



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**ANA FLÁVIA PAIVA BANDEIRA ASSIS**

**ALTERAÇÕES NEUROFUNCIONAIS NA AMIGDALA RELACIONADAS A  
ANSIEDADE NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA, UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**Salvador**

**2022**

**ANA FLÁVIA PAIVA BANDEIRA ASSIS**

**ALTERAÇÕES NEUROFUNCIONAIS NA AMIGDALA RELACIONADAS A  
ANSIEDADE NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA, UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Milena Pereira Pondé.

**Salvador**

**2022**

**ANA FLÁVIA PAIVA BANDEIRA ASSIS**

**ALTERAÇÕES NEUROFUNCIONAIS NA AMIGDALA RELACIONADAS A  
ANSIEDADE NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA, UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Milena Pereira Pondé.

Salvador , \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Milena Pereira Pondé.

---

Prof. Avaliador

---

Prof. Avaliador

## **AGRADECIMENTOS**

Sou grata a minha orientadora, Milena Pondé, por ajudar na construção do meu projeto, me dando apoio, tirando minhas dúvidas e me dando dicas. Serei eternamente grata pela oportunidade que ela me proporcionou.

Agradeço a minha família, sobretudo meus pais, meu padrasto, minha irmã mais velha e minha avó Ione, pelo apoio e compreensão e por sempre estarem presentes nos momentos de dificuldade.

Aos meus amigos de faculdade e ao meu namorado, por estarem comigo em todos os momentos e por sempre me ajudarem quando precisei.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação e interação social em múltiplos contextos, além de conter a presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento. Os indivíduos com esse transtorno ainda são acometidos com frequência por diversas outras condições, sobretudo ansiedade, a qual afeta grande parte dos portadores de TEA. **OBJETIVO:** Analisar a associação neurofisiológica entre a ansiedade nos pacientes com TEA de alto funcionamento cognitivo e alterações na ativação da amígdala. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática que utilizou as bases de dados do PubMed, Cochrane, Scielo, BVS e Portal periódicos CAPES/MEC. Foram incluídos estudos observacionais publicados até 2021 que avaliassem a relação entre a atividade da amígdala nos portadores de TEA de alto funcionamento cognitivo e seus níveis de ansiedade, comparando com os indivíduos com desenvolvimento neurológico padrão. Foi utilizado a Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para análise qualitativa dos artigos examinados. **RESULTADOS:** Dos 190 artigos encontrados, cinco foram incluídos nessa revisão. Desses, três estudos sugerem uma relação direta entre ansiedade e ativação do corpo amigdalóide no TEA, dois dos quais por meio de análise de subgrupo. Outro observou uma hiperativação nessa estrutura, mas não encontrou relação com os níveis de ansiedade da amostra. O último trabalho indicou tanto redução quanto aumento da conectividade da amígdala em diferentes sub-regiões nos indivíduos com TEA. **CONCLUSÃO:** os estudos indicam possíveis alterações na atividade do corpo amigdalóide em indivíduos com TEA em relação a controles típicos, variando de hiperativação dessa estrutura, redução e aumento da conectividade em suas sub-regiões ou ausência de alterações significativas. Esses achados distintos podem revelar diferenças fenotípicas no grupo de participantes dos diferentes estudos.

**Palavras-chave:** Transtorno do Espectro Autista. Ansiedade. Amígdala.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopment disorder characterized by persistent deficits in communication and social interaction in multiple contexts, in addition to containing the presence of restricted and repetitive patterns of behavior. People with this disorder are still frequently affected by several other conditions in particular anxiety, which affects most people with ASD. **OBJECTIVE:** To analyze the neurophysiological association between anxiety in patients with ASD with high cognitive functioning and alterations in amygdala activation. **METHODS:** This is a systematic review that used the databases of PubMed, Cochrane, Scielo, VHL and CAPES/MEC Periodicals Portal. Observational studies published up to 2021 that evaluated the relationship between amygdala activity in patients with ASD with high cognitive functioning and their levels of anxiety compared to individuals with standard neurological development were included. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used for qualitative analysis of the articles examined. **RESULTS:** Of the 190 articles found, five were included in this review. Of these articles, three studies suggest a direct relationship between anxiety and activation of the amygdaloid body in ASD, two of which through analysis. Another one observed a hyperactivation in this structure but found no relationship with the anxiety levels of the sample. The last work indicated both a reduction and an increase in amygdala connectivity in different subregions in people with ASD. **CONCLUSION:** Studies indicate possible alterations in the activity of the amygdaloid body in individuals with ASD in relation to typical controls ranging from hyperactivation of this structure, reduction and increase in the connectivity in this subregions or absence of significant alterations. These distinct findings may reveal phenotypic differences in the group of participants in the different studies.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder. Anxiety. Amygdala.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1</b>	<b>    Gerais .....</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>4.1</b>	<b>    Desenho de estudo.....</b>	<b>14</b>
<b>4.2</b>	<b>    Estratégia de busca em pesquisa .....</b>	<b>14</b>
<b>4.3</b>	<b>    Critérios de inclusão e exclusão .....</b>	<b>15</b>
<b>4.4</b>	<b>    Identificação e seleção dos estudos.....</b>	<b>15</b>
<b>4.5</b>	<b>    Extração de dados e análise.....</b>	<b>15</b>
<b>4.6</b>	<b>    Aspectos éticos .....</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
<b>5.1</b>	<b>    Identificação e seleção dos estudos.....</b>	<b>17</b>
<b>5.2</b>	<b>    Características dos estudos incluídos .....</b>	<b>19</b>
<b>5.3</b>	<b>    Risco de vieses dos estudos.....</b>	<b>22</b>
<b>5.4</b>	<b>    Resultado individual dos estudos.....</b>	<b>22</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>8</b>	<b>ORÇAMENTO .....</b>	<b>30</b>
<b>9</b>	<b>CRONOGRAMA.....</b>	<b>31</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento, que se inicia nos primeiros anos de vida, cuja prevalência estimada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 1 a cada 160 crianças<sup>1</sup>. Em conformidade com o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5), o TEA é caracterizado por “déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos”, incluindo um comprometimento na linguagem não verbal, além de conter a presença de “padrões restritos e repetitivos de comportamento”<sup>2</sup>. Os indivíduos que apresentam esse transtorno estão mais susceptíveis a diversas outras condições, como a ansiedade, que ocorre com maior frequência em jovens e adultos<sup>2,3,4</sup>. Comumente os sintomas dos dois transtornos acabam se sobrepondo, prejudicando o diagnóstico de ansiedade nos portadores de TEA. A fobia/ansiedade social é marcada pelo medo diante de determinadas situações interativas, a exemplo da dificuldade de relacionamento com pessoas distantes do seu núcleo familiar<sup>2</sup>. Isso pode tornar-se despercebido no TEA, devido aos déficits na comunicação social que acompanham o transtorno. Apesar da referida dificuldade diagnóstica, inúmeros estudos mostram uma alta prevalência da ansiedade associada ao TEA<sup>3,4,5,6</sup>.

Um das explicações plausíveis para a elevada prevalência de ansiedade em pessoas com TEA são as dificuldades de interação, adaptação e a exclusão social enfrentadas por essa população<sup>7</sup>. A deficiência na habilidade de comunicação social, além do preconceito acerca do transtorno, por exemplo, podem dificultar o sentimento de pertencimento e, por consequência, a conquista de amizades, favorecendo o sentimento de desadaptação<sup>8</sup>. Nesse sentido, alguns trabalhos mostraram que a solidão e a ausência de amigos estavam relacionadas a um maior nível de ansiedade no TEA<sup>9</sup>. Além dos fatores ambientais adaptativos, questões neurobiológicas também parecem predispor a ansiedade nesses indivíduos, dado seu controle por meio de diversos elementos, como o sistema límbico<sup>10,11</sup>. Estudos sugerem que os portadores de TEA apresentam alterações no funcionamento da amígdala, sendo a “The amygdala theory of autism” um dos primeiros a demonstrar uma hipofunção na referida estrutura em resposta a atividades mentais. Por conseguinte, essa teoria associa os déficits na cognição social dessa população a



uma atividade diminuída no corpo amigdalóide<sup>12,13</sup>. Corroborando com tais achados, outras pesquisas também associam as dificuldades sociais do TEA a déficits na atividade da amígdala<sup>14,15</sup>. Ademais, além das alterações cognitivas, foi postulado que mudanças funcionais na aludida estrutura também estariam relacionadas com a ansiedade nesses sujeitos<sup>16,17,18</sup>. Essa hipótese é apoiada nos trabalhos que verificaram aumento da atividade no corpo amigdalóide em jovens ansiosos<sup>19,20</sup>.

Desse modo, estudos recentes vêm sendo realizados com o intuito de analisar a influência das alterações na função da amígdala nos níveis de ansiedade dos indivíduos com TEA<sup>21,22</sup>. O entendimento da origem da relação exposta é extremamente relevante, em virtude do impacto negativo da ansiedade na saúde mental dessa população. Uma pesquisa, por exemplo, avaliou a qualidade de vida das crianças com TEA e de seus cuidadores e concluiu que a ansiedade era um dos fatores prejudiciais para o bem estar de ambos<sup>23</sup>. Assim, o conhecimento dos fatores que influenciam esse quadro no TEA permite a realização de experimentos futuros que avaliem a possibilidade de criar medidas terapêuticas mais eficazes. Em que pese a literatura existente, entretanto, ainda faltam revisões sistematizadas, relacionando a vertente neurofisiológica com as citadas comorbidades.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Gerais**

Revisar a literatura indexada sobre a associação neurofisiológica entre a ansiedade nos pacientes com TEA de alto funcionamento cognitivo e alterações na ativação da amígdala.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

O termo “Transtorno do Espectro Autista” (TEA) começou a ser utilizado para definir uma entidade nosológica em psiquiatria em 2013, com a publicação do DSM-5. O termo engloba transtornos anteriormente chamados de autismo infantil precoce, autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de Asperger<sup>2</sup>. O TEA é uma síndrome caracterizada pela deficiência na interação e comunicação social, acompanhada da presença de comportamentos restritos e repetitivos, os quais acarretam prejuízos na vida do indivíduo<sup>1</sup>. Os sintomas iniciam-se na primeira infância, período do desenvolvimento, podendo evoluir ao longo dos anos, sobretudo quando demandas sociais aumentam. Ainda que o TEA possua essas características definidoras, as manifestações no indivíduo variam muito a depender da gravidade dos seus problemas comportamentais e sociais, do seu nível de desenvolvimento, dos fatores do ambiente ao seu redor e de sintomas associados<sup>7,24,25</sup>.

A epidemiologia desse transtorno não está totalmente esclarecida, entretanto, a OMS presume que uma a cada 160 crianças é portadora de TEA em todo o mundo<sup>1</sup>. Vale destacar que os artigos analisados para estimar esse valor variaram consideravelmente, sobretudo quando comparadas diferentes regiões dos continentes<sup>26</sup>. Exemplo disso foi um estudo realizado nos Estados Unidos, segundo o qual a incidência é ainda mais acentuada, 1 a cada 54 norte-americanos apresenta esse transtorno<sup>27</sup>. Por outro lado, no Brasil não há muitas pesquisas sobre o tema, dificultando uma estimativa a respeito dos dados epidemiológicos do transtorno. Em 2006, foi feita uma análise transversal com os cidadãos da cidade de Atibaia, em São Paulo, encontrando uma prevalência de TEA de 30,8 para 10.000 pessoas<sup>28</sup>. Esse trabalho, todavia, foi realizado em um local cuja população era de cerca de 126.851 habitantes, podendo não refletir, de fato, a realidade do país. Apesar da ausência de dados precisos em muitos países, de forma geral, foi observado ao longo últimos 50 anos um incremento mundial no número de casos de TEA. Esse aumento pode ser explicado, em parte, devido a uma melhora no diagnóstico da doença, acompanhada de uma maior conscientização, tanto por profissionais de saúde, quanto pelo público leigo<sup>26</sup>. Deve-se também salientar que

a mudança nos critérios diagnóstico, passou a englobar pacientes com sintomas relacionados ao autismo, que não apresentavam a síndrome completa originalmente descrita por Kanner.

Além dos déficits apresentados, os indivíduos com TEA ainda podem apresentar catatonia, comprometimento no intelecto e na linguagem, bem como outros distúrbios do neurodesenvolvimento e sintomas associados<sup>2</sup>. Nesse prisma, a literatura ainda mostra uma alta prevalência de outros transtornos mentais comorbidos nessa população, com especial atenção para a depressão e a ansiedade<sup>2-4, 29,30</sup>. Uma revisão sistemática com metanálise feita em 2011, por exemplo, envolvendo 2121 jovens com menos de 18 anos portadores de TEA, encontrou que 39,6% destes apresentavam pelo menos um transtorno de ansiedade<sup>3</sup>. Outra metanálise, realizada em 2020, exibiu que a prevalência de ansiedade nos adultos com TEA foi de 27%<sup>4</sup>. Em contrapartida, a OMS declarou em 2017 que os níveis de ansiedade na população mundial eram estimados em 3,6%, sendo o Brasil o país com uma das mais elevadas estimativas de prevalência de transtornos de ansiedade<sup>31</sup>. A alta prevalência do comportamento ansioso nesse transtorno está relacionado a uma piora na qualidade de vida, bem como no aumento da depressão e das idealizações suicidas<sup>23,32,33</sup>. Outrossim, ansiedade também foi associada a um fator de risco para o desenvolvimento de diversas outras doenças psíquicas<sup>34</sup>.

Segundo teorias comportamentais, a ansiedade trata-se de uma “resposta condicionada a um estímulo específico do meio ambiente”<sup>10</sup>. Destarte, as barreiras enfrentadas pelos portadores de TEA, como a exclusão social e a dificuldade em interagir com os demais, pode acabar predispondo um maior nível de inquietação<sup>8</sup>. Isto posto, estudos associaram os obstáculos na comunicação desses indivíduos com um maior risco de desenvolver fobia social, a qual foi relatada como um dos transtornos de ansiedade que mais acomete os adultos dessa população<sup>7,35</sup>. A influência do ambiente para a prevalência de comportamentos ansiosos no TEA também pode ser constatada em trabalhos que mostram fatores protetores para essa condição provenientes do meio no qual o indivíduo está inserido. A exemplo disso, alguns experimentos mostram que presença de irmãos mais velhos parece estar relacionada a níveis mais baixos de transtornos psíquicos no TEA, sugerindo

que a socialização contínua entre os dois fornece uma proteção contra esses distúrbios<sup>36</sup>. Ratificando esse achado, um estudo Taiwanês, publicado em 2014, analisou 101 adolescentes com TEA e concluiu que o sentimento de solidão estava associado a jovens portadores desse transtorno mais ansiosos<sup>9</sup>. Ademais, uma pesquisa transversal envolvendo 627 mães de crianças com TEA demonstrou que um dos fatores preditores para ansiedade nessa população é a presença de um quociente de inteligência (QI) mais alto, corroborando com o resultado de outros artigos<sup>37,38,6</sup>. Isso ocorre provavelmente porque as pessoas com maior funcionamento cognitivo têm uma percepção ampliada das suas deficiências interativas, podendo predispor maior inquietação<sup>33,25</sup>.

Além dos fatores ambientais, a ansiedade também é influenciada por fatores neurobiológicos, como o sistema límbico<sup>10</sup>. Nesse sentido, pesquisas veem sendo feitas com o intuito de estudar o papel da amígdala no controle do medo e da ansiedade<sup>11</sup>. A exemplo disso, alguns experimentos correlacionaram um aumento da atividade no corpo amígdaloide a fobia social<sup>39,40</sup>. Um estudo ainda mostrou que a redução dos sintomas ansiosos após medidas terapêuticas farmacológicas e psicossociais foi acompanhada de diminuição da ativação na estrutura mencionada<sup>41</sup>. Esse componente do sistema límbico também está relacionado com o comportamento social, sendo que macacos com lesão nele passaram a apresentar dificuldades de interação<sup>42,43</sup>. Diante disso, trabalhos surgiram apontando que a amígdala sofre alterações no TEA, o que poderia influenciar o comportamento dessa população<sup>12,14,16</sup>. A “The amygdala theory of autism”, publicado em 2000, por exemplo, foi um dos primeiros a indicar isso empiricamente<sup>12,13</sup>. Por meio da ressonância nuclear magnética funcional (RNMf), esse experimento analisou a atividade cerebral de 6 jovens portadores de TEA com alto funcionamento cognitivo, quando submetidos a determinados estímulos visuais, comparando com o grupo controle de desenvolvimento típico. O resultado obtido foi a falta da ativação do corpo amígdaloide no primeiro grupo, o que não aconteceu no segundo. A partir desses resultados, foi levantada a hipótese que o corpo amígdaloide estaria alterado em indivíduos com TEA de alto rendimento, conduzindo o indivíduo a déficits na cognição social. Artigos futuros foram publicados, afirmando que as alterações na aludida estrutura, sejam elas estrutural ou funcional, também podem influenciar os níveis de ansiedade no TEA<sup>44,45,46</sup>.

Nessa perspectiva, sugeriu-se que variações volumétricas na amígdala estavam relacionadas com a ansiedade nessa população. Vários estudos foram feitos para testar a hipótese em referência, cuja amostra incluía tanto indivíduos com baixo funcionamento cognitivo ( $QI < 70$ ), quanto alto ( $QI > 70$ ), alguns correlacionando comportamentos ansiosos com aumento do volume no corpo amigdalóide<sup>44</sup>, enquanto outros apresentando resultado oposto<sup>45,46</sup>. Em contrapartida, um trabalho feito com 98 participantes revelou um crescimento anormal dessa estrutura nas crianças com TEA, em comparação com as de desenvolvimento típico<sup>47</sup>. O experimento mostrou que no TEA a amígdala apresenta um aumento de volume intenso entre 8 a 12 anos, idade na qual ela para de crescer e assume o mesmo tamanho que os neurotípicos alcançam aos 18 anos. Outra vertente que explora a influência do corpo amigdalóide nos sintomas de inquietação ligados ao TEA é neurofisiológica, a qual faz uma avaliação do cérebro do ponto de vista da sua atividade. Seguindo essa perspectiva, trabalhos vêm sendo feitos dando ênfase na relação entre ansiedade e alteração funcional da amígdala nos portadores desse transtorno<sup>16-18,21,22</sup>. Os referidos estudos utilizaram a RNMf, para avaliar o grau de ativação do corpo amigdalóide mediante estímulos visuais e/ou auditivos nos portadores de TEA, comparando com seus níveis de ansiedade.

Essas análises envolvendo a atividade da amígdala, contudo, apresentam algumas divergências nos seus resultados. Um experimento, por exemplo, associou a fobia social no TEA com um aumento na ativação dessa estrutura<sup>17</sup>. Outro estudo, por sua vez, apesar de detectar uma hiperativação no corpo amigdalóide nos portadores desse transtorno, não encontrou relação com os níveis de ansiedade da amostra<sup>21</sup>. Não obstante tal inconsistência, faltam revisões sistemáticas visando esclarecer a influência da atividade da amígdala na ansiedade dos indivíduos com TEA. Vale ressaltar a importância no entendimento dessa associação dado exposto impacto negativo da ansiedade na qualidade de vida e na saúde dessa população. Afinal, a compreensão da causa da alta prevalência de jovens ansiosos com TEA permite que análises e experimentos futuros avaliem a possibilidade da criação de medidas para minimizá-la, inclusive intervenções farmacológicas e psicossociais mais direcionadas à comorbidade.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática.

### 4.2 Estratégia de busca em pesquisa

Foi feita uma pergunta utilizando a estratégia PECO: P (pacientes) - indivíduos portadores do Transtorno do Espectro Autista; E (exposição) - alterações neurofisiológicas na amígdala; C (controle) - não se aplica; O (desfecho) - prevalência de ansiedade.

Foi feita uma busca nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (através do PubMed), Cochrane Library, Scielo, BVS e Portal periódicos CAPES/MEC. Utilizou-se a seguinte combinação de descritores, com os seus respectivos sinônimos do Medical Subject Headings (MeSH): “Autism AND Amygdala AND Anxiety”.

A partir dos referidos descritores, a seguinte estratégia de busca foi aplicada: ((Autism OR Autism Spectrum Disorders OR Autistic Spectrum Disorder OR Autistic Spectrum Disorders OR Disorder, Autistic Spectrum) AND (Amygdala OR Amygdaloid Nuclear Complex OR Amygdaloid Nuclear Complices OR Complex, Amygdaloid Nuclear OR Complices, Amygdaloid Nuclear OR Nuclear Complex, Amygdaloid OR Nuclear Complices, Amygdaloid OR Nucleus Amygdalae OR Amygdalae, Nucleus OR Archistriatum OR Archistriatums OR Corpus Amygdaloideum OR Amygdaloideum, Corpus OR Amygdaloideums, Corpus OR Corpus Amygdaloideums OR Amygdaloid Body OR Amygdaloid Bodies OR Amygdaloid Nucleus OR Nucleus, Amygdaloid OR Intercalated Amygdaloid Nuclei OR Amygdaloid Nuclei, Intercalated OR Amygdaloid Nucleus, Intercalated OR Intercalated Amygdaloid Nucleus OR Nuclei, Intercalated Amygdaloid OR Nucleus, Intercalated Amygdaloid OR Massa Intercalata OR Intercalata, Massa OR Intercalatas, Massa OR Massa Intercalatas)) AND (Anxiety OR Angst OR

Nervousness OR Hypervigilance OR Anxiousness OR Social Anxiety OR Anxieties, Social).

Referências presentes nos artigos selecionados, cujo tema condiz com os objetivos dessa revisão, também foram procuradas manualmente.

#### **4.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos artigos originais publicados até 2021, feitos em seres humanos portadores de TEA, utilizando a RNMf para avaliar atividade da amígdala dessa população. Visando evitar uma diminuição no poder estatístico da presente revisão, foram utilizados apenas estudos cuja amostra inclui somente indivíduos com alto funcionamento cognitivo (QI >70).

#### **4.4 Identificação e seleção dos estudos**

Dois pesquisadores fizeram a leitura independo dos títulos e resumos de todos os artigos encontrados, selecionando aqueles potencialmente relevantes, com base nos critérios de elegibilidade. Todos os trabalhos escolhidos por, pelo menos, um dos pesquisadores, foram lidos por completo posteriormente. Após a leitura integral dos estudos separados, aplicaram-se novamente os critérios de inclusão e exclusão, a fim de excluir artigos não elegíveis. Nos casos de discordâncias, um terceiro revisor ficou responsável por analisar o trabalho e decidir se este deveria ou não ser incluído. Artigos repetidos também foram eliminados.

#### **4.5 Extração de dados e análise**

Após a leitura completa dos estudos, alguns dados foram extraídos e organizados em tabelas. As informações retiradas dos artigos englobam: nome do autor, data de publicação, país, quantidade de participantes, método de extração de dados, critérios diagnósticos para TEA e para ansiedade, nível de funcionamento cognitivo e idade da amostra.



A partir disso, foi feita uma sumarização com o resultado individual de cada artigo, sendo feita a análise com base nas seguintes variáveis: ativação da amígdala testada nos exames de RMf e a presença de ansiedade nos portadores de TEA e no grupo controle.

A avaliação da qualidade dos estudos baseou-se na Newcastle-Ottawa Scale (NOS), uma ferramenta que visa examinar o risco de viés em estudos não randomizados para grupos de comparações. Essa escala baseia-se em um sistema de estrelas, cuja análise é feita com base nos seguintes dados dos estudos: seleção dos grupos, comparabilidade dos grupos e verificação da exposição ou do desfecho de interesse. O primeiro tópico contém 4 itens, o segundo 1 e o terceiro 3. A cada item é dado uma estrela caso a pesquisa cumpra determinado o requisito destacado (apenas no item de comparabilidade pode-se dar até duas estrelas). O autor e o revisor realizaram essa análise qualitativa de forma independente, sendo comparado, posteriormente, os resultados. Nos casos inconclusivos, um terceiro revisor julgou os dados.

#### **4.6 Aspectos éticos**

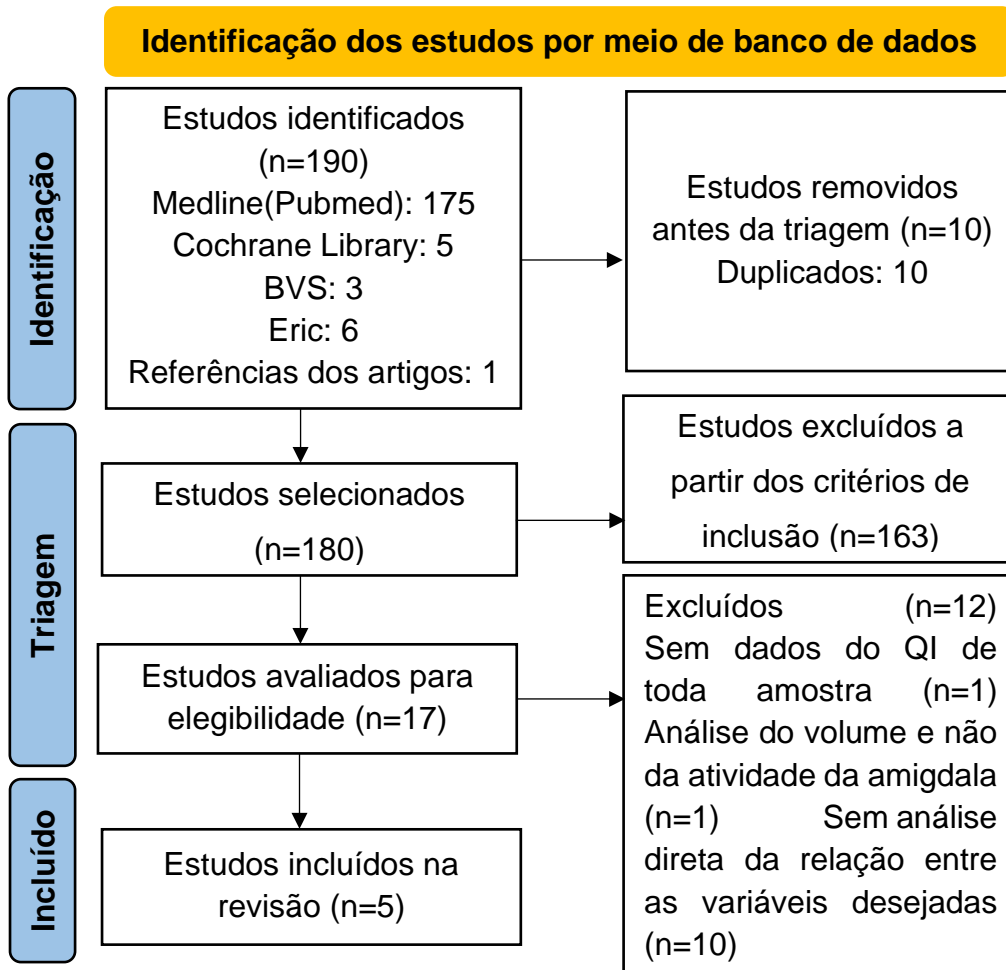
Conforme a resolução 466/12, como o presente estudo é uma revisão sistemática e, portanto, não envolve seres humanos, não foi necessário submetê-lo ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Os riscos da pesquisa são muito baixos, tendo em vista que os dados coletados são secundários, não expondo ninguém e não interferindo com nenhum paciente. Os benefícios incluem o fornecimento de dados para a literatura sobre o tema abordado.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Identificação e seleção dos estudos

A partir da busca, realizada entre Janeiro a Outubro de 2021, nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Scielo e BVS, Portal periódicos CAPES/MEC foram encontrados 190 artigos, 10 dos quais foram eliminados por estarem duplicados. Dos trabalhos restantes, a partir dos critérios de elegibilidade, 163 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de inclusão, sendo selecionados 17 artigos para leitura integral. Destes, um estudo foi eliminado por não possuir os dados do quociente de inteligência (QI) de toda amostra, outro por não analisar a atividade da amígdala e nove por sua incompatibilidade com a proposta dessa revisão. Ao final do processo de seleção, cinco estudos atingiram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nessa revisão (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma da aplicação dos critérios de elegibilidade dos estudos.



Fonte: autoria própria.

## 5.2 Características dos estudos incluídos

As características principais dos artigos incluídos nessa revisão estão relatadas na Tabela 1. Todos os trabalhos são estudos observacionais realizados a partir de 2010. As amostras variaram de 42 a 168 indivíduos (n total = 377), incluindo 203 participantes com TEA e 174 indivíduos neurotípicos correspondentes. A média de idade dos portadores de TEA foi de 16,03 (DP = 5,38), enquanto a média daqueles sem esse transtorno foi de 17,08 (DP = 6,28), ambos os grupos com alto funcionamento cognitivo (QI > 70). Quanto ao diagnóstico de TEA, um artigo utilizou a escala “Autism Diagnostic Observation Schedule” (ADOS)<sup>48</sup>, outro utilizou a escala “Autism Diagnostic Interview-Revised” (ADI-R)<sup>49</sup> e 3 artigos utilizaram ambas escalas. Já em relação a análise do nível de ansiedade na amostra, cada trabalho utilizou uma escala diferente, sendo elas: Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED)<sup>50</sup>, Social Avoidance and Distress Scale (SADS)<sup>51</sup>, Anxiety Disorders Interview Schedule (ADIS-IV)<sup>52</sup>, Spence Child Anxiety Scale<sup>53</sup> e Beck Anxiety Inventory (BAI)<sup>51</sup>.

**Tabela 1** - Características dos estudos presentes na revisão sistemática.

Referência	País, ano	Tamanho da amostra	Critérios de diagnóstico para TEA	de Critérios de diagnóstico para ansiedade	Média do nível de funcionamento da amostra (DP)	Média de idade da amostra (DP)
J. Herrington, et al <sup>16</sup> .	EUA, 2016	148 (81 TEA, 67 controles)	ADOS* e ADI-R**	SCARED <sup>a</sup>	QI total no grupo TEA: 101 (22,0) QI total no grupo controle: 115 (16,1)	Idade no grupo TEA: 12,5 (2,6) Idade no grupo controle: 12,5 (2,7)
Natalia Kleinhans, et al <sup>17</sup> .	M. EUA, 2010	56 (31 TEA, 25 controle)	ADI-R e critérios do DSM-5	SADS <sup>b</sup>	QI total no grupo TEA: 111,03 (16,05) QI total no grupo controle: 112,92 (12,29)	Idade no grupo TEA: 23,57 (6,6) Idade no grupo controle: 23,32 (5,13)
J. Herrington, et al <sup>18</sup> .	EUA, 2017	63 (38 TEA e 25 controle)	ADOS	ADIS-IV <sup>c</sup>	QI total no grupo TEA: 99,83 (16,59) e 104,5 (22,26) QI total no grupo controle: 112,16 (17,22)	Idade no grupo TEA: 13,08 (2,41) e 13,12 (2,84) Idade no grupo controle: 12,25 (2,78)

S. Weng, et al <sup>21</sup> .	EUA, 2011	42 (22 TEA e 20 controle)	ADOS e ADI-R	Spence Child Anxiety Scale	QI verbal no grupo TEA: 109 (18,37) QI verbal no grupo controle: 113 (13,57)	Idade no grupo TEA: 14,36 (1,7) Idade no grupo controle: 14,97 (1,95)
Natalia Kleinmans, et al <sup>22</sup> .	EUA, 2016	68 (31 TEA e 37 controle)	ADOS e ADI-R	BAI <sup>d</sup>	QI total no grupo TEA: 111,12 (10,35) QI total no grupo controle: 108,89 (11,73)	Idade no grupo TEA: 22,53 (5,98) Idade no grupo controle: 25,57 (8,99)

Fonte: autoria própria.

\*ADOS = Autism Diagnostic Observation Schedule.

\*\*ADI-R = Autism Diagnostic Interview Revised.

a: SCARED = Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders.

b: SADS = Social Avoidance and Distress Scale.

c: ADIS-IV = Anxiety Disorders Interview Schedule.

d: BAI = Beck Anxiety Inventory

### 5.3 Risco de vieses dos estudos

Para avaliar a qualidade dos artigos selecionados, utilizou-se a escala “Newcastle-Ottawa Scale” (NOS), conforme demonstrado na Tabela 2. Na seleção, os experimentos dividiram a amostra entre os portadores e não portadores de TEA. No que tange a seleção, os estudos tiveram uma definição e representatividade adequada dos portadores de TEA. Na maioria deles, entretanto, não foi especificado se a série de controles utilizada é ou não derivada da mesma população de casos. Já em relação à comparabilidade, todos os estudos parearam as amostras em diversos aspectos como idade e QI, embora, de forma geral, a população dos indivíduos neurotípicos apresentou um maior funcionamento cognitivo do que a daqueles com TEA. Por fim, no que se refere a exposição, a natureza do experimento dificulta o cegamento completo, todavia, nenhum tipo de cegamento foi citado nos artigos, o que está relacionado a um maior risco de viés.

**Tabela 2** – Análise do risco de viés dos estudos avaliados nessa revisão.

	SELEÇÃO	COMPARABILIDADE	EXPOSIÇÃO
J. HERRINGTON, ET AL, 2016 <sup>16</sup>	★ ★ ★ ☆	★ ☆	★ ★ ☆
N. KLEINHANS, ET AL, 2010 <sup>17</sup>	★ ★ ☆ ☆	★ ★	★ ★ ☆
J. HERRINGTON, ET AL, 2017 <sup>18</sup>	★ ★ ★ ☆	★ ★	★ ★ ☆
S. WENG, ET AL, 2011 <sup>21</sup>	★ ★ ★ ★	★ ★	★ ★ ☆
N. KLEINHANS, ET AL, 2016 <sup>22</sup>	★ ★ ★ ☆	★ ★	★ ☆ ☆

Fonte: autoria própria.

### 5.4 Resultado individual dos estudos

Todos os artigos compararam o grau de ativação da amígdala, por meio da RNMf, de um grupo de indivíduos com TEA (grupo caso/teste) em relação a um grupo de indivíduos com desenvolvimento típico (grupo controle).

J. Herrington *et al* 2016<sup>16</sup> tiveram como objetivo analisar a relação entre o funcionamento da amígdala e ansiedade e déficits sociais em indivíduos com TEA, comparando com aqueles de desenvolvimento padrão. A amostra geral incluía portadores de TEA com altos e baixos níveis de ansiedade e apenas neurotípicos com baixos níveis. Os sujeitos foram expostos a pares de figuras e deveriam identificar, através das expressões emocionais distintas, se as imagens se referiam ou não à mesma pessoa. Essa atividade gera ativação acentuada da amígdala, tendo sido esse aspecto medido durante a tarefa através de RNMf. Os resultados indicaram que houve elevada ativação dessa estrutura durante a atividade em todo o grupo. Considerando apenas os participantes com baixa ansiedade, aqueles com TEA apresentaram baixa ativação na amígdala em relação aos indivíduos com desenvolvimento típico. Ambas análises fizeram testes estatísticos utilizando um limiar por voxel com um valor de  $p$  estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ). Logo, no grupo dos portadores de TEA os sintomas ansiosos foram correlacionados positivamente com a ativação do corpo amigdaloide, enquanto os déficits sociais dessa população foram correlacionados negativamente.

N. Kleinhans *et al* 2010<sup>17</sup> hipotetizaram que os portadores de TEA com altos níveis de fobia social exibiriam taxas aumentadas na ativação da amígdala. Para tal, a amostra total visualizou rostos emocionais de raiva ou medo, além de formas geométricas. Enquanto era examinado a atividade do corpo amigdaloide dos participantes por meio da RNMf, eles eram submetidos a tarefas rápidas de combinação de formas e faces. Por meio da análise com o teste  $t$  de amostras independentes, não foi observado diferenças significativas entre os grupos no desempenho da tarefa. Nesse experimento, os indivíduos com TEA com níveis mais altos de ansiedade social apresentaram um aumento significativo na atividade da amígdala direita para faces emocionais, apresentando um resultado estatisticamente significante ( $p = 0,011$ ).

J. Herrington *et al* 2017<sup>18</sup>, objetivaram testar se no contexto do TEA há uma relação entre a ansiedade e o processamento de informações sociais pela amígdala. Os participantes foram divididos entre os portadores de TEA com e sem sintomas ansiosos e os neurotípicos desprovidos de qualquer transtorno de ansiedade. Foi



avaliada a atividade do corpo amigdalóide por meio da RNMf dos indivíduos enquanto eles eram submetidos a tarefas de atenção seletiva. Nessas, os participantes observavam pares de imagens, podendo ser de rostos com emoções distintas ou de casas, devendo indicar se as figuras eram correspondentes entre si ou não. A partir disso, eles previram um aumento da atividade dessa estrutura diante das faces, sobretudo naqueles com baixos níveis de ansiedade. Já para as casas, foi previsto que quanto maior comportamento ansiosos, maior a ativação da amígdala. A pesquisa notou um aumento acentuado na ativação de tal estrutura bilateralmente em toda amostra, não sendo observado nenhuma diferença relevante entre os grupos. Ao analisar apenas os jovens com TEA com alto nível de ansiedade, todavia, observou-se uma hiperativação da amígdala direita ao serem visualizadas imagens de casas em comparação com o grupo das pessoas de desenvolvimento típico, mas sem ansiedade. Esse resultado mostrou-se significativo por meio de uma análise por voxel ( $p=0,008$ ).

S. Weng *et al* 2011<sup>21</sup>, almejavam testar a função da amígdala em adolescentes com TEA e em neurotípicos diante de expressões faciais, além de avaliar essa atividade com variáveis do desenvolvimento da adolescência no TEA, como ansiedade e depressão. Para analisar a atividade dessa estrutural, os indivíduos deveriam julgar o gênero de um conjunto de rostos emotivos e neutros durante a avaliação da RNMf. Esse estudo detectou uma maior ativação no corpo amigdalóide dos adolescentes com TEA em relação aos neurotípicos correspondentes ( $p=0,027$ ). Esse achado, contudo, não apresentou associação com os níveis de ansiedade da amostra, não sendo feitas análises complementares.

Natalia M. Kleinhans *et al* 2015<sup>22</sup>, tiveram o objetivo analisar as sub-regiões da amígdala no TEA e a relação das suas diferentes conectividades com os sintomas de depressão e ansiedade da população. A amostra era formada por indivíduos de desenvolvimento padrão e portadores de TEA, sendo que estes apresentavam níveis mais acentuados de ansiedade ( $p=0,003$ ) e depressão ( $p=0,004$ ). Para observar atividade do corpo amigdalóide, durante o exame de RNMf, os participantes foram instruídos a fecharem os olhos e relaxarem. Níveis mais altos de comportamentos ansiosos no grupo TEA foram relacionadas tanto a aumento quanto a uma diminuição da conectividade em diferentes sub-regiões do corpo

amigdalóide. Esse resultado não foi igual ao comparar com os neurotípicos. Sugeriu-se, portanto, que a ansiedade no TEA envolve uma disfunção neuronal diferente da notada em pessoas com desenvolvimento padrão com ansiedade elevada.

## 6 DISCUSSÃO

A presente revisão buscou analisar se os indivíduos com TEA apresentam alterações funcionais na amígdala que pudessem explicar o predomínio de seus comportamentos ansiosos. Para tal, procurou-se trabalhos publicados até 2021 nas bases de dados MEDLINE (através do PubMed), Cochrane Library, Scielo, BVS e Portal periódicos CAPES/MEC. É consistente o achado de uma atividade distinta no corpo amigdalóide dessa população, sendo encontrado tanto hipo, quanto hiperativação. Em contrapartida, não existe um consenso se essa descoberta pode ser vinculada ou não com os níveis de ansiedade da amostra. Também é possível que haja um padrão de conectividade divergente em diferentes subregiões da amígdala em jovens portadores de TEA ansiosos.

Apesar da heterogeneidade entre os artigos analisados no que diz respeito a relação entre ansiedade no TEA e função da amígdala, todos eles encontraram, de alguma forma, uma ativação alterada nessa estrutura no grupo teste. Isso decorre provavelmente da extensa modulação da amígdala em diversas funções cerebrais, estando relacionada, dentre outras, ao medo e ao processamento emocional<sup>11,54</sup>. De fato, experimentos anteriores também notaram alterações na conectividade do corpo amigdalóide nas pessoas com TEA mediante certos estímulos, detectando tanto hipo quanto hiperativação<sup>12,55-59</sup>. Christopher Monk *et al* 2010, por exemplo, encontraram um aumento da sua função no grupo teste em resposta a faces emocionais<sup>55</sup>. Já Kevin Pelphrey *et al* 2007, observaram uma atividade reduzida na amígdala desse grupo para expressões emocionais dinâmicas<sup>56</sup>. Kim Dalton *et al* 2005 também verificaram uma ativação dessa estrutura diferente entre os grupos<sup>57</sup>. Tal estudo examinou a amígdala dos participantes mediante estímulos visuais, notando uma hiperativação dela no grupo teste em comparação ao controle. Segundo eles, esse resultado era diretamente proporcional ao tempo de fixação ocular e não a ansiedade de desempenho da tarefa. Logo, foi proposto que a diminuição da fixação ocular dos portadores de TEA poderia diminuir a excitação excessiva deles diante de estímulos sociais. Isto posto, nota-se que a literatura apresenta dados robustos que demonstram alterações na atividade do corpo amigdalóide no TEA, a partir

dos quais surgiram hipóteses da relação desse achado com os déficits sociais dessa população.

Nesse contexto, alguns trabalhos avaliados na atual revisão correlacionaram uma atividade anormal na amígdala com déficits comportamentais no TEA. Assim, dado a relevância do corpo amigdalóide, tal descoberta tem um potencial de demonstrar que esses indivíduos sofrem grande influência dela, o que pode interferir no seu comportamento. Outros experimentos também foram feitos visando testar a referida teoria, a exemplo de *Baron-Cohen S, et al 1999*, os quais identificaram uma hipotivação da amígdala no TEA e vincularam com déficits na cognição que tais indivíduos apresentam<sup>12,13</sup>. *Natalia Kleinhans et al 2008* também obtiveram um desfecho semelhante, associando maior comprometimento social no TEA a reduzida conectividade entre a amígdala e o fusiforme<sup>58</sup>. Tal resultado corrobora com o de outros autores, cujos achados também relacionam uma alteração na atividade dessa estrutura com déficits sociais dessa população<sup>14,15, 59</sup>. Alguns estudos ainda mostram que as diferenças na funcionalidade da amígdala entre os grupos dependem da tarefa cognitiva realizada durante o experimento<sup>60,61</sup>. Portanto, muitas das alterações comportamentais que esses indivíduos apresentam provavelmente é decorrente de uma função anômala de determinadas estruturas cerebrais, como o corpo amigdalóide.

Diante do exposto, os artigos contemplados nessa revisão buscaram uma associação entre a atividade da amígdala dos portadores de TEA e os déficits que eles comumente apresentam, dando ênfase a ansiedade. Grande parte deles encontraram uma correlação positiva entre a amígdala e a ansiedade de tal população. A maioria desses trabalhos, todavia, compararam os indivíduos com TEA com altas taxas de ansiedade apenas com neurotípicos desprovidos de comportamentos ansiosos. Assim, fica difícil determinar se a hiperativação da amígdala é decorrente de alterações específicas do TEA ou se tem relação apenas com a ansiedade independente do neurodesenvolvimento do indivíduo. Afinal, a literatura existente vincula a ativação anormal de tal estrutura a ocorrência de transtornos de ansiedade em pessoas de neurodesenvolvimento padrão. A revisão de *Lisa Shin e Israel Liberzon*, por exemplo, notou uma funcionalidade elevada do corpo amigdalóide em resposta a estímulos importantes para transtornos de

estresse pós traumático e para fobia social e específica<sup>62</sup>. Além disso, um estudo feito com adolescentes com transtornos de ansiedade generalizada (TAG) correlacionou a gravidade dos sintomas do transtorno a uma maior ativação da amígdala<sup>63</sup>. Esse desfecho é consistente com o de outros trabalhos<sup>39,40,64</sup>. Nessa esfera, o ensaio clínico de Tomas Furmark *et al* 2002 mostrou que indivíduos com resposta ao tratamento de fobia social apresentaram redução na conectividade da estrutura citada<sup>41</sup>. Esse estudo fez uma extensa busca na literatura, analisando cuidadosamente os artigos selecionados para extração acurada dos dados.

Apesar de todos os trabalhos analisados nesse estudo notarem alguma variação na atividade da amígdala no grupo teste, não foi unânime o achado de uma associação estatisticamente significativa de tal alteração com as taxas de ansiedade da amostra. É possível que esses resultados discordantes possam ser explicados por diferenças nos fenótipos dos participantes dos diferentes experimentos. Ademais, os artigos examinados apresentavam algumas limitações tais como um número pequeno de participantes além de serem observacionais e, portanto, não confirmatórios, apresentando resultados potencialmente falsos. Isso significa que no momento não há dados suficientes para comprovar uma relação entre o comportamento ansioso dessa população e alterações na amígdala específicas do TEA. Destarte, ao não encontrar evidências que confirmem uma conexão entre a ansiedade no TEA e modificações na ativação da amígdala, a atual revisão tem um grande potencial de estimular a realização de novos experimentos a cerca do tema exposto, sobretudo com uma amostra mais robusta.

A presente revisão teve como limitação o fato de a coleta de dados e a escrita do trabalho terem sido feitas por apenas um autor, o que pode predispor a ocorrência de vieses. A seleção dos artigos, no entanto, foi feita em dupla e o trabalho como um todo foi revisado por terceiros, o que minimiza a chance de erros. Além disso, a presente revisão optou por fazer a avaliação do risco de viés por meio da “Newcastle-Ottawa Scale” (NOS) ao invés da escala mais recente “Risk Of Bias In Non-randomised Studies” (ROBBINS I). Nessa esfera, a análise poderia ter sido mais detalhada com a utilização da ROBBINS I, mas a escala NOS também proporciona uma avaliação de qualidade.

## 7 CONCLUSÃO

A partir dos dados analisados nessa revisão, não há evidências confirmatórias de uma associação entre o nível de ansiedade e alterações na ativação da amígdala específicas dos portadores de TEA de alto funcionamento cognitivo. As divergências dos achados encontrados na literatura podem revelar diferenças fenotípicas entre os participantes. Dado impacto negativo da ansiedade no TEA, essa revisão fornece achados importantes para a literatura ao auxiliar na compreensão dessa relação. Todavia, mais estudos sobre o tema são necessários, com um número maior de participantes.

**8 ORÇAMENTO**

<b>Item</b>	<b>Valor unitário</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Total</b>
<b>Computador</b>	3.000,00 reais	1	3.000 reais
<b>Rede Wifi</b>	250,00 reais	1	250,00 reais
<b>Conta microsoft</b>	279,00 reais	1	279,00 reais
<b>Caderno</b>	14 reais	1	14 reais
<b>Caneta</b>	2 reais	3	6 reais
-	-	-	3.549 reais





## REFERÊNCIAS

1. WHO. Autism spectrum disorders [Internet]. 2019 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
2. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-DSM-5 .pdf. 5th ed. Artmed, editor. Porto Alegre: American Psychiatric; 2013. 992 p.
3. van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autistic Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* [Internet]. 2011;14(3):302–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21735077/>
4. Hollocks MJ, Lerh JW, Magiati I, Meiser-Stedman R, Brugha TS. Anxiety and depression in adults with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49(4):559–72.
5. van Steensel FJA, Heeman EJ. Anxiety Levels in Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *J Child Fam Stud* [Internet]. 2017;26(7):1753–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10826-017-0687-7>
6. Sukhodolsky DG, Scahill L, Gadow KD, Arnold LE, Aman MG, McDougle CJ, et al. Parent-rated anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders: Frequency and association with core autism symptoms and cognitive functioning. *J Abnorm Child Psychol*. 2008;36(1):117–28.
7. Pickard H, Rijdsdijk F, Happé F, Mandy W. Are Social and Communication Difficulties a Risk Factor for the Development of Social Anxiety? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017;56(4):344-351.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2017.01.007>
8. de Aguiar MCM, Pondé MP. Exclusion within the inclusion of children with autism spectrum disorder in the regular school system. *Rev Debates em Psiquiatr* [Internet]. 2017;Ano 7(January):6–11. Available from: <https://abpbrasil.websiteseuro.com/rdp17/03/rdp03.pdf>
9. Chang YC, Chen CH, Huang PC, Lin LY. Understanding the characteristics of friendship quality, activity participation, and emotional well-being in Taiwanese adolescents with autism spectrum disorder [Internet]. Vol. 26, *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*. 2014. p. 452–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29529904/>
10. Sadock BJ, Sadock VA. *Compêndio de Psiquiatria*. 11th ed. Artmed, editor. Porto Alegre; 2017. 1490 p.
11. Davis M. The Role of the Amygdala in Fear and Anxiety. *Annu Rev Sociol*

- [Internet]. 1992;353–75. Available from:  
<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ne.15.030192.002033?journalCode=neuro>
12. Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams SCR. The amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(3):355–64.
  13. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: An fMRI study. *Eur J Neurosci*. 1999;11(6):1891–8.
  14. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23(2-3 SPEC. ISS.):125–41.
  15. Pelphrey KA, Shultz S, Hudac CM, Wyk BC Vander. Constraining Heterogeneity: The Social Brain and its Development in Autism Spectrum Disorder. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2012;52(6):1–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096715/>
  16. Herrington J, Miller J, Pandey J, Schultz R. Anxiety And Social Deficits Have Distinct Relationships with Amygdala Function in Autism Spectrum Disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* [Internet]. 2016;1–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26865425/>
  17. Kleinhans NM, Richards T, Weaver K, Johnson C, Greenson J, Dawson G, et al. Association between amygdala response to emotional faces and social anxiety in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia* [Internet]. 2010;48(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20655320/>
  18. Herrington J, Maddox B, McVey A, Franlin ME, Yerys BE, Miller JS, et al. Negative valence in Autism Spectrum Disorder: the relationship between amygdala activity, selective attention, and co-occurring anxiety. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* [Internet]. 2017;1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29348040/>
  19. Guyer AE, Lau JYF, McClure-tone EB, Parrish J, Shiffrin ND, Reynolds RC, et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. 2009;65(11):1303–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717208/>
  20. Jennifer Urbano Blackford P, Daniel S. Pine M. Neural Substrates of Childhood Anxiety Disorders A Review of Neuroimaging Findings. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2012;21(3):1–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3489468/>
  21. Weng SJ, Carrasco M, Swartz JR, Wiggins JL, Kurapati N, Liberzon I, et al. Neural activation to emotional faces in adolescents with autism spectrum

- disorders. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2011;52(3):296–305.
22. Kleinhans NM, Reiter MA, Neuhaus E, Pauley G, Martin N, Dager S, et al. Subregional differences in intrinsic amygdala hyperconnectivity and hypoconnectivity in autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2016;9(7):760–72.
  23. ten Hoopen LW, de Nijs PFA, Duvekot J, Greaves-Lord K, Hillegers MHJ, Brouwer WBF, et al. Children with an Autism Spectrum Disorder and Their Caregivers: Capturing Health-Related and Care-Related Quality of Life. *J Autism Dev Disord [Internet].* 2020;50(1):263–77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04249-w>
  24. White SW, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders [Internet]. Vol. 29, *Clinical Psychology Review. Clin Psychol Rev;* 2009 [cited 2021 Jun 8]. p. 216–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19223098/>
  25. W. White S, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Res Autism Spectr Disord [Internet].* 2009;29(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2692135/>
  26. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Res [Internet].* 2012;5(3):160–79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763210/>
  27. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 Years-Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ [Internet].* 2020;69(4):1–12. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/ss/pdfs/ss6904a1-H.pdf>
  28. Helena S, Ribeiro B. Prevalência dos transtornos invasivos do desenvolvimento no município de Atibaia: um estudo piloto [Internet]. Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM); 2007. Available from: <http://tede.mackenzie.br/jspui/handle/tede/1671>
  29. Joshi G, Wozniak J, Petty C, Martelon MK, Fried R, Bolfek A, et al. Psychiatric comorbidity and functioning in a clinically referred population of adults with autism spectrum disorders: A comparative study. *J Autism Dev Disord [Internet].* 2013;43(6):1314–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076506/>
  30. Green SA, Rudie JD, Colich NL, Wood JJ, Shirinyan D, Hernandez L, et al. Overreactive brain responses to sensory stimuli in youth with autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet].* 2013;52(11):1158–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2013.08.004>
  31. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders

- Global Health Estimates [Internet]. Geneva; 2017. 1–24 p. Available from: [https://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en/](https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/)
32. Demirkaya SK, Tutkunkardaş MD, Mukaddes NM. Assessment of suicidality in children and adolescents with diagnosis of high functioning autism spectrum disorder in a Turkish clinical sample. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2016;12:2921–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956832/>
  33. Wijnhoven LAMW, Niels-Kessels H, Creemers DHM, Vermulst AA, Otten R, Engels RCME. Prevalence of comorbid depressive symptoms and suicidal ideation in children with autism spectrum disorder and elevated anxiety symptoms. Vol. 31, *Journal of Child and Adolescent Mental Health*. 2019. p. 77–84.
  34. Doering S, Lichtenstein P, Gillberg C, Boomsma DI, Van Beijsterveldt TCEM, Ligthart L, et al. Anxiety at age 15 predicts psychiatric diagnoses and suicidal ideation in late adolescence and young adulthood: Results from two longitudinal studies. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):1–11.
  35. Zukerman G, Yahav G, Ben-Itzhak E. Increased psychiatric symptoms in university students with autism spectrum disorder are associated with reduced adaptive behavior. *Psychiatry Res*. 2019;273(January):732–8.
  36. Montes G. Having Older Siblings Is Associated with Lower Rates of Depression, ADD/ADHD, Anxiety and Behavior Problems Among Children with ASD. *Matern Child Health J* [Internet]. 2018;22(5):642–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-018-2459-4>
  37. Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Zahid J. Variables Associated with Anxiety and Depression in Children with Autism. *J Dev Phys Disabil* [Internet]. 2011;23(4):325–37.
  38. Weisbrot DM, Gadow KD, DeVincent CJ, Pomeroy J. The presentation of anxiety in children with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(3):477–96.
  39. Shah SG, Klumpp H, Angstadt M, Nathan PJ, Phan KL. Amygdala and insula response to emotional images in patients with generalized social anxiety disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34(4):296–302.
  40. Brühl AB, Rufer M, Delsignore A, Kaffenberger T, Jäncke L, Herwig U. Neural correlates of altered general emotion processing in social anxiety disorder. *Brain Res* [Internet]. 2011;1378:72–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.12.084>
  41. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Långström B, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(5):425–33.

42. Kling A, Steklis HD. A neural substrate for affiliative behavior in nonhuman primates. *Brain Behav Evol* [Internet]. 1976 [cited 2021 Jun 8];13(2–3):216–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/825190/>
43. Bachevalier J. Medial temporal lobe structures and autism: A review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia*. 1994;32(6):627–48.
44. Juranek J, Felipek PA, Berenji GR, Modahl C, Osann K, Spence MA. Association between amygdala volume and anxiety level: Magnetic resonance imaging (MRI) study in autistic children. *J Child Neurol Between Amygdala Vol Anxiety Lev Magn Reson Imaging Study Autistic Child* [Internet]. 2006;21(12):1051–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17156697/>
45. Corbett B, Henry L, Carter C, Rivera SM. A functional and structural study of emotion and face processing in children with autism. *Children* [Internet]. 2010;173(3):196–205. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2748131/>
46. Herrington JD, Maddox BB, Kerns CM, Rump K, Worley JA, Bush JC, et al. Amygdala Volume Differences in Autism Spectrum Disorder Are Related to Anxiety. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2017;47(12):3682–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689329/>
47. Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Lotspeich LJ, Kwon H, Buonocore MH, et al. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci*. 2004;24(28):6392–401.
48. Lord C, Risi S, L L, Cook JEH. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2000 [cited 2021 Nov 15];30(3):205–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11055457/>
49. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A Revised Version of a Diagnostic Interview for Caregivers of Individuals with Possible Pervasive Developmental Disorders. *J Autism Dev* [Internet]. 1994;24(5):1–27. Available from: <papers://9813c380-4a5a-426e-ab3b-10e227534cf8/Paper/p696>
50. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1997;36(4):545–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199704000-00018>
51. Watson D, Friend R. ‘Measurement of Social-Evaluative Anxiety’: Erratum. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 1970;35(1 PART 1):69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588767/>

52. Silverman WK, Saavedra LM, Pina AA. Test-retest reliability of anxiety symptoms and diagnoses with the anxiety disorders interview schedule for DSM-IV: Child and parent versions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2001;40(8):937–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200108000-00016>
53. Spence, Susan H. *Social Skills Training with Children and Young People: Theory, Evidence and Practice*. *Child Adolesc Ment Health* [Internet]. 2003;8(2):84–96. Available from: <http://espace.library.uq.edu.au/eserv.php?pid=UQ%3A11076&dsID=camh03.pdf>
54. Janak PH, Tye KM, Sciences B, Sciences C. From circuits to behaviour in the amygdala : *Nature* : Nature Publishing Group. *NatureCom* [Internet]. 2015;517(7534):284–92. Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v517/n7534/pdf/nature14188.pdf%5Cpapers3://publication/uuid/F2672197-C748-4CA9-9E69-C39B97C33FEE>
55. Monk CS, Weng SJ, Wiggins JL, Kurapati N, Louro HMC, Carrasco M, et al. Neural circuitry of emotional face processing in autism spectrum disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2010;35(2):105–14.
56. Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G, Labar KS. Perception of dynamic changes in facial affect and identity in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2007;2(2):140–9.
57. Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T, Schaefer HS, Gernsbacher MA, Goldsmith HH, et al. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci* [Internet]. 2005 Apr [cited 2022 Feb 13];8(4):519–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15750588/>
58. Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, Stegbauer KC, Mahurin R, Johnson LC, et al. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain* [Internet]. 2008 [cited 2022 Feb 13];131(Pt 4):1000–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18234695/>
59. Ashwin C, Baron-Cohen S, Wheelwright S, O’Riordan M, Bullmore ET. Differential activation of the amygdala and the ‘social brain’ during fearful face-processing in Asperger Syndrome. *Neuropsychologia*. 2007;45(1):2–14.
60. Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SCR, Van Amelsvoort T, Robertson DM, et al. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* [Internet]. 2000 [cited 2022 Feb 13];123 ( Pt 11)(11):2203–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11050021/>
61. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* [Internet]. 2006 Jan [cited 2022 Feb 13];9(1):28–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16327784/>

62. Shin LM, Liberzon I. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacol* 2010 35(1) [Internet]. 2009 Jul 22 [cited 2022 Feb 13];35(1):169–91. Available from: <https://www.nature.com/articles/npp200983>
63. Monk CS, Telzer EH, Mogg K, Bradley BP, Mai X, Louro HMC, et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Feb 13];65(5):568–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458208/>
64. Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Tancer ME. Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2022 Feb 13];59(5):424–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16256956/>