



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

Renan Campi Gomes

**Análise de alterações eletroencefalográficas
entre indivíduos com Transtorno do
Espectro Autista e aqueles com Transtorno
do Desenvolvimento da Linguagem**

**São José do Rio Preto
2023**

Renan Campi Gomes

**Análise de alterações eletroencefalográficas
entre indivíduos com Transtorno do
Espectro Autista e aqueles com Transtorno
do Desenvolvimento da Linguagem**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de São
José do Rio Preto para
obtenção do Título de Mestre
no Curso de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde, Eixo
Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Gerardo Maria de A. Filho

São José do Rio Preto
2023

Gomes, Renan Campi

Análise de alterações eletroencefalográficas entre indivíduos com Transtorno do Espectro Autista e aqueles com Transtorno do Desenvolvimento da Linguagem / Renan Campi Gomes

São José do Rio Preto, 2023

48 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho

1. Transtorno de Espectro Autista; 2. Transtorno Específico de Linguagem; 3. Eletroencefalografia; 4. Diagnóstico Precoce.

RENAN CAMPI GOMES

Análise de alterações eletroencefalográficas
entre indivíduos com Transtorno do Espectro
Autista e aqueles com Transtorno do
Desenvolvimento da Linguagem

BANCA EXAMINADORA

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto

Presidente e Orientador: _____
Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho

2º Examinador: _____
Prof. Dra. Lucia Helena Neves Marques

3º Examinador: _____
Prof. Dr. Lucas Crociati Meguins

São José do Rio Preto, 28/03/2023

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	I
AGRADECIMENTOS.....	II
EPIGRÁFE.....	III
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	IV
LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	V
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	VI
LISTA DE SÍMBOLOS.....	VIII
RESUMO.....	IX
ABSTRACT.....	XI
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 Transtorno do Espectro Autista (TEA)	4
2.2 Transtorno do Desenvolvimento da Linguagem (TDL)	10
2.3 Estudos Correlatos.....	15
3 MATERIAL E MÉTODO	22
3.1 Aspectos Éticos.....	22
3.2 Desenho do Estudo	23
3.3 Amostra	23
3.4 População de Estudo e Seleção dos Participantes	23
3.5 Critérios de Inclusão e Exclusão	24
3.6 Delineamento Experimental.....	25
3.7 Análise Estatística.....	28
4 RESULTADOS	29
5 DISCUSSÃO	34
6 CONCLUSÕES	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

ANEXO - APROVAÇÃO DO CEP	45
APÊNDICE - TCLE	48

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais Hilgemberg Campi Gomes Filho e Edna Aparecida Granato de França, pelo incentivo.

À minha esposa Ana Carolina Carreira Silva de Arruda Souza Gomes, pela compreensão.

AGRADECIMENTOS

Ao Pai de todos nós! Deus, obrigado por ter me proporcionado saúde, sabedoria, orientação e equilíbrio a cada etapa da minha caminhada.

À Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, por toda infraestrutura e base científica para o desenvolvimento do mestrado.

De forma muito especial, ao meu orientador Professor Doutor Gerardo Maria de Araújo Filho, sempre atencioso e solícito, um verdadeiro mestre que foi um divisor de águas na minha formação.

Aos professores do mestrado, que me ajudaram a conhecer o desconhecido.

À Doutora Lúcia Helena Neves Marques, agradeço pelo incentivo, companheirismo de sempre. Agradeço não só pelo grande apoio, mas também pela confiança em mim depositada e pela grande oportunidade de poder compartilhar com sua sabedoria e competência profissional. A você, minha eterna gratidão!

Aos professores doutores que fizeram parte da banca de qualificação e de defesa, pelo aceite, tendo desde já a certeza de que suas críticas e sugestões serão essenciais na condução do saber e para o meu aperfeiçoamento profissional.

Aos colegas do Mestrado, pelos momentos de descontração, companheirismo e amizade.

Aos meus amigos, que de uma forma ou de outra me incentivaram e brindaram com suas amizades e carinho.

Por fim, mas não menos importantes, aos meus pacientes, pelo carinho e compreensão nos momentos em que não foi possível atendê-los, prontamente.

A todos, minha eterna gratidão!

EPÍGRAFE

“Nós somos o que fazemos repetidamente. A excelência portanto não é um ato, mas um hábito”.

(Aristóteles, 284-322 a.C.)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Desenho esquemático do delineamento do estudo.	26
---	----

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Critérios diagnóstico do DSM-V	7
Quadro 2. Dados demográficos, critérios diagnósticos e alterações no EEG ..	26
Tabela 1. Descritivas demográficas, critérios diagnóstico e alterações no EEG	29
Tabela 2. Descritivas do grupo TEA.....	30
Tabela 3. Descritivas do grupo TDL.....	31
Tabela 4. Comparação das variáveis de TEA e TDL com dados métricos	31
Tabela 5. Correlação de TEA e TDL com sexo.....	32
Tabela 7. Correlação do sexo nos grupos de TEA e TDL.....	32
Tabela 6. Correlação de TEA e TDL com EEG alterado.....	32
Tabela 8. Correlação do EEG alterado nos grupos de TEA e TDL.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 3DiA - *Diagnostic Autism Rating Scale*
- ADIR - *Autistic Diagnosis Interview Revised*
- ADOS - *Autism Diagnostic Observation Schedule*
- AP - Anormalidades paroxísticas
- CAAE - Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
- CARS - *Childhood Autism Rating Scale*
- CBCL - *Child Behavior Checklist*
- CDC - *Centres for Disease, Control and Prevention*
- CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
- CID-11 - Código Internacional de Doenças 11ª Edição
- CNS - Conselho Nacional de Saúde
- DEL - Distúrbio Específico da Linguagem
- DISCO - *Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders*
- DSM-V - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais Quinta Edição
- DTL - Desenvolvimento Típico de Linguagem
- EEG - Eletroencefalograma
- EPSP - Pós-sinápticos excitatórios
- ERP - *Event-Related Potentials* (potenciais relacionados a eventos)
- fMRI - Imagem por ressonância magnética funcional
- GARS - *Gilliam Autism Rating Scale*

- H1 - Hipótese 1
- H2 - Hipótese 2
- IPSP - Pós-sinápticos inibitórios
- M-CHAT - *Modified Checklist for Autism in Toddlers*
- MSEL - *Mullen Scales of Early Learning*
- nº. - Número
- PLS - *Preschool Language Scales*
- PMN - *Phonological mapping negativity*
- POCS - Ponta Onda Contínua Durante o Sono
- QI - Quociente de inteligência
- TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TDL - Transtorno do Desenvolvimento da Linguagem
- TEA - Transtorno do Espectro Autista
- VABS - *Vineland Adaptive Behavior Scales*

LISTA DE SÍMBOLOS

- % - Percentual
- \leq - Menor ou igual
- \times - *Versus*
- $<$ - Menor que
- \pm - Desvio-padrão (mais ou menos)
- = - Igual
- ® - Marca registrada

Gomes R. C. Análise de alterações eletroencefalográficas entre indivíduos com Transtorno do Espectro Autista e aqueles com Transtorno do Desenvolvimento da Linguagem. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto-SP; 2023.

RESUMO

Introdução: Até o momento, além da avaliação clínica, ainda não existe um método padrão ouro para a conclusão diagnóstica para o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e para o Transtorno do Desenvolvimento da Linguagem (TDL). É de fundamental importância iniciar intervenções o quanto antes, para assim, melhorar o desempenho funcional, social e comunicativo destes indivíduos, favorecendo uma melhor inserção social para os mesmos e suas famílias. **Objetivos:** Analisar as alterações eletroencefalográficas específicas entre indivíduos portadores de TEA e daqueles com TDL que possam colaborar para um diagnóstico precoce de ambos os transtornos. Especificamente, estabelecer um padrão eletroencefalográfico como biomarcador precoce em indivíduos portadores de TEA e de TDL. **Material e Método:** Trata-se de um estudo clínico, controlado, randomizado e prospectivo que foi composto de dois grupos: TEA e TDL, em que todos os participantes foram submetidos ao eletroencefalograma (EEG). Os participantes foram selecionados nos registros eletrônicos do Ambulatório de Autismo do Hospital Escola da FAMERP-SP que foram atendidos no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2022; totalizando 378 prontuários que resultou em uma amostra de 29 crianças com TEA e dez crianças de TDL. Os dados demográficos, critérios diagnóstico e alterações no EEG foram tabulados em planilha de Excel® e análise dos estatisticamente. Foram feitas análises descritivas de ambos os grupos. Para comparar as variáveis de TEA e de TDL foi aplicado o teste t de *Student* e prova exata de *Fisher* para se correlacionar os dados. Em todos os casos o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. O *software* empregado foi o SPSS 15. **Resultados:** Observou-se que em toda a amostra ($n = 39$); o transtorno TEA atingiu 74,40% ($n = 29$) e o TDL 25,60% ($n = 10$), com predomínio para o sexo masculino com 92,31% ($n = 36$), com 100% de

leucodermas, sem epilepsia e com diagnóstico clínico. A idade apresentou média de $8,12 \pm 2,80$ anos; o CARS atingiu uma média de $34,07 \pm 7,95$ pontos; o tempo de diagnóstico obteve média de $5,47 \pm 2,35$ anos. Somente 23,10% (n = 9) apresentaram alterações não específicas no EEG. Ao se cruzar as variáveis de TEA e TDL; o teste t de *Student* demonstrou uma diferença significativa na pontuação CARS, sendo que o grupo TEA apresentou média $36,13 \pm 7,15$ estatisticamente superior ao grupo TDL ($26,17 \pm 7,15$) ($p = 0,004$). Nas demais comparações não se obteve diferenças significativas. A prova exata de *Fisher* demonstrou correlação entre sexo e TEA (masculino) e TDL (ambos os sexos) ($p = 0,013$). Na correlação EEG alterado sem especificidade, não apresentou diferenças significativas ($p = 0,197$). **Conclusão:** Não foram encontradas alterações eletroencefalográficas específicas nos indivíduos portadores de TEA e de TDL que pudessem colaborar para um diagnóstico precoce de ambos os transtornos. Desta forma, não foi possível estabelecer um padrão eletroencefalográfico como biomarcador precoce para indivíduos portadores de TEA e de TDL.

Palavras-chaves: Transtorno de Espectro Autista; Transtorno Específico de Linguagem; Eletroencefalografia; Diagnóstico Precoce.

Gomes RC. Analysis of electroencephalographic alterations between individuals with Autism Spectrum Disorder and those with Language Development Disorder. Dissertation (Master in Health Sciences) - Medical School of São José do Rio Preto; São José do Rio Preto-SP; 2023.

ABSTRACT

Introduction: Up to now, in addition to clinical evaluation, there is still no gold standard method to conclude the diagnosis of Autism Spectrum Disorder (ASD) and Language Development Disorder (LDD). It is of paramount importance to start interventions as soon as possible to improve the functional, social, and communicative performance of these individuals, fostering for them as well as their families a better social inclusion **Objectives:** To analyze the specific electroencephalographic alterations among individuals with ASD and those with LDD that may contribute to an early diagnosis of both disorders. Specifically, to establish an electroencephalographic pattern as an early biomarker in individuals with ASD and LDD. **Material and Method:** This is a clinical, controlled, randomized and prospective study that comprise two groups: ASD and LDD, in which all participants underwent an electroencephalogram (EEG). Participants were selected from the electronic records of the Autism Ambulatory of the School Hospital of FAMERP-SP who were attended from January 2019 to December 2022; totaling 378 medical records that resulted in a sample of 29 children with ASD and ten children with LDD. Demographic data, diagnostic criteria and EEG changes were tabulated in an Excel[®] spreadsheet and statistically analyzed. Descriptive analyses were performed for both groups. Student's t-test and Fisher's exact test were used to compare the ASD and LDD variables to correlate the data. In all cases the significance level adopted was $p < 0.05$. The software used was SPSS 15. **Results:** It was observed that in the whole sample ($n = 39$); the ASD disorder was 74.40% ($n = 29$) and the LDD was 25.60% ($n = 10$), with a predominance for males with 92.31% ($n = 36$), with

100% of leucoderms, without epilepsy and with clinical diagnosis. Age had a mean of 8.12 ± 0.80 years; the CARS had a mean of 34.07 ± 7.95 points; time of diagnosis had a mean of 5.47 ± 2.35 years. Only 23.10% (n = 9) had non-specific changes in the EEG. When crossing the ASD and LDD variables; the Student's t-test showed a significant difference in CARS score, with the TEA group showing a mean of 36.13 ± 7.15 statistically superior to the TDL group (26.17 ± 7.15) ($p = 0.004$). In the other comparisons no significant differences were found. Fisher's exact test showed correlation between sex and ASD (male) and LDD (both sexes) ($p = 0.013$). In the correlation EEG altered without specificity; it showed no significant differences ($p = 0.197$). **Conclusion:** No specific electroencephalographic alterations were found in individuals with ASD and LDD that could contribute to an early diagnosis of both disorders. Thus, it was not possible to establish an electroencephalographic pattern as an early biomarker for individuals with ASD and LDD.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Specific Language Disorder; Electroencephalography; Early Diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por alterações neurológicas que levam a modificações típicas do neurodesenvolvimento com consequentes déficits na socialização, comunicação e presença de comportamentos restritos e repetitivos⁽¹⁻³⁾O TEA afeta aproximadamente uma em cada 36 crianças. Esforços contínuos são necessários para a identificação precoce e equitativa do transtorno, além de avaliações de desenvolvimento oportunos e acessíveis, apoio educacional e serviços para pessoas com TEA e suas famílias.⁽³⁾

O Transtorno do Desenvolvimento da Linguagem (TDL) é uma alteração do neurodesenvolvimento. Os sintomas aparecem ao longo do desenvolvimento e persiste por toda a vida.⁽⁴⁻⁶⁾ É um atraso persistente da linguagem que afeta as interações sociais cotidianas ou o progresso educacional, na ausência de outras condições biomédicas, como TEA, lesão cerebral, perda auditiva, condições genéticas ou deficiência intelectual.^(6,7)

Se o diagnóstico de TEA for realizado antes dos três anos, o que é possível nos casos de suspeita e acrescido de intervenções precoces intensivas, poderá haver um prognóstico melhor, principalmente em relação à adaptação psicossocial e familiar, ao desempenho cognitivo, ao comportamento adaptativo e às habilidades de comunicação e interação social.^(8,9) Também, o TDL tem sérios impactos nos resultados educacionais e psicossociais da criança quando não identificados e tratados precocemente.^(4,5)

Uma associação entre TEA e epilepsia foi bem estabelecida com aproximadamente 1/3 das crianças com TEA, desenvolvendo epilepsia.^(6,9-12) No entanto, alterações nos resultados de exames de eletro encefalograma (EEG) são frequentemente observadas em pacientes com TEA que nunca tiveram convulsões, com taxas variando de 8-60,0%,⁽¹³⁻¹⁵⁾ gerando grande interesse na implicação de alterações de EEG em pacientes com TEA.^(6,9,16-20)

Tuchman¹⁷ desenvolveu o termo transtorno epileptiforme com sintomas cognitivos, em indivíduos com TEA que apresentam anormalidades epileptiformes nos resultados do EEG na ausência de crises clínicas; acredita-se que essas anormalidades sejam parte das disfunções de linguagem, cognitivas e comportamentais observadas. Alguns estudos ⁽²¹⁻²³⁾ relataram implicações de descargas epileptiformes na ausência de convulsões.

No cenário de TEA, crianças com resultados alterados no EEG sem convulsões são mais semelhantes às crianças com epilepsia do que aquelas com achados normais no EEG, particularmente, nas áreas de funcionamento adaptativo.⁽⁶⁾ A associação entre TEA anormalidades paroxísticas (AP) no EEG e epilepsia deve ser amplamente conhecida e investigada rotineiramente. Compreender os possíveis mecanismos genéticos e moleculares comuns que caracterizam a epilepsia e o autismo é desafiador, mas pode ajudar a entender a fisiopatologia do TEA e novas possibilidades de intervenção precoce.⁽¹⁵⁾ Estes achados têm implicações importantes em pesquisas futuras nesta área e demonstram necessidade de estudos prospectivos com coleta de dados de EEG como parte da investigação padrão para TEA e TDL, independentemente, da preocupação com a convulsão.

Assim, a realização do presente estudo, justifica-se pelo aumento da prevalência de indivíduos com TEA e com TDL nas últimas décadas. Como até o momento, além da avaliação clínica, ainda não existe um método padrão ouro para conclusão diagnóstica destes transtornos; sugere-se o EEG como um exame de baixo custo e de fácil acesso à população, tornando um método de rastreamento de baixo custo a ser utilizado. É de fundamental importância iniciar intervenções o quanto antes, para assim, melhorar o desempenho funcional, social e comunicativo destes indivíduos favorecendo uma melhor inserção social para os mesmos e suas famílias.

Desta forma, levanta-se as seguintes hipóteses: (H1) Há padrões eletroencefalográficos em comum entre os indivíduos portadores de TEA e aqueles com TDL, que se correlacionam com avaliação clínica. (H2) Há padrões eletroencefalográficos possíveis de serem biomarcadores precoces para indivíduos portadores de TEA e de TDL.

Diante do exposto, este estudo centra-se em analisar as alterações eletroencefalográficas inespecíficas entre indivíduos portadores de TEA e de TDL que possam colaborar para um diagnóstico precoce de ambos os transtornos. Especificamente, este objetivo desmembra-se em: verificar possíveis correlações de alterações eletroencefalográficas entre indivíduos de ambos os transtornos; constatar a presença de um possível padrão eletroencefalográfico entre indivíduos com TEA e naqueles com TDL, e; estabelecer um padrão eletroencefalográfico como biomarcador precoce em indivíduos portadores de TEA e de TDL.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Transtorno do Espectro Autista (TEA)

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta edição (DSM-V) propõe como critérios diagnósticos par ao TEA: déficits persistentes na comunicação social e na interação social e múltiplos contextos. São manifestados por dificuldades na reciprocidade sócio emocional, nos comportamentos comunicativos não verbais, usados para interação social, comprometimento no desenvolvimento, manutenção ou compreensão dos relacionamentos; padrões restritos e repetitivos de comportamento. Apresentam interesses ou atividades, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos, insistência em fazer as mesmas coisas, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal, interesses fixos e altamente restritos. Mostram respostas extremamente sensíveis a estímulos sensoriais ou interesses fora do comum por aspectos sensoriais do ambiente; os sintomas devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento. Estes sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes do indivíduo.⁽¹⁾

Na classificação detalhada do Código Internacional de Doenças (CID-11), o TEA é classificado com o Código 6A02, sendo:

Caracterizado por déficits persistentes na capacidade de iniciar e manter interação social recíproca e comunicação social, e por uma série de padrões de comportamento, interesses ou atividades restritos, repetitivos e inflexíveis que são claramente atípicos ou excessivos para o indivíduo, idade e contexto sócio cultural. O início do transtorno ocorre durante o período de desenvolvimento, geralmente na primeira infância, mas os sintomas podem não se manifestar totalmente até mais tarde, quando as demandas sociais excedem as capacidades limitadas. Os déficits são suficientemente graves para causar prejuízo no funcionamento pessoal, familiar, social, educacional, ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento e geralmente são uma característica generalizada do funcionamento do indivíduo observável em todos os contextos, embora possam variar de acordo com os aspectos sociais, educacionais, ou outro contexto. Indivíduos ao longo do espectro exibem uma gama completa de funcionamento intelectual e habilidades de linguagem. Tem como exclusão a Síndrome de Rett (LD90.4).⁽²⁾

O *Center for Disease, Control and Prevention* (CDC) realizou, em março de 2023, um estudo epidemiológico de TEA, que aferiu a prevalência de 27,6 por 1.000 (uma em 36) crianças com oito anos; sendo 3,8 vezes mais prevalente entre meninos do que entre meninas. Entre as crianças com TEA, 37,9% foram classificadas como portadoras de deficiência intelectual (quociente de inteligência [QI] ≤ 70). Esta porcentagem foi maior entre as meninas do que entre os meninos (42,1% \times 36,9%) e as crianças negras eram mais propensas do que as hispânicas e brancas a serem classificadas como tendo deficiência intelectual. A prevalência de TEA variou consideravelmente entre os locais e foi maior do que as estimativas anteriores desde 2018. Foi observada uma diferença geral na prevalência de TEA entre as raças, a prevalências em crianças brancas (24.3) foi menor do que crianças negras, hispânicas ou asiáticas (29,3, 31,6, 33.4) de oito anos; e tendo maior incidências em classes sociais mais baixas. Observou-se um aumento na prevalência mundial do TEA, o que justifica a ampliação de estudos neste

transtorno a fim de possibilitar o diagnóstico e tratamento adequados. Esses achados destacam a variabilidade na avaliação e detecção de TEA entre comunidades e entre grupos sócio-demográficos. Esforços contínuos são necessários para a identificação precoce e equitativa do transtorno, além de avaliações de desenvolvimento oportunas e acessíveis, apoio educacional e serviços para pessoas com TEA e suas famílias. ⁽³⁾

Em 1999, a *Child Neurology Society* e a *American Academy of Neurology* formularam o “*Practical Parameters for the Diagnosis and Evaluation of Autism*”, com a coordenação do *National Institute of Health*. Mais de 2.500 artigos científicos relevantes foram analisados, concluindo que a detecção e o diagnóstico correto do TEA devem ser realizados em dois níveis: vigilância do desenvolvimento de rotina e diagnóstico e avaliação do TEA. ⁽²⁴⁾ Os instrumentos de triagem, geralmente, são classificados nestes dois níveis: os de aplicação universal ou instrumentos de nível I que detectam apenas um “atraso no desenvolvimento” e os de nível II, que geralmente são específicos para TEA ou outro transtorno. ^(24,25) O desafio atual é como a idade de detecção pode ser reduzida para menos de 24 meses sem aumentar os falsos positivos. Atualmente, existem grupos de risco, como irmãos de crianças já diagnosticadas, crianças nascidas prematuras ou crianças com atraso no desenvolvimento. O acompanhamento destes grupos de risco em comparação com crianças sem risco permite compreender melhor a patogênese da doença e encontrar novos sistemas de rastreio mais precoces. ⁽²⁵⁻²⁷⁾

Há um consenso internacional de que o *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) e o *Autistic Diagnosis Interview Revised* (ADIR) são os

padrões ouro para o diagnóstico de TEA. Este reconhecimento não significa que outras ferramentas, como a *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), *Gilliam Autism Rating Scale* (GARS), *Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders* (DISCO) ou ferramentas computadorizadas como o *Diagnostic Autism Rating Scale* (3DiA),⁽²⁶⁾ possam ser utilizados como critérios diagnósticos. Além do DSM-V (Quadro1),⁽¹⁾ utiliza-se também testes de triagem diagnóstica como a Escala *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT).⁽²⁵⁻²⁷⁾

Quadro1. Critérios diagnóstico do DSM-V

1. Déficit clinicamente significativos e persistentes na comunicação e nas interações sociais, manifestados de todas as seguintes maneiras:	<ul style="list-style-type: none"> a. Déficits expressivos na comunicação verbal e não verbal, usadas para interação social; b. Falta de reciprocidade social; c. Incapacidade para desenvolver e manter relacionamento de amizade, apropriados para o estágio de desenvolvimento.
2. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades, manifestados por pelo menos duas das formas:	<ul style="list-style-type: none"> a. Comportamentos motores ou verbais estereotipados ou comportamentos sensoriais incomuns; b. Excessiva adesão/aderência a rotinas e padrões ritualizados de comportamento; c. Interesses restritos, fixo e intensos. d. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente
3. Os sintomas devem estar presentes no período de neurodesenvolvimento, mas podem não se manifestar completamente até que as demandas sociais excedam o limite de suas capacidades.	
4. Os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em áreas importantes da vida.	
5. Essas perturbações não são mais bem explicadas por deficiência intelectual (transtorno do desenvolvimento intelectual) ou por atraso global do desenvolvimento.	

Fonte: APA.⁽¹⁾

Desde abril de 2017, a Lei nº. 13.438, torna obrigatório ao Sistema Único de Saúde (SUS) um protocolo que estabeleça padrões para avaliação de risco de desenvolvimento psíquico das crianças. ⁽²⁸⁾ A M-CHAT é utilizada para rastreio de TEA em crianças de 18-24 meses. São 23 perguntas objetivas com respostas de sim ou não. ADIR é uma entrevista aplicada ao cuidador da criança, aplicável a partir dos cinco anos até início da idade adulta, com idade mental a partir de dois anos. No ADOS, quatro sessões de 30 minutos, aplicável para crianças de 5 a 12 anos com competência de uma linguagem verbal acima de três anos. Já a CARS, auxilia no diagnóstico de TEA e é sensível a distinção do autismo de outras patologias no desenvolvimento. Sua importância está na capacidade de diferenciar o grau de comprometimento do autismo em leve, moderado e severo. Pode ser aplicado em qualquer criança com mais de dois anos, avalia 14 domínios mais impressões gerais sendo uma nota de “0-4” para cada domínio, uma nota acima de “30” caracteriza TEA. ⁽²⁵⁻²⁷⁾.

A triagem consiste em um procedimento pelo qual separam-se os casos saudáveis daqueles que apresentam sintomas ou suspeitas de algum tipo de distúrbio ou doença. É um procedimento rápido e de baixo custo usado para identificar se um indivíduo apresenta algum dos sinais descritos como sintomas de TEA. ⁽²⁶⁾.

Embora o diagnóstico de TEA possa ser estabelecido de forma estável por volta dos 20-24 meses de idade, ^(29,30) muitas vezes ainda há um atraso considerável entre o momento das primeiras suspeitas detectadas pelos pais, o diagnóstico e o início da intervenção.⁽³⁰⁾ Ainda que esforços tenham sido feitos,

até 25% das crianças autistas são diagnosticadas no início de seus anos escolares, sendo a idade média de diagnóstico de seis anos.⁽³¹⁾ A única razão para este atraso é a falta de recursos nos níveis de saúde, educação e social.⁽²⁶⁾

Até o momento, não há marcador biológico do transtorno, de modo que tanto a detecção quanto o diagnóstico são desenvolvidos com base na observação dos sintomas descritos nos manuais diagnósticos em uso: no DSM-V⁽¹⁾ ou no CID-11.⁽²⁾ De acordo com ambos os critérios, os sintomas do TEA devem estar presentes antes dos três anos.⁽²⁶⁾ A detecção precoce do TEA permite que a intervenção seja iniciada antes mesmo do diagnóstico formal, em um momento crítico do neurodesenvolvimento, o que, conseqüentemente, acarreta melhores resultados e prognóstico.⁽³²⁻³⁵⁾

A identificação precoce do TEA oferece uma oportunidade para intervenção precoce e melhores resultados de desenvolvimento. O uso de EEG na infância mostrou-se promissor na previsão de diagnósticos posteriores de TEA e na identificação de mecanismos neurais subjacentes ao distúrbio. Dada a alta comorbidade com o comprometimento da linguagem, especulou-se que bebês que são diagnosticados posteriormente com TEA têm aprendizagem de linguagem alterada, incluindo discriminação de fonemas. O aprendizado de fonemas ocorre rapidamente na infância, de modo que substratos neurais alterados durante o primeiro ano de vida podem servir como indicadores precoces e precisos de diagnóstico posterior de TEA.⁽⁹⁾

Entende-se por intervenção precoce aquela realizada antes do início da escolaridade obrigatória, que, consoante o país e a legislação, se estabelece

normalmente por volta dos seis anos. Existem amplas evidências que demonstram a influência da idade de início no tratamento, embora também existem estudos que sugerem que a idade de início pode ter influência no tratamento.^(36,37) Uma constatação nos estudos sobre a eficácia dos programas de intervenção precoce é, sem dúvida, a falta de consistência dos ensaios clínicos devidos, entre outros motivos, razões metodológicas (pequenos grupos de sujeitos), diversidade de sintomas e níveis de gravidade do transtorno, diferentes tipos de intervenção e diferentes cenários de intervenção (clínica, escola, casa, etc.) e diferentes medidas de resultados de intervenção, entre outros.^(8,38,39)

2.2 Transtorno do Desenvolvimento da Linguagem (TDL)

Segundo o DSM-V, o TDL tem como principal critério diagnóstico a dificuldade na aquisição e uso da linguagem em todas as suas modalidades, que limita a comunicação efetiva e a participação social, e são altamente herdáveis. Sendo assim, os critérios diagnósticos do TDL são: dificuldades na aquisição e no uso da linguagem devido a déficits na compreensão ou na produção, incluindo vocabulário reduzido, estrutura limitada de frases e prejuízos no discurso; capacidades lingüísticas abaixo do esperado para a idade; início precoce dos sintomas e dificuldades não atribuídas a outras condições. As primeiras palavras e expressões surgem com atraso, o vocabulário é restrito, as frases são mais curtas e menos complexas, a criança apresenta problemas para recordar palavras e frases novas. A aprendizagem e

o uso da linguagem dependem de habilidades receptivas e expressivas. As dificuldades refletidas no vocabulário e gramática limitam a capacidade para o discurso, que é evidenciado pela redução da habilidade de fornecer informações adequadas e de narrar um histórico recente, bem como podem interferir na comunicação eficaz, na socialização e no desempenho acadêmico e profissional.⁽¹⁾

No CID-11, o TDL é classificado com o Código 6A01.2, sendo caracterizado por:

Déficits persistentes na aquisição, compreensão, produção ou uso da linguagem (falada ou sinalizada), que surgem durante o período de desenvolvimento, geralmente durante a primeira infância, e causam limitações significativas na capacidade de comunicação do indivíduo. A capacidade do indivíduo de compreender, produzir ou usar a linguagem está marcadamente abaixo do que seria esperado dada a idade do indivíduo. Os déficits de linguagem não são explicados por outro transtorno do neurodesenvolvimento ou deficiência sensorial ou condição neurológica, incluindo os efeitos de lesão cerebral ou infecção. Tem como exclusões: TEA (6A02), doenças do sistema nervoso (6A08), surdez não especificada de outra forma (AB52) e mutismo seletivo (6B06).⁽²⁾

O TDL é caracterizado por déficits na produção e/ou na compreensão da linguagem apesar da inteligência e audição normais, bem como pela presença de um ambiente de aprendizagem adequado.⁽⁷⁾ É diagnosticado quando o desenvolvimento da linguagem da criança fica atrasado em relação a outras habilidades sem motivo aparente, apesar da capacidade não verbal na faixa normal.^(4,5) Anteriormente chamado de Distúrbio Específico da Linguagem (DEL), o TDL apresenta pelo menos duas ou mais dimensões da linguagem

comprometidas, como os níveis sintático, morfológico, semântico e/ou fonológico.⁽⁷⁾

No contexto das alterações específicas de linguagem, cabe distinguir um quadro em que a evolução ocorre dentro dos parâmetros normais, porém com ritmo mais lento e é resultante de uma inadequada exposição ao ambiente linguístico (otites recorrentes, interações sociais restritas), de outro quadro em que a alteração de linguagem é persistente, com características linguísticas desviantes do padrão e decorrente de fatores intrínsecos.⁽⁴⁰⁾

O TDL é o termo utilizado para se referir a dificuldade em adquirir e usar a linguagem de forma persistente e sem fator adjacente, tais como paralisia cerebral, perda auditiva ou transtorno do espectro autista. Crianças com TDL apresentam um desempenho dentro dos limites da normalidade em relação a questões relacionadas à inteligência auditiva, habilidades oral-motora e não verbal e não têm histórico de distúrbios sociais, emocionais ou comprometimento neurológico significativo. Mesmo assim, todas as evidências disponíveis sugerem que eles experimentam dificuldades em todos os níveis linguísticos.^(41,42)

Com os avanços nas técnicas de monitoramento eletrofisiológico, a arquitetura neural da linguagem tem sido cada vez mais estudada nos últimos anos. Por muito tempo, a forma pela qual era possível analisar o processamento lingüístico era correlacionando déficits de linguagem com análises *post-mortem* de lesão encefálica ou através de outras técnicas não invasivas. Com o avanço tecnológico e o advento de modernas técnicas de neuroimagem, como por exemplo, a estimulação elétrica e a imagem por

ressonância magnética funcional (fMRI), tem se tornado possível analisar o processamento linguístico no encéfalo humano *in vivo*, possibilitando a ampliação do conhecimento sobre o funcionamento cerebral humano com ou sem lesão.⁽⁴³⁾

Os estímulos linguísticos apresentam comportamentos característicos em relação ao comportamento elétrico no córtex. Dessa forma, esses processos podem ser investigados por meio de experimentos psicolinguísticos que exploram metodologias que estudam o funcionamento cerebral. O uso de métodos cognitivos e psicolinguísticos tem sido fundamental para o delineamento metodológico de estudos que utilizam técnicas não invasivas, como o EEG, com o propósito de investigar o funcionamento cerebral e possíveis correlatos neurais que constituem as habilidades cognitivas e linguísticas.⁽⁴⁴⁾

O EEG é um exame, de fácil execução, não invasivo e de baixo custo, em comparação a outros exames neurológicos, que consegue detectar a transferência de sinais elétricos no córtex cerebral por meio das variações de voltagem captadas por meio do fluxo de correntes sinápticas dendríticas gerado pela atividade somada dos potenciais pós-sinápticos excitatórios (EPSP), que despolarizam a membrana neuronal, e pós-sinápticos inibitórios (IPSP), que hiperpolarizam a membrana neuronal.⁽⁴⁵⁾

Durante o processamento linguístico existe a interação dos dois hemisférios cerebrais, com uma predominância do hemisfério esquerdo, mais especificamente, na região cortical; a mais desenvolvida e evoluída em humanos. Entretanto, por meio da utilização de dados comportamentais e de

técnicas que conseguem mensurar a atividade elétrica cerebral, tais como EEG, em indivíduos com e sem lesão cerebral, vem-se mostrando uma cooperação diferenciada entre os hemisférios do cérebro durante o processamento linguístico. Em relação ao processamento da linguagem, levando-se em conta a conectividade cerebral funcional, distinções foram feitas em relação ao processamento linguístico e banda de frequência usando análises de potência espectral. É posto que existem diferentes estágios de processamento auditivo e de fala, compreensão de linguagem e que as mesmas não dependem das mesmas bandas de frequência.⁽⁴³⁾

O EEG é uma técnica adequada e eficiente no estudo da natureza do déficit subjacente ao TDL, permitindo a avaliação dos processos cognitivos específicos da linguagem. Sendo assim, ao se empregar uma tarefa linguística com estímulos auditivos ou visuais, potenciais relacionados a eventos (ERP, *Event-Related Potentials*) são evocados e modulados de forma distinta, determinando componentes específicos do processamento linguístico.⁽⁴⁶⁾ A justificativa para se usar esse tipo de tarefa é que a visualização de uma imagem indica a representação fonológica da palavra representada; de modo que uma pista auditiva subsequente incompatível modulará os componentes do ERP relacionados ao reconhecimento da palavra falada. Especificamente, quando apresentado a uma palavra falada, um ouvinte mapeia as informações auditivas recebidas em uma forma fonológica ativada. Prevê-se que os componentes do ERP subsequentes bloqueados no tempo para a apresentação da palavra auditiva sejam modulados com base na medida em que o ouvinte detecta que essa palavra não corresponde a um modelo

fonológico previamente ativado. Esse processo depende criticamente da capacidade de discriminar pistas acústicas sutis para diferentes fonemas, da força da representação atualmente ativada pelo estímulo da imagem e da capacidade de suprimir alternativas lexicais.⁽⁴⁷⁾

O ERP é uma das medidas eletrofisiológicas fornecidas pelo EEG para se analisar os processos ou respostas das estruturas cerebrais geradas por estímulos sensoriais externos, tais como, visuais ou auditivos. A partir da captação dos sinais elétricos advindos dos estímulos, é possível formar padrões regulares, conhecidos por componentes. Os componentes são classificados seguindo a sua polaridade atingida, negativa ou positiva, e pela latência gerada após o início da estimulação, revelando o momento da ativação neural. Por exemplo, o componente N400 possui uma polaridade negativa e uma latência entre 250 e 500 milissegundos, com pico em 400 milissegundos.⁽⁴⁷⁾ Assim, é possível se analisarem fenômenos da linguagem, como por exemplo, o processamento sensorial, o processamento pré-lexical, o reconhecimento de palavras e o processamento sintático. Nesse sentido, por meio da natureza dos resultados obtidos, é possível se compreender como um determinado grupo de sujeitos, por exemplo crianças com TDL, processa uma informação linguística em comparação a um grupo controle (crianças sem distúrbios da linguagem).⁽⁴⁶⁾

2.3 Estudos Correlatos

Capal et al.⁽⁶⁾ determinaram a relação entre a presença de epilepsia e/ou anormalidades nos resultados de EEG e deficiências associadas à doença em

crianças pequenas com TEA. Os dados foram coletados dos prontuários de pacientes com TEA bem caracterizado. Os pacientes foram distribuídos em três grupos: TEA sem epilepsia, mas com EEG alterado, TEA sem epilepsia e EEG normal e TEA com epilepsia. Avaliações de desenvolvimento – *Mullen Scales of Early Learning* (MSEL), adaptativas–*Vineland Adaptive Behavior Scales* (VABS), comportamentais – *Child Behavior Checklist* (CBCL) e de linguagem – *Preschool Language Scales* (PLS), juntamente com história de nascimento e desenvolvimento, medicamentos e comorbidades médicas foram coletadas. Os dados de EEG foram extraídos de relatórios e incluíram presença, caracterização e localização de anormalidades. A análise foi realizada em 443 pacientes com TEA. Setenta pacientes (15,8%) apresentavam epilepsia no momento do diagnóstico do TEA. Dos 372 pacientes com TEA e sem epilepsia, 95 (25,5%) tiveram um EEG alterado (67,4% descargas epileptiformes, 36,8% outras anormalidades). A maioria das descargas epileptiformes foi focal (83,0%) e mais comumente observada na região temporal esquerda. O grupo com EEG alterado apresentou funcionamento adaptativo mais prejudicado quando comparado ao grupo com EEG normal ($p < 0,05$). O grupo com EEG alterado foi mais semelhante ao grupo com epilepsia, diferindo apenas nas habilidades de linguagem expressiva ($p < 0,01$) e motora fina ($p < 0,05$) na MSEL. O grupo com epilepsia apresentou escores mais baixos em todas as áreas de desenvolvimento e funcionamento adaptativo em comparação com o grupo com EEG normal ($p < 0,05$). No momento da análise; 13 pacientes (oito no grupo com EEG alterado e cinco no grupo com EEG normal) desenvolveram epilepsia com idade média de $10,5 \pm 3,3$ anos. Concluíram que a presença de

um resultado alterado de EEG ou epilepsia no cenário de TEA sugere pior funcionamento do desenvolvimento e adaptação. Análises adicionais ajudarão a esclarecer associações e oferecer informações sobre o tratamento para essa subpopulação sem epilepsia, mas com resultados alterados de EEG.

Peck et al.⁽⁹⁾ avaliaram se os dados de EEG coletados durante uma tarefa de fonema de linguagem aos seis ou 12 meses de idade em bebês com risco familiar de TEA podem prever com precisão o diagnóstico posterior de TEA. Utilizaram dados de EEG coletados de irmãos infantis de alto risco familiar como parte de um estudo longitudinal prospectivo, em que o diagnóstico de TEA foi determinado aos três anos de idade. Dado que o estreitamento perceptivo esperado da discriminação de fonemas ocorre entre seis e doze meses de idade; outro objetivo foi comparar as características do EEG mais preditivas de diagnóstico e determinar se existem diferenças de desenvolvimento e em quais características são mais importantes durante e após o período de aprendizagem de fonemas da linguagem. Os bebês foram designados de alto risco familiar para TEA com base no diagnóstico clínico confirmado de TEA de um irmão mais velho. Um total de 104 bebês foram inscritos no estudo longitudinal e o resultado do TEA foi determinado, usando o ADOS em conjunto com uma melhor estimativa clínica. Para bebês que atenderam aos critérios do ADOS ou estavam dentro de três pontos de corte de diagnóstico clínico; um psicólogo clínico revisou as pontuações e as gravações de vídeo que forneceu uma melhor estimativa clínica do diagnóstico de TEA. As amostras em ambas as idades foram pareadas em tamanho e diagnóstico (n=14 com TEA; n= 40 sem TEA). Os recursos incluíram uma combinação de

medidas de potência e não lineares em montagem de dez a vinte eletrodos e seis bandas de frequência. As características preditivas em cada idade foram comparadas tanto pelas características quanto pela localização do couro cabeludo no EEG. Análises de previsão adicionais foram realizadas em todos os EEG coletados em 12 meses; esta amostra maior incluiu 67 bebês (27 com TEA; 40 sem TEA). O método alcançou 100% de acurácia de predição diagnóstica para ambas as idades. A precisão preditiva foi significativamente melhor do que o acaso, para ambos os pontos de tempo (7,35 para 6 meses, $p < 0,0001$; 7,5 para 12 meses, $p < 0,0001$). Na sequência, compararam o valor médio de cada uma das vinte características selecionadas com mais frequência entre os grupos de resultados de TEA. Os valores médios para sete das vinte características mais comumente escolhidas foram significativamente diferentes entre os grupos, de modo que os bebês com TEA tiveram valores consistentemente mais altos do que os bebês sem TEA. Quando avaliaram a precisão da predição do diagnóstico utilizando todos os participantes de 12 meses disponíveis, encontraram uma diminuição considerável em quase todas as métricas de avaliação, que caiu de 100 para 7% de precisão quando a amostra foi expandida. Devido a esta discrepância, avaliaram se havia diferenças comportamentais nos participantes entre amostras completas e pareadas de 12 meses que poderiam fornecer uma possível explicação para as diferenças na precisão. Descobriram que os participantes de 12 meses que também participaram no ponto de tempo de seis meses tiveram pontuações de gravidade significativamente mais baixas no ADOS de 36 meses em comparação com os participantes de 12 meses que só contribuíram com dados

no ponto de tempo de 12 meses. Além disso, as características que foram significativamente diferentes entre os participantes de 12 meses sem TEA e os participantes longitudinais com TEA discriminaram mal entre os participantes sem TEA e os participantes transversais com TEA. Concluíram que as medidas de EEG de processamento de fala podem facilitar a identificação precoce do TEA, mas enfatizaram a necessidade de modelos preditivos específicos para a idade com amostras maiores para desenvolver algoritmos de classificação clinicamente relevantes.

Parmeggiani et al. ⁽¹⁵⁾ examinaram uma amostra de 345 pacientes com autismo, distribuídos em três grupos: pacientes sem epilepsia e anormalidades paroxísticas (AP) no EEG (G1); pacientes com AP no EEG, mas sem convulsões (G2), e; pacientes com epilepsia incluindo convulsões febris (G3). A prevalência de epilepsia (24,9%) e AP no EEG (45,5%) foi maior do que a relatada na população geral. As diferenças significativas entre os três grupos se referiram à regressão autista (G1 xG2, $p < 0,05$; G1 xG3, $p < 0,01$), lesões cerebrais (G1 xG2, $p < 0,05$; G1 xG3, $p < 0,001$), e autismo sintomático (G1 xG2 tanto quanto entre os G1 xG3, $p < 0,001$), que foram prevalentes nos G2 e G3; enquanto o retardo mental grave/profundo foi mais frequente no G3 em relação ao G1 ($p < 0,01$). Epilepsia focal (43,0%) e convulsões febris (33,7%) foram frequentes no G3 (com epilepsia). AP no EEG foram localizadas principalmente em áreas temporais e centrais (31,4%). Apenas 2,6% dos pacientes apresentaram AP no EEG subcontínuo/contínuo durante o sono. Convulsões e AP no EEG não foram relacionados à regressão autista. AP no EEG ocorreu principalmente na infância, enquanto a epilepsia tendeu a ocorrer com o

aumento da idade ($p < 0,001$). A idade de início das crises teve dois picos: entre zero e cinco anos e entre dez e 15 anos, sem diferença entre casos idiopáticos e sintomáticos. Em 58,5% dos indivíduos com idade maior ou igual a vinte anos, a epilepsia incluindo convulsões febris ocorreu em algum momento de suas vidas, enquanto os casos com apenas AP no EEG foram menos frequentes (9,7%). Concluíram que a relação entre autismo, AP no EEG e epilepsia deve ser esclarecida e investigada. No autismo, convulsões e AP no EEG podem representar um epifenômeno de uma disfunção cerebral independente de lesões aparentes.

Reinhold et al.⁽²¹⁾ analisaram os resultados de EEG obtidos de 316 crianças que foram avaliadas devido à preocupação com o desenvolvimento atrasado ou anormal da linguagem, bem como com ocupações para TEA. Nenhuma das crianças tinha histórico de convulsões clínicas dentro da amostra, 85 (27,0%) crianças apresentaram resultados alterados de EEG e, 74 (23,0%) preencheram os critérios para TEA, seis tinham outro transtorno do desenvolvimento, três tinham síndrome de Rett, uma tinha síndrome de Down e uma tinha síndrome de Wolf-Hirschhorn. Anormalidades epileptiformes nos resultados do EEG foram observadas em 55 (65,0%) das 85 crianças, sendo 30,0% com atividade epileptiforme observada em um ou ambos os lobos temporais, 28,0% no lobo central, 23,0% nos lobos frontais e 8,0% nos lobos occipitais. Não encontraram diferenças nas anormalidades, nos resultados de EEG com base no diagnóstico clínico, nem dados detalhados sobre linguagem e sua relação com as anormalidades nos resultados de EEG. No entanto, estes achados suportam uma associação entre anormalidades nos resultados do

EEG e déficits de linguagem observados em crianças com TEA. Concluíram que mais pesquisas são necessárias para investigar se as anormalidades nos resultados do EEG são um epifenômeno ou desempenham um papel mais direto em algumas das características primárias observadas no TEA.

Malins et al.⁽⁴⁶⁾ compararam a evolução temporal do reconhecimento auditivo de palavras em crianças com TDL (n = 14) e crianças da mesma idade com Desenvolvimento Típico de Linguagem(DTL, n = 14). Empregaram uma tarefa de correspondência de imagem-palavra na qual as respostas do ERP são medidas para palavras auditivas esperadas *versus* inesperadas. Os sujeitos foram apresentados a imagens de itens e ouviram palavras auditivas que combinavam ou não combinavam com as imagens. As incompatibilidades sobrepuseram as palavras esperadas no início das palavras (incompatibilidades de coorte; veja: DOLL, ouvir: *dog*), rima (CONE -*bone*) ou não relacionadas (SHELL - *mug*). Observaram, após aplicação de tarefa de julgamento de correspondência imagem-palavra e obtenção dos dados EEG, uma falta de atenuação do N400 para palavras que rimam no grupo TDL. Isto sugere que as mesmas não eram tão sensíveis à semelhança de rima como seus pares em desenvolvimento típico, ou não suprimiam alternativas lexicais na mesma medida. Ao analisarem a dinâmica temporal do reconhecimento auditivo de palavras em crianças com TDL por meio da análise da amplitude média e com enfoque, especificamente, nos efeitos de incompatibilidade nas condições de tipo de palavra. Encontraram, em relação à componente negatividade do mapeamento fonológico (PMN – *phonological mapping negativity*), que as respostas foram comparáveis entre os dois grupos de

crianças, mas levando em consideração os outros componentes analisados, N400 e N100. Chegaram à conclusão que os grupos se diferenciavam na sensibilidade da rima e/ou competição lexical. Ressaltaram que é importante observar uma falta de atenuação do N400 para palavras rimadas no grupo TDL, o que sugere que essas crianças não são tão sensíveis à semelhança de rima quanto seus pares em DTL, ou não suprimiam alternativas lexicais na mesma medida. Estes achados ajudam a esclarecer os déficits subjacentes responsáveis pelo TDL.

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Aspectos Éticos

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, este estudo foi previamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP-SP), conforme determinam a Resolução nº. 466/2012 e a Norma Operacional nº. 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº.:29413720.6.0000.5415, sendo aprovado sob o parecer nº. 4.878.612, em 02 de agosto de 2021 (Anexo).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de cada responsável pelo participante foi obtido por escrito antes da inclusão formal no estudo (Apêndice). Os responsáveis foram informados dos objetivos da

pesquisa e conscientizados que a participação de seu/sua filho(a) é voluntária e confidencial, sendo a identidade do(a)mesmo(a) preservada.

3.2 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo clínico controlado, randomizado e prospectivo que foi composto de dois grupos: TEA e TDL, em que todos os participantes foram submetidos à EEG.

3.3 Amostra

Os participantes foram selecionados nos registros eletrônicos do Ambulatório de Autismo do Hospital da FAMERP-SP que foram atendidos no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2022, sendo analisados 167 prontuários em 2019; 90 em 2020; 66 em 2021 e 55 em 2022; totalizando no período 378 prontuários que resultou em uma amostra de 29 crianças com TEA e dez crianças de TDL.

3.4 População de Estudo e Seleção dos Participantes

No ambulatório de TEA do Hospital Escola da FAMERP, após avaliação multiprofissional os pacientes com diagnóstico clínico sugestível de TEA são encaminhados para Neuropsicologia realizar o teste de CARS (realizados pela

mesma profissional) para auxílio na conclusão diagnóstica e classificá-lo como leve, moderado ou grave. Outros pacientes que preenchem claramente os critérios do DSM-V para TEA não é necessária a realização do CARS para concluir o diagnóstico. No DSM-V é sempre especificado com ou sem comprometimento intelectual concomitante; com ou sem comprometimento de linguagem concomitante, e; associada a alguma condição médica ou genética conhecida ou a fator ambiental. Muitos pacientes que não se encaixam no TEA são classificados como deficiente intelectual, outras síndromes genéticas diversas, atrasos do neurodesenvolvimento e principalmente TDL.

Assim, foram selecionados indivíduos que apresentavam características clínicas de TEA confirmadas por equipe multiprofissional composta por neurologistas infantis, psiquiatra infantil, neuropsicóloga e fonoaudiologia ou naqueles em que o diagnóstico clínico foi duvidoso, porém apresentou exame CARS com nota superior a “30”. Também, indivíduos em que o diagnóstico de TEA foi descartado, porém, diagnosticados com TDL.

3.5 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos todos os indivíduos com diagnóstico de TEA e que passaram pelo ambulatório no período do estudo. Foram considerados pacientes com TEA aqueles com CARS com nota acima de “30” ou aqueles que passaram por avaliação multidisciplinar por neurologista infantil, psiquiatra infantil, fonoaudióloga e neuropsicóloga e os classificaram como TEA de acordo com critérios clínicos do DSM-V. Também, indivíduos com TDL, em que

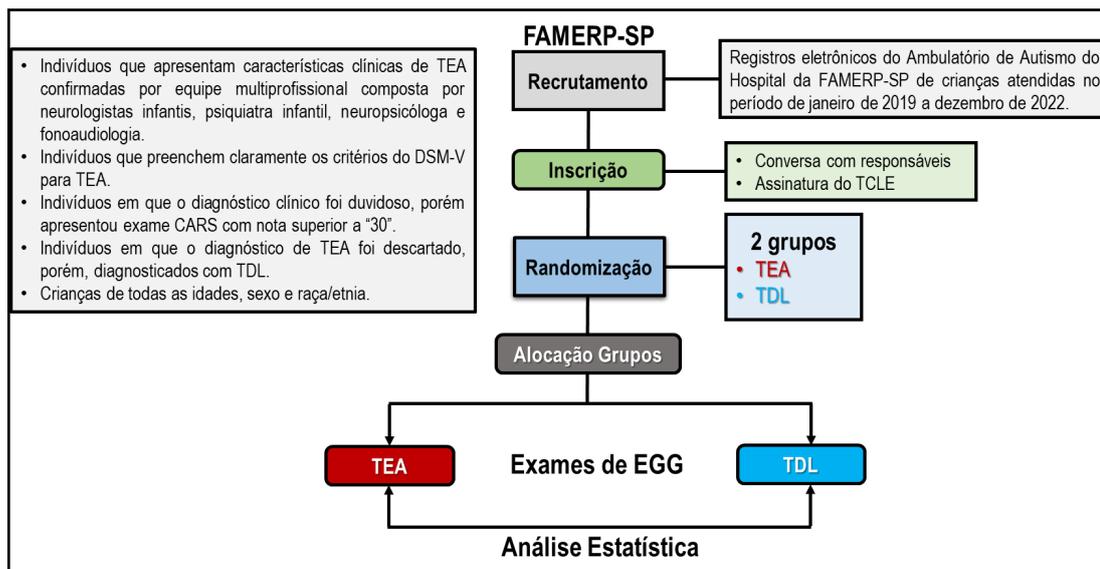
o diagnóstico de TEA foi descartado. Foram consideradas crianças de todas as idades, sexo e raça/etnia.

Como critérios de exclusão foram considerados indivíduos com deficiência intelectual, síndromes genéticas conhecidas (Síndrome de Down, X frágil), indivíduos com encefalopatias epiléticas como Ponta Onda Contínua Durante o Sono (POCS), Síndrome de Landau Kleffner e indivíduos com patologias conhecidas que possam ser comórbidas com TEA (como esclerose tuberosa).

3.6 Delineamento Experimental

Após obtenção do TCLE dos responsáveis dos participantes, todos os indivíduos (dois grupos: TEA, $n = 29$ e TDL, $n = 10$) foram submetidos ao exame de EEG. As alterações encontradas foram classificadas de acordo com sua prevalência entre alterações de ritmo, variantes da normalidade altamente frequentes ou distúrbios epileptiformes (DE) em regiões específicas periodicamente. A Figura 1 ilustra o delineamento do estudo.

Figura 1. Desenho esquemático do delineamento do estudo



Legenda: FAMERP-SP(Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto); (TEA) Transtorno do Espectro Autista; (DSM-V) Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta edição; (TDL) Transtorno do Desenvolvimento de Linguagem; (TCLE) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; (EEG) eletroencefalograma.

Dados demográficos, critérios diagnóstico e alterações no EEG foram tabulados em planilha de Excel[®] e, posteriormente, submetidos às análises estatísticas (Quadro 2).

Quadro 2. Dados demográficos, critérios diagnósticos e alterações no EEG.

N	DADOS DEMOGRÁFICOS				DIAGNÓSTICO				EEG		
	PRONTUÁRIO	SEXO	IDADE	RAÇA	CLÍNICO	CARS	TEA	TEMPO DIAG	NORMAL	ANORMAL	EPILEPSIA
1	2167244	Masculino	6a e 4m	Branca	Sim	44,5	Severo	4a e 6m	Sim	Não	Não
2	2247311	Masculino	5a e 7 m	Branca	Sim	N/R	Leve	2a e 7m	Não	Sim	Não
3	2059536	Masculino	7a e 9m	Branca	Sim	38	Leve	5a	Sim	Não	Não
4	1959189	Masculino	10a	Branca	Sim	42,5	Severo	5a	Não	Sim	Não
5	1310970	Masculino	10a	Branca	Sim	47	Severo	5a	Sim	Não	Não
6	2043958	Masculino	7a e 9m	Branca	Sim	40	Leve	5a e 2m	Sim	Não	Não
7	1962594	Masculino	9a e 10 m	Branca	Sim	30	Leve	6a e 7m	Sim	Não	Não
8	1954559	Masculino	8a e 5 m	Branca	Sim	33	Leve	5a e 4m	Sim	Não	Não
9	1972885	Masculino	8a e 1m	Branca	Sim	47,5	Leve	5a e 5m	Sim	Não	Não
10	2135037	Masculino	14a	Branca	Sim	33,5	Leve	10a	Sim	Não	Não
11	115533	Masculino	8a e 5 m	Branca	Sim	37,5	Moderado	5a e 4m	Sim	Não	Não
12	2011961	Masculino	8a e 7m	Branca	Sim	34	Leve	4a e 7m	Não	Sim	Não
13	2097930	Masculino	5a e 8m	Branca	Sim	31,5	Leve	5a e 6m	Sim	Não	Não
14	2175117	Masculino	7a e 6m	Branca	Sim	35	Leve	6a e 6m	Sim	Não	Não
15	2103069	Masculino	9a e 5m	Branca	Sim	42	Leve	5a	Sim	Não	Não
16	2095522	Masculino	15 a	Branca	Sim	N/R	Leve	7a	Sim	Não	Não
17	2365073	Masculino	5 anos	Branca	Sim	N/R	Moderado	1a e 10m	Sim	Não	Não
18	2191306	Masculino	5 anos	Branca	Sim	39,5	Leve	4a e 5m	Sim	Não	Não
19	2160772	Masculino	4a e 6m	Branca	Sim	39	Moderado	4a e 2m	Sim	Não	Não
20	2016898	Masculino	8a e 8m	Branca	Sim	N/R	Leve	6a e 11m	Sim	Não	Não
21	2228117	Masculino	6a e 10 m	Branca	Sim	38	Severo	6a e 1m	Sim	Não	Não
22	2172355	Masculino	7a e 8m	Branca	Sim	37	Leve	7a e 5m	Não	Sim	Não
23	2119609	Masculino	6a e 11m	Branca	Sim	31,5	Leve	5a e 7m	Não	Sim	Não
24	2384094	Masculino	11a	Branca	Sim	17,5	Leve	10a	Sim	Não	Não
25	2194079	Masculino	4a e 1m	Branca	Sim	N/R	Severo	3a e 3m	Sim	Não	Não
26	2404694	Masculino	3a e 7 m	Branca	Sim	23,5	Leve	3a e 3m	Sim	Não	Não
27	2097471	Masculino	5a e 7 m	Branca	Sim	N/R	Leve	1a e 5m	Não	Sim	Não
28	2188495	Masculino	4a e 3m	Branca	Sim	40,5	Moderado	3a e 2m	Sim	Não	Não
29	1915592	Masculino	12a	Branca	Sim	28,5	Leve	7a	Sim	Não	Não
1	2045981	Feminino	8a	Branca	Sim	30	TDL	4a	Sim	Não	Não
2	2051607	Masculino	6a e 6m	Branca	Sim	N/R	TDL	3a e 1m	Sim	Não	Não
3	1894837	Masculino	9a e 7m	Branca	Sim	34	TDL	6a	Sim	Não	Não
4	1906182	Feminino	11a	Branca	Sim	21	TDL	5a	Não	Sim	Não
5	2209984	Masculino	14a	Branca	Sim	18,5	TDL	13a	Sim	Não	Não
6	2217130	Masculino	8a e 6m	Branca	Sim	29	TDL	5a e 6m	Sim	Não	Não
7	2199581	Masculino	7a e 3m	Branca	Sim	N/R	TDL	3a	Não	Sim	Não
8	2004016	Masculino	11a	Branca	Sim	24,5	TDL	10a	Sim	Não	Não
9	2188938	Feminino	4a e 7m	Branca	Sim	N/R	TDL	3a e 11m	Não	Sim	Não
10	1925743	Masculino	9a	Branca	Sim	N/R	TDL	7a	Não	Sim	Não

Legenda: EEG (eletroencefalograma); CARS (*Childhood Autism Rating Scale*); a (anos); m (meses); (TEA) Transtorno do Espectro Autista; (TDL) Transtorno do Desenvolvimento de Linguagem.

3.7 Análise Estatística

Os dados categóricos como idade e diagnóstico foram descritos utilizando frequência e percentuais. Já os dados métricos como sexo, CARS e tempo de diagnóstico foram descritos utilizando média mínimo, máximo e desvio-padrão (\pm). Afim de se cruzar as variáveis TDL e TEA com dados métricos foi aplicado teste t de *Student* e prova exata de *Fisher* para se correlacionar os dados. Em todos os casos o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$ (5%). O *software* empregado foi o SPSS 15.

4, RESULTADOS

Nas análises descritivas, observou-se que em toda a amostra (n = 39), o transtorno TEA atingiu 74,40% e o TDL 25,60%, com predomínio para o sexo masculino (92,31%), com 100% de leucodermas, sem epilepsia e com diagnóstico clínico; a idade apresentou média de $8,12 \pm 2,80$ anos; o CARS atingiu uma média de $34,07 \pm 7,95$ pontos; o tempo de diagnóstico obteve média de $5,47 \pm 2,35$ anos; e; somente 23,10% apresentou alterações não específicas no EEG (Tabela 1).

Tabela 1. Descritivas demográficas, critérios diagnóstico e alterações no EEG.

Variável		Freq.	%	Mínimo	Máximo	Média (\pm)
Transtorno	TEA	29	74,40	-	-	-
	TDL	10	25,60	-	-	-
Sexo	Feminino	03	7,69	-	-	-
	Masculino	36	92,31	-	-	-
Idade	Cronológica	39	-	3,58	15,00	$8,12 \pm 2,80$
Raça	Branca	39	100,00	-	-	-
Epilepsia	Não	39	100,00	-	-	-
	Clínico	39	100,00	-	-	-
Diagnóstico	CARS	29	-	17,50	47,50	$34,70 \pm 7,95$
	Tempo	39	-	1,42	13,00	$5,47 \pm 2,35$
Alterações	EEG	09	23,10	-	-	-

Legenda: (%) percentual; (\pm) desvio-padrão); (TEA) Transtorno do Espectro Autista; (TDL) Transtorno do Desenvolvimento de Linguagem; (CARS) *Childhood Autism Rating Scale*; (EEG) eletroencefalograma.

Fonte: O autor (2023).

No grupo TEA (n = 29), todos os participantes eram do sexo masculino leucodermas, sem epilepsia e com diagnóstico clínico; o CARS alcançou média de $36,13 \pm 7,15$ pontos; a idade apresentou média de $7,84 \pm 2,84$ anos; o tempo de diagnóstico atingiu média de $5,28 \pm 2,00$ anos; o grau leve de TEA foi

prevalente com 69,00%,e; alterações no EEG em apenas 17,20%(Tabela 2). As alterações não específicas encontradas no EEG foram DE ocasionais nas regiões anterior (1 caso), temporal posterior direita (1 caso), occipitais bilateralmente (1 caso) e frontal direita (1 caso) e centro-temporais (1 caso).

Tabela 2. Descritivas do grupo TEA

Variáveis TEA		Freq.	%	Mínimo	Máximo	Média (±)
Grau	Leve	20	69,00	-	-	-
	Moderado	04	13,80	-	-	-
	Grave	05	17,20	-	-	-
Sexo	Masculino	29	100,00	-	-	-
Idade	Cronológica	29	-	3,58	15,00	7,84± 2,84
Raça	Branca	29	100,00	-	-	-
Epilepsia	Não	39	100,00	-	-	-
	Clínico	29	100,00	-	-	-
Diagnóstico	CARS	29	-	17,50	47,50	36,13± 7,15
	Tempo	29	-	1,42	10,00	5,28± 2,00
Alterações	EEG	05	17,20	-	-	-

Legenda: (TEA) Transtorno do Espectro Autista;(%) percentual; (±) desvio-padrão; (CARS) *Childhood Autism Rating Scale*;(EEG) eletroencefalograma.

Fonte: O autor (2023).

Já no grupo TDL (n = 10), o sexo masculino foi prevalente com 70,00%, todos eram leucodermas, sem epilepsia e com diagnóstico clínico; o CARS alcançou média de 26,17±5,87 pontos; a idade apresentou média de 8,94± 2,65 anos; o tempo de diagnóstico atingiu média de 6,05±3,22 anos, e; alterações no EEG em 40,00% (Tabela 3).As alterações não específicas encontradas no EEG foram DE nas regiões centro-parietal esquerda (1 caso),centro-temporal esquerda (1 caso), raros surtos de ondas tetas, em região temporal esquerda (1 caso), e atividade elétrica cerebral desorganizada com DE difuso (1 caso).

Tabela 3. Descritivas do grupo TDL

Variáveis TDL		Freq.	%	Mínimo	Máximo	Média (±)
Sexo	Feminino	03	30,00	-	-	-
	Masculino	07	70,00	-	-	-
Idade	Cronológica	10	-	4,58	14,00	8,94 ± 2,65
Raça	Branca	10	100,00	-	-	-
Epilepsia	Não	10	100,00	-	-	-
	Clínico	10	100,00	-	-	-
Diagnóstico	CARS	06	-	18,50	34,00	26,17±5,87
	Tempo	10	-	3,00	13,00	6,05±3,22
Alterações	EEG	04	40,00	-	-	-

Legenda: (TDL) Transtorno do Desenvolvimento de Linguagem; (%) percentual; (±) desvio-padrão; (CARS)*Childhood Autism Rating Scale*;(EEG) eletroencefalograma.

Fonte: O autor (2023).

Ao se cruzar as variáveis de TEA e TDL com dados métricos, o teste t de *Student* demonstrou uma diferença significativa na pontuação CARS, sendo que o grupo TEA apresentou média 36,13 ±7,15 estatisticamente superior ao grupo TDL (26,17 ± 7,15) ($p = 0,004$) (Tabela 4). Nas demais comparações não se obteve diferenças significativas.

Tabela 4. Comparação das variáveis de TEA e TDL com dados métricos.

Variáveis		Freq.	Sig teste t	Dif. média	Média (±)
Idade	TEA	29			7,84 ± 2,84
	TDL	10			8,94 ± 2,65
Variâncias iguais assumidas			0,290	-1,10	
Variâncias iguais não assumidas			0,283	-1,10	
CARS	TEA	23			36,13 ± 7,15
	TDL	06			26,17 ± 5,87
Variâncias iguais assumidas			0,004	9,96	
Variâncias iguais não assumidas			0,006	9,96	
Tempo diagnóstico	TEA	29			5,27 ± 1,99
	TDL	10			6,05 ± 3,21
Variâncias iguais assumidas			0,376	0,77	
Variâncias iguais não assumidas			0,489	0,77	

Legenda: (±) desvio-padrão; (TEA) Transtorno do Espectro Autista;(TDL) Transtorno do Desenvolvimento de Linguagem; (-) menos); CARS:*Childhood Autism Rating Scale*.

Fonte: O autor (2023).

Aprova exata de *Fisher* demonstrou correlação entre sexo e TEA (masculino) e TDL (ambos os sexos) ($p = 0,013$). (Tabelas 5 e 6). Na correlação EEG alterado sem especificidade, não apresentou diferenças significativas ($p = 0,197$) (Tabelas 7 e 8). Nenhuma medida de associação foi calculada para a tabulação cruzada de TEA e TDL com outras variáveis, pois as medidas de associação computadas, foi uma constante.

Tabela 5. Correlação de TEA e TDL com sexo.

Tabulação Cruzada			Feminino	Masculino	Total
TEA × TDL	TEA	% TEA × TDL	(0) 0,00	(29) 100,00	(29)100,00
	TDL	% TEA × TDL	(3) 30,00	(7) 70,00	(10) 100,00
	Total	% TEA × TDL	(3) 7,70	(36) 92,30	(39) 100,00

Legenda: (TEA) Transtorno do Espectro Autista;(×) versus; (TDL) Transtorno do Desenvolvimento de Linguagem; (%) percentual.

Fonte: O autor (2023).

Tabela 6. Correlação do sexo nos grupos de TEA e TDL

Prova exata de <i>Fisher</i>	Valor	Df	Sig (2 lados)	Sig exata
Qui-quadrado de <i>Pearson</i>	9,43 ^a	1	0,002	
Correção de continuidade ^b	5,67	1	0,017	
Razão de verossimilhança	8,93	1	0,003	
<i>Fisher's Exact Test</i>				0,013
Associação linear por linear	9,18	1	0,002	
N de casos válidos	39			

^a2 células (50,0%) esperam contagem <5. A contagem mínima esperada é 0,77.

^b Computado apenas para uma tabela 2×2.

Fonte: O autor (2023).

Tabela 7. Correlação de TEA e TDL com EEG alterado.

Tabulação Cruzada			Sim	Não	Total
TEA × TDL	TEA	% TEA × TDL	(5) 17,20	(24) 82,80	(29)100,00
	TDL	% TEA × TDL	(4) 40,00	(6) 60,00	(10) 100,00
	Total	% TEA × TDL	(9) 23,10	(36) 76,90	(39) 100,00

Legenda: (TEA) Transtorno do Espectro Autista; (×) versus; (TDL) Transtorno do Desenvolvimento de Linguagem; (%) percentual.

Fonte: O autor (2023).

Tabela 8. Correlação do EEG alterado nos grupos de TEA e TDL.

Prova exata de Fisher	Valor	Df	Sig (2 lados)	Sig exata
Qui-quadrado de <i>Pearson</i>	2,17 ^a	1	0,141	
Correção de continuidade ^b	1,08	1	0,299	
Razão de verossimilhança	2,01	1	0,156	
<i>Fisher's Exact Test</i>				0,197
Associação linear por linear	2,11	1	0,146	
N de casos válidos	39			

^a1 célula (25,0%) espera contagem <5. A contagem mínima esperada é 2,31.

^b Computado apenas para uma tabela 2×2.

Fonte: O autor (2023).

5. DISCUSSÃO

As hipóteses levantadas foram rejeitadas, pois não foi possível encontrar alterações eletroencefalográficas específicas que pudessem identificar os indivíduos portadores de TEA e aqueles com TDL. Portanto, não sendo possível estabelecer padrões eletroencefalográficos possíveis de serem biomarcadores para um diagnóstico precoce de ambos os transtornos.

Estudos sobre a prevalência de TEA têm mostrado desproporção de gênero. Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente nesta área de investigação. Existem duas linhas principais de pesquisa: a primeira é focada principalmente em razões biológicas relacionadas ao gênero que poderiam explicar a baixa prevalência de TEA em mulheres (ou seja, relacionadas a alguns fatores de proteção relacionados a hormônios ou sistema imunológico, entre outros), e a segunda linha de pesquisa estuda possíveis vieses diagnósticos.⁽⁴⁸⁾ Neste estudo, os dados demográficos e clínicos foram coletados em prontuários eletrônicos das 39 crianças selecionadas (29 TEA e 10 TDL). Observou-se que em toda amostra; o sexo masculino foi predominante (92,31%, TEA = 29; TDL = 7). Navarro-Pardo et al. ⁽⁴⁸⁾ verificaram resultados contraditórios e possíveis vieses diagnósticos, não apenas no desenho dos estudos, mas também em padrões de avaliação. Ferramentas e procedimentos diagnósticos específicos ou complementares diferenciados por gênero devem ser desenvolvidos para reduzir esses vieses.⁽⁴⁸⁾

Atualmente, a pesquisa é direcionada para aumentar o conhecimento dos precursores dos sintomas de TEA com o objetivo de construir um modelo de patogênese com instrumentos de triagem e diagnóstico mais eficazes; por exemplo, o recente aparecimento da *Early Sociocognitive Battery* (ESB), que tenta antecipar a idade do diagnóstico, centrando-se na avaliação do processo de desenvolvimento sócio comunicativo até aos dois anos.²⁵ Neste estudo, no grupo TEA, as crianças apresentaram média de $7,84 \pm 2,84$ anos com tempo médio de diagnóstico de $5,28 \pm 2,00$ anos, ou seja, muito aquém desta direção. No estudo de Capal et al.⁽⁶⁾, a idade média do diagnóstico de TEA foi de $3,52 \pm 1,33$ meses, o que fica bem próximo ao que se tem direcionado atualmente.⁽²⁵⁾

Na mesma linha, um esforço está sendo feito para desenvolver medidas complementares de avaliação na tentativa de determinar um perfil cognitivo que possa ser usado tanto para auxiliar no diagnóstico quanto para orientar o tratamento.⁽²⁵⁾ Assim, neste estudo, após inclusão nos referidos grupos, todas as crianças realizaram o EEG para encontrar possíveis alterações eletroencefalográficas específicas que pudessem identificar os indivíduos portadores de TEA e aqueles com TDL e, somente 23,10% (n = 9; TEA = 5 e TDL = 4) apresentou alterações não específicas, ou seja, no TEA, DE ocasionais nas regiões anterior (1 caso), temporal posterior direita (1 caso), occipitais bilateralmente (1 caso) e frontal direita (1 caso) e centro-temporais (1 caso) e em TDL, DE nas regiões centro-parietal esquerda (1 caso), centro-temporal esquerda (1 caso), raros surtos de ondas tetas, em região temporal esquerda (1 caso), e atividade elétrica cerebral desorganizada com DE difuso

(1 caso) (Tabelas 1 a 3). Portanto, o que se observa ainda, é uma limitação nos resultados anormais específicos de EEG, que possa identificar os indivíduos portadores de TEA e aqueles com TDL, não sendo possível estabelecer padrões eletroencefalográficos possíveis de serem biomarcadores para um diagnóstico precoce de ambos os transtornos.

No estudo de Capal et al. ⁽⁶⁾, os dados de EEG das 372 crianças com TEA sem epilepsia foram extraídos de relatórios e incluíram presença, caracterização e localização de anormalidades. Destas crianças, 25,5% (n = 95) tiveram um EEG alterado (67,4% DE, 36,8% outras anormalidades). A maioria das DE foi focal (83,0%) e mais comumente observada na região temporal esquerda. A localização mais comum das DE focais foi na região temporal esquerda (19 casos), central direita (15 casos), frontal direita (14 casos), central esquerda (14 casos) e temporal direita (13 casos). Os autores ⁽⁶⁾ concluíram que análises adicionais podem ajudar a esclarecer associações e oferecer informações precisas sobre o tratamento para essa subpopulação sem epilepsia, mas com resultados alterados específicos de EEG. Ao avaliar se os dados de EEG coletados durante uma tarefa de fonema de linguagem aos seis ou doze meses de idade em bebês com risco familiar de TEA podem prever com precisão o diagnóstico posterior de TEA, Peck et al. ⁽⁹⁾ concluíram que as medidas de EEG de processamento de fala podem facilitar a identificação precoce do TEA, mas enfatizaram a necessidade de modelos preditivos específicos para a idade com amostras maiores para desenvolver algoritmos de classificação clinicamente relevantes.

Parmeggiani et al.⁽¹⁵⁾ observaram que pacientes com autismo sem epilepsia e AP no EEG foram localizadas principalmente em áreas temporais e centrais (9,7%). Portanto, que AP no EEG pode representar um epifenômeno de uma disfunção cerebral independente de lesões aparentes. Reinhold et al. ⁽²¹⁾ observaram DE no EEG em 65,00% das 85 crianças, sendo 30,00% com atividade em um ou ambos os lobos temporais, 28,00% no lobo central, 23,00% nos lobos frontais e 8,0% nos lobos occipitais. Concluíram que mais pesquisas são necessárias para investigar se as anormalidades nos resultados do EEG são um epifenômeno ou desempenham um papel mais direto em algumas das características primárias observadas no TEA. Malins et al. ⁽⁴⁶⁾ ressaltaram que é importante observar uma falta de atenuação do N400 para palavras rimadas em pacientes com TDL. Sugere que essas crianças não são tão sensíveis à semelhança de rima quanto seus pares em DTL, ou não suprimiam alternativas lexicais na mesma medida. Esses achados ajudam a esclarecer os déficits subjacentes responsáveis pelo TDL.

A verdadeira prevalência de anormalidades específicas nos resultados de EEG em indivíduos com TEA e TDL ainda não é conhecida. Isso se deve a vários fatores, mas principalmente porque o EEG não faz parte da avaliação padrão para esses transtornos e, geralmente, é obtido apenas em indivíduos com preocupações com convulsões ou com histórico de regressão.

A limitação deste estudo encontra-se no tamanho da amostra, sendo explicada por alguns motivos, como a dificuldade de realização do EEG na faixa etária dos pacientes selecionados em ambos os grupos (média de $8,12 \pm 2,80$ anos); o contato com os responsáveis para o aceite em participar do

estudo e assinatura do TCLE foi prejudicado, tendo em vista que, a maioria das crianças atendidas no Ambulatório de Autismo do Hospital da FAMERP-SP, não são do mesmo município. Aqui vale ressaltar que no período da pesquisa, ainda houve a pandemia da COVID-19. Muitos dos TCLE que foram assinados com agendamento e reagendamentos para o EEG não compareceram para a realização do exame.

Os resultados deste estudo têm implicações importantes para pesquisas futuras com dados de EEG como parte da investigação padrão para TEA e TDL, independentemente, da preocupação com convulsões, bem como, a necessidade de estudos longitudinais para determinar o valor preditivo de um resultado anormal específico de EEG.

6. CONCLUSÕES

Diante da Metodologia utilizada e dos resultados obtidos, pode-se concluir que:

- Não foram encontradas alterações eletroencefalográficas específicas nos indivíduos portadores de TEA e de TDL que pudessem colaborar para um diagnóstico precoce de ambos os transtornos;
- Portanto, não foi possível correlacionar alterações eletroencefalográficas entre indivíduos de ambos os transtornos;
- Desta forma, não foi possível estabelecer um padrão eletroencefalográfico como biomarcador precoce para indivíduos portadores de TEA e de TDL.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Tradução de Maria Inês Corrêa Nascimento et al. Revisão técnica de Aristides Volpato Cordioli et al. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases. 11th ed. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2018.
3. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020.
4. Bishop DV, Snowling MJ. Developmental dyslexia and specific language impairment: same or different? *Psychol Bull.* 2004 Nov;130(6):858-86.
5. Adlof SM, Hogan TP. Understanding dyslexia in the context of developmental language disorders. *Lang Speech Hear Serv Sch.* 2018 Oct 24;49(4):762-73.
6. Capal JK, Carosella C, Corbin E, Horn PS, Caine R, Manning-Courtney P. EEG endophenotypes in autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav.* 2018 Nov;88(11):341-8.
7. Bishop DVM, Snowling MJ, Thompson PA, Greenhalgh T, CATALISE-2 Consortium. Phase 2 of CATALISE: a multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: terminology. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017 Oct; 58(10):1068-80.
8. Virués-Ortega J. Applied behavior analytic intervention for autism in early childhood: meta-analysis, meta-regression and dose-response meta-analysis of multiple outcomes. *Clin Psychol Rev.* 2010 Jun;30(4):387-99.
9. Peck FC, Gabard-Durnam LJ, Wilkinson CL, Bosl W, Tager-Flusberg H, Nelson CA. Prediction of autism spectrum disorder diagnosis using

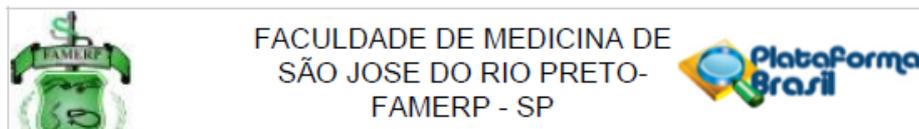
- nonlinear measures of language-related EEG at 6 and 12 months. *J Neurodev Disord.* 2021;13(57): 1-13.
10. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci.* 2005 Jan;36(1):15-20.
 11. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2008 Oct;64(7):577-82.
 12. Tuchman R, Cuccaro M, Alessandri M. Autism and epilepsy: historical perspective. *Brain Dev.* 2010 Oct;32(9):709-18.
 13. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997 Apr;99(4):560-6.
 14. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav.* 2006 Feb;8(1):267-71.
 15. Parmeggiani A, Barcia G, Posar A, Raimondi E, Santucci M, Scaduto MC. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 2010 Oct;32(9):783-9.
 16. Ballaban-Gil K, Tuchman R. Epilepsy and epileptiform EEG: association with autism and language disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6(4):300-8.
 17. Tuchman R. Treatment of seizure disorders and EEG abnormalities in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2000 Oct;30(5):485-9.
 18. Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain Dev.* 2010 Oct;32(9):746-52.
 19. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res.* 2009 Jun;65(6):599-606.

20. Trauner DA. Behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism. *Epilepsy Behav.* 2015 Jun;47(6):163-6.
21. Reinhold JA, Molloy CA, Manning-Courtney P. Electroencephalogram abnormalities in children with autism spectrum disorders. *J Neurosci Nurs.* 2005 Jun;37(3):136-8.
22. Lado FA, Rubboli G, Capovilla G, Avanzini G, Moshé SL. Pathophysiology of epileptic encephalopathies. *Epilepsia.* 2014 Sep;55(9):1-11.
23. Hernan AE, Alexander A, Jenks KR, Barry J, Lenck-Santini PP, Isaeva E, et al. Focal epileptiform activity in the prefrontal cortex is associated with long-term attention and sociability deficits. *Neurobiol Dis.* 2014 Mar;63(3):25-34.
24. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology.* 2000 Aug 22;55(4):468-79.
25. Alonso-Esteban Y, Alcántud-Marín F. Screening, diagnosis and early intervention in autism spectrum disorders. *Children (Basel).* 2022 Jan;9(2):1-5.
26. Precenzano F, Parisi L, Lanzara V, Vetri L, Operto FF, Pastorino GMG, et al. Electroencephalographic abnormalities in autism spectrum disorder: characteristics and therapeutic implications. *Medicina (Kaunas).* 2020 Aug 19;56(9):419.
27. Bosl WJ, Tager-Flusberg H, Nelson CA. EEG analytics for early detection of autism spectrum disorder: a data-driven approach. *Sci Rep.* 2018 May;8(5):1-20.
28. Brasil. Lei nº. 3.438, de 26 de abril de 2017. Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para tornar obrigatória a adoção pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de protocolo que estabeleça padrões para a avaliação de riscos para o desenvolvimento psíquico das crianças. Brasília-DF; 2017.
29. Bryson SE, Zwaigenbaum L, McDermott C, Rombough V, Brian J. The autism observation scale for infants: scale development and reliability data. *J Autism Dev Disord.* 2008 Apr;38(4):731-8.

30. Kleinman JM, Ventola PE, Pandey J, Verbalis AD, Barton M, Hodgson S, et al. Diagnostic stability in very young children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):606-15.
31. Morales-Hidalgo P, Roigé-Castellví J, Hernández-Martínez C, Voltas N, Canals J. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among Spanish school-age children. *J Autism Dev Disord*. 2018 Sep;48(9):3176-90.
32. Eaves LC, Ho HH. The very early identification of autism: outcome to age 4 1/2-5. *J Autism Dev Disord*. 2004 Aug;34(4):367-78.
33. Jónsdóttir SL, Saemundsen E, Asmundsdóttir G, Hjartardóttir S, Asgeirsdóttir BB, Smáradóttir HH, et al. Follow-up of children diagnosed with pervasive developmental disorders: stability and change during the preschool years. *J Autism Dev Disord*. 2007 Aug;37(7):1361-74.
34. Crane JL, Winsler A. Early autism detection. *J Disabil Policy Stud*. 2008 Apr;18(4):245-53.
35. Moulton E, Barton M, Robins DL, Abrams DN, Fein D. Early characteristics of children with ASD who demonstrate optimal progress between age two and four. *J Autism Dev Disord*. 2016 Jun;46(6):2160-73.
36. Bradshaw J, Steiner AM, Gengoux G, Koegel LK. Feasibility and effectiveness of very early intervention for infants at-risk for autism spectrum disorder: a systematic review. *J Autism Dev Disord*. 2015 Mar;45(3):778-94.
37. Smith T, Klorman R, Mruzek DW. Predicting outcome of community-based early intensive behavioral intervention for children with autism. *J Abnorm Child Psychol*. 2015 Oct;43(7):1271-82.
38. Warren Z, Mc Pheeters ML, Sathe N, Foss-Feig JH, Glasser A, Veenstra-Vanderweele J. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):1303-11.
39. Fava L, Strauss K. Response to early intensive behavioral intervention for autism - an umbrella approach to issues critical to treatment individualization. *Int J Dev Neurosci*. 2014 Dec; 39(12):49-58.

40. Cáceres-Assenço AM, Giusti E, Gândara JP, Puglisi ML, Takiuchi N. Why we need to talk about developmental language disorder. *Audiol Commun Res.* 2020 Aug; 25(8):1-3.
41. Coady JA. Rapid naming by children with and without specific language impairment. *J Speech Lang Hear Res.* 2013 Apr;56(2):604-17.
42. Ricea ML. Advances in specific language impairment research and intervention: an overview of five research symposium papers. *J Spee Lang Hear Res.* 2020 Oct;63(10):3219-23.
43. Gaudet I, Hüsser A, Vannasing P, Gallagher A. Functional brain connectivity of language functions in children revealed by EEG and MEG: a systematic review. *Front Hum Neurosci.* 2020 Mar;14(3):1-20.
44. Rossi N. Uso das técnicas de ressonância magnética funcional e eletroencefalografia nos estudos sobre o desenvolvimento da linguagem. In: Giacheti CM (Org.). *Avaliação da fala e da linguagem: perspectivas interdisciplinares.* Marília: Oficina Universitária/Cultura Acadêmica; 2016.
45. Ramos CD. Caracterização do eletroencefalograma normal em situação de vigília: elaboração da base de dados e análise quantitativa [Dissertação]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2017.
46. Malins JG, Desroches AS, Robertson EK, Newman RL, Archibald LM, Joannisse MF. ERPs reveal the temporal dynamics of auditory word recognition in specific language impairment. *Dev Cogn Neurosci.* 2013 Jul;5(7):134-48.
47. Lindau T A Giacheti CM, Silva IB, Souza DG. Semantic processing in children 0 to 6 years of age: an N400 analysis. *Speech, Lang, Hear Sci Educ J.* 2017Sep;19(5):690-701.
48. Navarro-Pardo E, López-Ramón F, Alonso-Esteban Y, Alcantud-Marín F. Diagnostic tools for autism spectrum disorders by gender: analysis of current status and future lines. *Children (Basel).* 2021 Mar 29;8(4):1-12.

ANEXO- APROVAÇÃO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES ELETROENCEFALOGRÁFICAS E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Pesquisador: RENAN CAMPI GOMES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 29413720.6.0000.5415

Instituição Proponente: HOSPITAL DE BASE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.878.612

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo e prospectivo no transtorno do espectro autista e suas possíveis alterações eletroencefalográficas como possíveis biomarcadores para diagnóstico precoce para transtorno do espectro autista.

Objetivo da Pesquisa:

Apresentar tal exame (eletroencefalograma) como um marcado fidedigno de diagnóstico precoce para transtorno do espectro autista e assim iniciar uma intervenção precoce para tal patologia, através do encontro de alterações específicas no eletroencefalograma nos pacientes com autismo correspondentes com sua classificação clínica em seus respectivos graus (leve, moderado e grave)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos aos participantes são mínimos, e os benefícios estão diretamente relacionados aos possíveis resultados da pesquisa, que pode evidenciar novos conhecimentos na área específica.

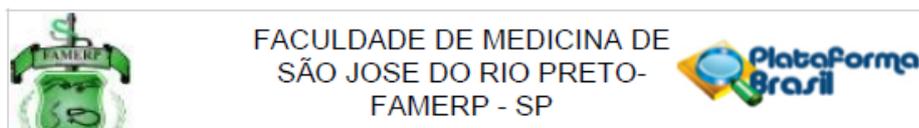
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo com elevada possibilidade de produção de novos conhecimentos, sem maiores implicações à Ética ou à segurança dos participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 4.878.612

Recomendações:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, Resolução nº 510 de 2016 e Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1340933.pdf	22/07/2021 15:11:51		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2_renan.docx	22/07/2021 15:10:58	RENAN CAMPI GOMES	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	02/01/2020 15:05:27	RENAN CAMPI GOMES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Dec.pdf	02/01/2020 15:04:04	RENAN CAMPI GOMES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	02/01/2020 15:03:52	RENAN CAMPI GOMES	Aceito

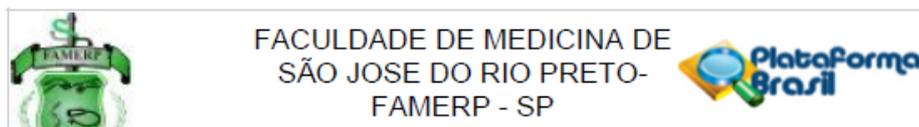
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
 Bairro: VILA SAO PEDRO CEP: 15.090-000
 UF: SP Município: SAO JOSE DO RIO PRETO
 Telefone: (17)3201-5813 Fax: (17)3201-5813 E-mail: cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 4.878.612

SAO JOSE DO RIO PRETO, 02 de Agosto de 2021

Assinado por:

BEATRIZ BARCO TAVARES JONTAZ IRIGOYEN
(Coordenador(a))

APÊNDICE - TCLE



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo: "Alterações eletroencefalográficas em pacientes com transtorno do espectro autista e distúrbios de linguagem"

Seu filho está sendo convidado a participar do estudo científico, porque ele tem (transtorno específico da linguagem ou transtorno do espectro autista), que poderá aumentar o conhecimento a respeito de alterações em

exame de imagem com características em comum nos pacientes com os mesmos sintomas, com o título "Alterações eletroencefalográficas em pacientes com transtorno do espectro autista e distúrbios de linguagem".

Esse estudo será realizado para fornecer dados e talvez aperfeiçoar o tratamento de pessoas que passarem pelo mesmo procedimento.



Do que se trata o estudo?

O objetivo desse estudo é verificar se encontramos alterações semelhantes para transtorno do espectro autista ou transtorno de linguagem através do eletroencefalograma.

Como será realizado o estudo?

Seu filho será convidado por meio de explicação durante uma consulta médica sobre o estudo e suas perspectivas.

O estudo será realizado da seguinte maneira: pacientes com transtorno específico de linguagem ou transtorno do espectro autista os quais participam do ambulatório multidisciplinar da FAMERP serão convidados a realizar um exame de eletroencefalograma de forma eletiva para verificar marcadores diagnósticos para tais patologias.

Suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo.

Quando for necessário utilizar os seus dados nesta pesquisa, sua privacidade será preservada, já que seus dados não serão divulgados.

Os dados coletados serão utilizados apenas NESTA pesquisa e os resultados divulgados em eventos ou revistas científicas apenas para fins de estudo.





Esses procedimentos são desconfortáveis ou geram riscos?

Os procedimentos poderão trazer os seguintes riscos: sensação de desconforto em realizar o exame o qual será prontamente interrompido caso o seu representante legal queira encerrar o exame a qualquer momento.

É possível que você não receba o benefício ao participar deste estudo, porém sua participação irá contribuir para descobrir se temos achados eletroencefalográficos compatíveis com esta patologia que vem aumentando de maneira exponencialmente e sem um exame diagnóstico fidedigno, lembrando que o diagnóstico precoce e intervenção precoce são de fundamental importância no prognóstico dos mesmos.



O que acontece com quem não participa do estudo?

Não lhe acontecerá nada se você não quiser que seu filho participe desse estudo.

Também será aceita a recusa de seu filho em participar dessa pesquisa, assim como a sua desistência a qualquer momento, sem que lhe haja qualquer prejuízo de continuidade de qualquer tratamento nessa instituição, penalidade ou qualquer tipo de dano à sua pessoa. Será mantido total sigilo sobre a sua identidade e em qualquer momento você poderá desistir de que os dados de seu filho sejam utilizados nesta pesquisa.

Você não terá nenhum tipo de despesa por participar da pesquisa, durante todo o decorrer do estudo, porém quaisquer despesas que ocorram, como transporte e alimentação, serão custeadas pelo pesquisador. Você também não receberá pagamento por participar desta pesquisa.

Você e seu filho serão acompanhados de forma integral, estando livre para perguntar e esclarecer suas dúvidas em qualquer etapa deste estudo.

Em caso de dúvidas ou problemas com a pesquisa você pode procurar o pesquisador responsável Dr. Renan Campi Gomes pelo e-mail renan.campi@hotmail.com ou ainda pelo telefone: 17-98231-2947.

Para maiores esclarecimentos, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da FAMERP (CEP/FAMERP) está disponível no telefone: (17) 3201-5813 ou pelo e-mail: cepfamerp@famerp.br, localizado na Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 em São José do Rio Preto no horário de funcionamento das 7:30 às 16:30 de segunda à sexta.

O CEP (Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos) é um grupo formado por pessoas que trabalham ou não com pesquisa e que realizam a revisão ética inicial e contínua do estudo para manter sua segurança e proteger seus direitos.



Este documento foi feito em duas vias, ficando uma comigo e outra com o pesquisador deste estudo, tendo colocado minha rubrica (assinatura) em todas as páginas deste Termo.

Declaro que entendi este TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

São José do Rio Preto, _____ de _____ de 2022 .

Dr Renan Campi Gomes
Pesquisador Responsável
(Nome e Assinatura)

Dr. Gerardo Maria de Araujo Filho
Orientador
(Nome e Assinatura)

Participante da Pesquisa ou Responsável Legal
(Nome e Assinatura)