

Estimulação transcraniana por corrente contínua no autismo: uma revisão sistemática

Thiago Fernandes¹

Universidade Federal da Paraíba, PB, Brasil

Ana Luiza Alves Dias

Universidade Federal da Paraíba, PB, Brasil

Natanael Antonio Santos

Universidade Federal da Paraíba, PB, Brasil

Resumo: O transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado por apresentar prejuízos nas interações sociais, limitações nos comportamentos de comunicação, além de alterações comportamentais de interesses. Devido a sua complexa fisiopatologia, é imprescindível a existência de biomarcadores válidos e confiáveis para um diagnóstico e tratamento eficaz, objetivando a melhora da sintomática. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), uma das formas de estimulação não-invasiva mais utilizadas, apresenta-se como uma técnica promissora com potenciais diagnóstico e terapêutico. Usando a metodologia PRISMA, realizamos uma revisão da contribuição e evidência científica para o uso da ETCC no TEA. Entre 43 artigos, foram identificados seis estudos relevantes. Os dados preliminares sugerem melhora nos sintomas comportamentais e cognitivos do TEA. Todavia, apesar da eficácia da ETCC, algumas divergências metodológicas foram observadas entre os artigos, trazendo a necessidade da realização de mais estudos bem desenhados e controlados para confirmar potencialidade real da ETCC no TEA.

Palavras-chave: estimulação cerebral; neuromodulação; transtorno autístico; autismo; revisão sistemática.

TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN AUTISM: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is characterized by deficits in social interactions, language and communication impairment, and highly restrictive behavioral interests. Due to its complex physiopathology, it is essential to have valid and reliable biomarkers for an effective diagnosis and treatment, aiming at the improvement of the symptomatic. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), one of the most widely used forms of non-invasive stimulation, may represent a promising technique with both diagnostic and therapeutic potential. Using the PRISMA methodology, we conducted a review of the contribution and scientific evidence for the use of tDCS in ASD. Out of 43 references, we identified six relevant studies. Preliminary data suggest an improvement in the behavioral and cognitive symptoms of ASD. However, despite the efficacy of tDCS, some methodological divergences were observed among the studies, leading to the need for well-designed and controlled studies to confirm the true potential of tDCS in ASD.

Keywords: non-invasive brain stimulation; transcranial direct current stimulation; autism; autism spectrum disorder; systematic review.

¹ **Endereço de correspondência:** Thiago Monteiro de Paiva Fernandes, Cidade Universitária, s/n - Castelo Branco, João Pessoa – PB, 58051-900. Telefone para contato: (83) 3216-7337. E-mail: thiagompfernandes@gmail.com.

ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL DE CORRIENTE DIRECTA EN EL AUTISMO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Resumen: El trastorno del espectro autista (TEA) es caracterizado por déficits persistentes en comunicación social, deterioro en el lenguaje y la comunicación, y patrones de comportamiento repetitivos. Debido su carácter complejo, es importante conocer los marcadores válidos para el diagnóstico y tratamiento eficaz, mejorando los síntomas. La estimulación transcranial con corriente directa (tDCS en inglés) es una nova técnica que es una herramienta terapéutica y diagnóstica muy prometedora. Utilizando las directrices PRISMA, se realizó una revisión para ver la evidencia científica para el uso de tDCS en TEA. De los 43 artículos, se identificaron seis estudios potenciales. Los datos preliminares sugieren una mejora en los síntomas conductuales y cognitivos del TEA. Sin embargo, a pesar de la eficacia de tDCS, algunas divergencias metodológicas se observaron entre los estudios, lo que lleva a la necesidad de estudios bien diseñados y controlados para confirmar el verdadero potencial de tDCS en TEA.

Palabras clave: estimulación transcranial de corriente continua; neuromodulación; autismo; trastorno de espectro autista, revisión sistemática.

Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado por causar prejuízos nas interações sociais, limitações nos comportamentos de comunicação, além de alterações comportamentais e de interesses (American Psychiatric Association, 2013). Com uma taxa de prevalência de um em cada 110 nascimentos (Baron-Cohen *et al.*, 2009; Oberman *et al.*, 2012), estima-se que o TEA tem maior incidência em crianças do que outras doenças como diabetes, câncer, AIDS e síndrome de Down combinadas (Braun *et al.*, 2014; Oberman *et al.*, 2012).

O diagnóstico do TEA é realizado de forma clínica, pela observação direta da presença de sintomas comportamentais que caracterizam o cerne do transtorno e de entrevistas com os responsáveis dos pacientes (American Psychiatric Association, 2013). Algumas baterias são utilizadas para realizar o diagnóstico clínico, como a Escala de Classificação de Autismo na Infância (*Childhood Autism Rating Scale – CARS*), a Lista de Verificação de Avaliação Tratamento do Autismo (*Autism Treatment Evaluation Checklist – ATEC*), a Escala de Avaliação Global para Crianças e Adolescentes (*Children's Global Assessment Scale – CGAS*) e a Lista de Verificação de Comportamentos Aberrantes (*Aberrant Behavior Checklist – ABC*) (Garfin, McCallon, & Cox, 1988; Geier, Kern, & Geier, 2013).

A CARS é uma bateria com 15 itens relacionados ao comportamento social, à resposta emocional, ao uso de objetos, à linguagem corporal, à adaptação a mudanças, às respostas visuais, às respostas perceptuais, ao medo e à ansiedade (Garfin, McCallon, & Cox, 1988). De modo geral, essa escala observa a severidade do autismo. A ATEC é uma bateria com quatro subescalas: 1. discurso/linguagem/comunicação (14 itens; escore máximo de 20); 2. social (20 itens; escore máximo de 40); 3. consciência sensorial e cognitiva (18 itens; escore máximo de 36); e 4. saúde física e comportamental (25 itens; escore máximo de 75). Em princípio, quanto maior o escore, menor o rendimento do paciente. A CGAS avalia o funcionamento psicossocial da criança, pontuando de 1 a 100, e quanto menor o resultado, mais severo é o transtorno na criança (Geier

et al., 2013). Por fim, a ABC é composta por 57 itens que funcionam como triagem para comportamentos desadaptativos.

Até então, não há um tratamento definitivo para o autismo. A maior parte dos tratamentos para os sintomas centrais do TEA baseiam-se em intervenções comportamentais e cognitivas (Reichow, 2012). Todavia, os resultados não satisfazem casos graves com catatonia, déficit de atenção e hiperatividade ou alta agressividade. Ainda, o tratamento farmacológico, por meio de antipsicóticos ou antidepressivos, tem papel adjuvante, mas não reduzem de forma eficaz os sintomas centrais do transtorno (Oberman *et al.*, 2012). Em muitos casos, são observados sintomas adversos como sonolência, boca seca, agitação, insônia e aumento do prejuízo comportamental (Amatachaya *et al.*, 2015). Portanto, é preciso desenvolver ou investir em opções inovadoras e mais eficazes de tratamento.

No sentido de compreender a fisiopatologia do TEA, estudos de neuroimagem foram realizados ao longo do tempo (Anagnostou & Taylor, 2011; Herbert *et al.*, 2002; Oberman *et al.*, 2012). Os achados indicaram a existência de assimetria cerebral, envolvendo redução de atividade no hemisfério esquerdo – onde existem estruturas relacionadas à linguagem, memória e funcionamento social. Inclusive, essa redução de atividade tem origem em uma maturação sináptica diferenciada, causada por anormalidades microestruturais, principalmente na região esquerda do córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) (Chiron *et al.*, 1995; Ozonoff & Miller, 1996; Peterson, Mahajan, Crocetti, Mejia, & Mostofsky, 2015). A assimetria cerebral presente no TEA trouxe à tona a discussão de que a lateralização das funções neurais nessas circuitarias podem explicar a origem dos prejuízos na interação social, comunicação, agressividade e linguagem, alguns sintomas presentes no TEA (Casanova *et al.*, 2013; Said, Egan, Minschew, Behrmann, & Heeger, 2013; Sokhadze *et al.*, 2014).

Assim, além das terapias como intervenções comportamentais e farmacológicas, o advento de novos procedimentos que utilizam técnicas de estimulação cerebral não invasivas, como a estimulação magnética transcraniana (EMT) e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), podem trazer bons resultados na melhora comportamental e cognitiva da TEA, assim como tem sido sinalizado no tratamento de outros transtornos como esquizofrenia, doença de Alzheimer, depressão, entre outros. (Amatachaya *et al.*, 2015; Bystad *et al.*, 2016; Enticott *et al.*, 2014; Loo *et al.*, 2012). Inclusive, o uso da ETCC em crianças e adolescentes com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade mostrou melhora comportamental da agressividade e no processamento de informações, como detecção de estímulos ambientais e habilidade de trocar facilmente entre atividades (Bandeira *et al.*, 2016; Dambacher *et al.*, 2015).

A ETCC tem sido bastante estudada e apresenta-se como uma das técnicas mais promissoras para o tratamento de inúmeras condições (Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014; Tortella *et al.*, 2015). A base da ETCC é empregar um estimulador impulsionado por bateria que emite correntes elétricas contínuas de baixa intensidade (0.5 – 2.0 mA)

por dois eletrodos (cátodo e ânodo), que variam de tamanho entre 25cm² a 35cm², que ficam em contato com o couro cabeludo (Stagg & Nitsche, 2011). O fluxo dessa corrente é capaz de modular a excitabilidade neuronal, alterando o potencial de repouso dos neurônios e produzindo efeitos como alterações na excitabilidade neuronal prolongado, que podem ser impulsionadas pela plasticidade sináptica. Assim, a estimulação de apenas uma área pode melhorar áreas adjacentes (Stagg & Nitsche, 2011).

Dependendo da polaridade da estimulação, o ânodo terá efeito despolarizante, e o cátodo terá efeito hiperpolarizante (Bikson, Datta, & Elwassif, 2009; Nitsche *et al.*, 2003, 2008). Devido a sua capacidade de induzir mudanças corticais em longo prazo, a ETCC vem sendo considerada como ferramenta de tratamento para inúmeras condições neurológicas e psiquiátricas como depressão (Palm, Hasan, Strube, & Padberg, 2016), esquizofrenia (Mondino *et al.*, 2015) e Alzheimer (Bystad *et al.*, 2016), por exemplo.

De modo geral, a ETCC pode ter efeitos agudos ou duradouros nas funções corticais, dependendo apenas dos parâmetros utilizados na estimulação (como localização, intensidade de frequência ou repetição da estimulação). Nesse contexto, o presente trabalho justifica-se à medida que a ETCC apresenta-se como uma ferramenta moduladora da plasticidade neuronal, podendo ter efeitos positivos na melhora clínica de pacientes com TEA. Nosso objetivo foi coletar evidências, sintetizar e descrever de forma crítica a literatura disponível relacionada à aplicabilidade e eficácia da ETCC em pessoas com TEA.

Método

Revisão da literatura

As diretrizes PRISMA (Liberati *et al.*, 2009; Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009) foram utilizadas para guiar esta revisão sistemática (número de registro PROSPERO: 42017057365). Uma busca eletrônica abrangente foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Cumulative Index of Nursing and Allied Health (CINAHL), Web of Science, PsycINFO, Lilacs e SciELO, da data de publicação até julho de 2016. Os descritores específicos utilizados foram: "*transcranial direct current stimulation*", "*transcranial current stimulation*", "*micropolarization*", "*non-invasive brain stimulation*" e suas respectivas abreviações juntamente com os termos "*autism*", "*autism spectrum disorder*", "*asperger*" "*Tourette syndrome*" e "*autistic disorder*". As palavras-chave foram escolhidas, mesmo na ausência do termo específico (MESH) objetivando priorizar a sensibilidade sobre o especificado.

Seleção dos estudos – Critérios de inclusão

Os critérios de elegibilidade foram: (1) estudos em inglês, português ou espanhol; (2) ensaios clínicos; (3) estudos de intervenção; (4) e pesquisas experimentais, como

livros e teses disponíveis na íntegra. Estudos em outras línguas, eletroconvulsoterapia, estudos de estimulação magnética transcraniana, cartas e editoriais, estudos de avaliação de condições diferentes do transtorno do espectro autista ou outras intervenções que não a ETCC foram excluídos.

Após examinados, os artigos tiveram as seguintes variáveis retiradas: (1) delineamento do estudo, (2) metodologia da ETCC, (3) efeitos adversos e (4) achados cruciais. Caso existisse informação insuficiente nos estudos, como metodologia da ETCC, o respectivo autor seria contatado.

Procedimentos de análise

Durante a primeira triagem, dois revisores (TM ou AL) avaliaram os títulos e resumos de cada citação e excluíram os estudos irrelevantes. Para cada estudo potencial, dois revisores (NA ou TM) examinaram o artigo completo e avaliaram se os estudos encaixavam dentro dos critérios de inclusão. Caso houvesse discordância, um terceiro avaliador seria contatado (NL).

Avaliação da Qualidade

Os artigos foram avaliados a partir da validade interna (viés de seleção, viés de desempenho, viés de medição de atrito e relatórios) e do construto de validade (adequação dos critérios operacionais utilizados). De modo geral, a qualidade da evidência dos estudos foi avaliada a partir de três medidas principais: (1) limitações (delineamento mal planejado, por exemplo); (2) consistência dos resultados; e (3) precisão (capacidade de generalização dos achados e fornecimento de dados suficientes). Estudos que apresentaram falhas nesses pontos não foram adicionados ou selecionados.

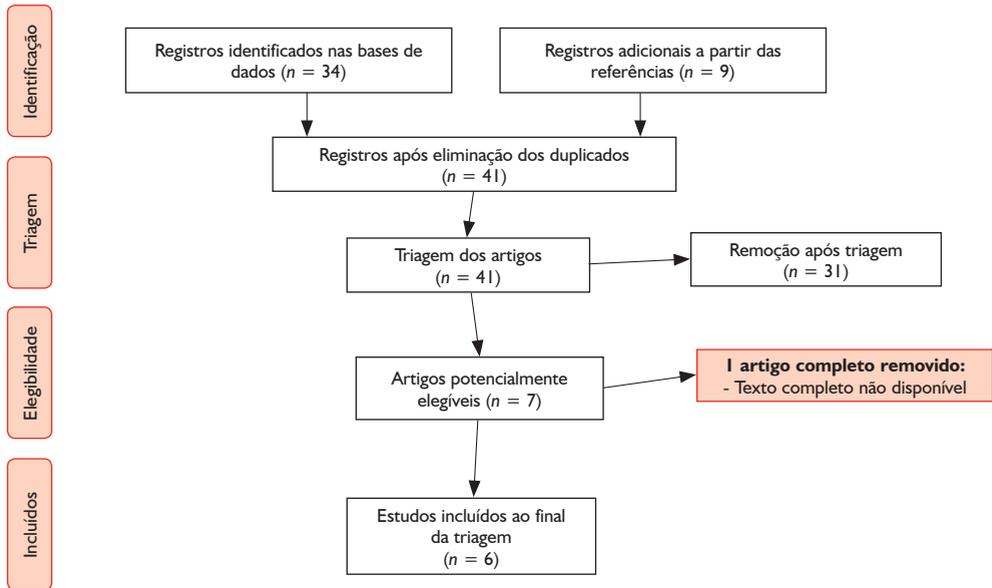
Resultados

A busca inicial das bases de dados identificou 43 artigos. Após triagem de título, resumos e referências dos artigos, consideramos seis artigos de acordo com os critérios de elegibilidade para esta revisão (Figura 1).

Os estudos restringiram-se a ensaios clínicos randomizados e estudos de casos, com tamanho da amostra variando de um a 30 pessoas por estudo. A Tabela 1 fornece as características principais dos estudos.

Esta análise baseia-se em 72 pacientes com TEA, sendo a maior parte da amostra composta por crianças. Em sua maioria, os estudos fizeram uso da ETCC juntamente com instrumentos neuropsicológicos como ATEC, CARS, CGAS e ABC, com a finalidade de observar a diferença entre pré e pós-aplicação da estimulação. Os resultados indicaram que os pacientes com TEA tiveram melhora em mais da metade dos domínios estudados, tal como diminuição da agressividade, melhora semântica e léxica e da catatonia.

Figura 1. Fluxograma do processo de revisão dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 1. Estudos usando ETCC para redução sintomática em pacientes com TEA

Autoria	Desenho do estudo e amostra	Instrumentos utilizados	Metodologia ETCC	Principais achados
Amatachaya et al. (2014)	Ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado; 24 pacientes	Escala CARS, ATEC e CGAS	<ul style="list-style-type: none"> Estimulação unilateral anódica sobre DLPFC; cátodo sobre deltoide contralateral 1 mA com eletrodos de 35cm² 20 minutos de sessão por 10 dias intervalados (exceto finais de semana) 	<ul style="list-style-type: none"> Melhora na sociabilidade, consciência social e cognitiva Melhora comportamental observada após final da aplicação Não foram observados efeitos adversos
Amatachaya et al. (2015)	Ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado; 24 pacientes	Registro de EEG e escala ATEC	<ul style="list-style-type: none"> Estimulação unilateral anódica sobre DLPFC; cátodo sobre deltoide contralateral 1 mA com eletrodos de 35cm² 20 minutos de sessão por três semanas (exceto finais de semana) 	<ul style="list-style-type: none"> Melhora nos domínios sociais e de autocuidado da escala ATEC Aumento do pico de frequência alfa, associado com melhora na ATEC Não foram observados efeitos adversos

(continua)

Tabela I. Estudos usando ETCC para redução sintomática em pacientes com TEA

(conclusão)

Autoria	Desenho do estudo e amostra	Instrumentos utilizados	Metodologia ETCC	Principais achados
Costanzo et al. (2015)	Estudo de caso; uma adolescente de 14 anos com catatonía	Escala ABC e Kanner de Catatonía	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulação unilateral catódica sobre DLPFC; ânodo sobre deltoide contralateral • 1 mA com eletrodos de 25cm² • 20 minutos de sessão por 28 dias seguidos (exceto finais de semana) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição de 30% na escala de catatonía • Melhora de pontuação na escala ABC • Melhora observada após <i>follow-up</i> de um mês
D'Urso et al. (2014)	Estudo de caso; adulto de 26 anos	Escala ABC	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulação unilateral catódica sobre DLPFC; ânodo sobre deltoide contralateral • 1,5 mA com eletrodos de 35cm² • 20 minutos de sessão por 10 dias seguidos (exceto finais de semana) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição de 40,2% dos sintomas comportamentais • Melhora observada após <i>follow-up</i> de um três meses • Não foram observados efeitos adversos
D'Urso et al. (2014)	Estudo aberto, randomizado e oculto; 12 pacientes	Escala ABC	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulação unilateral catódica sobre DLPFC; ânodo sobre deltoide contralateral • 1,5 mA com eletrodos de 35cm² • 20 minutos de sessão por 10 dias seguidos (exceto finais de semana) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição de 26,7% nos domínios da ABC • Melhora de 35,8% na subescala de comportamentos anormais • Não foram observados efeitos adversos
Schneider e Hopp (2011)	Estudo aberto, randomizado e oculto; 10 pacientes	Escala BAT	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulação unilateral anódica sobre DLPFC; cátodo sobre deltoide contralateral • 0,08 mA com eletrodos de 15cm² • 30 minutos de sessão por 10 dias seguidos (exceto finais de semana) 	<ul style="list-style-type: none"> • Melhora significativa nos âmbitos de vocabulário e sintaxe • Primeiro estudo observando eficácia da ETCC • Não foram observados efeitos adversos

Fonte: Elaborado pelos autores.

Discussão

Principais achados

O objetivo dessa revisão foi buscar evidências e avaliar a eficácia do uso da ETCC no tratamento dos sintomas cognitivos e comportamentais associados ao TEA. Os resulta-

dos dos seis artigos elegíveis demonstraram melhora nos sintomas do TEA como, por exemplo, melhoras na aquisição da linguagem, diminuição da hiperatividade, diminuição da agressividade, aumento de atividade (no caso da catatonia). A melhora nos sintomas e em alguns comportamentos ocorreu mesmo diante de protocolos de estimulação e indicadores comportamentais diferentes, conforme objetivo de cada artigo avaliado. Inclusive, os efeitos foram relativamente duradouros (Brunoni *et al.*, 2012; Dedoncker, Brunoni, Baeken, & Vanderhasselt, 2016), de forma que alguns estudos relatam melhoras continuadas após o período de seguimento de três e seis meses de estimulações (Costanzo *et al.*, 2015; D'Urso *et al.*, 2014).

Observam-se poucas reações adversas, como leve irritação do escalpe ou da área aplicada, e a ETCC foi bem tolerada mesmo após seis meses de aplicações diárias consecutivas (Costanzo *et al.*, 2015). A configuração padrão da estimulação consistiu no posicionamento do eletrodo no DLPFC esquerdo e o de referência fora do escalpe, no deltoide contralateral.

Essa configuração baseia-se em achados de neuroimagem e resultados de ensaios com EMT que observaram o fluxo irregular de corrente entre o DLPFC esquerdo, córtex pré-frontal medial, área motora suplementar e córtex parietal (Taub, 2015). Esse fluxo irregular corrobora com a premissa de que existem disfunções entre o funcionamento cortical em determinadas regiões de pacientes com TEA (Pedapati *et al.*, 2016). Nesse sentido, modelos computacionais apontaram que, com as configurações de ETCC comumente utilizadas, a corrente atinge também estruturas encefálicas profundas envolvidas na fisiopatologia do TEA (Rosenberg, Patterson, & Angelaki, 2015).

A estimulação anódica sobre o DLPFC esquerdo, objetivando o equilíbrio cortical dessa área, devido a sua extensa conexão com outras redes distribuídas no encéfalo, foi a configuração mais utilizada no TEA, porém não a única. Assim, o DLPFC parece ser um local de potencial interesse para estudar a neuroplasticidade da TEA, uma vez que pode promover o equilíbrio entre excitação e inibição resultando na melhora da comunicação neuronal (Lee, Lee, & Kim, 2016). Alterações nesse equilíbrio podem melhorar o funcionamento da cognição (Sesarini, 2015), principalmente atenção e memória de trabalho, e processamento da informação visual (Vandenbroucke, Scholte, van Engeland, Lamme, & Kemner, 2008). De fato, a excitabilidade do córtex pré-frontal melhora os sintomas, corroborando com estudos que mostraram existência de diminuição da atividade no córtex pré-frontal em pessoas com TEA (Gao & Penzes, 2015).

Outra linha de evidência da estimulação na região do DLPFC advém de ensaios clínicos a partir de estimulações catódicas, em vez de anódicas, no DLPFC esquerdo que reverteram comportamentos pouco adaptativos, como catatonia ou hiperatividade (Costanzo *et al.*, 2015). Os efeitos terapêuticos observados nos estudos desta revisão foram mais relacionados à redução da excitabilidade cortical no DLPFC e à possível cascata decorrente de efeitos inibitórios sobre todas as redes neuronais interligadas com essa região (Gao & Penzes, 2015). Os efeitos positivos das estimulações repercuti-

ram reduzindo disforia, irritabilidade, agitação, choro e sintomas comportamentais avaliados por escalas como ABC, CARS, CGAS e ATEC. Estudos de neuroimagem apontam que o córtex pré-frontal medial e lobo temporal medial também são críticos na fisiopatologia do TEA devido ao aspecto de retraimento social relacionado a indivíduos com TEA que têm como causa a redução dopaminérgica nessa área, ou áreas interligadas com o DLPFC (Gilbert, Bird, Brindley, Frith, & Burgess, 2008).

Possíveis mecanismos de ação da ETCC no TEA

Um resumo dos possíveis mecanismos de ação pelos quais o uso da ETCC parece fornecer benefícios no tratamento do TEA está sendo fornecido por esta revisão, embora as pesquisas ainda sejam específicas e restritas dentro de um universo complexo que envolve a própria fisiopatologia do transtorno. Naturalmente, muitas descobertas permanecerão desconhecidas, assim como os principais mecanismos de ação que precisam ser testados, generalizados e compreendidos pela realização de mais pesquisas. Todavia, os efeitos da ETCC parecem determinados pela polaridade neuronal e, provavelmente, por extensão, até a circuitaria neural (Krause, Márquez-Ruiz, & Kadosh, 2013; Wokke, Talsma, & Vissers, 2015).

Protocolos de estimulação utilizados

A estimulação anódica foi responsável por aumentar a excitabilidade neuronal, e a estimulação catódica desencadeia o inverso. Essa mudança de polarização ocorre provavelmente devido ao deslocamento do potencial de repouso, pelo menos dentro de uma concepção atual relacionada ao mecanismo subjacente aos efeitos em curto prazo da ETCC (Nitsche & Paulus, 2001). Os efeitos em longo prazo da ETCC são propostos como decorrentes de alterações nas regiões sinápticas (Medeiros *et al.*, 2012), especificamente por alterações de atividade em receptores *N-Methyl-D-aspartate* (NMDA) e GABA, que podem então levar a mudanças permanentes em áreas que apresentavam redução de atividade, por exemplo. Além disso, a ETCC pode resultar em modulações da neuroplasticidade pelo mecanismo dependente de fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), uma vez que a hiperatividade do BDNF tem papel fundamental na etiologia do autismo na fase inicial da vida (Fritsch *et al.*, 2010). Com esses achados, foi possível observar que os efeitos da ETCC não estão limitados aos locais de aplicação, tendo efeito inclusive em outras áreas.

Comparação com outros estudos

Esta é a primeira revisão que incluiu a estimulação transcraniana por corrente contínua junto a estratégias da eficácia em pacientes com TEA. Alguns estudos avaliaram o uso da ETCC no TEA utilizando desfechos neuropsicológicos. Por exemplo, demonstrou-se que a ETCC pode melhorar a aquisição de linguagem (Amatachaya *et al.*, 2015) e a memória operacional (Steenburgh, Varvaris, Schretlen, Vannorsdall, & Gordon,

2016). Sugere-se que, em conjunto com outras formas de micropolarização, é possível observar melhora na sintomática.

Relevância do estudo

Apesar dos poucos resultados encontrados nesta revisão, observamos que são imprescindíveis para continuidade de mais estudos. Por exemplo, em todos os estudos, foram observadas melhoras nos sintomas do TEA mesmo após vários meses de acompanhamento. A existência de estudos de seguimento seria um ponto positivo para mostrar a durabilidade dos efeitos da ETCC. Além disso, é imprescindível realizar mais estudos controlados e randomizados com uma amostra maior utilizando diferentes classes medicamentosas e tentando equiparar os sexos dos participantes, uma vez que o autismo em mulheres apresenta-se de forma mais abrupta (Werling & Geschwind, 2013).

Prevendo que o número de estudos seria baixo (como o uso da ETCC no TEA ainda é incipiente em todo o mundo), o nosso objetivo inicial não foi executar meta-análise e técnicas de meta-regressão. Em vez disso, optou-se por uma revisão ressaltando às suas limitações e contribuições.

Limitações

Existem poucos estudos utilizando ETCC para promover melhoras nos sintomas do TEA. Nesse sentido, essa revisão foi delineada para ser abrangente a partir de uma estratégia de busca robusta. Ainda assim, é possível que nem todos os estudos tenham sido identificados. Apesar da importância dos estudos de relato de caso, alguns dos benefícios clínicos podem ser melhor observados em ensaios clínicos randomizados (ECR). Não obstante, esses estudos foram incluídos nesta revisão, uma vez que podem ser os primeiros passos para ensaios clínicos futuros e, apesar de não prover evidências robustas acerca da eficácia da ETCC no TEA, seus achados são importantes para o delineamento de estudos futuros. Todavia, os ECR apresentaram alta responsividade e eficácia da ETCC.

Por fim, outra limitação é que os estudos nem sempre utilizam os mesmos protocolos de estimulação. Os ECR utilizando ETCC apresentam delineamento experimental mais robusto e refletem bem os estudos que utilizam a EMT, apontando para o uso de estimulação no DLPFC.

Conclusão

Os resultados sugerem que a ETCC é uma ferramenta promissora para o tratamento da TEA. Isso ocorreu mesmo em estudos utilizando delineamentos, objetivos e condições diferentes. O que no geral reforça o uso da ETCC como uma ferramenta clínica promissora no estudo e acompanhamento do TEA, principalmente considerando a melhora sintomática quando os tratamentos específicos ou convencionais não surtem efeitos.

Protocolos que visem estimular regiões como o DLPFC, por exemplo, podem levar a melhora dos prejuízos comportamentais e cognitivos, além de servir como ferramenta investigativa e terapêutica. Assim, ficou claro que a estimulação nessa área causa melhoras.

Estudos investigativos não fornecem com clareza quais são os mecanismos fisiológicos alterados ou se essas mudanças podem ser generalizadas a toda população com TEA. Ainda, não está claro qual região é a mais afetada e qual região deve ser mais estimulada. Todavia, de acordo com os estudos de neuroimagem e os achados apresentados, a estimulação do DLPFC apresenta-se como a melhor escolha, por hora. A necessidade de mais estudos avaliando a eficácia da ETCC no TEA é um dos pontos a ser considerado.

Devido à potencialidade do uso da ETCC para o TEA, pode-se saber quais sintomas são melhores tratados e quando deve-se utilizar a estimulação como agente terapêutico. O refinamento da técnica deve ser realizado para que profissionais possam saber o exato momento da aplicação da estimulação. Compreender isso é crucial, do ponto de vista da fisiopatologia, uma vez que pode fornecer novos direcionamentos para o tratamento de condições refratárias ou recorrentes.

Referências

- Amatachaya, A., Patjanasontorn, N., Auvichayapat, N., Suphakunpinyo, C., Janjarasjitt, S., Thuleechan, W., ... Auvichayapat, P. (2013). The effects of transcranial direct current stimulation in patients with autism. *Srinagarind Medical Journal (SMJ)* 28(3), 311-319.
- Amatachaya, A., Auvichayapat, N., Patjanasontorn, N., Suphakunpinyo, C., Ngernyam, N., Aree-uea, B., ... Auvichayapat, P. (2014). Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behavioural Neurology. Behavioural Neurology*, Article ID 173073. doi: 10.1155/2014/173073.
- Amatachaya, A., Jensen, M. P., Patjanasontorn, N., Auvichayapat, N., Suphakunpinyo, C., Janjarasjitt, S., ... Auvichayapat, P. (2015). The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behavioural Neurology*, Article ID 928631. doi: 10.1155/2015/928631.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association. Retrieved June 22th, 2017, de <http://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- Anagnostou, E., & Taylor, M. J. (2011). Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here. *Molecular Autism*, 2(4), 1-9. doi: 10.1186/2040-2392-2-4.

- Au, J., Katz, B., Buschkuhl, M., Bunarjo, K., Senger, T., Zabel, C., ... Jonides, J. (2016). Enhancing working memory training with transcranial direct current stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29(4), 1-14. doi: http://doi.org/10.1162/jocn_a_00979.
- Baron-Cohen, S., Scott, F. J., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2009). Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *The British Journal of Psychiatry*, 194(6), 500-509. doi: <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.059345>
- Braun, J. M., Kalkbrenner, A. E., Just, A. C., Yolton, K., Calafat, A. M., Sjödin, A., ... Lanphear, B. P. (2014). Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. *Environmental Health Perspectives* 122(5), 513-520. doi: <http://doi.org/10.1289/ehp.1307261>
- Breitling, C., Zaehle, T., Dannhauer, M., Bonath, B., Tegelbeckers, J., Flechtner, H.-H., & Krauel, K. (2016). Improving interference control in ADHD patients with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10, Article 72. doi: <http://doi.org/10.3389/fncel.2016.00072>
- Bystad, M., Grønli, O., Rasmussen, I. D., Gundersen, N., Nordvang, L., Wang-Iversen, H., & Aslaksen, P. M. (2016). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(13). doi: <http://doi.org/10.1186/s13195-016-0180-3>
- Casanova, M. F., El-Baz, A. S., Kamat, S. S., Dombroski, B. A., Khalifa, F., Elnakib, A., ... Switala, A. E. (2013). Focal cortical dysplasias in autism spectrum disorders. *Acta Neuropathologica Communications*, 1, 67. doi: <http://doi.org/10.1186/2051-5960-1-67>
- Costanzo, F., Menghini, D., Casula, L., Amendola, A., Mazzone, L., Valeri, G., & Vicari, S. (2015). Transcranial direct current stimulation treatment in an adolescent with autism and drug-resistant catatonia. *Brain Stimulation*, 8(6), 1233-1235. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2015.08.009>
- D'Urso, G., Bruzzese, D., Ferrucci, R., Priori, A., Pascotto, A., Galderisi, S., ... Bravaccio, C. (2015). Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and non-compliance in autistic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 16(5), 361-366. doi: <http://doi.org/10.3109/15622975.2015.1014411>.
- D'Urso, G., Ferrucci, R., Bruzzese, D., Pascotto, A., Priori, A., Altamura, C. A., ... Bravaccio, C. (2014). Transcranial direct current stimulation for autistic disorder. *Biological Psychiatry*, 76(5), e5-6. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.009>
- Enticott, P. G., Fitzgibbon, B. M., Kennedy, H. A., Arnold, S. L., Elliot, D., Peachey, A., ... Fitzgerald, P. B. (2014). A double-blind, randomized trial of deep repetitive

- transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder. *Brain Stimulation*, 7(2), 206-211. doi: 10.1016/j.brs.2013.10.004.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.035>
- Gao, R., & Penzes, P. (2015). Common mechanisms of excitatory and inhibitory imbalance in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Current Molecular Medicine*, 15(2), 146-167.
- Gilbert, S. J., Bird, G., Brindley, R., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2008). Atypical recruitment of medial prefrontal cortex in autism spectrum disorders: an fMRI study of two executive function tasks. *Neuropsychologia*, 46(9), 2281-2291. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.025>
- Herbert, M. R., Harris, G. J., Adrien, K. T., Ziegler, D. A., Makris, N., Kennedy, D. N., ... Caviness, V. S. (2002). Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. *Annals of Neurology*, 52(5), 588-596. doi: <http://doi.org/10.1002/ana.10349>
- Krause, B., Márquez-Ruiz, J., & Kadosh, R. C. (2013). The effect of transcranial direct current stimulation: a role for cortical excitation/inhibition balance?. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 602. doi: <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00602>
- Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, 85 Pt 3, 948-960. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.117>
- Lee, E., Lee, J., & Kim, E. (2016). Excitation/inhibition imbalance in animal models of autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 81(10), 838-847. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.011>
- Medeiros, L. F., de Souza, I. C. C., Vidor, L. P., de Souza, A., Deitos, A., Volz, M. S., ... Torres, I. L. S. (2012). Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 110. doi: <http://doi.org/10.3389/fpsyt.2012.00110>
- Mondino, M., Brunelin, J., Palm, U., Brunoni, A. R., Poulet, E., & Fecteau, S. (2015). Transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory symptoms of schizophrenia. Current evidence and future directions. *Current Pharmaceutical Design*, 21(23), 3373-3383.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899-1901. doi: <http://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>

- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2220-2222.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206-223. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Oberman, L., Eldaief, M., Fecteau, S., Ifert-Miller, F., Tormos, J. M., & Pascual-Leone, A. (2012). Abnormal modulation of corticospinal excitability in adults with Asperger's syndrome. *The European Journal of Neuroscience*, 36(6), 2782-2788. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08172.x>
- Oberman, L. M., Rotenberg, A., & Pascual-Leone, A. (2015). Use of transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(2), 524-536. doi: <http://doi.org/10.1007/s10803-013-1960-2>.
- Ozonoff, S., & Miller, J. N. (1996). An exploration of right-hemisphere contributions to the pragmatic impairments of autism. *Brain and Language*, 52(3), 411-434. doi: <http://doi.org/10.1006/brln.1996.0022>
- Palm, U., Hasan, A., Strube, W., & Padberg, F. (2016). tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(8), 681-694. doi: <http://doi.org/10.1007/s00406-016-0674-9>
- Pedapati, E. V., Gilbert, D. L., Erickson, C. A., Horn, P. S., Shaffer, R. C., Wink, L. K., ... Wu, S. W. (2016). Abnormal cortical plasticity in youth with autism spectrum disorder: a transcranial magnetic stimulation case-control pilot study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(7), 625-631. doi: <http://doi.org/10.1089/cap.2015.0183>
- Peterson, D., Mahajan, R., Crocetti, D., Mejia, A., & Mostofsky, S. (2015). Left-hemispheric microstructural abnormalities in children with high-functioning autism spectrum disorder. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 8(1), 61-72. doi: <http://doi.org/10.1002/aur.1413>
- Rosenberg, A., Patterson, J. S., & Angelaki, D. E. (2015). A computational perspective on autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(30), 9158-9165. doi: <http://doi.org/10.1073/pnas.1510583112>
- Roy, L. B., Sparing, R., Fink, G. R., & Hesse, M. D. (2015). Modulation of attention functions by anodal tDCS on right PPC. *Neuropsychologia*, 74(jul.), 96-107. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.028>.
- Rubenstein, J. L. R., & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain, and Behavior*, 2(5), 255-267.

- Said, C. P., Egan, R. D., Minshew, N. J., Behrmann, M., & Heeger, D. J. (2013). Normal binocular rivalry in autism: Implications for the excitation/inhibition imbalance hypothesis. *Vision Research*, 77(jan.), 59–66. doi: <http://doi.org/10.1016/j.vis-res.2012.11.002>
- Schneider, H. D., & Hopp, J. P. (2011). The use of the Bilingual Aphasia Test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 25(6-7), 640-654. doi: <http://doi.org/10.3109/02699206.2011.570852>
- Sesarini, C. V. (2015). GABAergic neurotransmission alterations in autism spectrum disorders. *Neurotransmitter*, 2, Article e1052. doi: <http://doi.org/10.14800/nt.1052>
- Sokhadze, E. M., El-Baz, A. S., Tasman, A., Sears, L. L., Wang, Y., Lamina, E. V., & Casanova, M. F. (2014). Neuromodulation integrating rTMS and neurofeedback for the treatment of autism spectrum disorder: an exploratory study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 39(3-4), 237-257. doi: <http://doi.org/10.1007/s10484-014-9264-7>
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37-53. doi: <http://doi.org/10.1177/1073858410386614>
- Steenburgh, J. van, Varvaris, M., Schretlen, D., Vannorsdall, T., & Gordon, B. (2016). Bifrontal transcranial direct current stimulation enhances working memory in adults with high-functioning autism (S9.001). *Neurology*, 86(16 Supplement), S9.001.
- Taub, E. (2015). *Neuroplasticity and Neurorehabilitation*. Lausanne: Frontiers E-books.
- Théoret, H., Halligan, E., Kobayashi, M., Fregni, F., Tager-Flusberg, H., & Pascual-Leone, A. (2005). Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Current Biology*, 15(3), R84-R85. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cub.2005.01.022>
- Tortella, G., Casati, R., Aparicio, L. V. M., Mantovani, A., Senço, N., D'Urso, G., ... Brunoni, A. R. (2015). Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World Journal of Psychiatry*, 5(1), 88-102. doi: <http://doi.org/10.5498/wjp.v5.i1.88>
- Vandenbroucke, M. W. G., Scholte, H. S., van Engeland, H., Lamme, V. A. F., & Kemner, C. (2008). A neural substrate for atypical low-level visual processing in autism spectrum disorder. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 4), 1013-1024. doi: <http://doi.org/10.1093/brain/awm321>
- Werling, D. M., & Geschwind, D. H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(2), 146-153. doi: <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835ee548>

Wokke, M. E., Talsma, L. J., & Vissers, M. E. (2015). Biasing neural network dynamics using non-invasive brain stimulation. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, Article 246. doi: <http://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00246>

Submissão: 22.8.2016

Aceitação: 26.4.2017