |
| 4 | Uso corporal gravemente anormal: Movimentos intensos ou freqüentes 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. |
| | Observações: |

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. |
| 1.5 | |
| 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) |
| 2.5 | |
| 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 |

- | | |
|----------|---|
| 3.5 | 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. |
| | Observações: |

VI. RESPOSTA A MUDANÇAS	
1	Respostas à mudança adequadas à idade: Embora a criança possa perceber ou comentar as mudanças na rotina, ela é capaz de aceitar estas mudanças sem angústia excessiva.
1.5	
2	Respostas à mudança adequadas à idade levemente anormal: Quando um adulto tenta mudar tarefas, a criança pode continuar na mesma atividade ou usar os mesmos materiais.
2.5	
3	Respostas à mudança adequadas à 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.
3.5	
4	Respostas à mudança adequadas à idade gravemente anormal: A criança demonstra reações graves às mudanças. Se uma mudança é forçada, ela pode tornar-se extremamente zangada ou não disposta a ajudar e responder com acessos de raiva.
	Observações:
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.
1.5	
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.
2.5	
3	Resposta visual moderadamente anormal: A criança deve ser lembrada freqüentemente 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.
3.5	
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.
	Observações:

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.
1.5	
2	Respostas auditivas levemente anormal: 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.
2.5	
3	Respostas auditivas moderadamente anormal: As repostas 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.
3.5	
4	Respostas auditivas gravemente anormal: A criança reage exageradamente e/ou ou despreza sons num grau extremamente significativo, independente do tipo de som.
	Observações:

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.
1.5	
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 à uma dor mínima, para a qual uma criança normal expressaria somente desconforto.
2.5	
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.
3.5	
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.
	Observações:

	X. MEDO OU NERVOSISMO
1 1.5	Medo ou nervosismo normais: O comportamento da criança é adequado tanto à situação quanto à idade
2 2.5	Medo ou nervosismo levemente anormais: A criança ocasionalmente demonstra muito ou pouco medo ou nervosismo quando comparada às reações de uma criança normal da mesma idade e em situação semelhante.

3 3.5	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.
	Observações:

XI. COMUNICAÇÃO VERBAL

1 1.5	Comunicação verbal normal, adequada a idade e à situação.
2 2.5	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

XI. COMUNICAÇÃO VERBAL

1	Comunicação verbal normal, adequada a idade e à situação.
1.5	
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.
2.5	
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.
3.5	
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.

Observações:

XII. COMUNICAÇÃO NÃO-VERBAL

1	Uso normal da comunicação não-verbal adequado à idade e situação
1.5	
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.
2.5	
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.
3.5	
4	Uso da comunicação não-verbal gravemente anormal: A criança utiliza somente gestos bizarros ou peculiares, sem significado aparente, e não demonstra nenhum conhecimento do significados associados aos gestos ou expressões faciais dos outros.

Observações:

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. |
| 1.5 | |
| 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. |
| 2.5 | |
| 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 à noite. Por outro lado, a criança pode ser bastante letárgica e necessitar de um grande estímulo para mover-se. |
| 3.5 | |
| 4 | Nível de atividade gravemente anormal: A criança exibe extremos de atividade ou inatividade e pode até mesmo mudar de um extremo ao outro. |

Observações:

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. |
| 1.5 | |
| 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. |
| 2.5 | |
| 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. |
| 3.5 | |
| 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. |

Observações:

XV. IMPRESSÕES GERAIS

1	Sem autismo: a criança não apresenta nenhum dos sintomas característicos do autismo.
1.5	
2	Autismo leve: A criança apresenta somente um pequeno número de sintomas ou somente um grau leve de autismo.
2.5	
3	Autismo moderado: A criança apresenta muitos sintomas ou um grau moderado de autismo.
3.5	
4	Autismo grave: a criança apresenta inúmeros sintomas ou um grau extremo de autismo
	Observações:

Escore por categoria

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	Total

Resultado:

15-30: sem autismo

30-36: autismo leve-moderado

36-60: autismo grave

ANEXO C – Critérios Diagnósticos do TEA - DSM-V

Autism Spectrum Disorder

Autism Spectrum Disorder

Diagnostic Criteria

299.00 (F84.0)

- A. Persistent deficits in social communication and social interaction across multiple contexts, as manifested by the following, currently or by history (examples are illustrative, not exhaustive; see text):

1. Deficits in social-emotional reciprocity, ranging, for example, from abnormal social approach and failure of normal back-and-forth conversation; to reduced sharing of interests, emotions, or affect; to failure to initiate or respond to social interactions.
2. Deficits in nonverbal communicative behaviors used for social interaction, ranging, for example, from poorly integrated verbal and nonverbal communication; to abnormalities in eye contact and body language or deficits in understanding and use of gestures; to a total lack of facial expressions and nonverbal communication.
3. Deficits in developing, maintaining, and understanding relationships, ranging, for example, from difficulties adjusting behavior to suit various social contexts; to difficulties in sharing imaginative play or in making friends; to absence of interest in peers.

Specify current severity:

Severity is based on social communication impairments and restricted, repetitive patterns of behavior (see Table 2).

- B. Restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities, as manifested by at least two of the following, currently or by history (examples are illustrative, not exhaustive; see text):

1. Stereotyped or repetitive motor movements, use of objects, or speech (e.g., simple motor stereotypies, lining up toys or flipping objects, echolalia, idiosyncratic phrases).
2. Insistence on sameness, inflexible adherence to routines, or ritualized patterns of verbal or nonverbal behavior (e.g., extreme distress at small changes, difficulties with transitions, rigid thinking patterns, greeting rituals, need to take same route or eat same food every day).
3. Highly restricted, fixated interests that are abnormal in intensity or focus (e.g., strong attachment to or preoccupation with unusual objects, excessively circumscribed or perseverative interests).
4. Hyper- or hyporeactivity to sensory input or unusual interest in sensory aspects of the environment (e.g., apparent indifference to pain/temperature, adverse response to specific sounds or textures, excessive smelling or touching of objects, visual fascination with lights or movement).

Specify current severity:

Severity is based on social communication impairments and restricted, repetitive patterns of behavior (see Table 2).

- C. Symptoms must be present in the early developmental period (but may not become fully manifest until social demands exceed limited capacities, or may be masked by learned strategies in later life).
- D. Symptoms cause clinically significant impairment in social, occupational, or other important areas of current functioning.

- E. These disturbances are not better explained by intellectual disability (intellectual developmental disorder) or global developmental delay. Intellectual disability and autism spectrum disorder frequently co-occur; to make comorbid diagnoses of autism spectrum disorder and intellectual disability, social communication should be below that expected for general developmental level.

Note: Individuals with a well-established DSM-IV diagnosis of autistic disorder, Asperger's disorder, or pervasive developmental disorder not otherwise specified should be given the diagnosis of autism spectrum disorder. Individuals who have marked deficits in social communication, but whose symptoms do not otherwise meet criteria for autism spectrum disorder, should be evaluated for social (pragmatic) communication disorder.

Specify if:

With or without accompanying intellectual impairment

With or without accompanying language impairment

Associated with a known medical or genetic condition or environmental factor
(**Coding note:** Use additional code to identify the associated medical or genetic condition.)

Associated with another neurodevelopmental, mental, or behavioral disorder
(**Coding note:** Use additional code[s] to identify the associated neurodevelopmental, mental, or behavioral disorder[s].)

With catatonia (refer to the criteria for catatonia associated with another mental disorder, pp. 119–120, for definition) (**Coding note:** Use additional code 293.89 [F06.1] catatonia associated with autism spectrum disorder to indicate the presence of the comorbid catatonia.)

Recording Procedures

For autism spectrum disorder that is associated with a known medical or genetic condition or environmental factor, or with another neurodevelopmental, mental, or behavioral disorder, record autism spectrum disorder associated with (name of condition, disorder, or factor) (e.g., autism spectrum disorder associated with Rett syndrome). Severity should be recorded as level of support needed for each of the two psychopathological domains in Table 2 (e.g., “requiring very substantial support for deficits in social communication and requiring substantial support for restricted, repetitive behaviors”). Specification of “with accompanying intellectual impairment” or “without accompanying intellectual impairment” should be recorded next. Language impairment specification should be recorded thereafter. If there is accompanying language impairment, the current level of verbal functioning should be recorded (e.g., “with accompanying language impairment—no intelligible speech” or “with accompanying language impairment—phrase speech”). If catatonia is present, record separately “catatonia associated with autism spectrum disorder.”

Specifiers

The severity specifiers (see Table 2) may be used to describe succinctly the current symptomatology (which might fall below level 1), with the recognition that severity may vary by context and fluctuate over time. Severity of social communication difficulties and restricted, repetitive behaviors should be separately rated. The descriptive severity categories should not be used to determine eligibility for and provision of services; these can only be developed at an individual level and through discussion of personal priorities and targets.

Regarding the specifier “with or without accompanying intellectual impairment,” understanding the (often uneven) intellectual profile of a child or adult with autism spectrum disorder is necessary for interpreting diagnostic features. Separate estimates of verbal and nonverbal skill are necessary (e.g., using untimed nonverbal tests to assess potential strengths in individuals with limited language).

TABLE 2 Severity levels for autism spectrum disorder

Severity level	Social communication	Restricted, repetitive behaviors
Level 3 "Requiring very substantial support"	Severe deficits in verbal and nonverbal social communication skills cause severe impairments in functioning, very limited initiation of social interactions, and minimal response to social overtures from others. For example, a person with few words of intelligible speech who rarely initiates interaction and, when he or she does, makes unusual approaches to meet needs only and responds to only very direct social approaches.	Inflexibility of behavior, extreme difficulty coping with change, or other restricted/repetitive behaviors markedly interfere with functioning in all spheres. Great distress/difficulty changing focus or action.
Level 2 "Requiring substantial support"	Marked deficits in verbal and nonverbal social communication skills; social impairments apparent even with supports in place; limited initiation of social interactions; and reduced or abnormal responses to social overtures from others. For example, a person who speaks simple sentences, whose interaction is limited to narrow special interests, and who has markedly odd nonverbal communication.	Inflexibility of behavior, difficulty coping with change, or other restricted/repetitive behaviors appear frequently enough to be obvious to the casual observer and interfere with functioning in a variety of contexts. Distress and/or difficulty changing focus or action.
Level 1 "Requiring support"	Without supports in place, deficits in social communication cause noticeable impairments. Difficulty initiating social interactions, and clear examples of atypical or unsuccessful responses to social overtures of others. May appear to have decreased interest in social interactions. For example, a person who is able to speak in full sentences and engages in communication but whose to-and-fro conversation with others fails, and whose attempts to make friends are odd and typically unsuccessful.	Inflexibility of behavior causes significant interference with functioning in one or more contexts. Difficulty switching between activities. Problems of organization and planning hamper independence.

ANEXO D –

CrITÉrios DiagnÓsticos do TEA - CID-10

F84 - Childhood autism

A type of pervasive developmental disorder that is defined by: (a) the presence of abnormal or impaired development that is manifest before the age of three years, and (b) the characteristic type of abnormal functioning in all the three areas of psychopathology: reciprocal social interaction, communication, and restricted, stereotyped, repetitive behaviour. In addition to these specific diagnostic features, a range of other nonspecific problems are common, such as phobias, sleeping and eating disturbances, temper tantrums, and (self-directed) aggression.

Autistic disorder

Infantile:

- autism
- psychosis

Kanner syndrome

Excl.:

autistic psychopathy (F84.5)

F84.1 Atypical autism

A type of pervasive developmental disorder that differs from childhood autism either in age of onset or in failing to fulfil all three sets of diagnostic criteria. This subcategory should be used when there is abnormal and impaired development that is present only after age three years, and a lack of sufficient demonstrable abnormalities in one or two of the three areas of psychopathology required for the diagnosis of autism (namely, reciprocal social interactions, communication, and restricted, stereotyped, repetitive behaviour) in spite of characteristic abnormalities in the other area(s). Atypical autism arises most often in profoundly retarded individuals and in individuals with a severe specific developmental disorder of receptive language.

Atypical childhood psychosis

Mental retardation with autistic features

Use additional code (F70-F79), if desired, to identify mental retardation.

F84.2 Rett syndrome

A condition, so far found only in girls, in which apparently normal early development is followed by partial or complete loss of speech and of skills in locomotion and use of hands, together with deceleration in head growth, usually with an onset between seven and 24 months of age. Loss of purposive hand movements, hand-wringing stereotypies, and hyperventilation are characteristic. Social and play development are arrested but social interest tends to be maintained. Trunk ataxia and apraxia start to develop by age four years and choreoathetoid movements frequently follow. Severe mental retardation almost invariably results.

F84.3 Other childhood disintegrative disorder

A type of pervasive developmental disorder that is defined by a period of entirely normal development before the onset of the disorder, followed by a definite loss of previously acquired skills in several areas of development over the course of a few months. Typically, this is accompanied by a general loss of interest in the environment, by stereotyped, repetitive motor

mannerisms, and by autistic-like abnormalities in social interaction and communication. In some cases the disorder can be shown to be due to some associated encephalopathy but the diagnosis should be made on the behavioural features.

Dementia infantilis

Disintegrative psychosis

Heller syndrome

Symbiotic psychosis

Use additional code, if desired, to identify any associated neurological condition.

Excl.:

Rett syndrome (F84.2)

F84.4Overactive disorder associated with mental retardation and stereotyped movements

An ill-defined disorder of uncertain nosological validity. The category is designed to include a group of children with severe mental retardation (IQ below 35) who show major problems in hyperactivity and in attention, as well as stereotyped behaviours. They tend not to benefit from stimulant drugs (unlike those with an IQ in the normal range) and may exhibit a severe dysphoric reaction (sometimes with psychomotor retardation) when given stimulants. In adolescence, the overactivity tends to be replaced by underactivity (a pattern that is not usual in hyperkinetic children with normal intelligence). This syndrome is also often associated with a variety of developmental delays, either specific or global. The extent to which the behavioural pattern is a function of low IQ or of organic brain damage is not known.

F84.5Asperger syndrome

A disorder of uncertain nosological validity, characterized by the same type of qualitative abnormalities of reciprocal social interaction that typify autism, together with a restricted, stereotyped, repetitive repertoire of interests and activities. It differs from autism primarily in the fact that there is no general delay or retardation in language or in cognitive development. This disorder is often associated with marked clumsiness. There is a strong tendency for the abnormalities to persist into adolescence and adult life. Psychotic episodes occasionally occur in early adult life.

Autistic psychopathy

Schizoid disorder of childhood

F84.8Other pervasive developmental disorders

F84.9Pervasive developmental disorder, unspecified

ANEXO E – Protocolo de Atendimento da Neurologia Infantil

CENTRO DE SAÚDE ANITA GARIBALDI

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO PEDIÁTRICA

DATA: ____/____/____

PRONTUÁRIO: _____

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO _____

IDADE ATUAL _____

NATURALIDADE: _____

NOME/ IDADE/ PROFISSÃO DA MÃE: _____

NOME/ IDADE/ PROFISSÃO DO PAI: _____

ENDEREÇO: _____

CIDADE: _____ UF: _____ CEP: _____ TELEFONE: _____

ESCOLARIDADE: _____

CENTRO DE SAÚDE ANITA GARIBALDI

FICHA DA NEUROLOGIA INFANTIL

DATA: ____/____/____

PRONTUÁRIO: _____

NOME: _____

IDADE: ATUAL _____ IDADE CORRIGIDA _____

COR / RAÇA: BRANCA () NEGRA () PARDA () INDÍGENA () ASIÁTICA ()

ACOMPANHANTE HOJE: _____ ENCAMINHADA POR: _____

QUADRO CLÍNICO:

QP: _____

HDA : _____

MEDICAÇÕES:

MEDICAÇÕES ANTICONVULSIVANTES:

DROGA	DOSE DIÁRIA	DOSE KG/DIA	INÍCIO DO USO	INTERRUPÇÃO

ANTECEDENTES MATERNO-OBSTÉTRICOS:

Mãe: _____ anos G ____ P ____ A ____ É _____ filho

Irmãos vivos/Idade: _____ Abortamento/falecidos: _____

CONSANGUINIDADE: Pais: () S () N _____ Avós: () S () _____

PRÉ-NATAL () S () N _____

DOENÇAS MATERNAS ANTES E NA GRAVIDEZ : Anemia() Diabetes () HAS () DHEG () Cardiopatia () Endocrinopatia ()
Sífilis () HIV () Epilepsia () Neoplasia () Etilismo() Tabagismo () drogas ilícitas () Medicções ()**PARTO:** Normal () Cefálico () Pélvico () FORCEPS () CESÁRIA **BOLSA ROTA:** ____ horas SFA ()

Intercorrências: _____

ANTECEDENTES PERINATAIS:IG : ____ sem e ____ dias () PIG () AIG () GIG **PN.** _____ g **E** _____ cm **PC** _____ cm**APGAR:** 1o ____ 5o. ____ 10o ____ Choro ao nascer: () S () N Cianose ()

O2 inalatório: () VPP: () Intubação: ()

Reanimação () _____ Tempo no berçário: _____ Início da sucção ____ dias

Icterícia () Bilirrubinemia: _____ mg% Exsanguineotransfusão: ()

HPIV / RNPT () Hipoglicemia () Dist. Metabólicos () Infecções: ()

Outras

intercorrências _____

DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR:**MOTOR:**

FASES	CERVICAL	TRONCULAR	ROLAR	ENGATINHAR	ORTOSTASE	DEAMBULAR
Incompleto						
Sem apoio						
Nunca						

NORMAL ()

COORDENAÇÃO DA MÃO:**LINGUAGEM:**

Sons guturais _____ m Sons vocálicos _____ m Dissílabos _____ m Palavras-frase _____ m Frases agramaticais _____ anos

Frases gramaticais _____ anos

Atualmente: _____

FUNÇÕES DOS OBJETOS: _____**PRAXIA:****GNOSIA:****NOÇÃO DE PERIGO:****GERAIS:****SONO:** () Normal

() Alterado: Início _____ h Término: _____ h Sono de dia: _____

Despertares: _____ Alimentação noturna: _____

Local: _____ Parassonia, bruxismo, enurese, sonilóquio, roncos: _____

ESCOLA: _____**COMPORTAMENTO:** _____**HÁBITOS:** Chupeta, dedo, andador, estereotipias,: _____**ISDA E ANTECEDENTES PATOLÓGICOS :**

DRGE: () DISFAGIA: () CONSTIPAÇÃO: () ENURESE: () PNEUMONIA: ()

ALIMENTAÇÃO: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES:

DIABETES () MALFORMAÇÕES () ECLÂMPsia GEMELAR () TUBERCULOSE () HIPERTENSÃO CRÔNICA ()
PRÉ-ECLÂMPsia () OUTROS _____

SEGUIMENTOS:

	LOCAL	INÍCIO	FREQUENCIA	INTERRUPÇÃO
FONO				
FISIO				
TO				
PSICOLOGIA				
PSICOPEDAGOGIA				

AVALIAÇÕES (MULTIDISCIPLINAR):

EXAME FÍSICO: **P:** _____ **E:** _____ **PC:** _____ **BA:** _____ **AP:** _____ **FA:** _____

VISCEROMEGALIAS: _____ PELE: _____

COLUNA / OSTEOARTICULAR: _____

DISMORFIAS: _____

MARCHA: _____ LEVANTAR: _____

TÔNUS/FORÇA: _____

REFLEXOS PROFUNDOS/SUPERFICIAIS: _____

COORDENAÇÃO: _____

PARES CRANIANOS: _____

ENE: _____

EXAMES REALIZADOS:

Teste do Pezinho: _____

Avaliação oftalmológica: _____

Avaliação auditiva: _____

UTF: _____

EEG: _____

TAC: _____

RNM: _____

HD: Sindrômico: _____

Topográfico: _____

Etiológico / Nosológico: _____

CD: _____

Encaminhamentos: _____

Retorno:

ANEXO F – Protocolo de Atendimento de Autismo

IDENTIFICAÇÃO / ATENDIMENTO SOCIAL

NOME :

DN:

IDADE:

PAI:

IDADE:

ESCOLARIDADE:

MÃE:

IDADE:

ESCOLARIDADE:

ESCOLA QUE ESTUDA:

SÉRIE:

NUMERO DE IRMÃOS:

RENDIA MÉDIA FAMILIAR:

ENDEREÇO:

RUA:

FONE:

() MACAÍBA () NATAL () Parnamirim () outro

INTERROGATÓRIO GERAL:

Início das queixas: meses/anos

<p>Por quem? <input type="checkbox"/> Pais <input type="checkbox"/> Escola <input type="checkbox"/> Pediatria</p> <p>Qual queixa inicial?_ <input type="checkbox"/> atraso da fala</p> <hr/> <p>Queixas que apresenta:</p> <p><input type="checkbox"/> atraso da fala <input type="checkbox"/> regressão da fala <input type="checkbox"/> ecolalia recente <input type="checkbox"/> ecolalia tardia</p> <p><input type="checkbox"/> sotaque diferenciado</p> <p><input type="checkbox"/> fala sozinho / reproduz estórias já vistas na TV</p> <p><input type="checkbox"/> apatia social <input type="checkbox"/> isolamento social</p> <p><input type="checkbox"/> brincar atípico</p> <p><input type="checkbox"/> Não brinca</p> <p><input type="checkbox"/> esteriotipias (flapping/ girar/ pular/ andar de um lado (</p> <p><input type="checkbox"/> Dist sono (</p> <p><input type="checkbox"/> Hiperatividde <input type="checkbox"/> agressividade</p> <p><input type="checkbox"/> andar na ponta dos pés</p> <p><input type="checkbox"/> Apego excessivo a objeto</p> <p><input type="checkbox"/> Necessidade de rotina</p> <p><input type="checkbox"/> Alimentação restrita</p> <p><input type="checkbox"/> Capacidades excepcional (memória fotográfica, hiperlexia,</p> <p><input type="checkbox"/> usa o adulto como ferramenta <input type="checkbox"/> olha no olho do familiar</p>	
<p>Início da procura a assistência:</p> <p>Idade do diagnóstico</p>	
<p>Desenvolvimento:</p> <p>Sentou:</p> <p>Andou:</p> <p><input type="checkbox"/> Anda na ponta dos pés</p> <p>Disfunção sensorial:</p>	

<input type="checkbox"/> hipersensibilidade ao sons/ <input type="checkbox"/> dá gritos <input type="checkbox"/> incomoda com o toque, <input type="checkbox"/> cortar cabelo <input type="checkbox"/> cortar unha <input type="checkbox"/> contato com água <input type="checkbox"/> incomoda com roupas <input type="checkbox"/> incomoda com sapatos	
Nível de linguagem atual: <input type="checkbox"/> demorou para sorrir <input type="checkbox"/> não fala <input type="checkbox"/> gritos e ruídos <input type="checkbox"/> sons sem clareza <input type="checkbox"/> palavras soltas sem sentido <input type="checkbox"/> palavras soltas com sentido <input type="checkbox"/> ecolalia para comunicação <input type="checkbox"/> frases curtas agramaticais <input type="checkbox"/> frases gramaticais sem manter diálogo <input type="checkbox"/> Não inicia, mas mantém brevemente o diálogo <input type="checkbox"/> Inicia diálogo e mantém sem coerência / com coerência <input type="checkbox"/> Fala normal / desvio fonológico <input type="checkbox"/> Excelente fluência para idade	
Praxia, gnosis e psicomotricidade/ Autonomia: <input type="checkbox"/> não aponta para o que quer <input type="checkbox"/> bate palmas <input type="checkbox"/> dá tchau <input type="checkbox"/> usa talheres/ canudo <input type="checkbox"/> sabe função de objetos <input type="checkbox"/> se despe/ veste só <input type="checkbox"/> coloca sapatos <input type="checkbox"/> amarra sapatos <input type="checkbox"/> faz o laço <input type="checkbox"/> usa tesoura <input type="checkbox"/> escreve/ desenha/ pinta <input type="checkbox"/> pedala <input type="checkbox"/> toma banho só <input type="checkbox"/> controla esfíncteres <input type="checkbox"/> reconhece familiares <input type="checkbox"/> dorme só <input type="checkbox"/> tem medo/noção de perigo	
Escolaridade: <input type="checkbox"/> conhece letras, formas, números, cores <input type="checkbox"/> fase pré-silábica <input type="checkbox"/> fase silábica <input type="checkbox"/> alfabetizado <input type="checkbox"/> Hiperlexia <input type="checkbox"/> dificuldade escolar Início da vida escolar :	

() Professor auxiliar () atividade diferenciada			
<p>Antecedentes familiares:</p> <p>PQU:</p> <p>TEA:</p> <p>DM:</p> <p>Regressão:</p> <p>Exame Neurológico:</p> <p>PC =</p> <p>Lateralidade:</p>			
<p>Exame Psiquiátrico:</p>			
<p>Início do TTT:</p>			
<p>Exames que realizou:</p>			
	DATA	RESULTADO	OBS
AUDIOMETRIA			

EOA			
BERA			
EEG			
TAC			
RM			
DNA X-FRAGIL			
CARIÓTIPO			
FUNDO DE OLHO			
EIM			
QI			
Neuropsicológico			

SERVIÇOS QUE FREQUENTA

	LOCAL/PROFISSIONAL	Início	INTERRUPÇÃO	OBS
PROCEDÊNCIA:				
NEUROLOGISTA				
PSIQUAITRA				
PSICOLOGIA				
FONOAUDIOLOGIA				
TERAPIA (TO)				
ECOTERAPIA				

HIDROTERAPIA				
MUSICOTERAPIA				
PSICOPEDAGOGIA				
NATAÇÃO				
TCC				
ABA				
TEACH				
OUTROS				

ANEXO G –

Artigo publicado em agosto de 2017

Artigo submetido e aceito à publicação no jornal Biomed Research International em 27-07-2017.

Research Article

High-Frequency EEG Variations in Children with Autism Spectrum Disorder during Human Faces visualization

1,2 Celina A. Reis Paula, 1 Camille Reategui, 3 Bruna Karen de Sousa Costa, 3 Caio Queiroz da Fonseca, 4 Luana da Silva, 1 Edgard Morya, 1 Fabricio Lima Brasil

1 Edmond and Lily Safra International Institute of Neuroscience, Santos Dumont Institute, Rod. RN 160, Km 03, number 3003, 59280-000 Macaiba, Brazil

2 Anita Garibaldi Center for Education and Research in Health, Santos Dumont Institute, Rod. RN 160, Km 02, number 2010, 59280-970 Macaiba, Brazil

3 Federal University of Campina Grande – UFCG, Electrical Engineering Department, 882 Aprígio Veloso St, Campina Grande, Paraíba, 58429-900, Brazil

4 Federal University of Santa Maria - UFSM, Electrical Engineering Department, 1000 Roraima Av., Santa Maria, Rio Grande do Sul, 97105-900, Brazil

Correspondence should be addressed to larissaangelia2010@gmail.com and brasil@ids.org.br

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neuropsychiatric disorder characterized by the impairment in the social reciprocity, interaction/language and behavior, with stereotypes and signs of sensory function deficits. Electroencephalography (EEG) is a well-established and noninvasive tool for neurophysiological characterization and monitoring of the brain electrical activity, able to identify abnormalities related to frequency range, connectivity, and lateralization of brain functions. This research aims to evidence quantitative differences in the frequency spectrum pattern between EEG signals of children with and without ASD during visualization of human faces in three different expressions: neutral, happy and angry. Quantitative clinical evaluations, neuropsychological, and EEG of children with and without ASD were analyzed paired by age and gender. The results showed stronger activation in higher frequencies (above 30Hz) in frontal, central, parietal and occipital regions in the ASD group. This pattern of activation may correlate with developmental characteristics in the children with ASD.

Keywords: Autism Spectrum Disorder (ASD), quantitative electroencephalogram (EEG), human faces

1. Introduction

Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disorder with well-defined diagnostic criteria such as communications/social interaction and behavior deficits, with restricted and repetitive interests and activities [1][2]. These social communication disturbances present a complex and heterogeneous pattern, and for that reason fit in a spectrum, and may present various patterns of severity in symptoms or evolution profile. The initial publications about the autism spectrum disorder were only in the form of case reports [3][4]. In 1966, the first epidemiological study suggested the occurrence of 4.5 children with ASD per 10,000 inhabitants in the age range of 8 to 10 [5]. However, further studies realized in Europe, United States, Canada, and Japan suggest an increase in this incidence, with values of 10, 30 or even 60 cases per 10,000 inhabitants [6]. Nowadays, the ASD seems to affect approximately 1 in 68 children, most common among boys [7]. There is a suggestion of increased incidence and prevalence of ASD worldwide [8]. This increase is probably due to the changes in the diagnostic criteria [9], emergence and development of diagnostics, early intervention services, and more direct approaches related to the diagnosis of the disorder [10].

The ASD diagnostics are realized according to the observation of initial symptoms in early childhood with impairments in their daily functionality [2], neurodevelopment, children's behavioral characteristics, and objective clinical analysis. The clinical signs should fulfill the diagnostic criteria described in the Diagnostic and Statistical Manual for Autism – DSM-V. Questionnaires, checklists, and diagnostic scales support the evaluation and confirm the diagnosis [11]. Children with ASD can present a heterogeneous clinical picture, in which the behavioral symptoms prevail. Such facts boost a search for biological markers of the disorder using different tools. For example, the electroencephalogram (EEG), the Eye-Tracker, the Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging (fMRI or MRI), Positron Emission Tomography (PET), and Computerized Tomography (CT) based on emission of single photon (SPECT) [12]. These tools have been increasingly exploited in scientific research.

Abnormal EEG activity of the epileptic type occurs in 30% of the cases of ASD, even without epileptic seizures [13]. Paroxysmal discharges and slow focal activity were registered in the temporal region in EEG of patients with the disorder, especially those with developmental regression [14]. Although EEG can provide important information about brain function during resting and stimulation, the qualitative visual signal analysis of time domain seems to be insufficient to consider a pathognomonic pattern for the ASD [15]. Techniques for quantitative analysis, such as the Fourier Transform, favor a more detailed frequency analysis by bandwidth and its characteristics. EEG analysis of children with ASD show differences in brain electrical signals compared to children without ASD [16][5]. A reduction in the power spectrum in the alpha bandwidth (4 – 8 Hz) was previously observed in EEGs of children with ASD during rest [14]. Also, hemispheric asymmetry of activity has been shown, such as greater activity in the left frontal lobe when observing happy facial expressions with smiles [17] and decreased activity in the same region when observing facial expressions of fear [18]. It was also observed that a theta power spectrum in the frontal midline (Fm) is related to emotional states. Sammler and colleagues proposed that pleasant emotions (opposed to unpleasant) are related to the increase in the theta power density in the Fm [19]. Thus, in light of previous studies and considering the behavioral component in the diagnosis of ASD, it is expected that the use of the EEG to access neural activities elicited by social stimuli has the potential of providing a quantitative analysis of impairment in social interaction activities of this group [20].

Neuropsychological patterns verified in ASD might suggest the involvement of other brain regions. The difficulty in maintaining attentional focus or the behavior of paying attention to a face or object details instead of the whole picture might be related to difficulty in shared attention and in the executive function, capabilities that involve the frontal region.

The current study aims to show quantitative differences in the frequency spectrum pattern between the EEG of children with and without ASD before and during the observation of human faces. We believe that finding these differences can lead to a better understanding of how these children could potentially be better stimulated and taught using their respective preference of human faces or figure faces. We hypothesize that social interaction impairment present in children with ASD, when compared with children without ASD, can occur due to a deficit in the visual processing of human faces. In addition, we also hypothesize that the brain's electrical activity presents a different quantitative pattern in the power spectrum in the bandwidths during the observation of stimulus such as human faces with different emotion expressions.

2. Materials and Methods

2.1 Participants

This research was authorized by the Ethics Committee of the Federal University of Rio Grande do Norte (CAAE 46207015.0.0000.5537). The consent form was read and explained to the parents, and after their agreement, they signed the consent form. EEG data were recorded at the Anita Garibaldi Center for Education and Research in Health (CEPS). Sixteen children participated in the study: eight with ASD and 8 without ASD. All of them were from the same metropolitan region and were paired by age (Table 1). The age of the participants varied from 5 to 12 years old ($M = 8.44$, $SD = 2.24$), and only two (one of each group) were female. The inclusion criteria for the group with ASD was the presence of the diagnostic realized by a neuropsychiatrist after neuropsychological evaluation. For the children of the control group, it was necessary to test for intellectual disability with the ASD diagnostics, also by the same team. Children with epileptic seizures in the last 3 years did not participate in the research. Subjects who did not cooperate to perform the exam also were excluded and respective data were not included in the analysis.

Table 1. Participants Demographics

Experimental Group (ASD)					Control Group			
	Age (yrs)	Gender	Language Structure	Age at Diagnosis (yrs)		Age	Gender	Language Structure
Subject 1	10	Male	Sentences	5	Subject 9	10	Male	Verbal Fluency
Subject 2	12	Female	Phrases	5	Subject 10	12	Female	Verbal Fluency
Subject 3	6	Male	Word	2	Subject 11	6	Male	Verbal Fluency
Subject 4	7	Male	Sentences	3	Subject 12	7	Male	Verbal Fluency
Subject 5	8	Male	Sentences	4	Subject 13	8	Male	Verbal Fluency
Subject 6	9	Male	Word	4	Subject 14	9	Male	Verbal Fluency
Subject 7	5	Male	Sentences	3	Subject 15	5	Male	Verbal Fluency
Subject 8	11	Male	Sentences	4	Subject 16	11	Male	Verbal Fluency

The ASD diagnostics were realized by a neuropsychiatric physician, considering the fulfillment of the diagnostics criteria of the DSM-V, the neuropsychological evaluation with the childhood autism rating scale (CARS), an IQ test, and language evaluation.

2.2 Experimental Setup

2.2.1 EEG

EEG-1200 (Neurofax, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) was used for non-invasive brain electrophysiological signal acquisition (sampling rate 1.000 Hz) with 22 electrodes (Ag/AgCl disk electrode, 10/20 distribution with ear lobes ground) positioned with previous scalp preparation (cleaned with neutral soap, dry and no hair creams or hair products, impedance lower than 5 k Ω). EEG. Data were recorded and synchronized (StimTracker ST-100, Cedrus, USA) with visual stimulation and eye-tracking.

2.2.2 Visual Stimuli

Visual stimuli with 30 human faces were presented on a grey background (Fig. 1). The faces were paired by expression and classified into three groups: 10 neutral, 10 happy and 10 angry.



Fig. 1. Images showing human faces with neutral, happy and angry expressions.

All stimuli were size dimensioned and standardized to keep equivalent distances between the eyes, mouth, and nose in a central square area of the 17" LCD screen (100 Hz, Samsung) 60 cm from the participant's eyes. E-Prime® 2.0 software (Psychology Software Tools, Inc, USA) presented in a sequence (happy-neutral-angry faces), interspersed by a fixation point in the center of the screen. Each face was presented for 3 seconds with 0.5 to 1.0 s of interval controlled by Mangold Vision 3.9 (Mangold International GmbH, Germany) software in programmed sequence and time.

2.2.3 Eye-tracking

An eye-tracker (Eye-Tech TM3 60 Hz, Mesa, USA) was positioned under the screen to ensure the participants were looking at fixation point and visual stimuli during the task.

2.2.4 Task

Participants sat comfortably in a quiet dimmed room 60 cm from the LCD screen with EEG electrodes. They were instructed to keep the eyes at the fixation point and look at the image during the presentation. After eye-tracking calibration, EEG recording started two minutes before the visual stimulation.

2.3 Data Preprocessing

EEG data underwent preprocessing with a custom MATLAB (Mathworks, USA) script, EDF Browser (© Copyright 2017 Teunis van Beelen), and Python (Python Software Foundation).

2.3.1 EDF Browser

EDF Browser converted raw EEG data to ASCII format compatible with Python and MATLAB. The epochs to be analysed were correctly separated according to the stimuli marker registered during the experiment in order to organize files. Thus, for each subject three files were generated containing respectively all epochs of happy, neutral and angry faces, for all EEG channels. These files were then processed by Python Programming Language.

2.3.2 Python Programming Language

Python libraries for data manipulation and analysis were used to organize sets of trials with all subjects of each group and separate channels. This resulted in .csv files with raw EEG data of subjects for each type of stimuli and for each channel. Thereafter, these files were processed by MATLAB.

2.3.3 MATLAB

A MATLAB code designed a 6th-order bandpass Butterworth filter with a lower cutoff frequency of 1Hz and a higher cutoff frequency of 100 Hz. A Notch filter removed the frequency component of the electrical grid (58 – 62 Hz). Moreover, a technique for detecting spectral perturbation related to the event (ERSP) was implemented. The ERSP consists of a tool to observe the variations on local field potentials related to the event by calculating the mean and the standard deviation of the EEG signal in order to normalize the signal prior to the event. Each epoch has -500 ms before stimulus presentation and +3.500 ms. Spectral features related to the event were calculated for this time window. After that, the same procedure was done in the event epochs, where they were analyzed with the ERSP tool in order to calculate the variation or spectral perturbation related to the event occurrence.

3. Data Analysis and Results

3.1 Clinical Results

Group ASD presented verbal patterns, with 37.5% able to speak few words and sentences, but not enough to maintain a dialogue. Control group also presented verbal patterns, with 100% able to speak few words, sentences, and adequate conversation. All children were attending school, 50% of group ASD were literate and 50% were in the pre-syllabic stage. In the control group, only one subject (4 years old) was in the pre-syllabic stage and the others (87%) were literate.

The ASD's diagnostic age was 4.77 years old (SD = 2.30). The ASD parents' age was 40.37 ± 4.59 years old and the control group parent's age was 34.62 ± 8.17 years old. The predominant parent's education level was college (43.8%) for the ASD group and high-school (56.3%) for the control group. The average income for both groups was between 1 and 5 minimum salaries (75%).

3.2 EEG Power Spectral Density

EEG Power Density Spectrograms were generated using MATLAB for the mean of ASD and control group. Differences between ASD and control groups were observed in power spectrum parameters, with stronger activation for gamma band (above 30Hz), and along frontal, central, parietal and occipital electrodes.

For the ASD group, the major activation was verified in the Fp and F electrodes for frequencies above 20 Hz, in the parietal and central electrodes for frequencies between 40 and 50 Hz, and in the occipital electrodes for frequencies above 40 Hz. In a lower incidence, there was also an increase of slow activity (below 8 Hz) in the frontal, parietal and occipital regions. In general, the major activation occurred in the left brain hemisphere for the ASD group.

Graphics were generated with the mean of each group according to the type of stimulus (neutral, happy and angry expressions) and only graphics that showed differences between the ASD and control groups were presented. In this case, the distinctness of the evaluation responses was confirmed in the F3/F4, C3/C4, P3/P4 and O1/O2 electrodes. In frontal electrodes, the activation was bigger in the ASD group and mainly in higher frequencies (above 30Hz), but it was also increased in the theta and delta bands for angry faces, as shown in Fig. 2 (a) and (b).

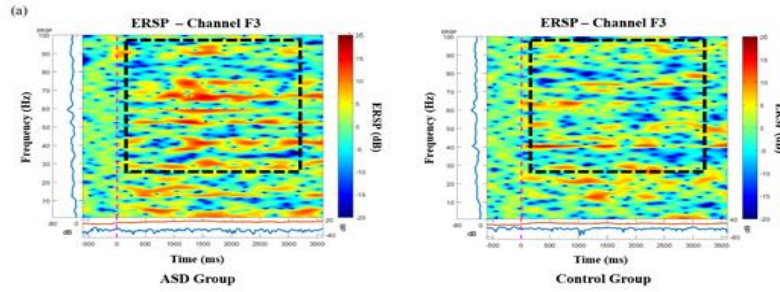
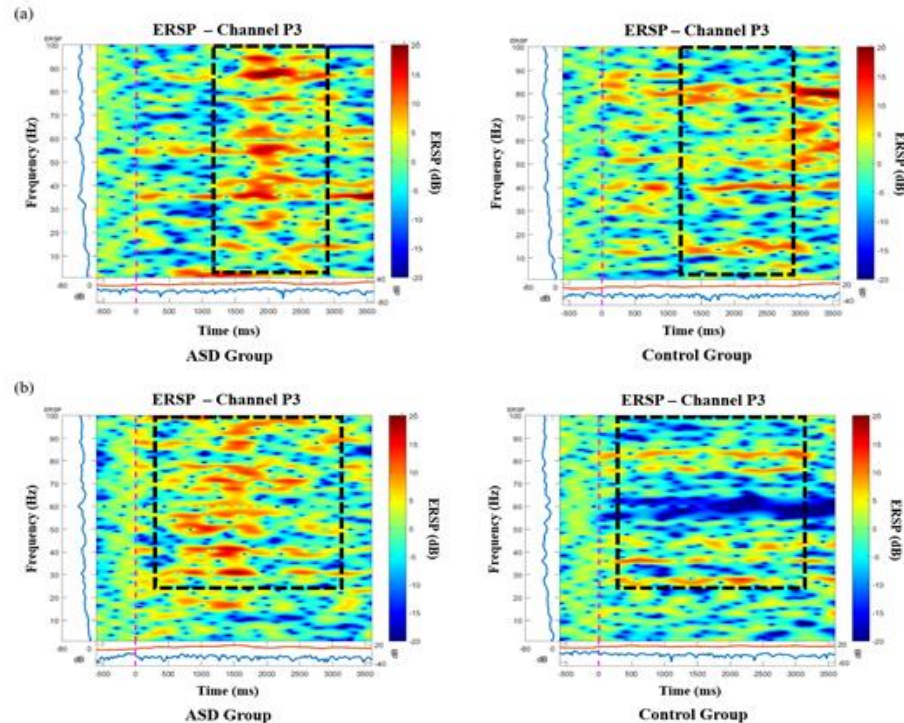


Fig. 2(a). ERSP of (a) F3 and (b) F4 electrodes for the total mean of samples for angry expression signal in an interval of 3 seconds (plus a basal activity of 500 ms before and after an event) for ASD and control groups that showed significant variations or spectral perturbations. The ERSP image in the upper panel presents the ERSP (Event-Related Spectral Perturbation) data in dB, with mean baseline spectral power subtracted at each time in the epoch. The upper left marginal panel presents mean spectral power during the baseline period (blue). The marginal panel under the ERSP image shows the maximum (red) and minimum (blue) ERSP values relative to baseline power for each frequency.

In parietal electrodes, the differences between the groups were also verified. ASD group presented more activation in slow frequencies (below 5Hz) for neutral faces on electrode P3 and higher frequencies (above 30Hz) for neutral faces as well as for angry faces, having a symmetric pattern only for the latter (Fig. 3). Analysis of variance showed a main effect for Gamma band on electrodes P3, $F(1, 1118) = 9.55$, $p < .001$, and P4, $F(1, 1118) = 6.20$, $p < .001$. Post-hoc independent-samples t-test indicated that scores for electrode P3 were significantly higher for the ASD group ($M = .255$, $SD = .341$) than for the control group ($M = .071$, $SD = .200$), $t(1118) = 11.1$, $p < .001$.



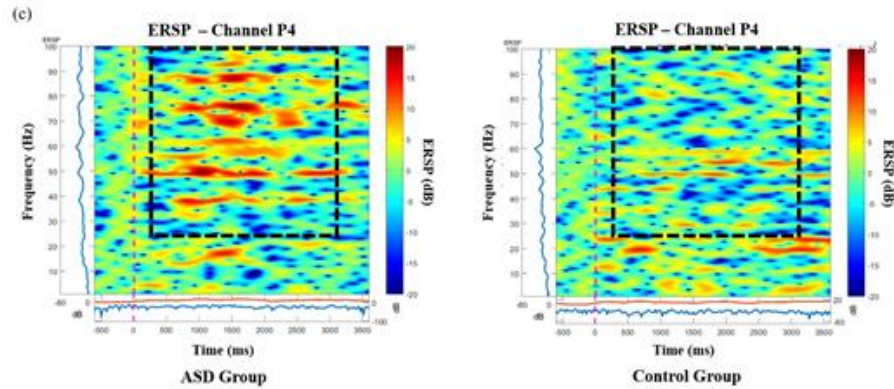


Fig. 3. ERSP of P3 (a,b) and P4 (c) electrodes for total mean of samples of the neutral (a), and angry (b) and (c) faces signals in interval of 3 seconds (plus a baseline activity of 500 ms before the event) for ASD and control groups that showed significant spectral perturbations. In ERSP image the upper panel presents the ERSP (Event-Related Spectral Perturbation) data in dB, with mean baseline spectral power (in dB) subtracted at each time in the epoch. Upper left marginal panel presents the mean spectral power during the baseline period (blue). Marginal panel under the ERSP image shows the maximum (red) and minimum (blue) ERSP values relative to baseline power at each frequency.

The C3 and C4 electrodes showed higher bilateral activation in all frequency bands in the ASD group to the stimulus of neutral (Fig. 4 and angry (Fig. 5) faces. Analysis of variance showed a main effect for Gamma band on electrodes C3, $F(1, 1118) = 8.36$, $p < .001$, and C4, $F(1, 1118) = 75.1$, $p < .001$. Post-hoc independent-samples t-test indicated that scores for electrode C3 were significantly higher for the ASD group ($M = .287$, $SD = .340$) than for the control group ($M = .114$, $SD = .266$), $t(1118) = 9.47$, $p < .001$, and the same pattern was found for electrode C4, where the ASD group were higher ($M = .255$, $SD = .327$) than for the control group ($M = .103$, $SD = .253$), $t(1118) = 8.67$, $p < .001$.

The activation was similar for parietal and central regions on neutral faces (similarity just on the left side) and mainly for angry faces (bilateral similarity). Neutral faces showed an increase of spectral power between 10 to 100 Hz, mostly at 2 seconds, in C3, C4 (Fig. 4) and P3 channels (Fig. 3 (a)), but only for ASD group.

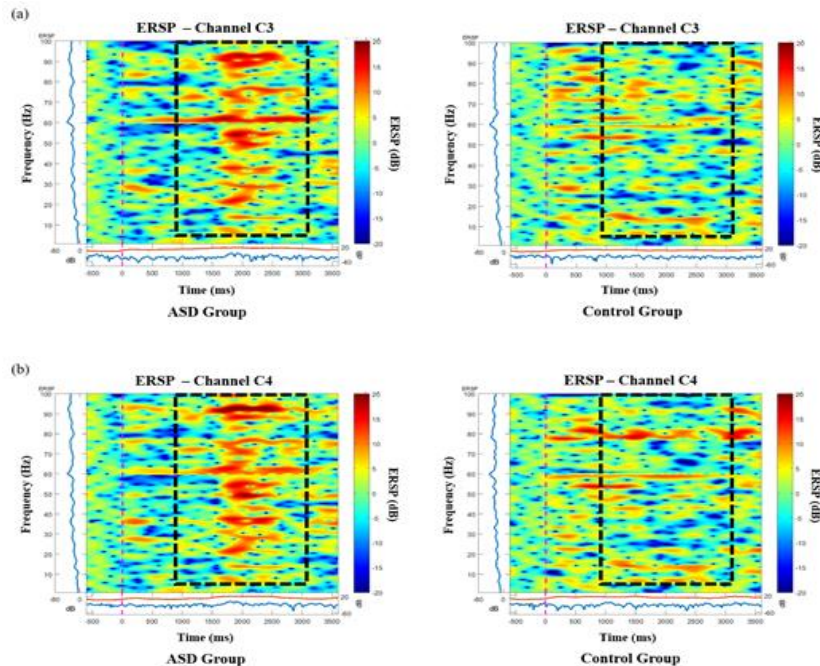


Fig. 4. ERSP of (a) C3 and (b) C4 electrodes for the total mean of samples of the neutral faces signals in the interval of 3 seconds (plus a basal activity of 500 ms before the event) for the ASD and control groups that showed significant spectral perturbations. In the ERSP image the upper panel presents the ERSP (Event-Related Spectral Perturbation) data in dB, with mean baseline spectral

power (in dB) subtracted at each time in the epoch. The upper left marginal panel presents the mean spectral power during the baseline period (blue). The marginal panel under the ERSP image shows the maximum (red) and minimum (blue) ERSP values relative to baseline power at each frequency.

For angry face stimulus, spectral power was higher in higher frequencies (between 20 and 50 Hz), on C3 and C4 channels, at 1.5 seconds (Fig. 5). The P3 (Fig.3 (b)) and P4 (Fig.3 (c)) channels similarly showed higher power in higher bands (above 60 Hz).

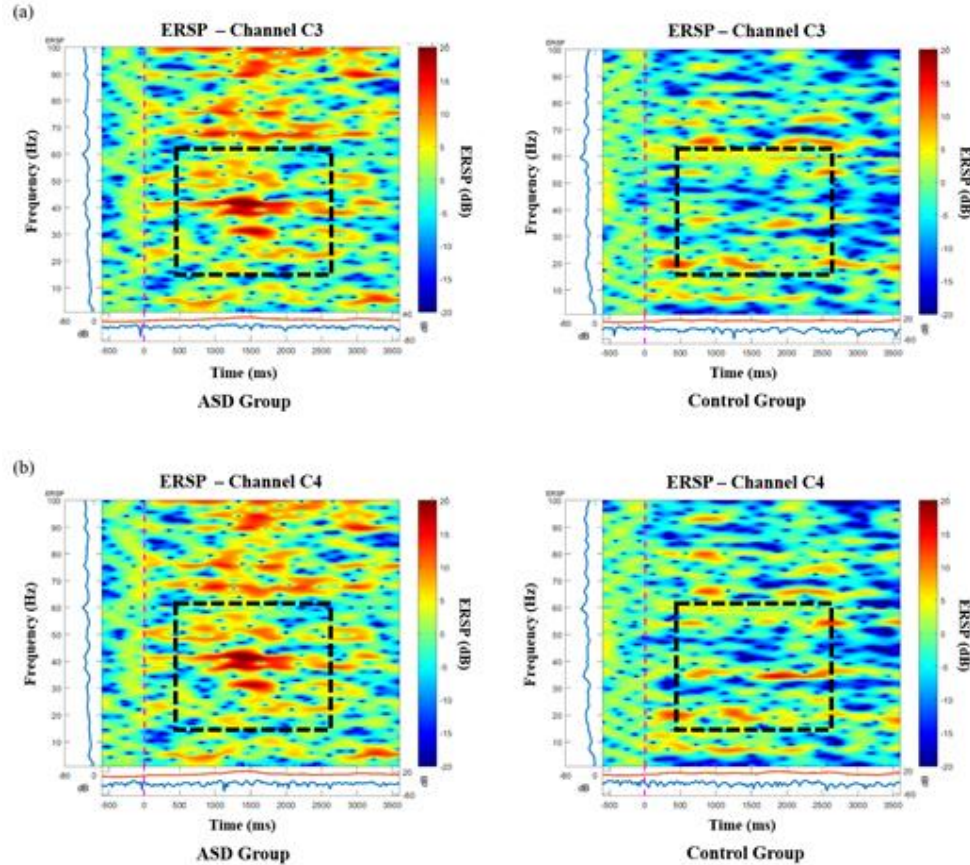


Fig. 5. ERSP of (a) C3 and (b) C4 electrodes for the total mean of samples of the angry faces signals in the interval of 3 seconds (plus a basal activity of 500 ms before the event) for the ASD and control groups that showed significant variations or spectral perturbations. In the ERSP image the upper panel presents the ERSP (Event-Related Spectral Perturbation) data in dB, with mean baseline spectral power (in dB) subtracted at each time in the epoch. The upper left marginal panel presents the mean spectral power during the baseline period (blue). The marginal panel under the ERSP image shows the maximum (red) and minimum (blue) ERSP values relative to baseline power at each frequency.

For the happy face stimulus, the C3 and C4 channels of the control group presented activation in frequencies under 8 Hz from the beginning of the stimuli till 2 seconds after (Fig. 6). Simultaneously, there was an activation in higher frequencies (above 30 Hz). However, in ASD group, there was desynchronization mainly in higher frequencies (above 30 Hz) until the end of the stimulus.

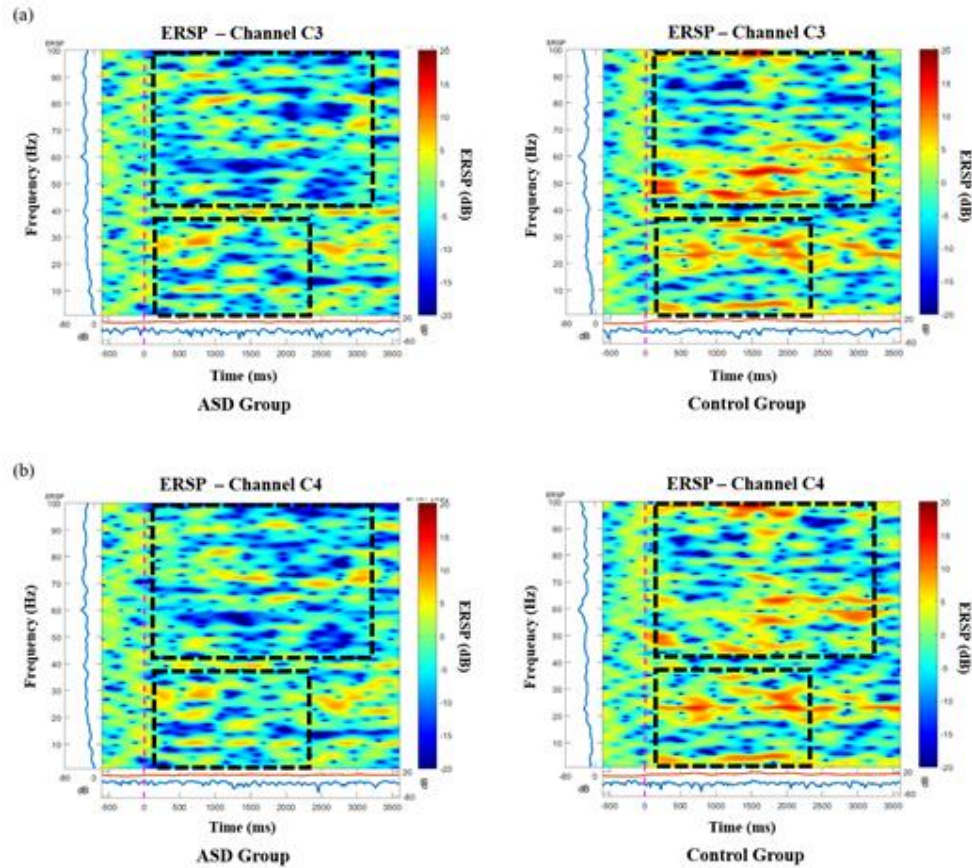
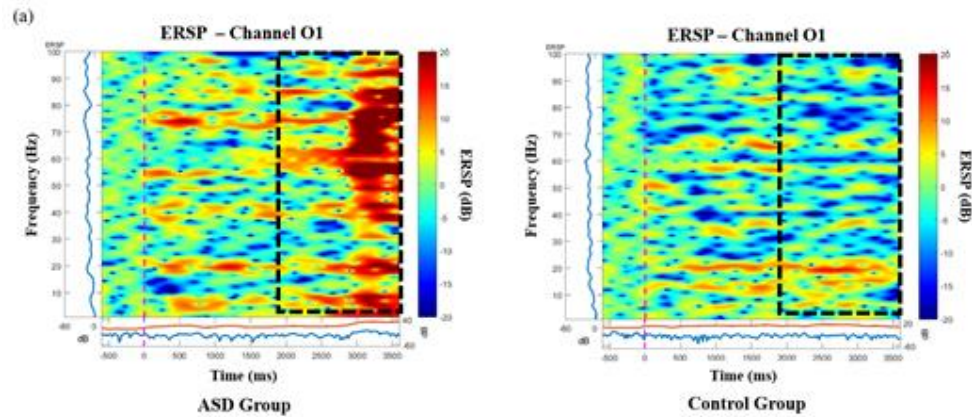


Fig. 6. ERSP of (a) C3 and (b) C4 electrodes for the total mean of samples of the happy faces signals in the interval of 3 seconds (plus a basal activity of 500 ms before the event) for the ASD and control groups that showed significant variations or spectral perturbations. In the ERSP image the upper panel presents the ERSP (Event-Related Spectral Perturbation) data in dB, with mean baseline spectral power (in dB) subtracted at each time in the epoch. The upper left marginal panel presents the mean spectral power during the baseline period (blue). The marginal panel under the ERSP image shows the maximum (red) and minimum (blue) ERSP values relative to baseline power at each frequency.

Differences occurred in occipital electrodes in the ASD group for the three types of faces, and there was a bilateral desynchronization, but mainly in the left hemisphere for neutral faces (Fig. 7 (c)). Also, on the left hemisphere there were differences between happy and angry faces due to a significant increase in spectral power in all frequency bands, mainly the higher bands right after the happy pattern stimulus (Fig. 7 (a) and (b)) and during the angry pattern stimulus (Fig. 8). In this case, significant activation occurred to the right hemisphere also in the ASD group before happy faces and there was no asymmetry in the control group (Fig. 7 and 8).



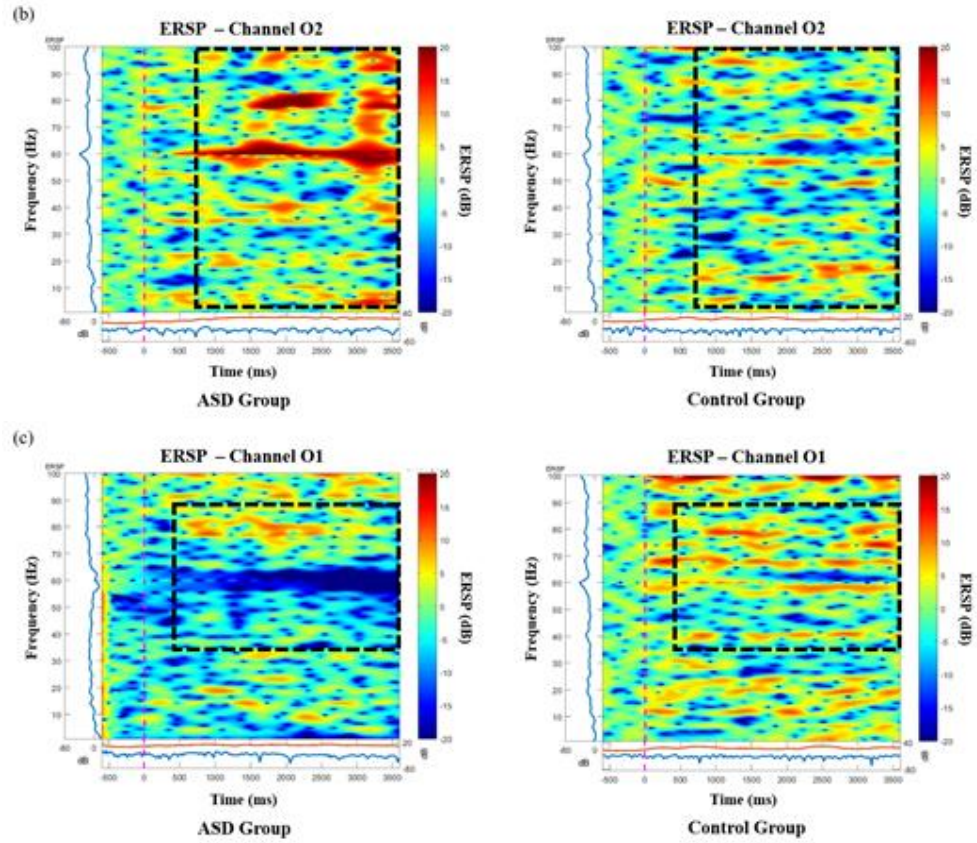
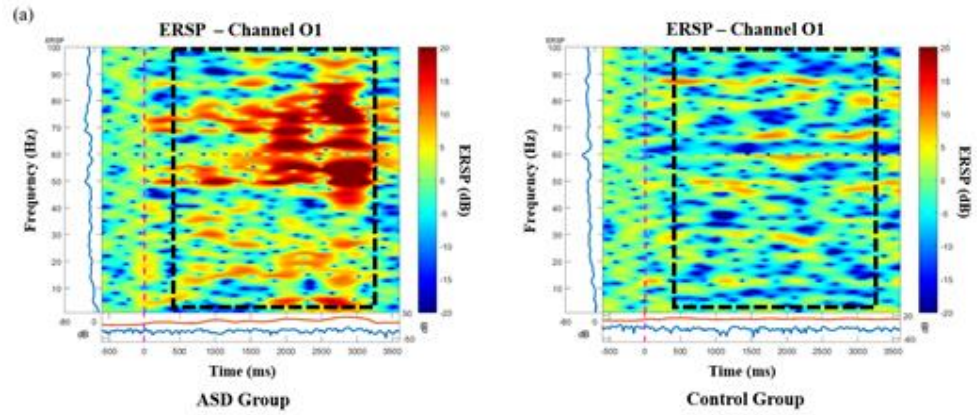


Fig. 7. ERSP of (a) and (c) O1 and (b) O2 electrodes for the total mean of the samples of the happy (a) and (b) and neutral (c) faces signals in the interval of 3 seconds (plus a basal activity of 500 ms before the event) for the ASD and control groups that showed significant spectral perturbations. In the ERSP image the upper panel presents the ERSP (Event-Related Spectral Perturbation) data in dB, with mean baseline spectral power (in dB) subtracted at each time in the epoch. The upper left marginal panel presents the mean spectral power during the baseline period (blue). The marginal panel under the ERSP image shows the maximum (red) and minimum (blue) ERSP values relative to baseline power at each frequency.



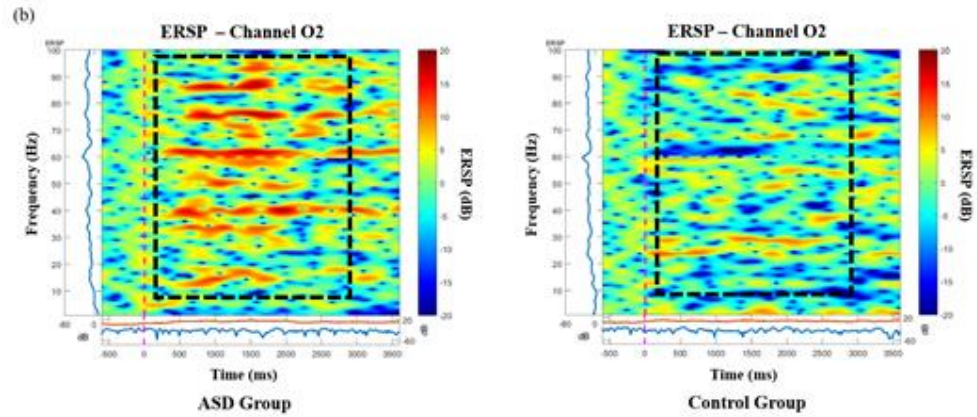


Fig. 8. ERSP of (a) O1 and (b) O2 electrodes for the total mean of the samples of the angry faces signals in the interval of 3 seconds (plus a basal activity of 500 ms before the event) for the ASD and control groups that showed significant variations or spectral perturbations. In the ERSP image the upper panel presents the ERSP (Event-Related Spectral Perturbation) data in dB, with mean baseline spectral power (in dB) subtracted at each time in the epoch. The upper left marginal panel presents the mean spectral power during the baseline period (blue). The marginal panel under the ERSP image shows the maximum (red) and minimum (blue) ERSP values relative to baseline power at each frequency.

4. Discussion

In this study, EEG analysis in children with ASD diagnostics paired with children without ASD were compared during the observation of faces with neutral, happy and angry expression. Children with ASD presented stronger power spectrum in higher frequencies than the control group for some brain areas. Differences were more evident in occipital and center-parietal regions. Central regions showed a similar pattern to parietal, with same power activation in the same time that the stimulus was presented. Given the clinical evidence of an emotional, cognitive and behavioral deregulation [21], one of the possible explanations is a perturbation in brain function with stronger or weaker connectivity between areas like the amygdala and prefrontal ventrolateral cortex and orbitofrontal cortex [21].

Developmental psychology suggests that children imitate facial gestures from an early age. This premature imitation might be related to a direct connection from a visual input to a specific motor output [22]. This function is related to the systems of mirror neurons [23]. Failures in this system may be related to the social cognition deficits of ASD. This system suggests a strong relationship between action and intention recognition with social cognition, since it seems to regulate premotor cortex during observation action [24].

It is believed that mirror neurons form a system localized in the inferior parietal lobe, inferior frontal gyrus, superior temporal sulcus and parietal-frontal lobe. Mirror neurons can be activated by visual stimulus. It was observed that for a visual stimuli indicating action, children with ASD present stronger activation of primary motor areas when compared to activation in the supplementary motor area [25].

Formation of the local network is needed for typical development in childhood, and after that, distribution of neural network in the teenage years and adult phase [26]. ASD children seem to have an atypical organization of the primary motor cortex, resulting in a sub-connectivity with weak and short functional reach [26]. These sub-networks might generate execution loss of gestures linked to communication with consequent influence on social behavior [26].

Children with ASD can present differences in brain activities in visual-spatial processing related to object recognition (occipital - temporal - ventral) and localization of objects in space (parietal- temporal, dorsal). Communication failures between the dorsal and ventral pathways can harm the visual processing [27] and a lesion in these areas can lead to visual negligence and spatial distortions of body movements [27]. Various neurophysiological studies [28][29][30][31] have tried to correlate these clinical symptoms through the demonstration of deficiencies or functional abnormalities of neural networks.

The findings of this study can be correlated to the clinical signs of children with ASD. The hypothesis is that in ASD children, a deficit in facial expression processing will occur, with consequent failure in the storage for posterior access. The primary visual and primary motor areas are well activated, with some influence of decoding of the parietal lobe. Because of that, a bigger power spectrum might have occurred practically of the same pattern of central and parietal regions. It is believed that in C3 and C4 electrodes during the stimuli of neutral and angry face,

the presence of excessive fast rhythm in the ASD group when compared to the control group is probably due to the bottom-up activation. These failures of connectivity promote a mirror neurons system behavior similarly to the imitation of immature children that presents the direct conversion of the stimulus input (primary visual cortex) and motor output (motor cortex). In contrast, children with ASD have visual tracking patterns with greater fixation in regions important for emotional expressiveness (such as eyes and mouth) when exposed to happy face stimuli [29]. This behavior may help a more emotional maturity processing and therefore, a cerebral hypoactivation in C3 and C4 for fast frequency bands in this group in relation to the control was observed in this study. Similarly, there is a flaw in the rendering of faces with emotion mainly for neutral and angry expressions.

Another explanation for the motor deficits of child with ASD is the failure in visual and motor circuitry. Stereotyped and repetitive behaviors are reported in 64% of the ASD cases and the child realizes the inadequate movements mainly in the attempt of sensory regulation as a mechanism of an organization [32]. In ASD, proprioceptive prejudice associated with reception failure and visual stimuli processing harms motor learning and contributes to the motor behavior and social inappropriateness [33], facilitating the presence of the stereotyped and repetitive behavior. The sensory processing disorder (hypo or hyperresponsive) may be related to the origin of the functional limitations of the child [34]. Also, there might be some prejudice in motor planning because of the inappropriate visual processing in the ASD. Knowing that the motor and sensory systems cooperate with each other [35], the joint failure of these systems can cause motor dysfunction. A second possible explanation for this study having verified more activation of fast frequencies in the center region is neural plasticity. In children with ASD, failure in sensory/visual processing and in planning together can promote differentiated motor behavior that might occur due to the activation of groups of neurons of primary function without regulation. ASD children might have a failure in the visual processing because of a modification in the communication between dorsal and ventral pathways, which are mediated by connections with the frontal cortex [27]. The failure of the visual processing can promote more activation in the primary visual area.

In this study, a high activation in the occipital areas was found. Bigger activation in O1 and O2 that occurred when happy and angry face group were presented might be due to stronger activation of the primary visual cortex relative to the control group. It is known that in ASD there are failures in visual perception and that it seems to cause more fixation to parts of the stimulus relative to the whole, and also there are erratic visualization patterns [36]. This more intense focal fixation and probable prejudice of face processing can justify the observed pattern. Maybe in the neutral face, the pattern did not occur because there were no “distractors” such as the muscular contraction that occurs in other expressions which attract more focal attention.

5. Conclusion

The analysis of the power spectrum in children with ASD during visual stimulus of happy, neutral and angry faces demonstrated an increase of power in higher frequencies (above 30 Hz) in the ASD group in frontal, occipital, and center-parietal areas when compared to control group. More studies are needed to better understand these differences.

6. Acknowledgment

We would like to thank the parents and kids from both groups: ASD and control, who were volunteers for this study, the technician Luciana de Moraes Batista Silva who helped on data acquisition, the neuropsychologist Samantha Santos de Albuquerque Maranhão who evaluated the children and participated in the discussions, and the CEPIS. Jackson Cionek from Brain Support for the eye-tracking system support. Prof Sanjay Joshi and Kenneth Lyons from UC Davis RASCAL Lab for the final review. Brazilian Ministry of Education (MEC).

7. References

- [1] DSM-IV – *Pervasive developmental disorders*. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. D.a.S.M.o.M. Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association;1994. p. 65-78.
- [2] American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. 4th ed, text rev- DSM IV-TR,. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
- [3] KANNER, L. *Autistic disturbances of affective contact*. *Nervous Child*. 1943;2:217-250.
- [4] LUKE Y. TSAI, MERLING. C. TSAI & GERALD J. *August Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 15, n. 3, p. 339-44, 1985.
- [5] SCHWARTZMAN, J.S.; ARAÚJO, C.A. *Transtorno do Espectro do Autismo*. São Paulo: MEMNON Edições Científicas, 2011, 327p.
- [6] ROELFSEMA, M.T.; HOEKSTRA,R.A.; ALLISON,R.A.; WHEELWRIGHT,S.; BRAYNE,C.; MATTHEWS,F.E.; BARON-CHOEN,S.. *Are autism spectrum conditions more prevalent in an information-technology region? A school-based study of three regions in the Netherlands*. [J Autism Dev Disord](#). 2012 May;42(5):734-9.
- [7] WANG,J.; BARSTEIN, J.; ETHRIDGE,L.E.; MOSCONI,M.W.; TAKARAE,Y.; SWEENEY,J.A. *Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders*. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2013, 5:24.
- [8] FOMBONNE, E. *Epidemiology of pervasive developmental disorders*. *Pediatr Res*. 2009; 65:591–8.
- [9] KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. *Compêndio de psiquiatria*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1990.
- [10] CHRISTINA, M.C. *Early Intervention in autismo*. *Infants & Young Children* . 18(2):74-85, April/June 2005.
- [11] PEREIRA,A.M. *Autismo infantil: tradução e validação da CARS (childhood autism rating scale) para uso no Brasil*, Dissertação de Mestrado, Porto Alegre, Brasil, 2007.
- [12] BOLTE,S.; BARTL-POKORNY,K.D.; JONSSON,U.; BERGGREN,S.; ZHANG,D.; KOSTRZEWA,E.; FALK-YTTER,T.; EISNSPIELER,C.; POKORNY,F.B.; JONES,R.J.;ROEYERS,H.; CHARMAN,T.; MARSCHIK,P.B. *How can clinicians detect and treat autismo early? Methodological trends of technology use in research* *Acta Pædiatrica* 105, pp. 137–144, 2016.
- [13] SPENCE, S.J.; SCHNEIDER, M.T.; *The role of epilepsy and epileptiform EEGs in Autism spectrum Disorders*, *Pediatric Research*, Vol. 65, No. 6, 2009.
- [14] BOUTROS, N. N.; LAJINESS-O'NEILL, R.; ZILLGITT, A.; RICHARD, A. E.; Bowyer, S. M. *EEG changes associated with autistic spectrum disorders*. *Europsychiatric Electrophysiology* 2015 1:3.
- [15] SHEIKHANIA, H.; BEHNAM,B.M.R.; MOHAMMADI,C.; NOROOZIAN,D.M. *Analysis of EEG background activity in Autism disease patients with bispectrum and STFT measure*. *Proceedings of the 11th WSEAS International Conference on COMMUNICATIONS*, Agios Nikolaos, Crete Island, Greece, July 26-28, 2007.
- [16] HASHEMIAN,M; POURGHASSEMI,H. *Diagnosing Autism Spectrum Disorders Based on EEG Analysis: a Survey*, *Neurophysiology*.2014 April; Vol. 46, No. 2: 183-195.

- [17] RAVICZ,M.M.; PERDUE,K.L.; WESTERLUND,A.; VANDERWERT,R.E.; NELSON,C.A. *Infants' neural responses to facial emotion in the prefrontal cortex are correlated with temperament: a functional near-infrared spectroscopy study.* [Front Psychol.](#) 2015; 6: 922.
- [18] TIERNEY,A.L.; GABARD-DURNAM,L.; VOGEL-FARLEY, V.; TARGER-FLUSBERG,H.; NELSON,C.A. *Developmental Trajectories of Resting EEG Power: An Endophenotype of Autism Spectrum Disorder.* [PLoS One](#) . 2012; 7 (6): e39127.
- [19] SABA,J.N.; MARSHALL,P.J.; *The Utility of EEG Band Power Analysis in the Study of Infancy and Early Childhood.* [Dev Neuropsychol.](#) 2012 ; 37 (3): 253-273.
- [20] AKASARI,C.;PATTERSON,S. *Interventions Addressing Social Impairment in Autism.* [Curr Psychiatry Rep.](#) 2012 Dec; 14(6): 713–725.
- [21] PITSKEL, N. B.; BOLLING, D. Z.; KAISER, M. D.; PELPHREY, K. A.; CROWLEY, M. J. *Sistemas Neurais de Reavaliação Cognitiva em Crianças e Adolescentes com Transtorno do Espectro do Autismo.* [Dev Cogn Neurosci.](#) 2014 Oct; 10: 117-128.
- [22] MELTZOFF, A. N.; MOORE, M. K. (1997). *Explaining facial imitation: A theoretical model.* *Early Development and Parenting.* 179.
- [23] HANAWA,S.; SUGIURA,M.; YOMOGIDA,Y.; Ihara,M.; Akimoto,Y.; Thyreau,B.; Izumi,S.; Kawashima,R. *The neural basis of the imitation drive.* [Soc Cogn Affect Neurosci.](#) 2016 Jan; 11(1): 66–77.
- [24] PUZZO, I.; COOPER, N. R.; VETTER, P.; RUSSO, R.; FITZGERALD, P. B. *Reduction of cortico-motor facilitation in a normal sample with high traits of autism.* Volume 467, Issue 2, 25 December 2009, Pages 173–177. *Neuroscience Letters.*
- [25] PUZZO, I.; COOPER, N. R.; VETTER, P.; RUSSO, R. *EEG diferenças de ativação no córtex pré- motor e área motora suplementar entre indivíduos normais com traços altos e baixos de autismo.* *Brain Res.* 2010 Jun 25; 1342: 104-10.
- [26] FLORIS, D. L.; BARBER, A. D.; NEBEL, M. B.; MARTINELLI, M.; LAI, M. C.; CROCKETT, D.; BARON-COHEN, S.; SUCKLING, J.; PEKAR, J. J.; MOSTOFISKY, S. H. *Atypical lateralization of motor circuit functional connectivity in children with autism is associated with motor deficits.* *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2016.
- [27] DERAMUN,T.P.; BLACK,B.S.; PENNICK,M.K.; KANA,R.K. [Enhanced parietal cortex activation during location detection in children with autism.](#) *Neurodev Disord.* 2014;6(1):37.
- [28] WANG,J.; BARSTEIN, J.; ETHRIDGE,L.E.; MOSCONI,M.W.; TAKARAE,Y.; SWEENEY,J.A. *Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders.* *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2013, 5:24.
- [29] WAGNER,J.B.; HIRCH,S.B.; VOGEL-FARLEY,V.K.; REDCAY,E.; NELSON,C.A. *Eye-Tracking, Autonomic, and Electrophysiological Correlates of Emotional Face Processing in Adolescents with Autism Spectrum Disorder,* *J Autism Dev Disord.* 2013 January ; 43(1): 188–199. doi:10.1007/s10803-012-1565-1.
- [30] PIERCE, K.; MANIERO,S.; HAZIN,R.; MCKENNA,B.; BARNES,C.C.; MALIGE,A. *Eye Tracking Reveals Abnormal Visual Preference for Geometric Images as an Early Biomarker of an Autism Spectrum Disorder Subtype Associated with Increased Symptom Severity.* *Biological Psychiatry,* 2015
- [31] KIMBERLY,L.A.; GILMAN,C.D.;MEINZEN-DERR,J.; FUJIWARA,H.A.;ROSE,D.F.; MITCHELL,T.; MURRAY,D.S. *Multi-frequency localization of aberrant brain activity in autism spectrum disorder.* *Brain and Development.* 2015.

[32] AMIRI,A.M.; PELTIER,N.; GOLDBERG,C.; SUN,T.; NATHAN,A.; HIREMATH,S.V.;MANKODIYA,K. *WearSense: Detectando comportamentos estereotipados do autismo com Smartwatches*. Saúde (Basel) 5 (1). 2017.

[33] NEBEL,M.B.; JOEL,S.E.; MUSCHELLI,J.; BARBER,A.D.; CAFFO,B.S.; PEKAR,J.J.; MOSTOFSKY,S.H; *Disruption of functional organization within the primary motor cortex in children with autism*. [Hum Brain Mapp](#), 2014.

[34] GAL,E; DYCK,M.J.;PASSMORE,A. *Relationships between stereotyped movements and sensory processing disorders in children with and without developmental or sensory disorders*; 64(3):453-61. [Am J Occup Ther](#). May-Jun,2010.

[35] TOMSSINI,A.;SPINELLI,D.; JACONO,M.; SANDINI,G.; MORRONE,C.M. *Rhythmic Oscillations of Visual Contrast Sensitivity Synchronized with Action*, 35 (18) 7019-7029, ; Journal of Neuroscience 6 May 2015.

[36] GOLARAI,G.A.; GRILL-SPECTOR,K.; REISS,A.L.; *Autism and the development of face processing*. 145–160 Clinical Neuroscience Research 6, 2006.