

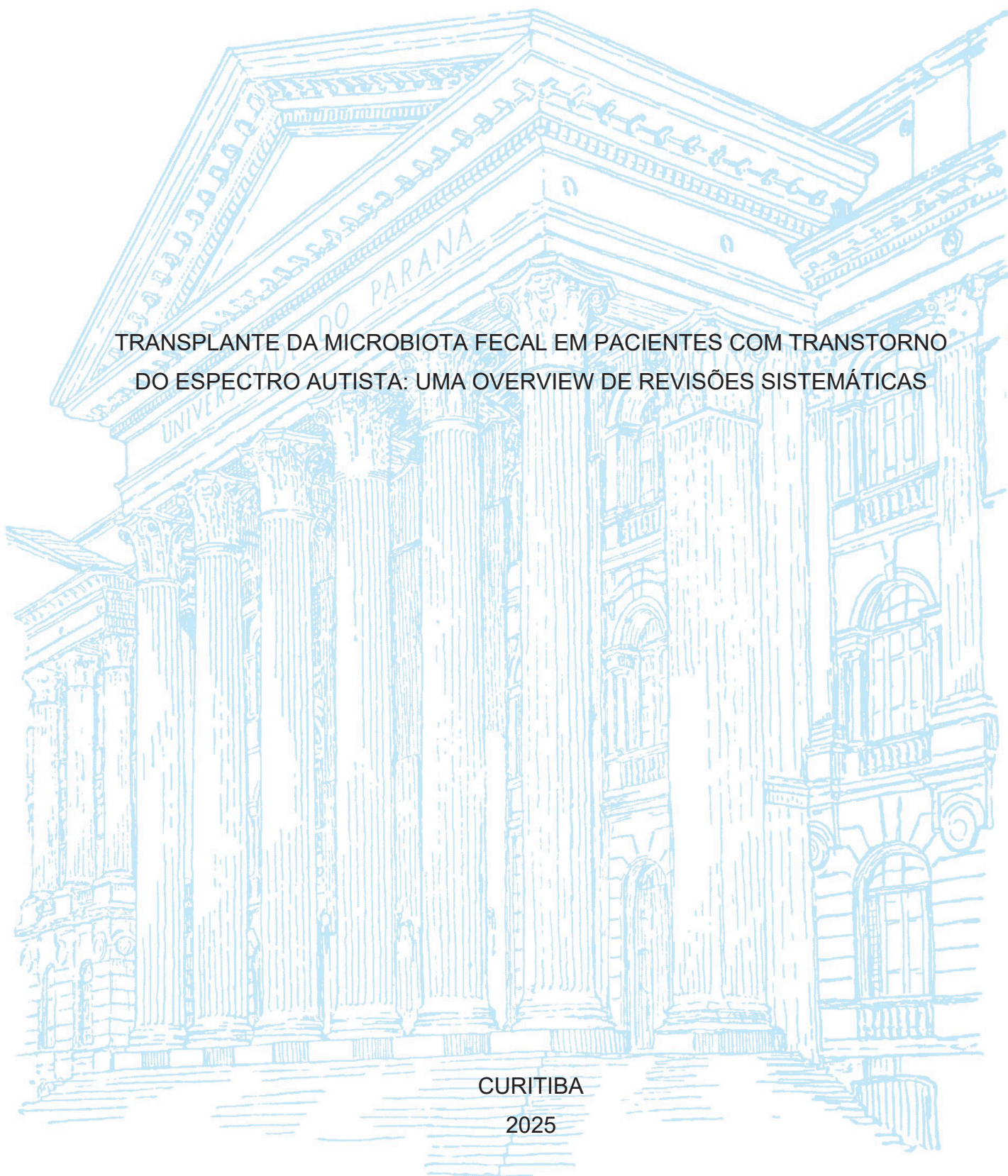
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALESSANDRA CAROLINE ANGULSKI RODRIGUES GOMES

TRANSPLANTE DA MICROBIOTA FECAL EM PACIENTES COM TRANSTORNO
DO ESPECTRO AUTISTA: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

CURITIBA

2025



ALESSANDRA CAROLINE ANGULSKI RODRIGUES GOMES

TRANSPLANTE DA MICROBIOTA FECAL EM PACIENTES COM TRANSTORNO
DO ESPECTRO AUTISTA: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Helena Hiemisch Lobo
Borba

Coorientador: Dr. Antonio Eduardo Matoso
Mendes

CURITIBA

2025

Gomes, Alessandra Caroline Angulski Rodrigues
Transplante da Microbiota Fecal em pacientes com Transtorno do Espectro
Autista [recurso eletrônico]: uma *overview* de revisões sistemáticas / Alessandra
Caroline Angulski Rodrigues Gomes. – Curitiba, 2025.
1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2025.

Orientador: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba
Coorientador: Dr. Antonio Eduardo Matoso Mendes

1. Transtorno do Espectro Autista. 2. Transplante da Microbiota Fecal.
3. Disbiose. 4. Revisão sistemática. I. Borba, Helena Hiemisch Lobo. II. Mendes,
Antonio Eduardo Matoso. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.85882



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ALESSANDRA CAROLINE ANGULSKI RODRIGUES GOMES**, intitulada: **Transplante da microbiota fecal em pacientes com transtorno do espectro autista: uma overview de revisões sistemáticas**, sob orientação da Profa. Dra. HELENA HIEMISCH LOBO BORBA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 25 de Julho de 2025.

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Presidente da Banca Examinadora

INAJARA ROTTA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

FELIPE FRANCISCO BONDAN TUON

Avaliador Externo (PONTIFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

Dedico este trabalho à minha mãe, Deise Patrícia Angulski Rodrigues, e à minha vó, Sueli Paulina Angulski, que sempre renunciaram a tudo para que nunca me faltasse nada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço com profunda admiração e gratidão, à minha orientadora, Professora Doutora Helena Hiemisch Lobo Borba, por sua dedicação, paciência e disponibilidade durante este percurso. Sua orientação sensível e atenta foi essencial não apenas para a condução deste trabalho, mas também para meu crescimento intelectual e pessoal.

Agradeço com todo o amor que tem em meu coração, ao meu noivo, Lucas Gabriel Andrade, por ter permanecido ao meu lado ao longo de mais essa jornada. Seu companheirismo e apoio incondicional tornaram o processo mais leve, mesmo nos momentos mais desafiadores. Sua presença foi abrigo, inspiração e força.

Agradeço à Universidade Federal do Paraná, instituição que por tanto tempo sonhei em integrar e que se tornou, ao longo dos anos, meu lar acadêmico e meu lar profissional.

Agradeço aos demais colegas, amigos e familiares que tornaram esse trabalho possível.

Ninguém sabe a verdade, mas nunca será tarde enquanto um problema for uma oportunidade. (BRAZA, 2017)

RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits na comunicação e interação social, e por padrões de comportamentos repetitivos e restritos. Além desses sintomas centrais, diversas condições médicas associadas, como problemas gastrointestinais, impactam significativamente a qualidade de vida das pessoas com TEA. Esses problemas podem ser até quatro vezes mais comuns em crianças com TEA do que em crianças neurotípicas, podendo estar relacionados a um desequilíbrio na composição das bactérias intestinais. Nesse contexto, o transplante de microbiota fecal (TMF) surge como uma alternativa terapêutica. O TMF consiste na transferência de microbiota intestinal de doadores saudáveis para receptores, com o objetivo de restaurar o equilíbrio microbiano intestinal e promover maior diversidade bacteriana. Apesar do crescente interesse pelo TMF no tratamento do TEA, os resultados são dispersos, dificultando seu uso clínico. Assim, torna-se essencial reunir e avaliar sistematicamente as evidências existentes. O objetivo deste estudo foi sintetizar as evidências disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança do TMF em indivíduos com TEA. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática de revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, seguindo as diretrizes da Colaboração Cochrane. As buscas eletrônicas foram conduzidas no PubMed, Web of Science e Scopus, e incluíram revisões sistemáticas que investigaram a eficácia, a efetividade e/ou a segurança do TMF em pacientes com TEA. A partir dos registros incluídos foram extraídos dados sobre: características das revisões sistemáticas, características da população estudada, informações sobre as intervenções realizadas e os desfechos de interesse. A qualidade metodológica das revisões foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2, e a sobreposição dos estudos primários foi calculada pela fórmula da área coberta corrigida (CCA). A busca identificou 68 estudos, dos quais 10 atenderam a todos os critérios de inclusão. Os artigos incluídos foram publicados entre os anos de 2020 e 2024, com número de participantes variando de 18 a 150. Duas revisões incluídas realizaram meta-análises. Os resultados relativos à segurança apontaram que os eventos adversos relacionados ao TMF, como febre, náusea e reação alérgica foram temporários e bem tolerados. Em relação à eficácia e efetividade foi reportado melhorias significativas tanto nos sintomas gastrointestinais quanto nos comportamentais relacionados ao TEA, além do aumento na diversidade da microbiota intestinal. Apesar dos resultados positivos, a análise da qualidade metodológica revelou que oito revisões incluídas possuem qualidade criticamente baixa, uma baixa e uma de qualidade moderada. A sobreposição dos estudos primários foi de 22%, e os estudos primários apresentaram grande heterogeneidade nos protocolos de TMF utilizados. Esses achados indicam que o TMF representa uma estratégia terapêutica recente e potencialmente eficaz para o manejo de sintomas em indivíduos com TEA, promovendo benefícios tanto na redução de sintomas gastrointestinais e comportamentais, quanto no equilíbrio da microbiota. No entanto, devido às limitações metodológicas das revisões incluídas, bem como à alta sobreposição dos estudos primários, são necessários mais estudos clínicos robustos para confirmar a efetividade e segurança do TMF em pacientes com TEA.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Transplante de Microbiota Fecal; Disbiose; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by deficits in communication and social interaction, and by patterns of repetitive and restricted behaviors. In addition to these core symptoms, several associated medical conditions, such as gastrointestinal problems, significantly impact the quality of life of individuals with ASD. These problems may be up to four times more common in children with ASD than in neurotypical children and may be related to an imbalance in the composition of gut bacteria. In this context, fecal microbiota transplantation (FMT) emerges as a therapeutic alternative. FMT consists of the transfer of intestinal microbiota from healthy donors to recipients, with the aim of restoring microbial balance and promoting greater bacterial diversity. Despite the growing interest in FMT for the treatment of ASD, the results are scattered, hindering its clinical application. Therefore, it becomes essential to gather and systematically evaluate the existing evidence. The objective of this study was to synthesize the available evidence on the efficacy, effectiveness, and safety of FMT in individuals with ASD. For this purpose, a systematic review of systematic reviews, with or without meta-analysis, was conducted, following the guidelines of the Cochrane Collaboration. Electronic searches were conducted in PubMed, Web of Science, and Scopus, and included systematic reviews that investigated the efficacy, effectiveness, and/or safety of FMT in patients with ASD. From the included records, data were extracted on: characteristics of the systematic reviews, characteristics of the studied population, information on the interventions performed, and the outcomes of interest. The methodological quality of the reviews was assessed using the AMSTAR-2 tool, and the overlap of primary studies was calculated using the corrected covered area (CCA) formula. The search identified 68 studies, of which 10 met all inclusion criteria. The included articles were published between 2020 and 2024, with the number of participants ranging from 18 to 150. Two of the included reviews performed meta-analyses. The results related to safety indicated that adverse events associated with FMT, such as fever, nausea, and allergic reactions, were temporary and well tolerated. Regarding efficacy and effectiveness, significant improvements were reported in both gastrointestinal and behavioral symptoms related to ASD, as well as an increase in intestinal microbiota diversity. Despite the positive results, the analysis of methodological quality revealed that eight of the included reviews had critically low quality, one had low quality, and one had moderate quality. The overlap of primary studies reached 22%, and the primary studies showed great heterogeneity in the FMT protocols used. These findings indicate that FMT represents a recent and potentially effective therapeutic strategy for managing symptoms in individuals with ASD, promoting benefits both in the reduction of gastrointestinal and behavioral symptoms and in restoring microbiota balance. However, due to the methodological limitations of the included reviews, as well as the high overlap of primary studies, more robust clinical studies are needed to confirm the effectiveness and safety of FMT in patients with ASD.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Fecal Microbiota Transplantation; Dysbiosis; Systematic Review.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – PREPARO DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL	37
FIGURA 2 – VIAS DE ADMINITRAÇÃO DE TMF	38
FIGURA 3 – PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA CLÁSSICA.....	41
FIGURA 4 – PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA ATUAL.....	42
FIGURA 5 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	48

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA TRANSTORNO AUTISTA ...	20
QUADRO 2 – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	24
QUADRO 3 – NÍVEL DE GRAVIDADE PARA TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.....	25
QUADRO 4 – PROTOCOLOS DE TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL CONFORME OS ESTUDOS PRIMÁRIOS.....	53
QUADRO 5 – RESULTADO DA AMSTAR-2.....	61
QUADRO 6 – SOBREPOSIÇÃO DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NESSE ESTUDO	50
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DAS META-ANÁLISES CONDUZIDAS	52

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AAP	- <i>American Academy of Pediatrics</i>
ABA	- Análise de Comportamento Aplicada
ABC	- <i>Autism Behavior Checklist</i>
ALT	- Alanina Aminotransferase
AMSTAR	- <i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
AST	- Aspartato Aminotransferase
BSFS	- <i>Bristol Stool Form Scale</i>
CARS	- <i>Childhood Autism Rating Scale</i>
DSM	- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DSR	- <i>Daily Stool Recording</i>
EA	- Eventos Adversos
ECR	- Ensaio Clínico Randomizado
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
GABA	- Gama-aminobutírico
GI	- Gastrointestinais
GSI	- <i>Gastrointestinal Severity Index</i>
GSRs	- <i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale</i>
HIV-1	- Vírus da Imunodeficiência Humana 1
HIV-2	- Vírus da Imunodeficiência Humana 2
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMP	- Inosina 5-monofosfato
ISRS	- Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
MRSA	- <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
MTT	- <i>Microbiota Transfer Therapy</i>
PBE	- Prática Baseada em Evidências
PRIOR	- <i>Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews</i>
RAPS	- Rede de Atenção Psicossocial
RS	- Revisões Sistemáticas
SDSC	- <i>Sleep Disturbance Scale for Children</i>
SHGM	- <i>Standardized Human Gut Microbiota</i>
SRS	- <i>Social Responsiveness Scale</i>
SUS	- Sistema Único de Saúde

TCC	- Terapia Cognitivo Comportamental
TDAH	- Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade
TEA	- Transtorno do Espectro Autista
TET	- Tubo Enteral Transendoscópico
TGI	- Trato Gastrointestinal
TMF	- Transplante de Microbiota Fecal
VABS-II	- <i>Vineland Adaptive Behavior Scales – Second Edition</i>
VHB	- Vírus da Hepatite B
VHC	- vírus da hepatite C
VHS	- Velocidade de Hemossedimentação
VRE	- Enterococos Resistente à Vancomicina
WMT	- <i>Washed Microbiota Transplantation</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 OBJETIVOS	17
1.1.1 Objetivo geral	17
1.1.2 Objetivos específicos.....	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	18
2.1.1 Etiologia.....	21
2.1.2 Epidemiologia.....	22
2.1.3 Diagnóstico.....	24
2.1.4 Tratamento	27
2.1.4.1 Tratamento não medicamentoso	28
2.1.4.2 Tratamento medicamentoso	28
2.1.5 Panorama brasileiro	29
2.1.6 Comorbidades associadas ao TEA	30
2.1.7 Problemas gastrointestinais	30
2.2 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL	32
2.2.1 Seleção do doador	34
2.2.2 Preparação das amostras	35
2.2.3 Vias de administração	37
2.2.4 Preparo do receptor	39
2.2.5 Segurança	39
2.3 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	40
3 MÉTODOS	44
3.1 DESENHO DE ESTUDO.....	44
3.1.1 Pergunta de Pesquisa	44
3.1.2 Critérios de Elegibilidade.....	44
3.1.3 Estratégia de busca.....	45
3.1.4 Seleção dos estudos	45
3.1.5 Extração de Dados.....	45
3.1.6 Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos.....	46
3.1.7 Análise e síntese dos Resultados	46
4 RESULTADOS.....	48

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	49
4.2 RESULTADOS DE SEGURANÇA	55
4.3 RESULTADOS DE EFICÁCIA E EFETIVIDADE	55
4.3.1 Sintomas gastrointestinais	55
4.3.2 Sintomas e características do transtorno do espectro autista	56
4.3.3 Microbiota intestinal	58
4.4 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	60
4.5 SOBREPOSIÇÃO DOS ESTUDOS	62
5 DISCUSSÃO	64
5.1 LIMITAÇÕES	70
5.2 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	71
6 CONCLUSÃO	72
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA	85
APÊNDICE 2 – LISTA DE ARTIGOS EXCLUÍDOS	86
ANEXO 1 - <i>AUTISM BEHAVIOR CHECKLIST (ABC)</i>	87
ANEXO 2 – <i>CHILDHOOD AUTISM RATING SCALE (CARS)</i>	89
ANEXO 3 – <i>SOCIAL RESPONSIVENESS SCALE (SRS)</i>	93
ANEXO 4 – <i>GASTROINTESTINAL SYMPTOM RATING SCALE (GSRS)</i>	96
ANEXO 5 – <i>AMSTAR-2 CHECKLIST</i>	98

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por prejuízos persistentes na comunicação e interação social, bem como por padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Esses sintomas manifestam-se desde a infância e impactam significativamente o funcionamento cotidiano do indivíduo. As expressões clínicas do TEA são bastante heterogêneas, variando conforme a intensidade dos sintomas e o estágio de desenvolvimento da pessoa, o que justifica a designação de "espectro". Em geral, os primeiros indícios do transtorno são observados entre 12 e 24 meses de idade (1).

O TEA é de origem multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos e não genéticos, porém o mecanismo envolvido no processo do desenvolvimento do transtorno não é completamente conhecido pela ciência. O número de indivíduos que recebem o diagnóstico de TEA está em ascensão global, e, apesar dos avanços na compreensão da condição, até o momento não há cura conhecida, porém é consenso que o diagnóstico precoce, aliado à intervenção terapêutica iniciada nos primeiros anos de vida, está associado a um prognóstico mais favorável, com melhores resultados no desenvolvimento e na qualidade de vida do indivíduo (2-4).

Além das dificuldades relacionadas à interação social e comportamento repetitivo, o TEA frequentemente está associado a diversas comorbidades, tanto psicológicas quanto fisiológicas. Entre as condições mais comuns, destacam-se ansiedade, depressão, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), distúrbios do sono e alterações gastrointestinais (5).

Os problemas gastrointestinais como constipação, diarreia e dor abdominal são mais prevalentes nos indivíduos com TEA quando comparado com pessoas neurotípicas. Apesar da etiologia de distúrbios gastrointestinais em indivíduos com TEA não ser completamente esclarecida, observa-se que crianças com TEA que apresentam problemas gastrointestinais tendem a ser mais irritáveis, retraídas ou hiperativas, quando comparados com crianças do espectro sem tais problemas (6-8).

A frequência de distúrbios gastrointestinais entre indivíduos com TEA pode estar relacionada a um desequilíbrio na microbiota intestinal, comumente observado nessa população. O termo "microbiota intestinal" refere-se ao conjunto de mais de

100 trilhões de microrganismos que habitam, de forma simbiótica, o trato gastrointestinal humano. A composição dessa microbiota pode variar em função de diversos fatores, incluindo gênero, raça, idade e estilo de vida (9,10).

Diante da relevância do equilíbrio da microbiota intestinal na saúde gastrointestinal, surgem estratégias terapêuticas voltadas para a recuperação desse equilíbrio, como o transplante de microbiota fecal (TMF). O TMF é um procedimento que consiste na transferência da microbiota intestinal de um doador saudável para um receptor, com o objetivo de restaurar a microbiota no trato gastrointestinal de quem recebe o transplante. A intervenção pode ser realizada por diferentes métodos e vias de administração (11, 12).

Apesar do crescente interesse pelo TMF no tratamento de diversas condições, incluindo indivíduos com TEA, os resultados ainda são dispersos e metodologicamente variados. A ausência de uma síntese crítica e estruturada das revisões existentes limita o uso clínico das evidências disponíveis. Dessa maneira, torna-se relevante a necessidade de reunir e avaliar sistematicamente os achados sobre eficácia, efetividade e segurança do TMF no cenário do TEA, contribuindo para o aprimoramento da tomada de decisão clínica e para a identificação de lacunas que orientem futuras pesquisas (13).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Sintetizar as evidências relacionadas à eficácia, efetividade e segurança do transplante de microbiota fecal em pessoas com transtorno do espectro autista.

1.1.2 Objetivos específicos

- Identificar revisões sistemáticas sobre transplante de microbiota fecal em indivíduos com transtorno do espectro autista;
- Mapear os desfechos reportados nos estudos incluídos;
- Caracterizar os protocolos de TMF realizados nos estudos incluídos;
- Avaliar a sobreposição dos estudos primários nas revisões sistemáticas sobre o tema.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O transtorno do espectro autista é um transtorno heterogêneo do neurodesenvolvimento que desperta o interesse de pesquisadores há décadas. A palavra autismo deriva do termo grego “autos”, que significa “de si mesmo”, e foi empregada em 1913 pela primeira vez pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler, que a utilizou para descrever um comportamento e pensamento fantasioso construído em torno de si mesmo por um paciente esquizofrênico (14-16).

Em 1943, Leo Kanner, psiquiatra austríaco infantil e fundador da primeira clínica para crianças com transtornos psiquiátricos na Universidade Johns Hopkins, descreveu em seu trabalho “autistic disturbances of affective contact” o comportamento de onze crianças, sendo oito meninos e três meninas. Nesse relatório, Kanner reportou que as crianças compartilhavam da dificuldade de interações sociais, da resistência a mudanças, apresentavam restrição na diversidade de atividades espontâneas e faziam uso repetitivo da linguagem. Kanner caracterizou esses sintomas como “distúrbios autistas inatos do contato afetivo.” Mesmo passando mais de 80 anos desde a descrição das crianças de Kanner, as principais características descritas do transtorno, como dificuldade de comunicação e comportamentos incomuns, continuam sendo aspectos centrais do diagnóstico (17-19).

Em 1944 Hans Asperger, pediatra austríaco infantil, publicou um artigo descrevendo o perfil de quatro crianças que ele inicialmente diagnosticou com Psicopatia Autística. Essas crianças apresentavam dificuldade de interação social e comportamentos estranhos, mas tinham sua inteligência e capacidade linguística preservadas. Apesar de Kanner e Asperger publicarem suas descobertas em anos próximos, o trabalho de Kanner teve maior impacto na área científica devido à publicação do seu relatório ter ocorrido nos Estados Unidos, utilizando a língua inglesa. Somente mais tarde, em 1981, depois da publicação do trabalho de Lorna Wing, uma psiquiatra britânica infantil e mãe de uma criança autista, que o relatório de Asperger retornou aos holofotes científicos, e a “Síndrome de Asperger” foi definida (15, 20,21).

Nos anos seguintes às publicações de Kanner e Asperger, houve um grande movimento científico para entender e definir o autismo como um diagnóstico, assim como sua etiologia. Em 1978, o psiquiatra britânico Michael Rutter propôs três características que qualificariam o autismo e que teriam grande influência no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais III (DSM-III): dificuldades nas interações sociais; atrasos e diferenças no desenvolvimento da linguagem, variando desde a ausência total da fala até formas incomuns de se comunicar; comportamentos repetitivos e padrão rígido de atividades e rotina, brincadeiras restritas e ações com caráter ritualístico (15,22,23).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana teve sua primeira edição publicada em 1952, com o objetivo de padronizar a classificação dos transtornos mentais. Essa primeira edição citava o autismo apenas como um sintoma de um tipo de reação esquizofrênica. A segunda edição do manual, publicada em 1968, após 15 anos do relatório de Kanner, não trouxe mudanças em relação à concepção do autismo (24,25).

Apenas na terceira edição do manual, publicada no ano de 1980, surgiu o termo “autismo infantil” como um distúrbio invasivo do desenvolvimento, na categoria de diagnóstico dos transtornos da infância e adolescência. Além das características já discutidas previamente, o DSM-III explanou outros atributos encontrados em crianças autistas como sensibilidade a luz, som e humor instável. Nessa edição do manual, o transtorno era visto como crônico, com início sempre antes dos 30 meses, e que algumas crianças eventualmente conseguiriam seguir uma vida independente. Além disso, o diagnóstico era separado em duas classificações: a “síndrome completa”, quando a criança apresentava todos os critérios para caracterizar o diagnóstico; e “estado residual”, quando o indivíduo já havia tido todos os parâmetros de diagnóstico em algum momento da vida, mas no estado atual não atendia a todos os critérios completos. A prevalência dos casos era de 2-4 a cada 10.000 pessoas, sendo maior nas classes econômicas mais altas, com incidência três vezes maior em meninos (26).

A quarta edição do manual foi publicada pela Associação Psiquiátrica Americana em 1994 e a principal mudança em relação a sua versão anterior foi a nomenclatura utilizada. Enquanto a terceira edição utiliza a terminologia “autismo infantil”, a nova edição emprega o termo “transtorno autista”, ainda infantil, como um distúrbio invasivo do desenvolvimento, na categoria de transtornos geralmente

diagnosticados pela primeira vez na infância ou adolescência. Além disso, o manual define de forma mais clara e objetiva os critérios para o diagnóstico, conforme QUADRO 1. Nessa versão, surge pela primeira vez outros diagnósticos englobados na classificação “distúrbios invasivos do desenvolvimento”, como a Síndrome de Asperger (27).

QUADRO 1 – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA TRANSTORNO AUTISTA

A. Um total de seis (ou mais) itens de (1) (2) e (3), com pelo menos dois de (1), e um de (2) e um de (3). (1) Déficit qualitativo na interação social, manifestado pelo menos por duas seguintes características: (a) Acentuado déficit no uso de múltiplos comportamentos não verbais, tais como contato ocular, expressão facial, postura corporal e gestos reguladores de interação social; (b) Incapacidade para desenvolver relações com os companheiros, adequadas ao nível de desenvolvimento; (c) Ausência da tendência espontânea para partilhar com os outros prazeres, interesses ou objetivos; (d) Falta de reciprocidade social ou emocional. (2) Déficit qualitativo na comunicação, manifestado pelo menos por uma das seguintes características: (a) Atraso ou ausência total de desenvolvimento da linguagem oral (não acompanhada de tentativas para compensar através de modos alternativos de comunicação); (b) Bos sujeitos com discurso adequado, uma acentuada incapacidade na competência para iniciar ou manter uma conversação com os outros; (c) Uso estereotipado ou repetitivo da linguagem ou linguagem idiossincrática; (d) Ausência de jogo realista espontâneo, variando, ou de jogo social imitativo adequado ao nível de desenvolvimento. (3) Padrões de comportamento, interesses e atividades restritos, repetitivos e estereotipados que manifestam pelo menos por uma das seguintes características: (a) Preocupação absorvente por um ou mais padrões estereotipados e restritivos e de interesses que resultam anormais, na intensidade ou no objetivo; (b) Adesão, aparentemente inflexível, a rotinas ou rituais específicos, não funcionais; (c) Maneirismos motores estereotipados e repetitivos; (d) Preocupação persistente com partes de objetos. B. Atraso ou funcionamento anormal em pelo menos uma das seguintes áreas, com início antes dos três anos de idade: (1) interação social, (2) linguagem usada na comunicação social, (3) jogo simbólico ou imaginativo; C. A perturbação não é melhor explicada pela presença de uma Perturbação de Rett ou Perturbação Desintegrativa da Segunda Infância.
--

FONTE: Adaptado de Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª Edição

Em sua quinta, e até então última, edição publicada em 2013, o DSM apresentou grandes alterações em relação à versão anterior. A principal mudança foi a união do transtorno autista, transtorno de Asperger e transtorno global do desenvolvimento no Transtorno do Espectro Autista (1).

Nessa edição, o TEA é classificado como um transtorno do neurodesenvolvimento, e a consolidação dos transtornos ocorreu devido à compreensão de que sua sintomatologia e comprometimentos constituem um continuum único de prejuízos, cujas intensidades variam de leves a graves, especialmente nos domínios da comunicação social e dos comportamentos restritivos. Além disso, espera-se maior especificidade e sensibilidade nos critérios diagnósticos, bem como tratamentos mais direcionados às manifestações do transtorno. Ademais, o “autismo” deixa de ser um transtorno exclusivamente infantil e passa a incluir também os adultos (1).

Os principais critérios de diagnóstico no DSM-V persistem nas dificuldades de interação social em diferentes conjunturas, e nos padrões repetitivos de comportamento. O TEA, nessa edição, foi dividido em níveis de gravidade, e de exigência de suporte, de acordo com o grau de déficit que a pessoa apresenta (1).

2.1.1 Etiologia

A etiologia do TEA ainda não está completamente elucidada. É de causa multifatorial, com fatores genéticos e ambientais envolvidos no processo de desenvolvimento do transtorno (5).

Estudos envolvendo gêmeos estimam que a hereditariedade do TEA é de 64 a 91%, demonstrando que influências genéticas se sobrepõem a outros fatores. Ainda não há uma clareza no mecanismo de todos os genes envolvidos nesse processo. Um recente estudo depreendeu que diferentes genes de risco para o TEA afetam alvos moleculares distintos, mas levam a um mesmo padrão de desenvolvimento neuronal descoordenado, indicando que os sintomas clínicos podem surgir de alterações em processos mais amplos de diferenciação e conexão entre neurônios (28-30). A grande variação de subgrupos dentro do TEA pode ser uma das explicações do amplo número de diferentes genes que influenciam subconjuntos distintos de regiões e circuitos cerebrais (31).

As pesquisas atuais acerca da etiologia do TEA têm se afastado da busca por causas únicas e específicas, direcionando-se à identificação de fatores predisponentes e protetores. Os primeiros elevam a probabilidade de manifestação do transtorno, ao passo que os segundos exercem um efeito modulador, atenuando ou neutralizando tais riscos. Considerando que os fatores genéticos do TEA são

elevados, mas não atinge 100%, infere-se que a etiologia da condição não pode ser atribuída exclusivamente à influência genética. Dessa forma, muitos estudos se atêm aos fatores ambientais (32).

No que se refere aos fatores ambientais, uma revisão de revisões sistemáticas e meta-análises identificou alguns fatores potencialmente associados à manifestação do TEA, destacando-se, entre eles, a idade parental avançada, uso materno de ácido valpróico durante a gestação e complicações perinatais, especialmente aquelas relacionadas a trauma ou hipóxia durante o parto. Por outro lado, outros fatores ambientais, como obesidade e diabetes materna, analisados nos estudos, demonstraram uma associação fraca ou inconclusiva entre a exposição e o desenvolvimento do transtorno (33).

Contudo, nenhum dos fatores ambientais identificados apresenta especificidade para o TEA, visto que muitos deles também estão associados ao aumento da suscetibilidade a diversos outros transtornos. Além disso, há fatores cujo impacto ambiental não pode ser claramente dissociado da influência genética, como a idade parental avançada (31).

2.1.2 Epidemiologia

A incidência refere-se ao número de novos casos diagnosticados ao longo do tempo em uma coorte específica, e a ausência de dados longitudinais consistentes em populações acompanhadas desde o nascimento dificulta a determinação precisa da incidência do TEA em diferentes faixas etárias. Além disso, os dados normalmente relatados nos estudos apontam a idade em que os sintomas foram reconhecidos, não o momento real do início dos sintomas. Já a prevalência refere-se à proporção de indivíduos em uma determinada população que apresentam uma condição de saúde em um momento específico. Por essa razão, constitui a medida mais apropriada para avaliar a carga de doenças crônicas. A identificação de casos prevalentes pode ser realizada por meio de estudos transversais. Por esses motivos, o mais relatado é a prevalência do TEA globalmente (34, 35).

Não existe uma estimativa definitiva da prevalência global do Transtorno do Espectro Autista. Um estudo realizado em 2021 pela “*Global Burden of Disease*” estimou que, naquele ano, aproximadamente 61,8 milhões de pessoas em todo o

mundo estavam dentro do espectro, o que corresponde a uma pessoa a cada 127 indivíduos. Esse número apresentou uma grande variação quando comparado entre diferentes regiões, sendo de 1 para 163 na América Latina e de 1 para 65 na região Ásia-Pacífico. Uma revisão sistemática também observou valores distintos de prevalência para diferentes continentes, sendo de 0,5% e 1% na Europa e na África, respectivamente. Essas divergências podem ser explicadas por diferenças culturais, níveis de conscientização, ferramentas de diagnóstico, além da quantidade e qualidade de estudos publicados por cada país/região (36,37).

O crescimento de diagnóstico de TEA está associado a impactos socioeconômicos relevantes, gerando custos diretos expressivos, como gastos com educação especial na infância, saúde e moradia, além de custos indiretos, como a redução da produtividade tanto das pessoas com TEA na fase adulta quanto de seus familiares. Nos Estados Unidos, em 2015, os custos diretos e indiretos associados ao cuidado de pessoas com TEA foram estimados em US\$ 268 bilhões. Esse valor supera o custo combinado do acidente vascular cerebral e da hipertensão. (32, 38).

Outro fator limitante para a determinação da epidemiologia do TEA é relativo à faixa etária da população mais frequentemente estudada. A maioria dos estudos se refere a crianças e adolescentes, o que deixa uma lacuna no conhecimento sobre a prevalência do TEA nos indivíduos adultos (36).

O TEA passou a ser incluído no censo de patologias do Governo Federal Brasileiro apenas em 2020. Porém, os primeiros dados referentes a essa população foram divulgados somente em 2025, o que impossibilita comparações com levantamentos anteriores. De acordo com o Censo Demográfico de 2022, conduzido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e cujos resultados foram publicados em 2025, o Brasil possui 2,4 milhões de pessoas diagnosticadas com TEA, representando 1,2% da população brasileira (39,40).

O censo escolar da educação de 2024, divulgado pelo Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira, aponta um aumento de 282.675 matrículas na educação especial de pacientes com TEA, quando comparado com o ano anterior (41).

O TEA é mais prevalente no sexo masculino. Uma revisão sistemática com mais de 53 mil participantes dentro do espectro chegou a uma proporção próxima de 3 diagnósticos de TEA para pessoas do sexo masculino para 1 do sexo feminino. Essa prevalência pode ser explicada pelo comportamento de camuflagem, que é

mais frequente nas pessoas do sexo feminino diagnosticadas com TEA do que nas do sexo masculino. Tal comportamento tende a dificultar o diagnóstico, já que os critérios atuais são fundamentados no fenótipo masculino. As mulheres tendem a disfarçar seus sintomas em diferentes contextos sociais, sugerindo a existência de um fenótipo feminino do autismo. A camuflagem, embora adaptativa, pode levar a diagnósticos tardios ou equivocados, dificultando intervenções adequadas (42, 43).

2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico do TEA é fundamentado em sintomas, conforme os critérios definidos no DSM-V, e baseado nas duas principais características do transtorno: o déficit na comunicação e interação social; e nos comportamentos restritivos e repetitivos (QUADRO 2). Conforme o nível de comprometimento, o diagnóstico pode ser referido em três níveis de suporte (QUADRO 3). Até os dias atuais, o diagnóstico é essencialmente clínico, não existindo um biomarcador eficaz na triagem e no monitoramento desses pacientes (1, 44).

A expressão do TEA ocorre de forma heterogênea, com grande variação no grau de comprometimento e de desenvolvimento, sendo, por isso, classificado como um espectro. Apesar de os sintomas estarem presentes nos primeiros anos de vida, a percepção das limitações decorrentes do transtorno dependerá das particularidades do indivíduo e de seu ambiente (1).

QUADRO 2 – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Continua

A. Déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, conforme manifestado pelo que segue, atualmente ou por história prévia (os exemplos são apenas ilustrativos, e não exaustivos; ver o texto): 1. Déficits na reciprocidade socioemocional, variando, por exemplo, de abordagem social anormal e dificuldade para estabelecer uma conversa normal a compartilhamento reduzido de interesses, emoções ou afeto, a dificuldade para iniciar ou responder a interações sociais. 2. Déficits nos comportamentos comunicativos não verbais usados para interação social, variando, por exemplo, de comunicação verbal e não verbal pouco integrada a anormalidade no contato visual e linguagem corporal ou déficits na compreensão e uso gestos, a ausência total de expressões faciais e comunicação não verbal. 3. Déficits para desenvolver, manter e compreender relacionamentos, variando, por exemplo, de dificuldade em ajustar o comportamento para se adequar a contextos sociais diversos a dificuldade em compartilhar brincadeiras imaginativas ou em fazer amigos, a ausência de interesse por pares. B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, conforme manifestado por pelo menos dois dos seguintes, atualmente ou por história prévia (os exemplos são apenas ilustrativos, e não exaustivos; ver o texto): 1. Movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos (p. ex., estereotipias motoras simples, alinhar brinquedos ou girar objetos, ecolalia, frases idiossincráticas).

QUADRO 2 – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Conclusão

2. Insistência nas mesmas coisas, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal (p. ex., sofrimento extremo em relação a pequenas mudanças, dificuldades com transições, padrões rígidos de pensamento, rituais de saudação, necessidade de fazer o mesmo caminho ou ingerir os mesmos alimentos diariamente).

3. Interesses fixos e altamente restritos que são anormais em intensidade ou foco (p. ex., forte apego a ou preocupação com objetos incomuns, interesses excessivamente circunscritos ou perseverativos).

4. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente (p. ex., indiferença aparente a dor/temperatura, reação contrária a sons ou texturas específicas, cheirar ou tocar objetos de forma excessiva, fascinação visual por luzes ou movimento).

C. Os sintomas devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento (mas podem não se tornar plenamente manifestos até que as demandas sociais excedam as capacidades limitadas ou podem ser mascarados por estratégias aprendidas mais tarde na vida).

D. Os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo no presente.

E. Essas perturbações não são mais bem explicadas por deficiência intelectual (transtorno do desenvolvimento intelectual) ou por atraso global do desenvolvimento. Deficiência intelectual ou transtorno do espectro autista costumam ser comórbidos; para fazer o diagnóstico da comorbidade de transtorno do espectro autista e deficiência intelectual, a comunicação social deve estar abaixo do esperado para o nível geral do desenvolvimento.

Fonte: Adaptado de Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª Edição - DSM-V

QUADRO 3 – NÍVEL DE GRAVIDADE PARA TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Continua

Nível 1 “Exigindo apoio”	Comunicação social Na ausência de apoio, déficits na comunicação social causam prejuízos notáveis. Dificuldades para iniciar interações sociais e exemplos claros de respostas atípicas ou sem sucesso a aberturas sociais dos outros. Pode parecer apresentar interesse reduzido por interações sociais. Por exemplo, uma pessoa que consegue falar frases completas e envolver-se na comunicação, embora apresente falhas na conversação com os outros e cujas tentativas de fazer amizades são estranhas e comumente mal sucedidas.	Comportamentos repetitivos e restritivos Inflexibilidade de comportamento causa interferência significativa no funcionamento em um ou mais contextos. Dificuldade em trocar de atividade. Problemas para organização e planejamento são obstáculos à independência.
Nível 2 “exigindo apoio substancial”	Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal; prejuízos sociais aparentes mesmo na presença de apoio; limitação em dar início a interações sociais e resposta reduzida ou anormal a aberturas sociais	Inflexibilidade do comportamento, dificuldade de lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos aparecem com frequência suficiente para serem óbvios ao observador casual e interferem no funcionamento em uma

QUADRO 3 – NÍVEL DE GRAVIDADE PARA TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Conclusão

	que partem de outros. Por exemplo, uma pessoa que fala frases simples, cuja interação se limita a interesses especiais reduzidos e que apresenta comunicação não verbal acentuadamente estranha.	variedade de contextos. Sofrimento e/ou dificuldade de mudar o foco ou as ações.
Nível 3 “Exigindo apoio muito substancial”	Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal causam prejuízos graves de funcionamento, grande limitação em dar início a interações sociais e resposta mínima a aberturas sociais que partem de outros. Por exemplo, uma pessoa com fala inteligível de poucas palavras que raramente inicia as interações e, quando o faz, tem abordagens incomuns apenas para satisfazer a necessidades e reage somente a abordagens sociais muito diretas.	Inflexibilidade de comportamento, extrema dificuldade em lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos interferem acentuadamente no funcionamento em todas as esferas. Grande sofrimento/dificuldade para mudar o foco ou as ações.

Fonte: Adapta do de Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª Edição - DSM-V

Nesse contexto, a utilização de instrumentos de triagem, escalas e avaliações padronizadas tem se revelado essencial no processo diagnóstico, contribuindo para maior precisão e sistematização na identificação e seguimento do TEA.

O *Autism Behavior Checklist* (ABC), desenvolvido por Krug e colaboradores em 1979, continua em uso na atualidade. Essa ferramenta foi elaborada com o objetivo de facilitar a identificação confiável de comportamentos autistas no ambiente escolar. A escala é subdividida em cinco áreas: sensorial, relacional, uso do corpo e de objetos, linguagem, e social e autoajuda. O checklist é composto por 57 questões distribuídas entre essas cinco áreas. A pontuação de cada item varia de 1 a 4 pontos, sendo esses valores previamente definidos pelos autores conforme a relevância atribuída a cada comportamento observado. A pontuação total pode variar entre 0 e 159 pontos (48,49). A escala ABC está disponível para consulta no ANEXO 1.

A *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) é uma escala desenvolvida por Schopler e colaboradores em 1980, amplamente utilizada para fins de triagem de diagnóstico até os dias atuais. A escala é composta por 15 itens, que avaliam os seguintes aspectos: relacionamento com pessoas, comportamento imitativo, afeto

inadequado, uso do corpo, uso de objetos, resistência à mudança, resposta visual, resposta auditiva, resposta perceptiva, ansiedade, comunicação verbal, comunicação não verbal, nível de atividade, funcionamento intelectual e impressões gerais. Cada item recebe uma pontuação que varia de 1 a 4 pontos, sendo que a menor pontuação corresponde a comportamentos considerados esperados para a idade da criança. À medida que a pontuação aumenta, indica-se uma maior discrepância em relação ao comportamento típico para a faixa etária. A pontuação total da escala varia de 15 a 60 pontos. Indivíduos que atingem até 30 pontos são considerado neurotípicos, os que atigem entre 30 e 36 pontos são classificados com autismo leve ou moderado, e aqueles que pontuam acima de 36 com autismo grave (49,50). A escala CARS está apresentada no ANEXO 2.

A *Social Responsiveness Scale* (SRS), elaborada por Constantino e Gruber em 2005, é uma ferramenta utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas relacionados ao TEA. Sua aplicação é mais comum em crianças e adolescentes, sendo amplamente empregada em contextos clínicos e de pesquisa. A SRS pode ser preenchida por pais e professores, e até mesmo pela pessoa que está sendo analisada. A escala tem 65 itens, que possuem o objetivo de ponderar graus de déficits sociais. Para cada item tem 4 opções de resposta, que variam de 1 para não é verdadeiro, até 4 para quase sempre verdadeiro (51). A SRS pode ser consultada no ANEXO 3.

2.1.4 Tratamento

O tratamento do TEA tem como objetivo a redução das dificuldades centrais relacionadas à comunicação, à interação social e aos padrões comportamentais e interesses restritos ou repetitivos, bem como o enfrentamento de outras limitações frequentemente associadas. Além disso, busca-se fornecer a independência funcional, promovendo a aprendizagem e o desenvolvimento de habilidades adaptativas. Para que a intervenção seja eficaz, o tratamento deve ser individualizado, adequado ao nível de desenvolvimento e de natureza intensiva. Todas as abordagens terapêuticas devem estar fundamentadas em teorias e metodologias consistentes com evidências científicas quanto à sua eficácia (34).

2.1.4.1 Tratamento não medicamentoso

Diversas intervenções psicossociais têm sido empregadas no tratamento do TEA, entre as quais se destacam a Terapia Cognitivo Comportamental (TCC), a Análise do Comportamento Aplicada (ABA, do inglês *Applied Behavioral Analysis*) e a musicoterapia. Embora algumas dessas abordagens tenham sido mais investigadas na literatura científica, revisões sistemáticas indicam benefícios sem estabelecer a superioridade de um modelo específico. Dessa forma, a escolha do método terapêutico deve ser realizada entre a equipe interdisciplinar e a família do paciente, assegurando o acesso a informações sobre os objetivos e os possíveis resultados do tratamento, além de favorecer a corresponsabilidade no cuidado (52,53).

A TCC é uma abordagem psicoterapêutica estruturada que tem demonstrado eficácia em diversos transtornos mentais e apresenta características que a tornam especialmente adequada para indivíduos com TEA, devido à sua previsibilidade e organização. Já a ABA, busca compreender a influência dos fatores ambientais sobre o comportamento e utiliza métodos de ensino sistemáticos e individualizados. Essa abordagem é direcionada ao desenvolvimento de habilidades linguísticas, cognitivas, motoras, sociais e funcionais, além do manejo de comportamentos problemáticos. A musicoterapia, por sua vez, tem se mostrado promissora no contexto do TEA por sua capacidade de influenciar a estrutura e a conectividade funcional do córtex cerebral (53).

2.1.4.2 Tratamento medicamentoso

O TEA não tenha cura, mas a utilização de medicamentos pode ser eficaz no manejo de sintomas específicos, como alterações comportamentais, déficits de atenção e ansiedade. A farmacoterapia costuma ser utilizada como parte de um plano de intervenção, com o objetivo de promover melhorias na qualidade de vida e no funcionamento cotidiano. Entre os medicamentos mais utilizados para o controle dos sintomas associados ao TEA, destacam-se os antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos e estimulantes. Especificamente, a risperidona e o aripiprazol são utilizados para o tratamento de comportamentos estereotipados e agressivos em crianças e adolescentes com TEA, os inibidores seletivos da recaptação da

serotonina (ISRS) podem ser úteis no tratamento de sintomas relacionados à ansiedade e à depressão, e a melatonina também tem sido utilizada em casos de distúrbios do sono (52, 54).

No entanto, é fundamental que o uso de medicamentos seja cuidadosamente monitorado por profissionais de saúde, dada a possibilidade de efeitos adversos. A decisão pela farmacoterapia deve ser pautada em uma avaliação clínica individualizada, considerando-se a gravidade dos sintomas, as necessidades específicas do paciente e o risco-benefício de cada medicamento. Além disso, o tratamento medicamentoso deve ser integrado a abordagens não farmacológicas, como terapias comportamentais, a fim de potencializar os resultados terapêuticos (52, 54).

2.1.5 Panorama brasileiro

As intervenções voltadas ao cuidado de pessoas diagnosticadas com TEA apresentam diversidades em nível global, refletindo também em níveis regionais dentro de um mesmo país. No Brasil, diversos documentos normativos e técnicos têm sido elaborados com o objetivo de padronizar e qualificar a assistência das pessoas com TEA no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (17,52).

Em 2012 foi promulgada a Lei nº 12.764, que instituiu a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista. Essa legislação reconheceu diversos direitos e acesso para pessoas com TEA, como direito ao atendimento multiprofissional e acesso ao mercado de trabalho, além do reconhecimento da pessoa com TEA como pessoa com deficiência, assegurando todos os direitos previstos na legislação nacional (55).

Em 2014 o Ministério da Saúde criou as “Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo” com o objetivo de fornecer recomendações às equipes multiprofissionais que atuam nos diferentes níveis de atenção da Rede SUS, visando qualificar o cuidado à saúde das pessoas com TEA e de seus familiares, no âmbito da Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência. Em 2015, foi publicado pelo mesmo Ministério o documento intitulado “Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde (SUS)”. Elaborado com foco nos gestores e profissionais da Rede de Atenção

Psicossocial (RAPS), o documento tem como principal objetivo ampliar o acesso e qualificar os serviços destinados ao cuidado de pessoas com TEA e seus familiares (56,57).

Em 2022 foi aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro Autista, que garante acesso de indivíduos diagnosticados com TEA ao tratamento farmacológico com risperidona, desde que atendam aos critérios clínicos estabelecidos no protocolo (52).

2.1.6 Comorbidades associadas ao TEA

Diversas condições médicas estão associadas ao TEA e impactam de forma significativa a vida diária e a qualidade de vida de indivíduos no espectro autista. A prevalência de transtornos psiquiátricos associados é de aproximadamente 70% em crianças com TEA, embora possa variar consideravelmente conforme a população avaliada e os métodos diagnósticos utilizados. Essa ocorrência é mais comum em meninas. Compreender essas condições concomitantes ao TEA e sua prevalência é fundamental para a investigação, avaliação, diagnóstico diferencial e acompanhamento dos pacientes (58-60).

Uma revisão sistemática incluindo cerca de 590 mil participantes com TEA encontrou que os principais sintomas associados ao transtorno são desenvolvimento da coordenação; problemas de sono; transtorno de déficit de atenção; transtorno de ansiedade; transtorno alimentar e problema gastrointestinal (61).

2.1.7 Problemas gastrointestinais

A prevalência dos sintomas gastrointestinais (GI) em indivíduos com TEA varia entre 9 e 91%, de acordo com a metodologia dos estudos e as particularidades dos indivíduos investigados. Uma revisão sistemática que incluiu 131.416 indivíduos com diagnóstico de TEA observou que 48,67% da população apresentava pelo menos um sintoma gastrointestinal. Os sintomas relatados foram: seletividade alimentar (59,14%); constipação (26,17%); náusea (25,06%); distensão abdominal (22,52%); dor abdominal (21,38%); diarreia (19,92%); refluxo gastrointestinal (8,58%) e vômito (5,99%) (62,63).

Para a avaliação de sintomas gastrointestinais, estão disponíveis escalas validadas, como a *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS). A GSRS é um questionário autoaplicável composto por 15 itens distribuídos em cinco domínios, que abrangem diferentes aspectos do trato gastrointestinal: diarreia, constipação, dor abdominal, refluxo e indigestão. As respostas são registradas em uma escala do tipo Likert de sete pontos, na qual o valor “1” representa a ausência de sintomas e “7” indica a máxima frequência ou intensidade. O instrumento já demonstrou validade psicométrica e é amplamente utilizado na prática clínica e em pesquisas na área de gastroenterologia (64). A escala GSRS encontra-se disponível no ANEXO 4.

A probabilidade de uma criança com TEA apresentar problemas gastrointestinais é quatro vezes maior em contraste com uma criança sem distúrbios de neurodesenvolvimento. Devido a elevada prevalência de sintomas GI em crianças com TEA, recomenda-se que aquelas com suspeita de alterações gastrointestinais sejam adequadamente investigadas quanto à possibilidade de apresentarem o transtorno. Além disso, é fundamental que profissionais de saúde estejam atentos à presença de sintomas gastrointestinais em pessoas com TEA, especialmente em crianças, pois devido às dificuldades de comunicação verbal a manifestação clínica pode ocorrer de maneira anormal, sendo a única evidência de um possível distúrbio gastrointestinal o aparecimento ou a intensificação de comportamentos como agressividade, automutilação, distúrbios do sono ou irritabilidade (65,66).

Estudos sugerem que a gravidade dos sintomas gastrointestinais pode contribuir de forma direta para a gravidade do TEA, além de aumentarem a probabilidade de problemas de comportamento e distúrbios do sono. Irritabilidade, agressividade, ansiedade, hiperatividade e outros comportamentos incomuns parecem estar mais associados a crianças com TEA que apresentam complicações gastrointestinais do que a crianças do espectro sem essas complicações (67-69).

Os transtornos gastrointestinais apresentados por muitas crianças com TEA podem ser atribuídos a um desequilíbrio na composição de certas bactérias intestinais, conhecido como disbiose. A disbiose é caracterizada por uma redução na diversidade da microbiota intestinal, bem como por uma composição microbiana alterada de uma microbiota considerada saudável. Há possibilidade de que a disbiose possa estar envolvida na gravidade do TEA. Essas observações fundamentam o conceito do eixo microbiota-intestino-cérebro, que sugere uma

comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, mediada pelas bactérias intestinais, por três eixos fundamentais: neural; metabólico e imunológico. Apesar de se saber que essa comunicação ocorre por meio de hormônios e neurotransmissores produzidos pelo sistema endócrino do intestino, influenciados pela microbiota e seus metabólitos, os detalhes exatos desse processo fisiológico não estão completamente elucidados (70-72).

Além disso, a seletividade alimentar, além de outros distúrbios relacionados a alimentação, comorbidades comuns em crianças com TEA, podem levar a uma dieta pobre em fibras e rica em carboidratos simples e gorduras saturadas, o que pode contribuir para alterações significativas na microbiota intestinal (73).

Apesar de haver evidências que demonstram diferenças entre a composição da microbiota intestinal de crianças com TEA quando comparada com a de crianças neurotípicas, as informações disponíveis na literatura sobre a composição da microbiota intestinal em indivíduos com TEA são inconsistentes. As diferenças observadas na quantidade e nos tipos de microrganismos relatados em diferentes estudos podem estar relacionadas a diversos fatores que afetam a microbiota intestinal, como idade, sexo, hábitos alimentares, presença de comorbidades, uso contínuo de medicamentos e tratamentos prévios com antibióticos (73,74).

A pesquisa sobre a conexão entre a microbiota intestinal e o TEA está em evidência, revelando as complexas relações entre o sistema gastrointestinal e os transtornos do neurodesenvolvimento. Intervenções com foco na microbiota intestinal, como o uso de probióticos e o TMF, têm mostrado o potencial dessas estratégias para influenciar o equilíbrio da microbiota intestinal com o objetivo de aliviar sintomas gastrointestinais e comportamentais. Resultados positivos observados em alguns estudos indicam que focar nessas estratégias pode ser uma abordagem promissora para melhorar a qualidade de vida de pessoas com TEA (73,75).

2.2 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

O TMF teve relevância científica em 1958, quando um médico cirurgião descreveu o tratamento de quatro pacientes com enterocolite pseudomembranosa utilizando enemas fecais pela primeira vez, época em que a taxa de mortalidade causada por tal doença era bastante elevada. Em 2013, a *Food and Drug*

Administration (FDA) aprovou o uso do TMF como intervenção terapêutica para o tratamento da infecção por *Clostridioides difficile* refratária às terapias convencionais com antibióticos (71,72,76).

O TMF consiste em um procedimento terapêutico que envolve a preparação de amostras fecais provenientes de doadores saudáveis através de mistura e filtração para posterior introdução no trato gastrointestinal (TGI) de um receptor. Essa transferência pode ser realizada pelo TGI superior ou inferior. O principal objetivo do TMF é restaurar uma microbiota intestinal comprometida ou desequilibrada, promovendo maior diversidade microbiana e equilíbrio da microbiota intestinal, com a finalidade de melhorar os problemas relacionados a disbiose do trato gastrointestinal. A disbiose da microbiota intestinal tem sido amplamente associada à fisiopatologia de diversas condições clínicas, incluindo doenças crônicas não transmissíveis, como a síndrome do intestino irritável, as doenças inflamatórias intestinais, distúrbios metabólicos, e alterações neurológicas, como o TEA (72,76).

Evidências apontam que indivíduos com TEA que apresentam distúrbios gastrointestinais contínuos como dor, constipação, diarreia e distensão abdominal tendem a ser os mais beneficiados da intervenção com TMF. Em contraste com os probióticos, que geralmente contêm um número limitado de espécies bacterianas, o TMF compreende um número aproximado de 1.000 espécies bacterianas descendentes do intestino humano (71,75).

A resposta do TMF pode variar entre os indivíduos receptores em função de diferenças na composição da microbiota intestinal, fatores genéticos e condições ambientais, tanto do doador quanto do receptor. Espera-se que no futuro seja possível o desenvolvimento de protocolos de TMF personalizados para pessoas com TEA, baseados na seleção de espécies bacterianas com propriedades convenientes, como na capacidade de restaurar a homeostase intestinal, modular a resposta imune e atuar sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro (75,76).

Os estudos envolvendo TMF utilizam diferentes vias de administração e grande variação de dosagem, o que contribui para a diversidade de respostas clínicas relatadas por distintos grupos de pesquisa. Essa divergência de metodologia constitui uma desvantagem e um desafio à reprodutibilidade das pesquisas científicas na área (77).

Embora ainda não exista uma padronização formal estabelecida para o TMF, algumas diretrizes determinam etapas fundamentais para garantir a segurança e a efetividade do procedimento (78,79).

2.2.1 Seleção do doador

A seleção criteriosa de doadores para o TMF é essencial para minimizar o risco de eventos adversos associados à transferência do material fecal. Diretrizes internacionais, como a oriunda da conferência europeia de consenso sobre transplante de microbiota fecal na prática clínica, recomenda a aplicação de um questionário detalhado para triagem inicial, com foco no histórico médico e nos hábitos de vida dos candidatos, a fim de identificar fatores de risco não detectáveis por exames laboratoriais. Além disso, uma entrevista complementar deve ser realizada no mesmo dia da doação para avaliar comportamentos recentes potencialmente prejudiciais (78,80).

Para garantir a segurança do receptor, os doadores devem ser submetidos a exames de sangue e fezes, com o objetivo de reduzir o risco de transmissão de agentes infecciosos, seguindo protocolos padronizados de triagem. Tradicionalmente, parentes próximos haviam sido considerados doadores ideais, devido à maior similaridade microbiana e ao compartilhamento de fatores ambientais, o que poderia favorecer uma resposta imune mais tolerante. Porém, não há evidências clínicas robustas que comprovem a superioridade desses doadores em relação aos voluntários não aparentados, que podem ser mais apropriados em situações em que a genética do receptor contribui para a doença (78, 80, 81).

Os exames sanguíneos recomendados são: sorologias para citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, hepatite A, vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC), vírus da hepatite E, sífilis, HIV-1 e HIV-2, além da pesquisa de *Entamoeba histolytica*. Avaliações laboratoriais complementares envolvem hemograma completo com contagem diferencial, proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação (VHS), albumina, creatinina, eletrólitos, aminotransferases (ALT e AST), bilirrubinas, gama-glutamilttransferase e fosfatase alcalina (78, 82).

Quanto à análise de fezes, devem ser realizados testes para detecção de microrganismos patógenos como *Clostridioides difficile*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., além da triagem para microrganismos multirresistentes, incluindo enterococos

resistentes à vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) e bactérias Gram-negativas multirresistentes. Deve-se também realizar a investigação de *norovírus*, antígenos e coloração álcool-ácido resistente para *Giardia lamblia* e *Cryptosporidium parvum*, bem como a presença de outros protozoários, helmintos e a realização do teste de sangue oculto nas fezes (78, 82). Além da realização de entrevistas e exames laboratoriais, a inclusão do exame físico dos doadores também pode ser indicada como parte do processo de triagem (83).

2.2.2 Preparação das amostras

Atualmente, não existem protocolos padronizados para a preparação do TMF, tampouco estudos comparativos entre diferentes métodos de preparo de material. No entanto, há diretrizes que estabelecem etapas gerais mínimas para o processamento das amostras. Segundo a conferência europeia de consenso sobre transplante de microbiota fecal na prática clínica, recomenda-se a utilização de uma quantidade mínima de 30 g de fezes, que deve ser diluída em solução salina estéril a 0,9%, em uma proporção de três a cinco vezes o volume de fezes. Após homogeneização, a solução fecal deve ser filtrada com gaze estéril, e a suspensão resultante transferida para um recipiente também estéril. O material fecal fresco deve ser utilizado em até seis horas após a evacuação, com o objetivo de preservar as bactérias. Durante o processamento, a amostra pode ser mantida em temperatura ambiente (20°C–30°C) (78).

Uma estratégia importante no contexto do TMF é o armazenamento de amostras fecais congeladas para uso futuro. A utilização de amostras fecais congeladas é uma forma eficaz de padronizar o processo do TMF e garantir a disponibilidade de material, sem a dependência de novas triagens. A eficácia entre o TMF realizado com amostras frescas e com amostras previamente congeladas no tratamento da infecção por *C. difficile* foram semelhantes (78,81).

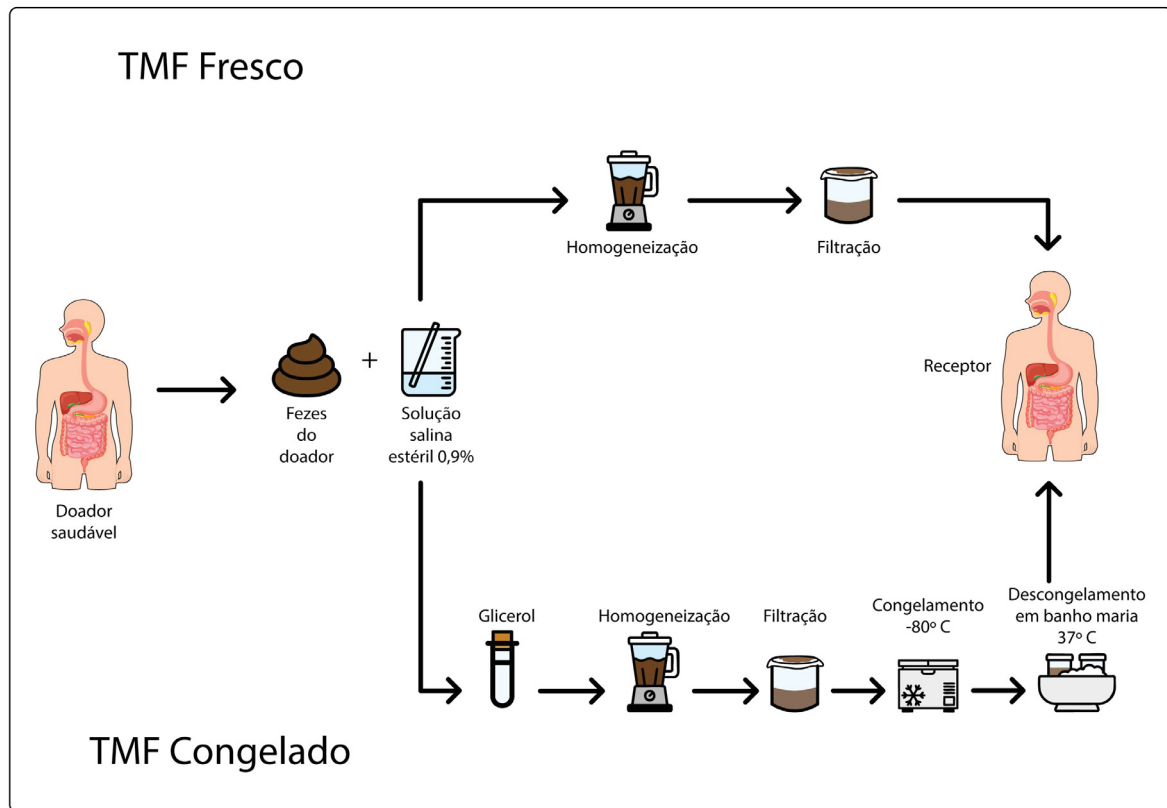
Para amostras congeladas, a diretriz europeia recomenda o uso mínimo de 30 g de fezes do doador diluídas em solução salina estéril a 0,9%, em uma proporção de três a cinco vezes o volume de fezes. Para o congelamento, deve-se adicionar glicerol à suspensão até uma concentração final de 10%, com o objetivo de proteger as células microbianas contra danos induzidos pelo congelamento. O

processamento segue as mesmas etapas que o preparo do material fecal fresco, e a suspensão final deve ser rotulada de forma rastreável e armazenada a -80°C . No dia da infusão, a amostra deve ser descongelada em banho-maria aquecido a 37°C . Após o descongelamento, solução salina pode ser adicionada para ajustar o volume da suspensão conforme necessário. O material fecal descongelado deve ser administrado no prazo máximo de seis horas após o descongelamento (78). A representação esquemática do TMF, nas formas fresca e congelada, pode ser consultada na FIGURA 1.

O TMF também pode ser liofilizado para administração oral por meio de cápsulas. Para a obtenção do pó liofilizado, um agente crioprotetor é adicionado à solução após os processos de homogeneização e filtração. Em seguida, a mistura é congelada, e o pó é obtido por meio da liofilização (84).

A nomenclatura utilizada para se referir ao TMF pode variar conforme a metodologia e o protocolo adotados para sua obtenção. Entre as variações mais comuns estão: WMT (*Washed Microbiota Transplantation*), MTT (*Microbiota Transfer Therapy*) e SHGM (*Standardized Human Gut Microbiota*). No presente trabalho, para fins didáticos, essas denominações, e todas as outras variações, serão referidas genericamente como transplante de microbiota fecal.

FIGURA 1 – PREPARO DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL



FONTE: A autora (2025)

NOTA: Etapas de preparo para o transplante de microbiota fecal, desde a doação das fezes até a transferência ao receptor, dos métodos fresco e congelado.

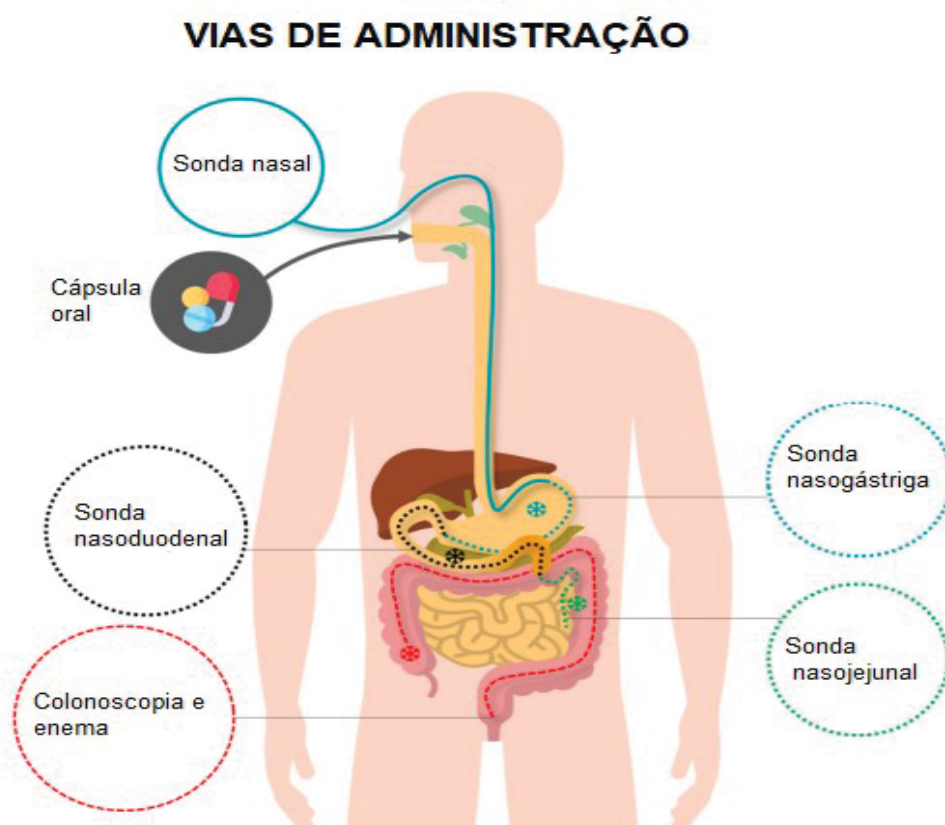
2.2.3 Vias de administração

O TMF pode ser realizado por diferentes vias de administração, conforme ilustrado na FIGURA 2. Tanto o trato gastrointestinal superior quanto o inferior podem ser utilizados como rotas para a infusão do material fecal, sendo que cada uma dessas vias apresenta suas próprias vantagens e limitações associadas. Ainda existem muitas dúvidas em relação à via mais adequada para o TMF, sendo que a escolha pode depender das condições clínicas e das necessidades individuais de cada paciente (82, 85).

No TGI superior, o TMF pode ser feito através do uso de sondas nasal, nasogástrica, nasoduodenal e nasojejunal. Essas técnicas apresentam como principais vantagens o baixo custo e a ausência de necessidade de sedação. Porém, estão associadas a desvantagens como desconforto durante a colocação da sonda,

risco de vômito e aspiração, além da impossibilidade de avaliação da mucosa intestinal ou realização de biópsias durante o procedimento. As cápsulas orais, uma alternativa menos invasiva do TGI superior, pode ser realizada em ambiente ambulatorial e sem necessidade de sedação. Apesar dessas vantagens, o uso de cápsulas apresenta como principal limitação o alto custo associado (80,85).

FIGURA 2 – VIAS DE ADMINITRAÇÃO DE TMF



FONTE: Adaptado de Biazzo; Deidda (2022) (13)

NOTA: Exemplos de vias de administração de transplante de microbiota fecal por meio do trato gastrointestinal superior (cápsula oral, sondas nasogástricas, nasojejunal e nasoduodenal) e inferior (colonoscopia e enema).

Por sua vez, no TGI inferior, as vias de administração incluem a colonoscopia e o enema. A colonoscopia oferece a vantagem de permitir a avaliação direta da mucosa intestinal durante o procedimento, além de ser a via que apresenta maior eficácia nos estudos voltados ao tratamento da infecção por *C. difficile*. Em contrapartida, essa técnica exige sedação, envolve custos mais elevados e está associada a riscos inerentes ao procedimento, como perfuração intestinal. O enema, por sua vez, configura-se como uma via menos invasiva, de menor custo, que pode

ser realizada em consultório e repetida com facilidade, sem necessidade de sedação. Entretanto, sua principal limitação reside no fato de que o conteúdo fecal administrado não atinge todo o cólon, o que pode comprometer sua eficácia (80,85).

2.2.4 Preparo do receptor

O preparo do receptor vai depender da indicação do transplante e da via de administração escolhida para a intervenção. Para a realização do TMF no tratamento de *C. difficile*, é indicado uso prévio de antibióticos como metronidazol ou vancomicina por no mínimo três dias, com o objetivo de reduzir a carga da bactéria no intestino antes do procedimento, porém, recomenda-se que os receptores interrompam o uso dos antibióticos pelo menos 48 horas antes da administração do material fecal, a fim de otimizar a colonização das bactérias benéficas (78,85).

Embora não existam evidências quanto ao impacto do uso de loperamida na eficácia do TMF, algumas diretrizes optam por administrá-la após o procedimento, com a finalidade de prolongar o tempo de retenção do transplante no cólon. Para a administração por colonoscopia, recomenda-se a realização de uma lavagem intestinal convencional. No caso da administração por enema, não há diretrizes consolidadas quanto a esse preparo. Para prevenir aspiração durante o TMF pelo trato gastrointestinal superior, recomenda-se manter o receptor inclinado em 45° por até 4 horas após a infusão. O uso de procinéticos e inibidores da bomba de prótons também é recomendado (78,85).

2.2.5 Segurança

A ocorrência de eventos adversos (EA) relacionados ao TMF pode se dar por diversos fatores, como os critérios utilizados na seleção do doador, a indicação terapêutica do procedimento, a via de administração e as condições imunológicas do receptor. Em geral, os EAs reportados são leves e temporários, e os principais descritos são cólicas ou desconforto abdominal, distensão, náusea, vômito, febre, constipação e diarreia. Porém, há registros na literatura científica de casos envolvendo eventos adversos de maior gravidade, como pneumonia decorrente de aspiração do material fecal (83).

Uma revisão sistemática que avaliou duas décadas de estudos sobre a segurança associada ao TMF identificou maior frequência de eventos adversos, incluindo os de maior gravidade, nas vias de administração que envolvem o trato gastrointestinal superior, como sonda nasogástrica, em comparação com as vias do trato gastrointestinal inferior, como colonoscopia e enemas. Além disso, a segurança do procedimento também demonstrou estar relacionada à experiência dos profissionais responsáveis pela realização da intervenção (86).

Para garantir a segurança do procedimento, a escolha da via de administração do TMF deve levar em consideração as necessidades individuais de cada receptor, bem como as vantagens e limitações de cada uma das vias disponíveis (80).

2.3 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A Prática Baseada em Evidências (PBE) representa uma abordagem voltada à integração das melhores evidências científicas com a experiência clínica e os valores dos pacientes, visando aprimorar a qualidade do cuidado e os desfechos em saúde. Cunhado por Guyatt na década de 1990, o conceito de Medicina Baseada em Evidências evoluiu ao longo dos anos, expandindo-se para diversas áreas da saúde, o que motivou a adoção do termo PBE como expressão mais ampla e multiprofissional. O modelo proposto por Sackett consiste em cinco etapas: formular a pergunta, buscar evidências, avaliar criticamente, aplicar à prática clínica e avaliar os resultados (87).

Um dos princípios da PBE é de que nem todas as evidências possuem o mesmo valor científico, sendo elas organizadas em uma hierarquia. A representação visual mais tradicional dessa hierarquia é a pirâmide das evidências, que se consolidou como um instrumento para guiar a prática clínica baseada em evidências. Nas versões clássicas da pirâmide (FIGURA 3), os estudos com menor rigor metodológico, como relatos de casos, ocupam a base. Estudos observacionais, como os de coorte e caso-controle, situam-se em níveis intermediários, seguidos pelos ensaios clínicos randomizados, considerados o padrão-ouro para estudos intervencionais. No topo, estão localizadas as revisões sistemáticas com meta-análises, por sua capacidade de sintetizar múltiplos estudos com rigor metodológico

e oferecer evidência de maior qualidade científica. Porém, uma versão mais atual (FIGURA 4) propõe que a confiabilidade das evidências estão condicionadas a diversos elementos, incluindo as fragilidades metodológicas associadas aos diferentes delineamentos de pesquisa. As divisões em forma de ondas entre os tipos de estudos sugerem uma transitividade entre eles, dependendo de seus métodos e do contexto em que são aplicados. Nessa versão as RS são retiradas do topo, passando a ser representadas através de lente de aumento, por meio da qual os estudos originais podem ser examinados e interpretados. (88).

FIGURA 3 – PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA CLÁSSICA



FONTE: Adaptado de Murad et al (2016)

FIGURA 4 – PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA ATUAL



FONTE: Adaptado de Murad et al (2016)

As revisões sistemáticas são de extrema importância para a PBE, pois reúnem em um único documento a síntese dos resultados de vários estudos primários sobre um mesmo tema, avaliados de forma crítica, oferecendo, assim, uma fonte condensada e confiável da evidência científica. Com isso, evita-se a necessidade de leitura de diversos estudos de forma isolada, facilitando a tomada de decisão clínica. Além de subsidiar decisões médicas individuais, as RS orientam a elaboração de diretrizes e recomendações clínicas, servindo como suporte para recomendações fundamentadas nos estudos de maior robustez e qualidade metodológica (89).

Outro uso estratégico dessas ferramentas está no campo das políticas públicas de saúde. No processo de incorporação de novas tecnologias, gestores de saúde utilizam revisões sistemáticas com meta-análises para comparar opções terapêuticas quanto a eficácia clínica, segurança e custo, permitindo que especialistas identifiquem as alternativas mais custo-efetivas para aplicação em larga escala (89).

O crescimento expressivo na produção de revisões sistemáticas nas últimas décadas estimulou o desenvolvimento de novas abordagens metodológicas para a

síntese do conhecimento científico, entre as quais se destaca a realização de *overviews*, também conhecidas como *umbrella reviews*. Diferentemente das revisões sistemáticas tradicionais, que analisam estudos primários, as *overviews* consistem em revisão sistemática de revisões sistemáticas. A metodologia utilizada na elaboração de uma *overview* evoluiu a partir das etapas de condução de RS, como a formulação da pergunta de pesquisa, a identificação e seleção dos estudos, a extração e a síntese qualitativa e quantitativa dos dados. Essas etapas seguem diretrizes consolidadas que visam assegurar a precisão, a validade e a confiabilidade dos resultados. (90, 91)

As *overviews* utilizam métodos sistemáticos para identificar, selecionar, avaliar criticamente e sintetizar múltiplas RS sobre questões relacionadas dentro de um mesmo tema, com o objetivo de avaliar desfechos de interesse de forma integrada. Devido ao seu escopo mais amplo, as *overviews* têm ganhado popularidade, especialmente por sua capacidade de organizar e sintetizar informações complexas em um único estudo, sem a necessidade de que o leitor consulte individualmente diversas revisões sistemáticas. Por tanto, essa metodologia tem se mostrado como uma alternativa eficaz para sintetizar evidências, facilitando a interpretação e aplicação dos achados por tomadores de decisão, profissionais da saúde e pesquisadores (91).

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DE ESTUDO

O protocolo desta revisão foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42024611934. Essa revisão sistemática foi conduzida seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane e reportada conforme a ferramenta *Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews* (PRIOR) (92,93).

3.1.1 Pergunta de Pesquisa

Para orientar a formulação da pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão, foi utilizado o acrônimo PICOS, conforme apresentado a seguir:

(P) População: Pacientes diagnosticados com transtorno do espectro autista;

(I) Intervenção: Transplante de microbiota fecal;

(C) Comparador: Comparadores ativos, placebo ou ausência de tratamento;

(O) Desfechos (*Outcomes*): Aumento da diversidade da microbiota fecal após o transplante; melhora dos sintomas gastrointestinais, como dor, constipação e diarreia; melhora dos sintomas do autismo avaliada por meio de escalas específicas; e ocorrência de eventos adversos;

(S) Desenho de estudo (*Study design*): Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise.

Com base nessas definições, a pergunta de pesquisa estabelecida foi: Quais são os principais resultados relacionados à eficácia, efetividade e segurança do transplante de microbiota fecal em pacientes com transtorno do espectro autista em termos de sintomas gastrointestinais e demais sintomas relacionados ao transtorno?

3.1.2 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídas revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, que investigaram a eficácia, a efetividade e/ou a segurança do transplante de microbiota fecal em pacientes com transtorno do espectro autista, independentemente da idade. Foram incluídas RS que avaliaram outras intervenções além do TMF, assim

como RS que avaliaram outras doenças além do TEA, desde que fosse possível extrair as informações específicas de interesse para esta revisão. Foram excluídos artigos escritos em caracteres não romanos e publicações apenas em formato de resumo.

3.1.3 Estratégia de busca

Foi realizada uma pesquisa sistemática no Pubmed, Scopus e Web of Science (21/11/2024) combinando, por meio de operadores booleanos OR e AND, termos relacionados a Transplante de Microbiota Fecal, Transtorno do Espectro Autista e Revisões sistemáticas, sem restrição de tempo ou idioma. As estratégias de busca completas podem ser consultadas no APÊNDICE 1. Além disso, foram conduzidas buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos.

3.1.4 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi conduzido em duas etapas. A primeira etapa, denominada triagem, envolveu a análise dos títulos e resumos dos estudos recuperados nas bases de dados. Os estudos que atendiam aos critérios de inclusão foram selecionados para a segunda etapa (elegibilidade), na qual os estudos incluídos na etapa anterior foram analisados na íntegra para verificar o cumprimento de todos os critérios de inclusão. Ambas as etapas foram conduzidas de forma independente por dois revisores e eventuais discrepâncias foram resolvidas por meio de reunião de consenso e, quando necessário, um terceiro revisor foi consultado. Para auxiliar na execução da seleção dos estudos, foi utilizada a plataforma *Rayyan* (94).

3.1.5 Extração de Dados

Os dados dos estudos incluídos nesta pesquisa foram extraídos e organizados em tabelas no *Microsoft Excel* elaboradas pelos autores. A extração de dados foi realizada por dois revisores, de forma independente, e eventuais discrepâncias foram resolvidas por meio de reunião de consenso. Quando necessário, um terceiro revisor foi consultado.

Foram coletados os seguintes dados das revisões sistemáticas: autor, ano, título, objetivo da RS, tipos de estudos incluídos, idade da população incluída, número de estudos incluídos na RS, número de estudos incluídos sobre TMF, número de pacientes no grupo intervenção, desfechos de eficácia/efetividade, desfecho de segurança, conclusão da revisão. Ainda, as seguintes informações das meta-análises, quando realizadas, foram extraídas: desfechos avaliados, números de estudos incluídos na MA, método empregado, modelo utilizado, medida de efeito, software utilizado, nº de pacientes, resultado da MA, avaliação de heterogeneidade e conclusão. Os estudos primários foram consultados para coletar informações relativas aos protocolos empregados na realização do TMF e, quando necessário, para complementar a extração de informações pertinentes.

3.1.6 Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão foi realizada por dois revisores, de forma independente, utilizando a ferramenta AMSTAR-2. As divergências encontradas pelos revisores foram resolvidas por consenso e, quando necessário, um terceiro revisor foi consultado (95).

O AMSTAR-2 é um instrumento utilizado para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas, podendo também servir como guia para sua realização. Ele é composto por 16 itens, dos quais 7 são considerados críticos. Os itens são categorizados com as seguintes classificações: "Sim", "Não", "Parcialmente sim", "Inclui apenas estudos não randomizados", "Inclui apenas ensaios clínicos randomizados" ou "Não foi realizada meta-análise" (95).

A classificação da qualidade das revisões sistemáticas segue os seguintes critérios: qualidade alta - revisões com nenhuma ou apenas uma falha não crítica; qualidade moderada - revisões com mais de uma falha não crítica; baixa qualidade - revisões com uma falha crítica, independentemente da presença de falhas não críticas; qualidade criticamente baixa - revisões com mais de uma falha crítica, com ou sem falhas não críticas (95).

3.1.7 Análise e síntese dos Resultados

Para reportar os resultados encontrados, os dados extraídos foram analisados de forma qualitativa e apresentados de maneira narrativa, seguindo o

formato de relato dos principais desfechos encontrados nas revisões sistemáticas incluídas. Quadros e tabelas foram utilizados para auxiliar na apresentação dos resultados.

Para calcular a sobreposição dos estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas contempladas nesta *overview*, foi utilizado o Índice de Área Coberta Corrigida (*Corrected Covered Area* - CCA), cuja fórmula está apresentada a seguir. Os valores obtidos são convertidos em porcentagem e classificados em quatro níveis de sobreposição: leve (0 a 5%), moderada (6 a 10%), alta (11 a 15%) e muito alta (acima de 15%) (96).

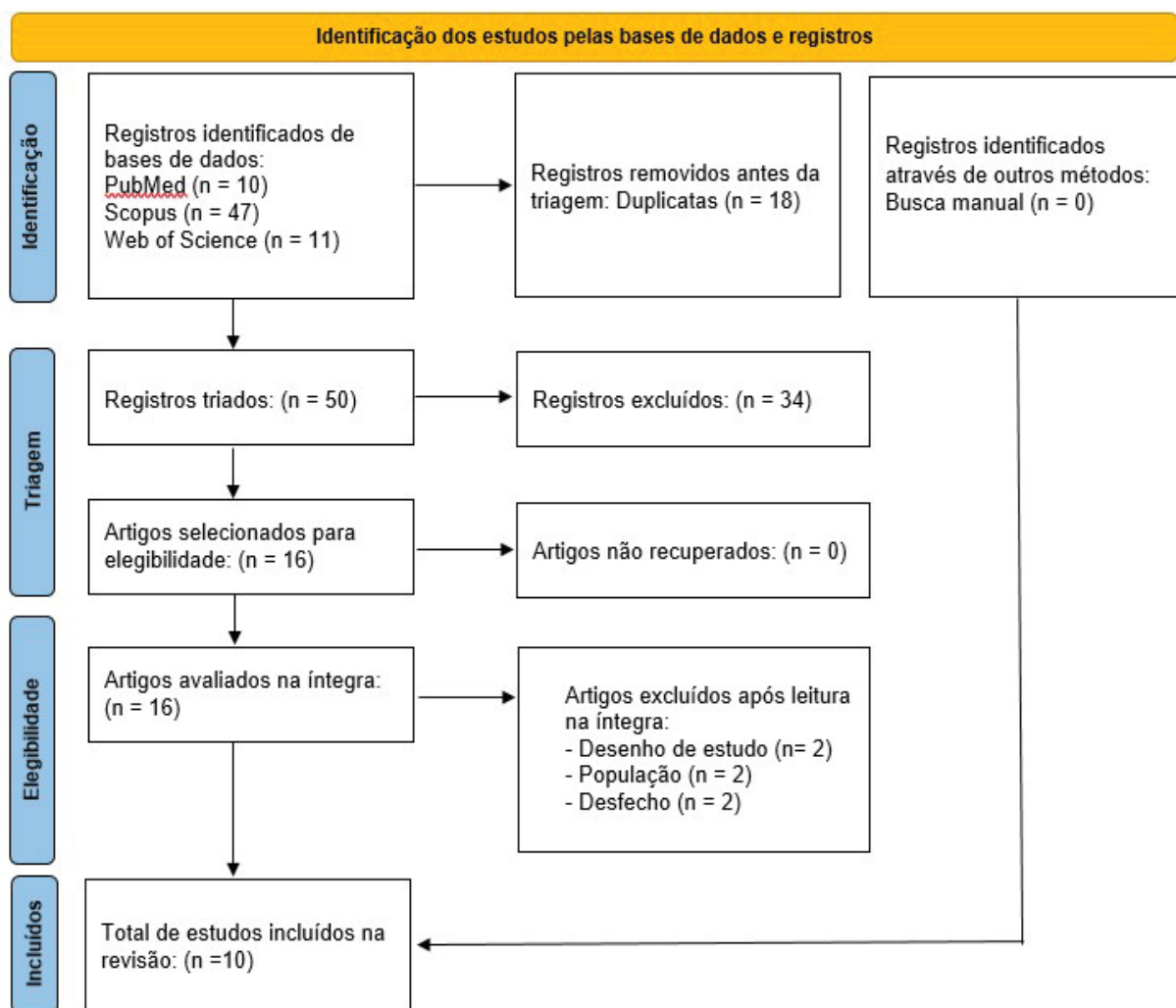
$$CCA = \frac{N - r}{r \cdot c - r}$$

N = nº de publicações incluídas;
 r = número de estudos primários;
 c = número de revisões.

4 RESULTADOS

Foram identificados 68 estudos na busca sistemática realizada. Após a remoção das duplicatas, 50 artigos permaneceram para a fase de triagem, na qual 34 foram excluídos por não atenderem integralmente aos critérios de inclusão previamente estabelecidos para esta revisão sistemática. Dos 16 estudos avaliados na íntegra na fase de elegibilidade, 10 atenderam a todos os critérios de inclusão e tiveram seus dados extraídos (97-106). Nenhuma referência adicional foi identificada por meio da busca manual. Detalhes sobre os motivos de exclusão estão descritos no APÊNDICE 2, e o fluxograma completo do processo de identificação e seleção dos estudos está apresentado na FIGURA 3.

FIGURA 5 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS



Fonte: A autora (2025)

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos recuperados foram publicados no período de 2020 a 2024, sendo dois em 2020, dois em 2021, um em 2022, quatro em 2023 e um em 2024. A quantidade de estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas que investigaram intervenções com TMF em humanos variou de um a seis por revisão. O tamanho amostral desses estudos variou entre 18 e 150 participantes submetidos ao TMF. Observou-se ainda que três revisões sistemáticas incluíram estudos com crianças e adolescentes de até 18 anos, enquanto um contemplou indivíduos com até 21 anos de idade. Para as demais revisões, não houve restrição de idade (TABELA 1).

Quanto ao desenho dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas, observou-se uma ampla variação, a depender dos objetivos específicos de cada revisão (TABELA 1). Apenas dois artigos realizaram análise quantitativa dos dados por meio de meta-análise (TABELA 2).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLuíDAS NESSE ESTUDO

Continua					
Autor, ano	Objetivo da RS	Desenhos de estudo incluídos na RS	Nº estudos incluídos na RS	Nº de participantes submetidos ao TMF/Idade	Qualidade de evidência
Martínez-González, Andreo-Martínez (2020) (97)	Conduzir uma revisão sistemática dos efeitos psicobiológicos de probióticos, prebióticos e TMF em crianças com TEA.	Estudos primários com população humana com TEA (ECR duplo cego, estudo aberto com controle intrapessoal, estudo experimental, estudo piloto, estudo piloto de intervenção não randomizado e simples cego, estudo prospectivo e aberto, estudo controlado com placebo não randomizado, ensaio clínico aberto).	4	42/Não especificado	Não realizado
Yang <i>et al</i> (2020) (98)	Compreender melhor o microbioma intestinal como uma potencial terapia para o TEA, analisar seu papel em relação ao TEA e elucidar qualitativamente as intervenções baseadas em microrganismos para essa condição.	Estudos com ou sem um grupo controle (ECR e estudos quasi-experimentais).	3	42/Não especificado	Não realizado
Lasheras, Gracia-García; Santabábara (2021) (99)	Descrever as evidências de pesquisas originais com foco nos efeitos da modulação da microbiota intestinal em pacientes com TEA.	Estudos primários com população humana com TEA (ECR, série de casos, ensaio clínico não randomizado, estudo do tipo antes e depois com grupo controle).	1	18/Não especificado	Não realizado
Tan <i>et al</i> (2021) (100)	Fornecer uma visão geral e avaliar criticamente as evidências atuais sobre a eficácia e segurança das terapias com probióticos, prebióticos, simbióticos e TMF para o tratamento dos sintomas comportamentais centrais e concomitantes em indivíduos com TEA.	Estudos primários intervencionais com humanos (séries de caso se 10 pacientes ou mais)..	2	18/Não especificado	Não realizado
Prosperi et al (2022) (101)	Resumir as perspectivas promissoras decorrentes dos estudos sobre probióticos, prebióticos e TMF em indivíduos com TEA.	Estudos clínicos.	3	58/Não especificado	Não realizado

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLuíDAS NESSE ESTUDO

Caycho-Salazar et al (2023) (102)	Analisar as evidências dos últimos cinco anos em estudos de seres humanos diagnosticados com TEA e que relataram sintomas ou alterações gastrointestinais; examinar a relação entre o autismo e a composição da microbiota intestinal; encontrar a relação entre as intervenções destinadas a modificar alguns comportamentos associados ao TEA (como estereotípias, irritabilidade) ou melhorar os sintomas gastrointestinais, de acordo com a composição da microbiota intestinal.	Ensaio clínico, meta-análises, ECR.	1	18/Não especificado	Conclusão
Dossaji et al (2023) (103)	Examinar e sintetizar a literatura atualmente disponível com foco no papel ou na utilidade do TMF.	ECR e aberto, estudo de coorte retrospectivo.	4	149/Menores de 21 anos	Não realizado
Zhang et al (2023) (104)	Avaliar a literatura e conduzir uma meta-análise para determinar o efeito do TMF no tratamento dos sintomas centrais e associados do TEA em crianças.	ECR, estudos abertos, estudos observacionais, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos de casos-coorte e relatos de casos.	5	150/Menores de 18 anos	Não realizado
Zhu et al (2023) (105)	Realizar uma meta-análise atualizada de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia do TMF no TEA.	ECR, com ou sem cegamento e com ou sem perdas de seguimento.	6	95/Menores de 18 anos	Não realizado
Caputi et al (2024) (106)	Explorar as intervenções direcionadas à microbiota que demonstraram melhorar os sintomas gastrointestinais em pacientes com TEA, TDAH e RETT.	ECR duplo cego, estudos de coorte e de caso-controle.	1	18/Menores de 18 anos	Não realizado

FONTE: A autora (2025)

NOTA: O nº de estudos incluídos na RS refere-se àqueles que avaliaram o TMF para o tratamento do TEA, mesmo que, nos estudos originais, tenham sido analisadas outras intervenções e/ou outras doenças.

LEGENDA: ECR: Ensaio Clínico Randomizado; TEA: Transtorno do Espectro Autista; TMF: Transplante de Microbiota Fecal; TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; RETT: Síndrome de Rett

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DAS META-ANÁLISES CONDUZIDAS

Resultados Relativos a Meta-análises										
Autor, ano	Desfecho avaliado	Nº de estudos incluídos na MA	Nº de pacientes	Método utilizado na MA	Modelo utilizado na MA	Medida de efeito utilizada na MA	Software utilizado na MA	Resultado da MA	Avaliação de heterogeneidade	Conclusão
Zhang et al (2023) (104)	Avaliação neurológica escala CARS	3	107	Inverso da Variância	Efeitos fixos	Diferença média com intervalo de confiança de 95%	Review Manager (Version 5.1)	-4.14 [-5.30, -2.99]	I² = 88%	Redução significativa nas escalas utilizadas em comparação com a linha de base após TMF.
	Avaliação neurológica escala ABC	3	107					-13.69 [-19.03, -8.35]	I² = 12%	
	Avaliação neurológica escala SRS	2	58					-34.95 [-39.79, -30.12]	I² = 78%	
Zhu et al (2023) (105)	Avaliação neurológica escala CARS	4	80	Inverso da Variância	Efeitos randômicos	Diferença média ponderada com intervalo de confiança de 95%	Review Manager (Version 5.1)	-6.95 [-8.76, -5.14]	I²=28	A pontuação da escala CARS foi significativamente reduzida após o TMF.

FONTE: A autora (2025)

Os detalhes dos protocolos de TMF utilizados em cada estudo primário podem ser consultados no QUADRO 4. Os estudos conduzidos por Kang *et al.* (2019) (107) e Adams *et al.* (108) seguiram a mesma metodologia descrita previamente por Kang *et al.* (2017) (109). O estudo primário referenciado como X. Luo, incluído na revisão sistemática de Zhu *et al.* (2023) (105), não pôde ser recuperado, portanto, a descrição metodológica apresentada refere-se àquela informada na própria revisão sistemática.

QUADRO 4 – PROTOCOLOS DE TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL CONFORME OS ESTUDOS PRIMÁRIOS

Continua

Estudos primários	Descrição do protocolo
Ward <i>et al.</i> (2016) (110)	Os pacientes foram inicialmente submetidos a tratamento oral com vancomicina por um período de 7 a 10 dias, seguido pela realização do TMF. Para o TMF, os pacientes ingeriram >6mL de um concentrado de microbiota fecal, obtido por ultracentrifugação de amostras de fezes de doadores saudáveis. Essa preparação foi administrada por via oral, encapsulada em 12 a 24 cápsulas de gelatina. Quatro horas após a ingestão, foi realizado um enema com 300 a 500mL de uma suspensão fecal. No dia seguinte, o protocolo de administração oral por cápsulas foi repetido.
Kang <i>et al.</i> (2017) (109)	Inicialmente, os participantes receberam vancomicina oral por 14 dias. A partir do 12º dia de uso do antibiótico, foi iniciado um inibidor da bomba de prótons, para reduzir a acidez gástrica. No 15º dia, foi realizado o preparo intestinal com MoviPrep, administrado em duas doses, acompanhado de jejum à base de líquidos claros. No dia seguinte, teve início a administração do TMF, contendo aproximadamente $2,5 \times 10^{12}$ células por dia, de forma oral (misturada em líquidos) por dois dias ou por via retal em dose única, semelhante a um enema. A escolha da via foi feita por randomização, mas os participantes puderam mudar de abordagem em caso de intolerância. Aqueles que receberam o TMF por via retal aguardaram uma semana antes de iniciar a dose oral de manutenção ($2,5 \times 10^9$ células/dia) por sete semanas. Participantes que começaram com a administração oral seguiram diretamente com essa mesma dose por oito semanas. As doses de manutenção foram autoadministradas diariamente até o final da 10ª semana, sendo os participantes monitorados por mais oito semanas após o término do tratamento.
Zhao <i>et al.</i> (2019) (111)	Os pacientes receberam dois cursos de TMF por meio de colonoscopia ou gastroscopia sob anestesia.
Li <i>et al.</i> (2021) (112)	Um único doador forneceu as amostras fecais utilizadas em todos os participantes do estudo. As fezes coletadas foram misturadas com soro fisiológico estéril, homogeneizadas e filtradas com filtros de náilon para remoção de partículas grandes e fibras. Em seguida, a suspensão foi centrifugada a $6000 \times g$ por 5 minutos a 4 °C, tendo o sobrenadante descartado e o precipitado ressuspensionado em soro fisiológico. O produto final consistiu em uma solução bacteriana fecal com concentração de 60 mg/mL, utilizada tanto para encapsulamento quanto para administração via colonoscopia (na dosagem de 10g por 50kg de peso corporal da criança). As cápsulas foram preparadas com a adição de um agente protetor para liofilização. A solução foi congelada a -80°C antes de ser processada. Todos os participantes receberam 2 litros de polietilenoglicol como preparo intestinal na véspera do TMF. Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com a via de administração: por via oral, em cápsulas com material fecal liofilizado, e por colonoscopia. Ambos os grupos receberam a mesma dose por semana, durante quatro semanas consecutivas. O protocolo teve duração total de 12 semanas, incluindo 4 semanas de tratamento com TMF e 8 semanas de acompanhamento pós-tratamento.

QUADRO 4 – PROTOCOLOS DE TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL CONFORME OS ESTUDOS PRIMÁRIOS

Conclusão

Huang et al (2022) (113)	Entre 150 e 200 gramas de fezes foram coletadas de um doador saudável, do sexo masculino, com 28 anos de idade. A amostra foi dissolvida em 1000 mL de solução fisiológica e submetidas a filtração por meio de sistema automatizado. Após o processo de filtração, 150 mL de solução fisiológica contendo 50 cm ³ de microbiota fecal concentrada foram infundidos no paciente por meio de TET. Após a administração, o paciente foi orientado a permanecer em decúbito lateral direito por, no mínimo, 30 minutos, sendo liberado para alimentação leve duas horas após o procedimento. O protocolo de TMF foi repetido a cada dois dias, totalizando três aplicações.
Pan et al (2022) (114)	As fezes dos doadores foram inicialmente suspensas em solução salina a 0,9% (proporção de 100 g para 500mL) e posteriormente filtradas. A suspensão resultante foi centrifugada a 700 × g por 3 minutos, sendo o sobrenadante descartado. O precipitado contendo a microbiota foi lavado com solução salina e submetido a três ciclos adicionais de centrifugação. O sedimento final obtido foi ressuspenso em 100mL de solução salina. A suspensão fecal foi administrada por meio de um tubo enteral transendoscópico (TET), na quantidade de 60 a 90mL por dia, durante seis dias consecutivos. Após cada aplicação, os receptores foram orientados a permanecer em decúbito lateral direito por, no mínimo, duas horas, além de manter uma dieta leve por, pelo menos, dois dias após o procedimento. O intervalo entre cada ciclo de tratamento foi de um mês. Cada paciente foi submetido a pelo menos dois ciclos do procedimento.
Zhang et al (2022) (115)	As fezes dos doadores foram homogeneizadas com solução fisiológica para preparar uma suspensão fecal homogênea. As suspensões foram processadas por meio de um equipamento específico para preparo de microbiota fecal, que realiza a filtração por microfibras, removendo resíduos alimentares, substâncias inflamatórias e fungos. O transplante foi realizado por meio de TET, ou por sonda nasojejunal. Foram administrados 120mL da suspensão fecal por dia, durante seis dias consecutivos, sempre dentro de uma hora após o preparo. As suspensões fecais foram preparadas a partir da combinação de amostras de três doadores distintos (proporção 40:40:40mL), e distribuídas aleatoriamente entre os receptores. A maioria dos procedimentos realizados com TET foi conduzida sob anestesia com propofol. Todos os pacientes permaneceram hospitalizados para monitoramento e realização do transplante. Cada participante foi submetido a dois ciclos, com um intervalo de quatro semanas entre eles, e acompanhado por oito semanas.
Luo (2018)	Os pacientes receberam um dia de TMF por meio de colonoscopia e gastroscopia.

FONTE: A autora (2025)

4.2 RESULTADOS DE SEGURANÇA

Apenas quatro estudos (100, 101, 104, 105) relataram desfechos relacionados à segurança. Em três deles (100, 101, 104) foram observados eventos adversos leves a moderados, como erupções cutâneas, hiperatividade, acessos de raiva/agressividade e náuseas/vômitos, associados ao uso de vancomicina antes da administração do TMF. Esses efeitos foram temporários, com duração máxima de três dias.

As reações adversas atribuídas diretamente ao TMF foram descritas em três estudos (101,104,105) como leves, transitórias e bem toleradas. Os sintomas relatados após a intervenção foram febre, náuseas, reações alérgicas, comportamentos agressivos e hiperatividade.

Nenhum dos estudos incluídos nessa revisão realizou uma análise estatística ou quantitativa dos eventos adversos relatados nos estudos primários.

4.3 RESULTADOS DE EFICÁCIA E EFETIVIDADE

Para uma apresentação mais clara dos achados, os resultados de eficácia e efetividade foram organizados em três categorias: em relação aos sintomas gastrointestinais; aos sintomas e características do transtorno do espectro autista; e à microbiota intestinal. A seguir, os dados serão apresentados conforme essa categorização.

4.3.1 Sintomas gastrointestinais

Sete estudos (97, 98, 99, 101, 103, 104, 106) relataram redução de sintomas gastrointestinais, como constipação, diarreia, indigestão e dor abdominal ao final do tratamento. Em cinco desses estudos (97, 98, 101, 103, 106), observou-se que os efeitos benéficos foram mantidos por até oito semanas após a intervenção. Um deles (97) indicou uma redução de aproximadamente 80% nos sintomas gastrointestinais.

A *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS) foi reportada em sete revisões (98, 99, 100, 103, 104, 105, 106). Todas relataram diminuição na pontuação média da escala quando comparados os valores da linha de base com os

obtidos após a intervenção, sendo que um dos estudos (99) registrou uma redução de 82%. Em seis revisões (98, 99, 103, 104, 105, 106), essa melhora se manteve mesmo após oito semanas do fim do tratamento e em duas delas (98, 99) foi descrita uma redução de 77%.

Três estudos (99, 101, 103) também apontaram uma diminuição na frequência de constipação ou fezes anormais entre os participantes após a intervenção.

Além disso, dois estudos (98, 105) observaram redução nas pontuações do índice *Gastrointestinal Severity Index* (GSI) entre os grupos que receberam o TMF e os grupos controle. Outros dois estudos (104, 105), por meio do *Daily Stool Recording* (DSR), identificaram uma redução significativa no número de dias com evacuações anormais ou ausência de evacuações, com manutenção das melhorias por até oito semanas após a suspensão do tratamento.

Duas pesquisas (100, 102) que reportaram efeitos após dois anos da intervenção, relataram melhora na regularidade dos movimentos intestinais dos participantes submetidos ao TMF, além da média de redução nos dias com fezes anormais em comparação à linha de base, com manutenção dos benefícios gastrointestinais como melhora da dor abdominal, indigestão, diarreia e constipação, mesmo após o período sem intervenção.

Por fim, um estudo (103) mostrou que o TMF resultou em melhora nas pontuações da *Bristol Stool Form Scale* (BSFS), com melhora observada nas subcategorias relacionadas a fezes duras, fezes moles/líquidas e ausência de evacuação.

Nenhuma das revisões sistemáticas incluídas neste estudo conduziu análise quantitativa para avaliar os efeitos do TMF sobre os sintomas gastrointestinais.

4.3.2 Sintomas e características do transtorno do espectro autista

Dois estudos (97, 101) identificaram melhorias significativas nos sintomas comportamentais do TEA após o tratamento, com efeitos positivos que persistiram por até oito semanas. Em um desses estudos (101) foi relatado melhora do humor, comportamento, emoções, linguagem e nos sintomas principais do TEA após o TMF.

Seis revisões sistemáticas (98, 99, 100, 103, 104, 105) relataram uma diminuição significativa nas pontuações da *Childhood Autism Rating Scale* (CARS)

ao comparar os dados da linha de base com os resultados pós-intervenção. Essas revisões destacaram que, em comparação ao grupo controle, as pontuações tiveram reduções importantes, que se mantiveram até oito semanas após o término do tratamento. Em uma das revisões (99), em que essa redução foi quantificada, observou-se redução de 22% na pontuação em relação à linha de base, chegando a 24% no acompanhamento realizado oito semanas após a intervenção. Outra revisão (104) apontou que essa melhora ocorreu de forma progressiva ao longo de cada ciclo de TMF.

Cinco revisões (98, 99, 100, 104, 105) analisaram os efeitos do TMF com base na *Social Responsiveness Scale* (SRS). Todos os estudos relataram reduções nas pontuações em comparação com os dados da linha de base. No entanto, houve variação quanto à manutenção desses efeitos. Um estudo (98) observou manutenção da redução por oito semanas após o término da intervenção; outro estudo (100) relatou que, mesmo após dois anos, as pontuações continuaram inferiores às iniciais. Porém, dois estudos (104, 105) indicaram que os efeitos benéficos foram revertidos oito semanas após o fim do tratamento.

O *Autism Behavior Checklist* (ABC) também foi utilizada como instrumento de avaliação da eficácia do TMF nos sintomas de TEA. Dois estudos (104, 105) relataram redução nas pontuações dessa escala após a intervenção, sendo que os efeitos benéficos se mantiveram por pelo menos oito semanas após o fim do tratamento. Em um dos estudos (104) foi observada uma redução significativa a cada novo ciclo de TMF; no entanto, a partir do quarto ciclo, essa progressão deixou de ser observada.

Um estudo (104) realizou uma meta-análise das três escalas mencionadas (CARS, ABC e SRS), cujos resultados estão apresentados na TABELA 2, demonstrando reduções estatisticamente significativas entre as pontuações pré e pós-intervenção. Além disso, um outro estudo (105) também conduziu uma meta-análise da escala CARS, apontando, igualmente, reduções significativas nos escores após o TMF.

Três estudos (98, 99, 104) relataram melhora nas pontuações do *Vineland Adaptive Behavior Scales – Second Edition* (VABS-II). Dois desses (99, 104) indicaram um aumento médio de 1,4 anos na idade de desenvolvimento adaptativo dos participantes. No entanto, mesmo com esse avanço, a pontuação final do VABS-II permaneceu inferior à idade cronológica dos indivíduos avaliados.

Um estudo (102) relatou que, dois anos após o término do tratamento com TMF, observou-se uma melhora sustentada nos comportamentos característicos do TEA, associada também à redução de sintomas gastrointestinais. No mesmo sentido, dois estudos (100, 105) apontaram que as pontuações da escala CARS permaneceram reduzidas dois anos após o fim da intervenção.

Uma revisão (104) relatou que, após três ciclos de TMF, os sintomas do TEA (classificado como síndrome de Asperger no estudo primário) apresentaram melhora significativa, com os efeitos do tratamento sendo mantidos no acompanhamento de um mês. No entanto, os sintomas psicológicos reapareceram três meses após o término da intervenção. Nessa mesma revisão, a escala *Sleep Disturbance Scale for Children* (SDSC) foi descrita para avaliar distúrbios do sono, demonstrando que o TMF foi capaz de reduzir significativamente as pontuações da escala, indicando melhora nos distúrbios do sono em crianças com TEA. Observou-se que pacientes que receberam três ciclos de TMF apresentaram resultado mais expressivo na melhora do sono.

Outro estudo (105) apontou que o TMF foi mais eficaz e com efeitos mais duradouros em pacientes mais jovens, pois os sintomas do TEA permaneceram inalterados em indivíduos com 21 anos de idade e houve melhora em crianças de 8 anos, sugerindo uma maior responsividade ao tratamento em pessoa mais novas.

Por fim, uma revisão (106) incluída nesta revisão sistemática relatou que o TMF contribuiu para a melhora dos sintomas do TEA, incluindo déficits em habilidades sociais, irritabilidade, hiperatividade, letargia, comportamentos estereotipados e fala aberrante. Além disso, foram observadas melhorias nos comportamentos adaptativos, como comunicação, habilidades da vida diária e socialização.

4.3.3 Microbiota intestinal

Seis estudos (97, 98, 99, 101, 104, 106) relataram um aumento na variedade geral da microbiota intestinal, com maior diversidade e abundância dos gêneros *Bifidobacterium*, *Desulfovibrio* e *Prevotella* após a realização do TMF. Esses efeitos foram mantidos mesmo após oito semanas da intervenção. Em dois desses estudos (98, 104) observou-se que tanto *Prevotella* quanto *Desulfovibrio* apresentaram quantidades maiores nas amostras dos receptores em comparação com as dos

doadores. Três estudos (97, 101, 102) demonstraram um aumento sustentado na abundância relativa dos gêneros *Bifidobacterium* e *Prevotella*, mesmo dois anos após a realização do TMF.

Dois estudos (97, 98) identificaram uma redução na presença de *bacteroides fragilis* e uma modificação na composição da microbiota intestinal dos indivíduos que foram submetidos ao TMF para uma microbiota mais saudável. Esses mesmos estudos também relataram alterações significativas no perfil metabólico dos participantes após o TMF. Dois metabólitos específicos, sarcosina e inosina 5-monofosfato, apresentaram melhora substancial durante e após a intervenção, tornando-se mais semelhante à de indivíduos com desenvolvimento típico. No entanto, um dos estudos (98) apontou que não houve melhora nos níveis de O-sulfato de tiramina.

Uma revisão (104) identificou aumento da abundância de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, como *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Prevotella* e *Faecalibacterium*, que foram associados à melhora dos sintomas do TEA. Outro resultado encontrado nessa revisão é de que a microbiota intestinal dos indivíduos que passaram pela intervenção se tornou mais semelhante à de crianças e doadores neurotípicos.

4.4 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Na avaliação da qualidade metodológica dos dez estudos incluídos, um foi classificado como de qualidade moderada (103), um como de baixa qualidade (106) e os demais apresentaram qualidade criticamente baixa (97, 98, 99, 100, 101, 102, 104, 105), conforme os critérios do instrumento AMSTAR-2. Os domínios críticos que obtiveram menores pontuações referem-se à ausência de um relatório explícito de que os métodos da revisão foram previamente estabelecidos, bem como à falta de justificativas para eventuais desvios em relação ao protocolo originalmente proposto. Além disso, apenas um estudo forneceu uma lista de estudos excluídos, acompanhada das respectivas justificativas. Em relação aos itens não críticos, nenhuma das revisões avaliadas descreveu os critérios adotados para a escolha dos desenhos dos estudos incluídos, e também não mencionaram as fontes de financiamento dos estudos primários. O resultado completo da análise é mostrado no QUADRO 5, e a descrição dos domínios da ferramenta do AMSTAR-2 pode ser consultada no ANEXO 5.

QUADRO 5 – RESULTADO AMSTAR 2

Estudo	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12	#13	#14	#15	#16	Resultado
Martínez-González; Andreo-Martínez (2020) (97)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	NA	NA	Sim	Sim	NA	Sim	Criticamente baixa
Yang et al (2020) (98)	Sim	Não	Não	Parcial	Sim	Sim	Não	Parcial	Sim	Não	NA	NA	Não	Sim	NA	Sim	Criticamente baixa
Lasheras, Gracia-García; Santabábara (2021) (99)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Parcial	Não	Não	NA	NA	Não	Não	NA	Sim	Criticamente baixa
Tan et al (2021) (100)	Sim	Não	Não	Parcial	Sim	Sim	Não	Parcial	Sim	Não	NA	NA	Sim	Sim	NA	Sim	Criticamente baixa
Prosperi et al (2022) (101)	Não	Não	Não	Parcial	Sim	Sim	Não	Parcial	Sim	Não	NA	NA	Sim	Sim	NA	Sim	Criticamente baixa
Caycho-Salazar et al (2023) (102)	Não	Não	Não	Parcial	Não	Não	Não	Não	Não	Não	NA	NA	Não	Sim	NA	Sim	Criticamente baixa
Dossaji et al (2023) (103)	Sim	Parcial	Não	Parcial	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	NA	NA	Sim	Sim	NA	Sim	Moderada
Zhang et al (2023) (104)	Sim	Sim	Não	Parcial	Sim	Sim	Não	Parcial	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Zhu et al (2023) (105)	Sim	Não	Não	Parcial	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Caputi et al (2024) (106)	Sim	Parcial	Não	Parcial	Sim	Sim	Não	Parcial	Sim	Não	NA	NA	Sim	Sim	NA	Sim	Baixa

FONTE: A autora (2025)

NOTA: Os domínios da ferramenta AMSTAR-2 podem ser consultados no ANEXO 5.

4.5 SOBREPOSIÇÃO DOS ESTUDOS

Para a análise da sobreposição dos estudos primários nas revisões sistemáticas, utilizou-se a fórmula CCA. Nas dez RS incluídas, foram identificados dez estudos primários, dos quais sete estavam presentes em mais de uma revisão. A sobreposição dos estudos pode ser visualizada na QUADRO 6.

Substituindo os valores na fórmula, foi identificado um grau de sobreposição de:

$$CCA = \frac{30 - 10}{10 \times 10 - 10} = 0,22$$

Como a leitura do CCA é expressa em porcentagem, a conversão do índice resultou em 22%, classificado como um nível muito alto de sobreposição.

QUADRO 6 – SOBREPOSIÇÃO DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

Revisões Sistemáticas											
Estudos Primários		Martínez-González; Andreo-Martínez (2020) (97)	Yang et al (2020) (98)	Lasheras, Gracia-García; Santabárbara (2021) (99)	Tan et al (2021) (100)	Prosperi et al (2022) (101)	Caycho-Salazar et al (2023) (102)	Dossaji et al (2023) (103)	Zhang et al (2023) (104)	Zhu et al (2023) (105)	Caputi et al (2024) (106)
	Kang et al (2017) (109)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓
	Kang et al (2019) (107)	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗
	Li et al (2021) (112)	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✗
	Zhao et al (2019) (111)	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗
	Zhang et al (2022) (115)	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗
	Pan et al (2022) (114)	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗
	Adams et al (2019) (108)	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
	Huang et al (2022) (113)	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗
	Ward et al (2016) (110)	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗
	Luo (2018)	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗

FONTE: A autora (2025)

LEGENDA: ✓ estudo primário incluído na revisão sistemática; ✗ estudo primário não incluído na revisão sistemática.

5 DISCUSSÃO

O TMF como estratégia terapêutica para o tratamento de sintomas gastrointestinais em indivíduos com TEA tem ganhado destaque na literatura científica nos últimos anos. Em decorrência desse interesse crescente, diversas revisões sistemáticas vêm sendo conduzidas com o objetivo de avaliar os efeitos dessa intervenção. Assim, a presente *overview* sintetizou e analisou criticamente as revisões sistemáticas disponíveis sobre a eficácia e segurança do TMF em indivíduos diagnosticados com TEA.

Foram analisadas dez revisões sistemáticas, das quais duas incluíram meta-análises. A primeira revisão foi publicada em 2020, e a mais recente em 2024, ano em que foi realizada a busca nas bases de dados. A atualidade do tema, bem como o número de publicações, reforça a relevância da síntese das evidências disponíveis, contribuindo para uma tomada de decisão mais ágil e alinhada com descobertas mais recentes.

Apesar de as revisões sistemáticas serem, em geral, consideradas fontes de evidência de alta qualidade, aceitar seus resultados sem uma avaliação crítica pode acarretar riscos, pois falhas metodológicas dessas revisões podem comprometer a confiabilidade dos resultados e levar a conclusões equivocadas. A qualidade metodológica das RS analisadas variou de criticamente baixa a moderada, sendo a grande maioria classificada como de qualidade criticamente baixa. As principais fragilidades que levaram a essas classificações referem-se, principalmente, à ausência de um protocolo previamente definido para a condução da revisão e à falta de apresentação da lista de estudos primários excluídos, juntamente com a justificativa para suas exclusões.

Em relação à condução das meta-análises, um dos estudos (104) não explorou a heterogeneidade identificada, optando por ignorá-la e utilizar o modelo de efeitos fixos. Porém, em contextos de heterogeneidade significativa, o uso do modelo de efeitos randômicos é mais apropriado, uma vez que o intervalo de confiança em torno da estimativa resumida tende a ser mais amplo, refletindo melhor a variabilidade entre os estudos incluídos. Por esse motivo, esse estudo foi penalizado nos domínios da ferramenta AMSTAR-2 relacionados à metodologia da meta-análise (95, 116).

A elevada sobreposição de estudos primários, identificada por meio do cálculo da CCA, indica que os mesmos estudos foram incluídos repetidamente em diferentes revisões sistemáticas. Essa duplicação constitui uma limitação importante do presente trabalho, pois pode ter contribuído para a inflação dos resultados apresentados. Com o intuito de mitigar esse impacto, ao longo da discussão foi destacado, sempre que possível, o número de estudos primários que fundamentaram cada resultado apresentado.

A alta prevalência de RS sobre o mesmo tema indica a necessidade de aprimorar a eficiência na síntese de evidências em nível global. Embora ainda existam diversos tópicos relevantes sem a condução de RS, observa-se que, alguns temas há diversas publicações do mesmo tipo. Para evitar esforços redundantes, sempre que possível, revisões já publicadas devem ser atualizadas com novas evidências, em vez de serem substituídas por revisões completamente novas e sobrepostas (117).

Optou-se por incluir neste estudo todas as revisões sistemáticas publicadas que avaliavam a eficácia e/ou a segurança do TMF em indivíduos com TEA, mesmo quando o TMF não era a única intervenção abordada. Em decorrência disso, algumas revisões sistemáticas incluídas continham apenas um estudo primário cuja intervenção era o TMF. Apenas duas RS (103,104) tiveram como objetivo a avaliação do TMF como única intervenção voltada à microbiota intestinal nessa população.

Em alguns protocolos de TMF apresentados neste trabalho, foi utilizada a vancomicina por via oral previamente ao transplante, o que levantou questões de segurança relatadas por três revisões sistemáticas, todas baseadas nos resultados de um mesmo estudo primário (109). A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico tricíclico, empregado no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas. Por ser um fármaco com baixa absorção intestinal, é geralmente administrado por via intravenosa, exceto em casos específicos, como a colite pseudomembranosa causada por *C. difficile*, em que se utiliza a via oral. No contexto do TMF voltado à melhora dos sintomas em pessoas com TEA, o uso oral da vancomicina foi descrito em um dos estudos como uma estratégia para “garantir a supressão profunda das bactérias patogênicas”. Porém, como houve estudos que não utilizaram esse fármaco como parte do protocolo e, ainda assim, demonstraram eficácia semelhante àqueles que o incluíram, recomenda-se que o uso da

vancomicina em protocolos futuros seja avaliado sob a perspectiva da segurança (118,109).

A ausência de padronização nos protocolos apresentados nessa revisão dificulta a análise comparativa dos resultados. No entanto, espera-se que futuramente seja possível desenvolver protocolos personalizados de TMF para indivíduos com TEA, baseados na seleção direcionada de espécies bacterianas necessárias para o equilíbrio da microbiota intestinal dessa população. Essa perspectiva se alinha aos princípios da medicina de precisão, abordagem que considera fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida de cada indivíduo, com o objetivo de propor intervenções preventivas ou terapêuticas mais eficazes e personalizadas (75, 119).

Em relação aos eventos adversos diretamente associados ao TMF, três revisões sistemáticas reportaram dados provenientes de dois estudos primários, cujos participantes eram crianças. Entre os EA observados, foram relatados febre, náuseas, reações alérgicas, comportamentos agressivos e hiperatividade, os quais foram descritos como leves e bem tolerados. Esses achados estão de acordo com outras evidências disponíveis na literatura, que caracterizam os EA relacionados ao TMF em populações pediátricas como autolimitados, transitórios e sem necessidade de intervenções farmacológicas. Mas, como todos os participantes foram crianças, a generalização desses resultados para outras faixas etárias fica restrita (120).

Do ponto de vista da eficácia, um dos achados foi o aumento na abundância de bactérias do gênero *Bifidobacterium*, reportado por sete revisões sistemáticas, com base em dados oriundos de dois estudos primários. Segundo dados encontrados na literatura, esse gênero bacteriano é menos prevalente em crianças com TEA, quando comparadas a grupos controle. A importância clínica das bactérias desse gênero está relacionada com a sua capacidade de produzir ácido gama-aminobutírico (GABA). O GABA apresenta relação com o metabolismo do glutamato, principal neurotransmissor excitatório do cérebro. Evidências sugerem que níveis reduzidos de glutamato estão associados a maior gravidade de sintomas de ansiedade, bem como a prejuízos nos domínios sociais e comportamentais característicos do TEA (121).

Outro gênero bacteriano descrito nos mesmos estudos foi a *Prevotella*, que é um dos gêneros mais predominantes no intestino humano. Pesquisas recentes têm sugerido que a redução da abundância de *Prevotella* em indivíduos com TEA

pode estar associada a alterações na resposta imunológica. Algumas espécies desse gênero são capazes de fermentar polissacarídeos e produzir ácido succínico, um metabólito que, segundo relatos da literatura, pode modular a resposta imune ao se ligar a um receptor presente na superfície de células dendríticas. Essa interação parece promover a ativação de células T antígeno-específicas, contribuindo para a manutenção da integridade imunológica do hospedeiro. Assim, a diminuição de *Prevotella* em pessoas com TEA pode estar relacionada a um comprometimento dessa via de sinalização imune (122).

Diante disso, o aumento na abundância de *Bifidobacterium* e *Prevotella* observado após a realização do TMF, e mantido mesmo após dois anos de acompanhamento, conforme relatado nos estudos incluídos, pode representar um indicativo positivo. Esses achados reforçam o potencial da modulação da microbiota intestinal como uma estratégia complementar promissora para o manejo dos sintomas associados ao TEA.

As evidências sobre a abundância do gênero *Desulfovibrio* na microbiota intestinal de pessoas com TEA são inconsistentes na literatura. Enquanto alguns estudos indicam aumento desse gênero em crianças com TEA, associando-o à gravidade dos sintomas, outros relatam uma diminuição em comparação com indivíduos neurotípicos. Diante dessas divergências, são necessários mais estudos para esclarecer o papel funcional desse gênero no contexto do TEA (123,124).

A presença de *Bacteroides fragilis* foi identificada em maior abundância em crianças com TEA. Algumas cepas dessa espécie bacteriana produzem lipopolissacarídeo, um fator de virulência que, em determinadas condições, pode atuar como uma toxina, desencadeando respostas inflamatórias. Duas revisões sistemáticas incluídas neste trabalho relataram que o TMF foi capaz de reduzir a abundância de *B. fragilis* e contribuir para a reestruturação da microbiota intestinal de pessoas com TEA, aproximando seu perfil do observado em indivíduos neurotípicos. Essas observações foram baseadas nos resultados de um mesmo estudo primário (125).

A interação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central tem sido investigada no contexto da fisiopatologia do TEA. Entre os fatores relevantes, destaca a seletividade alimentar, que se manifesta desde a infância. A seletividade alimentar é caracterizada por uma limitação na variedade de alimentos ingeridos, sendo associado a inflexibilidade comportamental. Essa limitação contribui para

dietas restritas e deficiências nutricionais persistentes que afetam significativamente a composição da microbiota intestinal. Essa disbiose induzida pela restrição alimentar é caracterizada pela redução de espécies benéficas, como *Bifidobacterium*, e pelo aumento de microrganismos potencialmente patogênicos membros da família *Bacteroidaceae*. Diante disso, terapias voltadas à modulação da microbiota intestinal, como o TMF, emergem como estratégias promissoras para a melhora dos desfechos comportamentais e neurológicos em indivíduos com TEA. Porém, são necessárias intervenções dietéticas associada que vise restaurar o equilíbrio microbiano, com o objetivo de potencializar e prolongar os efeitos benéficos de tratamentos como o TMF (75).

A sarcosina, uma molécula intermediária do aminoácido glicina, desempenha funções essenciais na fisiologia humana, incluindo a síntese de ácidos nucleicos e a manutenção da homeostase do sistema nervoso central. Já o inosina 5-monofosfato (IMP) atua como precursor intracelular dos nucleotídeos adenosina monofosfato e guanosina monofosfato, exercendo, portanto, um papel central no metabolismo das purinas. Além disso, o IMP pode atuar como molécula sinalizadora extracelular, estando envolvido em processos fisiológicos como a percepção do paladar. Nesse contexto, observa-se que o TMF apresentou efeitos benéficos, especialmente quando associado à restauração dos níveis dessas moléculas para valores mais próximos dos observados em indivíduos neurotípicos (126, 127).

Todas as revisões analisadas relataram melhorias nas características do TEA após a intervenção com TMF. No entanto, foram identificadas variações nos métodos de avaliação utilizados, especialmente em relação aos tipos de escalas aplicadas para mensurar os sintomas, bem como no reporte dessas informações. Essas diferenças dificultam a padronização dos resultados e a comparação direta entre os estudos.

Seis revisões (98, 99, 100, 103, 104, 105) identificaram redução nas pontuações da escala CARS, sendo esse resultado reportado por seis estudos primários (107, 109, 111, 112, 114, 115). Observou-se variedade nos tempos de acompanhamento e nos momentos de aplicação das escalas. Dependendo do delineamento de cada estudo, a CARS foi aplicada antes da intervenção, imediatamente após o término do tratamento, oito semanas depois e dois anos após o fim do tratamento. Esse mesmo padrão foi observado nas escalas ABC e SRS. A

utilização de outras escalas foi menos frequente, o que dificultou a comparação entre os estudos e a consolidação de evidências.

Uma das revisões (104) destacou a variação nas pontuações das escalas CARS e ABC após cada ciclo de TMF. Nessa análise, houve uma redução progressiva nas pontuações dessas escalas ao final de cada ciclo. Porém, a partir do 4º ciclo a escala ABC deixou de apresentar melhora significativa, sugerindo um possível efeito teto. Quanto à manutenção dos benefícios, os resultados foram controversos. Enquanto alguns estudos relataram melhora sustentada por até oito semanas ou mesmo dois anos após o fim do tratamento, outros apontaram uma reversão dos efeitos em até doze semanas na ausência de novos ciclos de TMF. Esses resultados reforçam a necessidade de explorar a quantidade de ciclos e o intervalo necessário entre eles para uma melhoria sustentada dessas características.

Nesta dissertação, os resultados referidos como ABC dizem respeito à *Autism Behavior Checklist*. No entanto, é importante destacar que existe outra escala com a mesma sigla, a *Aberrant Behavior Checklist*, também utilizada no contexto do TEA. Tanto os estudos primários quanto as revisões sistemáticas analisadas utilizaram uma ou outra dessas escalas, pois são instrumentos distintos. Assim, neste trabalho, os resultados associados à sigla ABC referem-se exclusivamente às revisões sistemáticas que reportaram dados com base na *Autism Behavior Checklist*, ainda que esses resultados não estejam em concordância com os estudos primários. Essa divergência caracteriza uma falha na extração de dados por parte das referidas revisões.

Em um dos estudos (105), foi relatado que o TMF foi mais eficaz em pacientes mais jovens. Um participante de 21 anos não apresentou melhora nos sintomas, diferente de participantes de oito anos do mesmo estudo, o que levanta a hipótese de que a idade possa influenciar na resposta ao tratamento. No entanto, como a maioria dos estudos foi conduzida com crianças, essa observação permanece limitada, pois não há dados suficientes para comparação com populações adultas.

Uma das revisões (104) relatou melhora na qualidade do sono após a intervenção com TMF, sendo que os pacientes que receberam três ciclos apresentaram uma melhora mais acentuada. A insônia pediátrica é uma condição comum, com prevalência estimada entre 1% e 6% na população geral, podendo

atingir de 50% a 75% em crianças neurodivergentes, como é o caso das crianças com TEA. Esse dado reforça como o TMF pode atuar não apenas nos sintomas principais e gastrointestinais do TEA, mas também em comorbidades frequentes, como os distúrbios do sono (128).

Em relação aos sintomas gastrointestinais, foi observada melhora significativa em sintomas como constipação, dor abdominal e diarreia, além de melhora na regularidade dos movimentos intestinais e consistência das fezes em todas as revisões que avaliaram esse desfecho. Resultados semelhantes também foram relatados em outras revisões sistemáticas conduzidas com populações distintas, o que reforça a robustez dos efeitos observados (129, 130). A depender do tempo de acompanhamento delineado pelo estudo, essas melhoras foram reportadas por até dois anos após o término do tratamento.

Diversas escalas foram utilizadas para mensurar a eficácia do TMF nos sintomas gastrointestinais, sendo a GSRS a mais adotada, reportada em sete revisões (98, 99, 100, 103, 104, 105, 106). Em todos os casos, houve redução nas pontuações da escala após a intervenção, com um dos estudos relatando mais de 80% de melhora nos sintomas. Essa redução foi sustentada ao longo do tempo em estudos com seguimento prolongado, reforçando o potencial do TMF na promoção de benefícios gastrointestinais duradouros.

5.1 LIMITAÇÕES

Este trabalho apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A principal delas é a heterogeneidade dos protocolos de TMF utilizados nos estudos incluídos, o que dificulta a comparação direta entre os resultados e a identificação de um protocolo eficaz. Além disso, observou-se um alto grau de sobreposição dos estudos primários entre as revisões sistemáticas analisadas, o que pode superestimar os dados e influenciar nas conclusões. Outro fator limitante foi o número reduzido de revisões sistemáticas que avaliaram exclusivamente o TMF, sem a inclusão de outras abordagens terapêuticas, o que limitou a discussão acerca da intervenção. Por fim, além do pequeno número de participantes, a maioria dos indivíduos incluídos nos estudos era composta por crianças e adolescentes, o que limita a generalização dos resultados para a população adulta com TEA.

5.2 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Para trabalhos futuros, recomenda-se que os estudos busquem maior padronização dos protocolos de TMF, incluindo a definição do número de ciclos, intervalos entre aplicações, via de administração e dosagem. Essa padronização irá permitir comparações mais consistentes entre os resultados e, futuramente, a elaboração de diretrizes clínicas.

Também é importante que novas pesquisas incluam populações mais diversificadas, contemplando todas as faixas etárias de pessoas com TEA, uma vez que a maioria dos estudos atuais foca em crianças. A expansão da faixa etária permitirá compreender melhor a eficácia e a segurança do TMF.

Além disso, recomenda-se que os participantes sejam mais bem caracterizados, especialmente em relação ao nível de suporte necessário, gravidade dos sintomas e presença de comorbidades. Essa descrição mais detalhada pode contribuir para a identificação de subgrupos que se beneficiam mais do tratamento.

Outra recomendação é a realização de ensaios clínicos randomizados, com a utilização de escalas padronizadas e validadas para avaliação dos desfechos comportamentais e gastrointestinais, com acompanhamentos em longo prazo, para avaliar a durabilidade dos benefícios ao longo do tempo, assim como a necessidade de cursos adicionais de TMF para manutenção dos efeitos terapêuticos.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho identificou e sintetizou as revisões sistemáticas disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança do TMF em indivíduos com TEA. Foram identificados desfechos relacionados à melhora dos sintomas gastrointestinais e de sintomas associados ao TEA, e ao aumento da diversidade bacteriana da microbiota intestinal. No entanto, os protocolos utilizados nos estudos primários apresentaram grande heterogeneidade, o que dificulta a comparação entre os resultados. Além disso, as revisões incluídas apresentaram alto grau de sobreposição de estudos primários, que pode ter influenciado a redundância dos resultados.

Portanto, os resultados apresentados nesse trabalho devem ser interpretados com cautela, devido às limitações metodológicas presentes nas pesquisas disponíveis até o momento.

Dessa forma, é necessária a realização de novos ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, com metodologias padronizadas e maior número e diversidade de participantes. Somente com uma base científica mais robusta será possível confirmar a eficácia e a segurança do TMF como uma alternativa terapêutica viável para pessoas com TEA.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
2. GENOVESE, A.; BUTLER, M. G. Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD). **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 21, n. 13, jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21134726>.
3. CHO, H. N.; HA, E. H. A validation study of the Korean Child Behavior Checklist 1.5-5 in the diagnosis of autism spectrum disorder and non-autism spectrum disorder. **J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry**, Seoul, v. 30, n. 1, p. 9–16, jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5765/jkacap.180018.1>
4. ZEIDAN, J. et al. Global prevalence of autism: a systematic review update. **Autism Research**. v. 15, n. 5, p. 778–790, maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
5. SAUER, A. K. et al. Autism spectrum disorders: etiology and pathology. **Exon Publications**, Brisbane, [cap. 1], p. 1–16, ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36255/exonpublications.autismspectrumdisorders.2021.etiology>
6. MARANGELO, C. et al. Stratification of gut microbiota profiling based on autism neuropsychological assessments. **Microorganisms**, Basel, v. 12, n. 10, p. 2041, out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12102041>
7. POSAR, A.; VISCONTI, P. Gut microbiota alterations in autism spectrum disorder. **Turkish Archives of Pediatrics**, Istanbul, v. 59, n. 5, p. 506–507, ago. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediater.2024.24086>
8. LEADER, G. et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a systematic review. **Nutrients**, Basel, v. 14, n. 7, p. 1471, abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14071471>
9. HAMAMAH, S. et al. Fecal microbiota transplantation in non-communicable diseases: recent advances and protocols. **Frontiers in Medicine**, Lausanne, v. 9, 08 dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1060581>
10. NAKHAL, M. M. **et al.** The microbiota–gut–brain axis and neurological disorders: a comprehensive review. **Life**, Basel, v. 14, n. 10, p. 1234, set. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life14101234>
11. EBRAHIMI, R. et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for viral diseases: a systematic review of clinical trials. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 19, n. 10, out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311731>

12. BELVONCIKOVA, P.; MARONEK, M.; GARDLIK, R. Gut dysbiosis and fecal microbiota transplantation in autoimmune diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 23, n. 18, set. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms231810729>
13. BIAZZO, M.; DEIDDA, G. Fecal microbiota transplantation as new therapeutic avenue for human diseases. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 11, n. 14, jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm111441119>
14. LORD, C. et al. J. Autism spectrum disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, Londres, v. 6, n. 1, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>.
15. PICCOLO, G. M. Do pensamento autístico de Eugen Bleuler ao DSM-V: a construção epistemológica do autismo e a explosão de sua manifestação. [preprint]. **SciELO Preprints**, 08 abr. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.8383>.
16. NASCIMENTO, T. R. C.; BRUNS, M. A. T. A família e a sexualidade de filhos(as) autistas: o que a literatura científica nacional oferece? **Revista Brasileira de Sexualidade Humana**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 8–13, jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.35919/rbsh.v30i1.70>
17. LORD, C. et al. Autism spectrum disorder. **The Lancet**, Londres, v. 392, n. 10146, p. 508–520, 1 ago. 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
18. ROSEN, N. E.; LORD, C.; VOLKMAR, F. R. The diagnosis of autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and beyond. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, Berlim, v. 51, n. 12, p. 4253–4270, dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04904-1>.
19. VERHOEFF, B. Autism in flux: A history of the concept from Leo Kanner to DSM-III to DSM-5 and beyond. **History of Psychiatry**, Londres, v. 24, n. 4, p. 442–458, dez. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0957154X13500584>.
20. HARRIS, J. Leo Kanner and autism: a 75-year perspective. **International Review of Psychiatry**, Abingdon, v. 30, n. 1, p. 3–17, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1455646>.
21. SANTOS, A. O.; OLIVEIRA, G. S. de. Compreensões sobre as bases neurológicas do TEA - Transtorno do Espectro Autista: notas a educação matemática inclusiva. **Cadernos da Fucamp**, Monte Carmelo, v. 26, p. 121-145, abr. 2024.
22. VOLKMAR, F. R.; McPARTLAND, J. C. From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. **Annual Review of Clinical Psychology**, Palo Alto, v. 10, p. 193–212, mar. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153710>.

23. RUTTER, M. Diagnosis and definition of childhood autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, Nova York, v. 8, p. 139–161, jun. 1978. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF01537863>.
24. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-I)**. 1. ed. Washington, D.C., 1952.
25. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - (DSM-II)**. 2. ed. Washington, D.C., 1968.
26. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - (DSM-III)**. 3. ed. Washington, D.C., 1980.
27. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - (DSM-IV)**. 4. ed. Washington, D.C., 1994.
28. TICK, B. et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, Oxford, v. 57, n. 5, p. 585–595, mai. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>.
29. TAYLOR, M. J. et al. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time. **JAMA Psychiatry**, Chicago, v. 77, n. 9, p. 936–943, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0680>.
30. PAULSEN, B. et al. Autism genes converge on asynchronous development of shared neuron classes. **Nature**, Londres, v. 602, n. 7896, p. 268–273, fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04358-6>.
31. BAIZER, J. S. Neuroanatomy of autism: what is the role of the cerebellum? **Cerebral Cortex**, New York, v. 34, n. 13, p. 94–103, mai. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhae050>.
32. KERESZTURI, E. Diversity and classification of genetic variations in autism spectrum disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 24, n. 23, 26 nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms242316768>.
33. MODABBERNIA, A.; VELTHORST, E.; REICHENBERG, A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. **Molecular Autism**, Londres, v. 8, mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>.
34. HYMAN, S. L. et al. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. **Pediatrics**, Itasca, v. 145, n. 1, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>.
35. MCNAMARA, L. A.; MARTIN, S. W. Principles of Epidemiology and Public Health. **Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases**, Londres, 5. ed., p. 1–9, jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00001-3>.

36. SANTOMAURO, D. F. et al. The global epidemiology and health burden of the autism spectrum: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet Psychiatry**, Londres, v. 12, n. 2, p. 111–121, fev. 2025. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00363-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00363-8).
37. SALARI, N. et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. **Italian Journal of Pediatrics**, Roma, v. 48, n. 1, p. 112, jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>.
38. BUESCHER, A. V. et al. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. **JAMA Pediatrics**, Chicago, v. 168, n. 8, p. 721–728, ago. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.210>.
39. SUKIENNIK, R.; MARCHEZAN, J.; SCORNAVACCA, F. Challenges on diagnoses and assessments related to autism spectrum disorder in Brazil: a systematic review. **Frontiers in Neurology**, Lausanne, v. 12, jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.598073>.
40. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Demográfico 2022: pessoas com deficiência e pessoas diagnosticadas com transtorno do espectro autista: resultados preliminares da amostra. Rio de Janeiro, 2025.
41. BRASIL. Ministério Da Educação. **Censo Escolar 2024: divulgação dos resultados**. Brasília, 9 abr. 2025.
42. LOOMES, R.; HULL, L.; MANDY, W. P. L. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, Washington, v. 56, n. 6, p. 466–474, abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>.
43. TUBÍO-FUNGUEIRIÑO, M. et al. Social Camouflaging in Females with Autism Spectrum Disorder: a systematic review. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, New York, v. 51, n. 7, p. 2190–2199, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04695-x>.
44. HORECKA-LEWITOWICZ, A. et al. Autism Spectrum Disorder Pathogenesis - A Cross-Sectional Literature Review Emphasizing Molecular Aspects. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 25, n. 20, out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms252011283>.
45. JOHNSON, C. P.; MYERS, S. M. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. **Pediatrics**, Itasca, v. 120, n. 5, p. 1183–1215, nov. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2361>.
46. ZWAIGENBAUM, L. et al. Early Intervention for children with autism spectrum disorder under 3 years of age: Recommendations for practice and research. **Pediatrics**, Itasca, v. 136, supl. 1, p. S60–S81, out. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3667E>.

47. VAN 'T HOF, M. et al. A. Age at autism spectrum disorder diagnosis: a systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019. **Autism**, Itasca, v. 25, n. 4, p. 862–873, mai. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1362361320971107>.
48. KRUG, D. A.; ARICK, J.; ALMOND, P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. **J. Child Psychol. Psychial**, Londres, v. 21, p. 221–229, out. 1979.
49. RELLINI, E. et al. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, New York, v. 34, n. 6, dez. 2024.
50. SCHOPLER, E. et al. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). **Journal of Autism and Developmental Disorders**, Nova York, v. 10, n. 1, p. 91–103, mar. 1980. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02408436>.
51. BOOKER, K. W.; STARLING, L. Test review: Social Responsiveness Scale by J. N. Constantino and C. P. Gruber. **Assessment for Effective Intervention**, Nova York, v. 36, n. 3, p. 191-194, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1534508410380134>.
52. BRASIL. Ministério Da Saúde. Portaria Conjunta n.º 7, de 12 de abril de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://bit.ly/3NK5g1X>.
53. SHARMA, S. R.; GONDA, X.; TARAZI, F. I. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, Londres, v. 190, p. 91-104, May 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>.
54. QIN, L. et al. New advances in the diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. **European Journal of Medical Research**, Heidelberg, v. 29, n. 1, p. 322, 10 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01916-2>.
55. BRASIL. **Lei nº 12.764, de 27 de dezembro de 2012**. Institui a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista; e altera o § 3º do art. 98 da Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990, em 28 de dezembro.
56. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com transtornos do espectro do autismo (TEA)**. Brasília, DF, 2014.
57. BRASIL. Ministério da Saúde. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF, 2015.

58. SIMONOFF, E. et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, Philadelphia, v. 47, n. 8, p. 921–929, Aug. 2008.
59. RUBENSTEIN, E. et al. Trends in documented co-occurring conditions in children with autism spectrum disorder, 2002–2010. **Research in Developmental Disabilities**, Amsterdam, v. 83, p. 168–178, dez. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2018.08.015>.
60. HOSSAIN, M. M. et al. Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **Psychiatry Research**, Amsterdam, v. 287, maio, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112922>.
61. MICAI, M. et al. Prevalence of co-occurring conditions in children and adults with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, Amsterdam, v. 155, dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105436>.
62. WANG, J. et al. Global prevalence of autism spectrum disorder and its gastrointestinal symptoms: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Psychiatry**, Lausanne, v. 13, ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.963102>.
63. COURY, D. L. et al. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. **Pediatrics**, Itasca, v. 130, n. 2, p. 160-168, ago. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0900N>.
64. KULICH, K. R. et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: A six-country study. **Health and Quality of Life Outcomes**, Londres, v. 6, p. 1-12, jan. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-12>.
65. MCELHANON, B. O. et al. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. **Pediatrics**, Itasca, v. 133, n. 5, p. 872-883, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995>.
66. GONÇALVES, C. L. et al. The many faces of microbiota-gut-brain axis in autism spectrum disorder. **Life Sciences**, Filadélfia, v. 337, jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122357>.
67. PRABHAKARAN, N. et al. Gastrointestinal manifestations and associated comorbidities in children with autism spectrum disorder: A cross-sectional analysis from South India. **Indian Journal of Psychological Medicine**, Nova Déli, v. 47, n. 3, p. 292–299, mai. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/02537176251331152>.

68. AZOUZ, H. G. et al. Gastrointestinal manifestations and their relation to faecal calprotectin in children with autism. **Gastroenterology Review**, Poznań, v. 16, n. 4, p. 352–357, dez. 2021. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2021.111420>
69. LEFTER, R. et al. Descriptive Review on the Prevalence of Gastrointestinal Disturbances and Their Multiple Associations in Autism Spectrum Disorder. **Medicina**, Kaunas, v. 56, n. 1, dez. 2019. Disponível em: [doi:10.3390/medicina56010011](https://doi.org/10.3390/medicina56010011)
70. IGLESIAS-VÁZQUEZ, L. et al. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 3, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12030792>.
71. HASSIB, L. et al. Microbiota-based therapies as novel targets for autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, Oxford, v. 139, mai. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2025.111385>.
72. LEE, J. Y. et al. Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, and Challenges. **Journal of Microbiology**, Busan, v. 62, n. 12, p. 1057–1074, nov. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12275-024-00184-3>.
73. LEWANDOWSKA-PIETRUSZKA, Z.; FIGLEROWICZ, M.; MAZUR-MELEWSKA, K. Microbiota in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, Poznań, v. 24, n. 23, nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms242316660>.
74. KORTENIEMI, J.; KARLSSON, L.; AATSINKI, A. Systematic review: Autism spectrum disorder and the gut microbiota. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Turku, v. 148, n. 3, p. 242–254, set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acps.13587>
75. MLYNARSKA, E. et al. The Gut–Brain–Microbiota Connection and Its Role in Autism Spectrum Disorders. **Nutrients**, Lodz, v. 17, n. 7, mar. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu17071135>.
76. HOU, S. et al. Advances in fecal microbiota transplantation for gut dysbiosis-related diseases. **Advanced Science**, Weinheim, v. 12, n. 13, abr. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/advs.202413197>.
77. YU, Y.; WANG, W.; ZHANG, F. The Next Generation Fecal Microbiota Transplantation: To Transplant Bacteria or Virome. **Advanced Science**, Weinh, v. 10, n. 35, dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/advs.202301097>.
78. CAMMAROTA, G et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. **Gut**, London, v. 66, n. 4, p. 569–580, jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313017>.
79. PEERY, A. F. et al. AGA Clinical Practice Guideline on Fecal Microbiota-Based Therapies for Select Gastrointestinal Diseases. **Gastroenterology**, Filadélfia, v. 166,

n. 3, p. 409–434, mar. 2024. Disponível em:
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.01.008>.

80. ANG, J.-W. et al. Fecal microbiota transplantation: review and update. **Journal of the Formosan Medical Association**, Kaohsiung, Suppl. 1, v. 118, mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>.

81. TERVEER, E. M. et al. How to: Establish and run a stool bank. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 23, n. 12, p. 924–930, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.05.015>.

82. BAKKEN, J. S. et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 9, n. 12, p. 1044–1049, dez. 2011.

83. YADEGAR, A. et al. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 37, n. 2, may. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cmr.00060-22>.

84. XU, F. et al. Clinical efficacy of fecal microbiota transplantation for patients with small intestinal bacterial overgrowth: a randomized, placebo-controlled clinic study. **BMC Gastroenterology**, Londres, v. 21, n. 1, fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01630-x>.

85. VINDIGNI, S. M.; SURAWICZ, C. M. Fecal microbiota transplantation. **Gastroenterology Clinics of North America**, Seattle, v. 46, n. 1, p. 171–185, mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.012>.

86. MARCELLA, C. et al. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 53, n. 1, p. 33–42, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/apt.16148>.

87. DUSIN, J.; MELANSON, A.; MISCHÉ-LAWSON, L. Evidence-based practice models and frameworks in the healthcare setting: a scoping review. **BMJ Open**, Londres, v. 13, n. 5, p. e071188, mai. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-071188>.

88. MURAD, M. H. et al. New evidence pyramid. **Evid Based Med**, Rochester, MN, v. 21, n. 4, p. 125–127, ago. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>.

89. VILLASÍS-KEEVER, M. Á. et al. Systematic review and meta-analysis as support tools for research and clinical practice. **Revista Alergia México**, Ciudad de México, v. 67, n. 1, p. 62–72, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.29262/ram.v67i1.733>.

90. PÉREZ-BRACCHIGLIONE, J. et al. Graphical Representation of Overlap for OVERviews: GROOVE tool. **Research Synthesis Methods**, Hoboken, v. 13, n. 3, p. 381–388, Mar 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1557>.

91. POLLOCK, M. et al. Capítulo V: Overviews of Reviews. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane, 2024. Disponível em: cochrane.org/handbook.
92. POLLOCK M. J. et al. Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews (PRIOR): a protocol for development of a reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions. **Systematic Reviews**, London, v. 8, n. 335, dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1252-9>.
93. HIGGINS J.P.T. et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 Cochrane, 2024. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.
94. OUZZANI, M. et al. A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, London, v. 5, dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
95. SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, London, v. 358, set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
96. PIEPER, D. et al. Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. **Journal of Clinical Epidemiology**, Amsterdam, v. 67, n. 4, p. 368-375, abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.11.007>.
97. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, A. E.; ANDREO-MARTÍNEZ, P. Prebióticos, probióticos e trasplante de microbiota fecal no autismo. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental**, Madrid, v. 13, n. 3, p. 150–164, jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.06.002>.
98. YANG, J. et al. Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: a systematic review. **Psychiatry Research**, Dublin, v. 293, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113471>.
99. LASHERAS, I.; GRACIA-GARCÍA, P.; SANTABÁRBARA, J. Modulation of gut microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. **The European Journal of Psychiatry**, Zaragoza, v. 35, n. 2, p. 107–121, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.12.003>.
100. TAN, Q. et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review. **Autism Research**, Hoboken, v. 14, n. 9, p. 1820–1836, set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.2560>.
101. PROSPERI, M. et al. Interventions on Microbiota: Where Do We Stand on a Gut–Brain Link in Autism? A Systematic Review. **Nutrients**, Basel, v. 14, n. 3, jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14030462>.

102. CAYCHO-SALAZAR, M. F. de. et al. Alteraciones gastrointestinales en el autismo: una revisión. **eNeurobiología**, Xalapa, v. 14, n. 36, dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.25009/eb.v14i36.2626>.
103. DOSSAJI, Z. et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplant on Behavioral and Gastrointestinal Symptoms in Pediatric Autism: A Systematic Review. **Microorganisms**, Basel, v. 11, n. 3, mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030806>.
104. ZHANG, J. et al. Effect of fecal microbiota transplantation in children with autism spectrum disorder: A systematic review. **Frontiers in Psychiatry**, Lausanne, v. 14, mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1123658>.
105. ZHU, D. et al. Efficacy of Faecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Autism in Children: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, Nova York, v. 2023, fev. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2023/5993628>.
106. CAPUTI, V. et al. Functional contribution of the intestinal microbiome in autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and Rett syndrome: a systematic review of pediatric and adult studies. **Frontiers in Neuroscience**, Lausanne, v. 18, mar. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1341656>.
107. KANG, D-W. et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. **Scientific Reports**, v. 9, abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>.
108. ADAMS, J. B. et al. Multivariate Analysis of Plasma Metabolites in Children with Autism Spectrum Disorder and Gastrointestinal Symptoms Before and After Microbiota Transfer Therapy. **Processes**, Basel, v. 7, n. 11, nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pr7110806>.
109. KANG, D-W. et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. **Microbiome**, Londres, v. 5, n. 1, jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>.
110. WARD, L. et al. Combined Oral Fecal Capsules Plus Fecal Enema as Treatment of Late-Onset Autism Spectrum Disorder in Children: Report of a Small Case Series. **Open Forum Infectious Diseases**, Oxford, v. 3, supl. 1, out 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.1767>.
111. ZHAO, H. et al. Fecal Microbiota Transplantation for Children with Autism Spectrum Disorder. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 89, n. 6 Suppl., p. AB512-AB513, jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.03.857>.
112. LI, N. et al. Fecal Microbiota Transplantation Relieves Gastrointestinal and Autism Symptoms by Improving the Gut Microbiota in an Open-Label Study.

Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, Lausanne, v. 11, out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759435>

113. HUANG, H.-L. et al. First Application of Fecal Microbiota Transplantation in Adult Asperger Syndrome With Digestive Symptoms—A Case Report. **Frontiers in Psychiatry**, Lausanne, v. 13, mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.695481>

114. PAN, Z-Y. et al. Beneficial Effects of Repeated Washed Microbiota Transplantation in Children With Autism. **Frontiers in Pediatrics**, Lausanne, v. 10, jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.928785>

115. ZHANG, Y. et al. Effects of Washed Fecal Bacteria Transplantation in Sleep Quality, Stool Features and Autism Symptomatology: A Chinese Preliminary Observational Study. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, Auckland, v. 18, p. 1165–1173, jun 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/NDT.S355233>

116. DEEKS, J. J. et al. Capítulo X: Meta-analyses. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5**. Cochrane, 2024. Disponível em: cochrane.org/handbook.

117. SIONTIS, K.C.; HERNANDEZ-BOUSSARD, T.; IOANNIDIS, J. P. A. Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies. **BMJ**, Londres, v. 347, jul 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.f4501>

118. AKUNNE, O. O.; MUGABO, P.; ARGENT, A. C. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill children: A systematic review. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, Paris, v. 47, p. 31-48, jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00730-z>.

119. SISODIYA, S. M. Precision medicine and therapies of the future. **Epilepsia**, Nova Jersey, v. 62, abr 2020. Disponível em: [10.1111/epi.16539](https://doi.org/10.1111/epi.16539)

120. ZOU, B. et al. Fecal microbiota transplantation restores gut microbiota diversity in children with active Crohn's disease: a prospective trial. **Journal of Translational Medicine**, Londres, v. 23, mar 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05832-1>.

121. IGLESIAS-VÁZQUEZ, L. et al. Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 3, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12030792>.

122. DAN, Z. et al. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of Autism Spectrum Disorder. **Gut Microbes**, Londres, v. 11, n. 5, p. 1246-1267, mar 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1747329>.

123. HO, L. K. H. et al. Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: a systematic review. **Gut Pathogens**, Londres, v. 12, fev 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13099-020-0346-1>.

124. KARNACHUK, O. V. et al. Desulfovibrio desulfuricans AY5 isolated from a patient with autism spectrum disorder binds iron in low-soluble greigite and pyrite. **Microorganisms**, Basel, v. 9, dez 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122558>.
125. ABULJADAYEL, D. et al. Gut microbiota of children with autism spectrum disorder and healthy siblings: A comparative study. **Experimental and Therapeutic Medicine**, Londres, v. 28, set 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12719>.
126. LOVÁSZI, M. et al. Inosinic acid and inosine differentially regulate endotoxemia and bacterial sepsis. **FASEB Journal**, Bethesda, v. 35, n. 11, nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/fj.202100862R>.
127. KANG, D.-W. et al. Distinct fecal and plasma metabolites in children with autism spectrum disorders and their modulation after microbiota transfer therapy. **mSphere**, Washington, v. 5, n. 5, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00314-20>.
128. GRINGAS, P. et al. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, Nova York, v. 56, n 11, nov 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.414>
129. WANG, M. et al. Fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Front. Immunol.**, Lausanne, v. 14, mai 2023. Disponível em: doi: 10.3389/fimmu.2023.1136343
130. LI, Y. et al. Fecal Microbiota Transplantation and Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. **Front. Cell. Infect. Microbiol.**, Lausanne, v. 12, jun. 2022. Disponível em: doi: 10.3389/fcimb.2022.899845

APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA

PubMed – 10 artigos
#1 "Fecal Microbiota Transplantation"[MH] OR (("Fecal Microbiota" OR "Foecal Microbiota" OR "Faecal Microbiota" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiota") AND (Transplant* OR transfer* OR encapsul* OR capsul*)) OR ((Fecal OR Microbiota) AND Bacteriotherapy) OR "Feces Infusion*"[TIAB]
#2 "Autism Spectrum Disorder"[MH] OR Autism[TIAB] OR Autistic[TIAB] OR Asperger[TIAB]
#3 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] OR metanalysis[TIAB] OR meta-analysis[TIAB]
#1 AND #2 AND #3
Scopus – 47 artigos
#1 TITLE-ABS-KEY((((Fecal Microbiota" OR "Foecal Microbiota" OR "Faecal Microbiota" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiota") AND (Transplant* OR transfer* OR encapsul* OR capsul*)) OR ((Fecal OR Microbiota) AND Bacteriotherapy) OR "Feces Infusion*")
#2 TITLE-ABS-KEY(Autism OR Autistic OR Asperger)
#3 TITLE-ABS-KEY("systematic review*" OR meta-analysis OR metanaysis)
#1 AND #2 AND #3
Web of Science – 10 artigos
#1 TS=(((Fecal Microbiota" OR "Foecal Microbiota" OR "Faecal Microbiota" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiota") AND (Transplant* OR transfer* OR encapsul* OR capsul*)) OR ((Fecal OR Microbiota) AND Bacteriotherapy) OR "Feces Infusion*")
#2 TS=(Autism OR Autistic OR Asperger)
#3 TS=("systematic review*" OR meta-analysis OR metanalysis)
#1 AND #2 AND #3

APÊNDICE 2 – LISTA DE ARTIGOS EXCLUÍDOS

Estudo	Autor	Critério de exclusão
Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review	Meyyappan et al. (2020)	Ausência de população de interesse
Faecal microbiota transplantation: past, present and future	Brandt, L. J. (2017)	Desenho de estudo não revisão sistemática
Microbiota in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review	Lewandowska-Pietruszka, Z.; Figlerowicz, M.; Mazur-Melewska, K. (2023)	Ausência de desfecho de interesse
An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes	Brandt, L. C.; Aroniadis, O. C. (2013)	Desenho de estudo não revisão sistemática
Patho physiology of autism spectrum disorders and the gut micro biome: A systematic review	Yogitha, P. S. et al (2023)	Ausência de desfecho de interesse
Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020	Marcella, C. et al. (2021)	Ausência de população de interesse

ANEXO 1 - AUTISM BEHAVIOR CHECKLIST (ABC)

		ES	RE	CO	LG	PS
01	Gira em torno de si por longo período de tempo			4		
02	Aprende uma tarefa, mas esquece rapidamente					2
03	É raro atender estímulo não verbal social/ambiente (expressões, gestos, situações)		4			
04	Ausência de resposta para solicitações verbais - venha cá; sente-se.				1	
05	Usa brinquedos inapropriadamente			2		
06	Pobre uso da discriminação visual (fixa uma característica objeto)	2				
07	Ausência do sorriso social		2			
08	Uso inadequado de pronomes (eu por ele)				3	
09	Insiste em manter certos objetos consigo			3		
10	Parece não escutar (suspeita-se de perda de audição)	3				
11	Fala monótona e sem ritmo				4	
12	Balança-se por longos períodos de tempo			4		
13	Não estende o braço para ser pego (nem o fez quando bebê)		2			
14	Fortes reações frente a mudanças no ambiente					3
15	Ausência de atenção ao seu nome quando entre 2 outras crianças				2	
16	Corre interrompendo com giros em torno de si, balanceio de mãos			4		
17	Ausência de resposta para expressão facial/sentimento de outros		3			
18	Raramente usa "sim" ou "eu"				2	
19	Possui habilidade numa área do desenvolvimento					4
20	Ausência de respostas a solicitações verbal envolvendo o uso de referenciais de espaço				1	
21	Reação de sobressalto a som intenso (suspeita de surdez)	3				
22	Balança as mãos			4		
23	Intensos acessos de raiva e/ou frequentes "chiliques"					3
24	Evita ativamente o contato visual		4			
25	Resiste ao toque / ao ser pego / ao carinho		4			
26	Não reage a estímulos dolorosos	3				
27	Difícil e rígido no colo (ou foi quando bebê)		3			
28	Flácido quando no colo		2			
29	Aponta para indicar objeto desejado				2	
30	Anda nas pontas dos pés			2		
31	Machuca outros mordendo, batendo, etc					2
32	Repete a mesma frase muitas vezes				3	
33	Ausência de imitação de brincadeiras de outras crianças		3			
34	Ausência de reação do piscar quando luz forte incide em seus olhos	1				
35	Machuca-se mordendo, batendo a cabeça, etc			2		

36	Não espera para ser atendido (quer as coisas imediatamente)					2
37	Não aponta para mais que cinco objetos				1	
38	Dificuldade de fazer amigos		4			
39	Tapa as orelhas para vários sons	4				
40	Gira, bate objetos muitas vezes			4		
41	Dificuldade para o treino de toalete					1
42	Usa de 0 a 5 palavras/dia para indicar necessidades e o que quer				2	
43	Frequentemente muito ansioso ou medroso		3			
44	Franze, cobre ou virar os olhos quando em presença de luz natural	3				
45	Não se veste sem ajuda					1
46	Repete constantemente as mesmas palavras e/ou sons				3	
47	"Olha através" das pessoas		4			
48	Repete perguntas e frases ditas por outras pessoas				4	
49	Frequentemente inconsciente dos perigos de situações e do ambiente					2
50	Prefere manipular e ocupar-se com objetos inanimados					4
51	Toca, cheira ou lambe objetos do ambiente			3		
52	Frequentemente não reage visualmente à presença de novas pessoas	3				
53	Repete seqüências de comportamentos complicados (cobrir coisas, por ex.)			4		
54	Destruutivo com seus brinquedos e coisas da família			2		
55	O atraso no desenvolvimento identificado antes dos 30 meses					1
56	Usa mais que 15 e menos que 30 frases diárias para comunicar-se				3	
57	Olha fixamente o ambiente por longos períodos de tempo	4				

LEGENDA: ES – estímulo sensorial; RE – relacionamento; CO – uso do corpo e de objetos; LG – linguagem; PS – desenvolvimento pessoal e social.

ANEXO 2 – CHILDHOOD AUTISM RATING SCALE (CARS)

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

II. Imitação: 1 Imitação adequada: A criança pode imitar sons, palavras e movimentos, os quais são adequados para o seu nível de habilidade; 2 Imitação levemente anormal: Na maior parte do tempo, a criança imita comportamentos simples como bater palmas ou sons verbais isolados; ocasionalmente imita somente após estimulação ou com atraso; 3 Imitação moderadamente anormal: A criança imita apenas parte do tempo e requer uma grande dose de persistência ou ajuda do adulto; freqüentemente imita apenas após um tempo (com atraso); 4 Imitação gravemente anormal: A criança raramente ou nunca imita sons, palavras ou movimentos mesmo com estímulo e assistência.

III. Resposta emocional: 1 Resposta emocional adequada à situação e à idade: A criança demonstra tipo e grau adequados de resposta emocional, indicada por uma mudança na expressão facial, postura e conduta; 2 Resposta emocional levemente anormal: A criança ocasionalmente apresenta um tipo ou grau inadequados de resposta emocional. Às vezes, suas reações não estão relacionadas a objetos ou a eventos ao seu redor; 3 Resposta emocional moderadamente anormal: A criança demonstra sinais claros de resposta emocional inadequada (tipo ou grau). As reações podem ser bastante inibidas ou excessivas e sem relação com a situação; pode fazer caretas, rir ou tornar-se rígida até mesmo quando não estejam presentes objetos ou eventos produtores de emoção; 4 Resposta emocional gravemente anormal: As respostas são raramente adequadas à situação. Uma vez que a criança atinja um determinado humor, é muito difícil alterá-lo. Por outro lado, a criança pode demonstrar emoções diferentes quando nada mudou.

IV. Uso corporal: 1 Uso corporal adequado à idade: A criança move-se com a mesma facilidade, agilidade e coordenação de uma criança normal da mesma idade; 2 Uso corporal levemente anormal: Algumas peculiaridades podem estar presentes, tais como falta de jeito, movimentos repetitivos, pouca coordenação ou a presença rara de movimentos incomuns; 3 Uso corporal moderadamente anormal: Comportamentos que são claramente estranhos ou incomuns para uma criança desta idade podem incluir movimentos estranhos com os dedos, postura peculiar dos dedos ou corpo, olhar fixo, beliscar o corpo, auto-agressão, balanceio, girar ou caminhar nas pontas dos pés; 4 Uso corporal gravemente anormal: Movimentos intensos ou freqüentes do tipo listado acima são sinais de uso

corporal gravemente anormal. Estes comportamentos podem persistir apesar das tentativas de desencorajar as crianças a fazê-los ou de envolver a criança em outras atividades.

V. Uso de objetos: 1 Uso e interesse adequados por brinquedos e outros objetos: A criança demonstra interesse normal por brinquedos e outros objetos adequados para o seu nível de habilidade e os utiliza de maneira adequada; 2 Uso e interesse levemente inadequados por brinquedos e outros objetos: A criança pode demonstrar um interesse atípico por um brinquedo ou brincar com ele de forma inadequada, de um modo pueril (exemplo: batendo ou sugando o brinquedo); 3 Uso e interesse moderadamente inadequados por brinquedos e outros objetos: A criança pode demonstrar pouco interesse por brinquedos ou outros objetos, ou pode estar preocupada em usá-los de maneira estranha. Ela pode concentrar-se em alguma parte insignificante do brinquedo, tornar-se fascinada com a luz que reflete do mesmo, repetitivamente mover alguma parte do objeto ou exclusivamente brincar com ele; 4 Uso e interesse gravemente inadequados por brinquedos e outros objetos: A criança pode engajar-se nos mesmos comportamentos citados acima, porém com maior frequência e intensidade. É difícil distrair a criança quando ela está engajada nestas atividades inadequadas.

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

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

VIII. Resposta auditiva: 1 Respostas auditivas adequadas para a idade: O comportamento auditivo da criança é normal e adequado para idade. A audição é utilizada junto com outros sentidos; 2 Respostas auditivas levemente anormais: Pode haver ausência de resposta ou uma resposta levemente exagerada a certos sons. Respostas a sons podem ser atrasadas e os sons podem

necessitar de repetição para prender a atenção da criança. A criança pode ser distraída por sons externos; 3 Respostas auditivas moderadamente anormais: As respostas da criança aos sons variam. Frequentemente ignora o som nas primeiras vezes em que é feito. Pode assustar-se ou cobrir as orelhas ao ouvir alguns sons do cotidiano; 4 Respostas auditivas gravemente anormais: A criança reage exageradamente e/ou despreza sons num grau extremamente significativo, independente do tipo de som.

IX. Resposta e uso do paladar, olfato e tato: 1 Uso e resposta normais do paladar, olfato e tato: A criança explora novos objetos de um modo adequado a sua idade, geralmente sentindo ou olhando. Paladar ou olfato podem ser usados quando adequados. Ao reagir a pequenas dores do dia a dia, a criança expressa desconforto, mas não reage exageradamente; 2 Uso e resposta levemente anormais do paladar, olfato e tato: A criança pode persistir em colocar objetos na boca; pode cheirar ou provar/experimentar objetos não comestíveis. Pode ignorar ou ter reação levemente exagerada à uma dor mínima, para a qual uma criança normal expressaria somente desconforto; 3 Uso e resposta moderadamente anormais do paladar, olfato e tato: A criança pode estar moderadamente preocupada em tocar, cheirar ou provar objetos ou pessoas. A criança pode reagir demais ou muito pouco; 4 Uso e resposta gravemente anormais do paladar, olfato e tato: A criança está preocupada em cheirar, provar e sentir objetos, mais pela sensação do que pela exploração ou uso normal dos objetos. A criança pode ignorar completamente a dor ou reagir muito fortemente a desconfortos leves.

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

XI. Comunicação verbal: 1 Comunicação verbal normal, adequada à idade e à situação; 2 Comunicação verbal levemente anormal: A fala demonstra um atraso global. A maior parte do discurso tem significado; porém, alguma ecolalia ou inversão pronominal podem ocorrer. Algumas palavras peculiares ou jargões podem ser usados ocasionalmente; 3 Comunicação verbal moderadamente anormal: A fala pode estar ausente. Quando presente, a comunicação verbal pode ser uma mistura de alguma fala significativa e alguma linguagem peculiar, tais como jargão, ecolalia ou inversão pronominal. As peculiaridades na fala significativa podem incluir questionamentos excessivos ou preocupação com algum tópico em particular; 4 Comunicação verbal gravemente anormal: Fala significativa não é utilizada. A criança pode emitir gritos estridentes e infantis, sons animais ou bizarros, barulhos complexos semelhantes à fala, ou pode apresentar o uso bizarro e persistente de algumas palavras reconhecíveis ou frases.

XII. Comunicação não-verbal: 1 Uso normal da comunicação não-verbal adequado à idade e situação; 2 Uso da comunicação não-verbal levemente anormal: Uso imaturo da comunicação não-verbal; a criança pode somente apontar vagamente ou esticar-se para alcançar o que quer, nas mesmas situações nas quais uma criança da mesma idade pode apontar ou gesticular mais especificamente para indicar o que deseja; 3 Uso da comunicação não-verbal moderadamente anormal: A criança geralmente é incapaz de expressar suas necessidades ou desejos de forma não verbal, e não consegue compreender a comunicação não-verbal dos outros; 4 Uso da comunicação não-verbal gravemente anormal: A criança utiliza somente gestos bizarros ou peculiares, sem significado aparente, e não demonstra nenhum conhecimento do significados associados aos gestos ou expressões faciais dos outros.

XIII. Nível de atividade: 1 Nível de atividade normal para idade e circunstâncias: A criança não é nem mais nem menos ativa que uma criança normal da mesma idade em uma situação semelhante; 2 Nível de atividade levemente anormal: A criança pode tanto ser um pouco irrequieto quanto um pouco “preguiçosa”, apresentando, algumas vezes, movimentos lentos. O nível de atividade da criança interfere apenas levemente no seu desempenho; 3 Nível de atividade moderadamente anormal: A criança pode ser bastante ativa e difícil de conter. Ela pode ter uma energia ilimitada ou pode não ir prontamente para a cama à noite. Por outro lado, a criança pode ser bastante letárgica e necessitar de um grande estímulo para mover-se; 4 Nível de atividade gravemente anormal: A criança exhibe extremos de atividade ou inatividade e pode até mesmo mudar de um extremo ao outro.

XIV. Nível e consistência da resposta intelectual: 1 A inteligência é normal e razoavelmente consistente em várias áreas: A criança é tão inteligente quanto crianças típicas da mesma idade e não tem qualquer habilidade intelectual ou problemas incomuns; 2 Funcionamento intelectual levemente anormal: A criança não é tão inteligente quanto crianças típicas da mesma idade; as habilidades apresentam-se razoavelmente regulares através de todas as áreas; 3 Funcionamento intelectual moderadamente anormal: Em geral, a criança não é tão inteligente quanto uma típica criança da mesma idade, porém a criança pode funcionar próximo do normal em uma ou mais áreas intelectuais; 4 Funcionamento intelectual gravemente anormal: Embora a criança geralmente não seja tão inteligente quanto uma criança típica da mesma idade, ela pode funcionar até mesmo melhor que uma criança normal da mesma idade em uma ou mais áreas.

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

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

15-30 = sem autismo 30-36 = autismo leve-moderado 36-60 = autismo grave

ANEXO 3 – SOCIAL RESPONSIVENESS SCALE (SRS)

Para cada pergunta, marque a opção que melhor descreve o comportamento do seu filho nos últimos três meses.

		NT	ST	OF	AT
1	Parece muito mais inquieto(a) em situações sociais do que quando está sozinho(a).				
2	As expressões faciais não correspondem ao que ele(a) está dizendo.				
3	Parece autoconfiante ao interagir com outras pessoas.				
4	Quando está sob estresse, a criança parece entrar no “piloto automático” (por exemplo, demonstra padrões rígidos ou inflexíveis de comportamento que parecem estranhos).				
5	Não reconhece quando os outros estão tentando se aproveitar dele(a).				
6	Prefere estar sozinho(a) do que com outras pessoas.				
7	Está ciente do que os outros estão pensando ou sentindo.				
8	Comporta-se de maneiras que parecem estranhas ou bizarras.				
9	Agarra-se a adultos, parece muito dependente deles.				
10	Incapaz de compreender qualquer significado nas conversas de crianças mais velhas ou adultos.				
11	Tem boa autoconfiança.				
12	Consegue comunicar seus sentimentos aos outros com palavras ou gestos.				
13	É lento(a) ou desajeitado(a) ao alternar turnos nas interações com colegas.				
14	Não é bem coordenado(a) em atividades físicas.				
15	Consegue entender o significado do tom de voz e das expressões faciais das outras pessoas.				
16	Evita contato visual ou apresenta contato visual incomum.				
17	Reconhece quando algo é injusto.				
18	Quando está no parquinho ou em grupo com outras crianças pequenas, não tenta interagir com elas.				
19	Fica frustrado(a) ao tentar expressar ideias em conversas.				
20	Tem uma forma estranha de brincar com brinquedos.				
21	Consegue imitar ações de outras pessoas.				
22	Brinca adequadamente com crianças da sua idade.				
23	Não participa de atividades em grupo a menos que lhe digam para fazê-lo.				
24	Tem mais dificuldade que outras crianças com mudanças na sua rotina.				
25	Parece não se importar em estar “fora de sintonia” ou em não estar na “mesma frequência” dos outros.				
26	Oferece consolo aos outros quando estão tristes.				
27	Evita iniciar interações sociais com colegas ou adultos.				
28	Pensa ou fala sobre a mesma coisa repetidamente.				
29	É considerado estranho ou esquisito por outras crianças.				
30	Fica chateado(a) em situações com muitas coisas acontecendo ao mesmo tempo.				
31	Não consegue parar de pensar em algo uma vez que começa.				
32	Quer ser trocado(a) quando a fralda ou roupa íntima está suja ou				

	molhada.				
33	É socialmente desajeitado(a).				
34	Evita pessoas que querem ser emocionalmente próximas dele(a).				
35	Tem dificuldade em acompanhar o fluxo de uma interação normal com outras crianças.				
36	Tem dificuldade para se “relacionar” com adultos.				
37	Tem dificuldade para se “relacionar” com colegas.				
38	Responde adequadamente a mudanças de humor dos outros (por exemplo, quando o humor de um amigo muda de feliz para triste).				
39	Tem um leque restrito (ou incomumente limitado) de interesses.				
40	É imaginativo(a), gosta de fingir (sem perder contato com a realidade).				
41	Vagueia sem rumo de uma atividade para outra.				
42	Parece excessivamente sensível a sons, texturas ou cheiros.				
43	Se separa facilmente dos cuidadores.				
44	Não entende como os eventos estão relacionados entre si da mesma forma que outras crianças da sua idade entendem.				
45	Direciona sua atenção para onde os outros estão olhando ou ouvindo.				
46	Tem expressões faciais excessivamente sérias.				
47	É bobo(a) demais ou ri em momentos inapropriados.				
48	Tem senso de humor, entende piadas.				
49	Tem um desempenho excelente em algumas tarefas, mas não vai tão bem na maioria das outras.				
50	Apresenta comportamentos repetitivos e estranhos como agitar as mãos ou balançar o corpo.				
51	Responde a perguntas claras e diretas de forma que não faz sentido.				
52	Sabe quando está falando alto demais ou fazendo muito barulho.				
53	Fala com um tom de voz incomum (por exemplo, fala como um robô ou como se estivesse dando uma palestra).				
54	Parece reagir às pessoas como se fossem objetos.				
55	Sabe quando está perto demais de alguém ou invadindo o espaço pessoal de alguém.				
56	Passa no meio de duas pessoas que estão conversando.				
57	Outras crianças não gostam de brincar com ele(a).				
58	Concentra-se demais em partes das coisas em vez de ver o todo (por exemplo, gira as rodas de um carrinho, mas não brinca com ele como se fosse um carro, ou brinca apenas com o cabelo da boneca, mas não com a boneca inteira).				
59	É excessivamente desconfiado(a).				
60	É emocionalmente distante, não demonstra seus sentimentos.				
61	É inflexível, tem dificuldade em mudar de ideia.				
62	Dá razões incomuns ou ilógicas para fazer as coisas.				
63	Toca os outros de uma forma incomum (por exemplo, pode tocar alguém só para fazer contato e depois se afastar sem dizer nada).				
64	Fica tenso(a) demais em ambientes sociais.				
65	Fica olhando fixamente ou com o olhar perdido no espaço.				

Legenda: NT – Não é verdade; ST – Às vezes é verdade; OT – Frequentemente é verdade; AT – Quase sempre é verdade

Chave de pontuação

Itens de pontuação direta (positiva): Não é verdade = 0; Às vezes é verdade = 1; Frequentemente é verdade = 2; Quase sempre é verdade = 3

1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 41, 42, 44, 46, 47, 49, 50, 51, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65.

Itens com pontuação reversa: Não é verdade = 3; Às vezes é verdade = 2; Frequentemente é verdade = 1; Quase sempre é verdade = 0

3, 7, 11, 12, 15, 17, 21, 22, 26, 32, 38, 40, 43, 45, 48, 52, 55

ANEXO 4 – GASTROINTESTINAL SYMPTOM RATING SCALE (GSRS)

Escala de resposta (em intensidade ou frequência):

1. Nenhum desconforto / nenhuma vez
2. Desconforto mínimo / raras vezes
3. Desconforto leve / pouquíssimas vezes
4. Desconforto moderado / algumas vezes
5. Desconforto moderadamente severo / algumas vezes
6. Desconforto forte / muitas vezes
7. Desconforto muito forte / muitíssimas vezes

1. **Você teve dores abdominais durante a semana passada?**

(Dor se refere a todos os tipos de dores no estômago ou do intestino/barriga).

Resposta: _____ **Observação:** _____

2. **Você sentiu azia durante a semana passada?**

(Por azia queremos dizer uma dor em queimação sentida no estômago ou em seu peito).

Resposta: _____ **Observação:** _____

3. **Você sentiu refluxo ácido durante a semana passada?**

(Por refluxo ácido queremos dizer: regurgitação do fluxo de fluido azedo ou gosto azedo na boca).

Resposta: _____ **Observação:** _____

4. **Você sentiu dor de fome no estômago durante a semana passada?**

(Esta sensação de estômago vazio está associada com a necessidade de comer entre as refeições).

Resposta: _____ **Observação:** _____

5. **Você sentiu náuseas durante a semana passada?**

(Por náuseas queremos dizer uma sensação de mal estar interna – que precede o vômito).

Resposta: _____ **Observação:** _____

6. **Seu estômago ou barriga roncou durante a semana passada?**

(Ronco refere-se a barulhos ou ruídos no estômago).

Resposta: _____ **Observação:** _____

7. **Você sentiu o seu estômago cheio de ar durante a semana passada?**

(Sentir o estômago cheio de ar se refere ao inchaço no estômago ou barriga).

Resposta: _____ **Observação:** _____

8. **Você arrotou durante a semana passada?**

(Arrotar refere-se a trazer ar ou gás através da boca).

Resposta: _____ **Observação:** _____

9. **Você eliminou gases ou teve flatulência durante a semana passada?**

(Eliminar gases ou flatulência refere-se à liberação de ar ou gás a partir do intestino).

Resposta: _____ **Observação:** _____

10. **Você teve constipação/prisão de ventre durante a semana passada?**

(Constipação refere-se a uma capacidade reduzida de defecar).

Resposta: _____ **Observação:** _____

11. Você teve diarreia durante a semana passada?

(Diarreia refere-se a fezes moles ou líquidas frequentes).

Resposta: _____ **Observação:** _____

12. Você teve/apresentou fezes moles durante a semana passada?

(Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes moles).

Resposta: _____ **Observação:** _____

13. Você teve/apresentou fezes duras durante a semana passada?

(Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes duras).

Resposta: _____ **Observação:** _____

14. Você sentiu uma necessidade urgente de evacuar durante a semana passada?

(Por necessidade urgente entenda-se necessidade de correr ao banheiro para defecar).

Resposta: _____ **Observação:** _____

15. Ao ir ao banheiro durante a semana passada, você teve a sensação de não esvaziar completamente o intestino?

(A sensação de que depois de terminar uma defecação, ainda há mais fezes que precisam ser eliminadas).

Resposta: _____ **Observação:** _____

ANEXO 5 – AMSTAR-2 CHECKLIST

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes: ☐ Population ☐ Intervention ☐ Comparator group ☐ Outcome	Optional (recommended) ☐ Timeframe for follow-up	☐ Yes ☐ No
--	---	---

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: ☐ review question(s) ☐ a search strategy ☐ inclusion/exclusion criteria ☐ a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity ☐ justification for any deviations from the protocol	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
---	--	---

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following: ☐ <i>Explanation for including only RCTs</i> ☐ <i>OR Explanation for including only NRSI</i> ☐ <i>OR Explanation for including both RCTs and NRSI</i>	☐ Yes ☐ No
---	---

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following): ☐ searched at least 2 databases (relevant to research question) ☐ provided key word and/or search strategy ☐ justified publication restrictions (e.g. language)	For Yes, should also have (all the following): ☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies ☐ searched trial/study registries ☐ included/consulted content experts in the field ☐ where relevant, searched for grey literature ☐ conducted search within 24 months of completion of the review	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
---	--	---

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.	☐ Yes ☐ No
--	---

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies ☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.	☐ Yes ☐ No
---	---

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes: ☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	For Yes, must also have: ☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
---	--	--

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following): ☐ described populations ☐ described interventions ☐ described comparators ☐ described outcomes ☐ described research designs	For Yes, should also have ALL the following: ☐ described population in detail ☐ described intervention in detail (including doses where relevant) ☐ described comparator in detail (including doses where relevant) ☐ described study's setting ☐ timeframe for follow-up	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
---	--	--

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from ☐ unconcealed allocation, <i>and</i> ☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	For Yes, must also have assessed RoB from: ☐ allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB: ☐ from confounding, <i>and</i> ☐ from selection bias	For Yes, must also have assessed RoB: ☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes ☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	☐ Yes ☐ No
---	--

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs	
For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. ☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted
For NRSI	
For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present ☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available ☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| ☐ included only low risk of bias RCTs | ☐ Yes |
| ☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. | ☐ No |
| | ☐ No meta-analysis conducted |

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| ☐ included only low risk of bias RCTs | ☐ Yes |
| ☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results | ☐ No |

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- | | |
|--|------------------------------|
| ☐ There was no significant heterogeneity in the results | ☐ Yes |
| ☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review | ☐ No |

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| ☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias | ☐ Yes |
| | ☐ No |
| | ☐ No meta-analysis conducted |

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| ☐ The authors reported no competing interests OR | ☐ Yes |
| ☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | ☐ No |