

Dissertação de Mestrado

**A Caracterização Molecular do Microbioma Gastrointestinal de
Pessoas Autistas e Neurotípicos: uma Revisão Sistemática**

Waldnis Espírito Santo da Silva

wess@ic.ufal.br

Orientadora:

[Eliana Silva de Almeida](#)

Coorientador:

[Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho](#)

Waldnis Espirito Santo da Silva

**A Caracterização Molecular do Microbioma Gastrointestinal de
Pessoas Autistas e Neurotípicos: uma Revisão Sistemática**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento do Instituto de Computação da Universidade Federal de Alagoas.

Orientadora: Eliana Silva de Almeida

Coorientador: Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho

Maceió, dezembro de 2020.

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

- S586c Silva, Waldnis Espírito Santo da.
A caracterização molecular do microbioma gastrointestinal de pessoas autistas e neurotípicos: uma revisão sistemática / Waldnis Espírito Santo da Silva. – 2020.
119 f. : il., figs. e tabs. color.
- Orientadora: Eliana Silva de Almeida.
Coorientadores: Jorge Arthur Peçanha de Miranda Coelho.
Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional do Conhecimento)
– Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Computação. Maceió, 2021.
- Bibliografia: f. 51-56.
Apêndices: f. 57- 106.
Anexo: f. 107-119.
1. Transtornos do espectro autista. 2. Microbioma gastrointestinal. 3. Neurotípicos. I. Título.

CDU: 612.33: 616.89

Folha de Aprovação

WALDNIS ESPIRITO SANTO DA SILVA
A CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DO MICROBIOMA GASTROINTESTINAL DE PESSOAS
AUTISTAS E NEUROTÍPICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação submetida ao corpo docente do
Programa de Pós-Graduação em Modelagem
Computacional de Conhecimento da
Universidade Federal de Alagoas e aprovada
em 11 de DEZEMBRO de 2020.



Professora Dra. ELIANA SILVA DE ALMEIDA

Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento - UFAL
Orientadora

Banca Examinadora:



Professor Dr. JORGE ARTUR PEÇANHA DE MIRANDA COELHO

Faculdade de Medicina - UFAL
Examinador interno



Professora Dra. FRANCISCA ROSALINE LEITE MOTA

Instituto de Ciências Humanas, Comunicação e Artes - UFAL
Examinadora externa

Dedico este trabalho à memória dos meus
Pais **Waldemar** e **Nisdete**;

À memória do meu Padrinho, Educador
Walter Calheiros Pereira;

À estimada Amiga Irmã, Maria do Rosário
de Santana Santos;

Em especial, a minha esposa, Maria
Amália Vieira da Costa.

Agradecimentos

A Deus, pelo dom da Vida.

À minha esposa Maria Amália, por ser fonte de inspiração e com sua determinação aos estudos, ratifica que por meio da educação podemos nos tornar pessoas ainda melhores.

À minha Orientadora Professora Eliana Silva de Almeida, “ProFA”, pela abnegação em compartilhar seus profusos conhecimentos a quem os anseiam.

Ao meu Coorientador Professor Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho, “Amado Mestre”, pela peculiar paciência em disseminar saberes e competências na condução deste trabalho.

A todos os Docentes e Técnicos Administrativos do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento - PPGMCC, pelo coleguismo, partilha e disponibilidade em educar.

Ao Revisor Vitor Lemos Tenório, pela contribuição na condução sistematizada de busca dos estudos identificados para elegibilidade e integral apoio *pari passu* neste trabalho.

Aos Discentes Elton Rafael Castro Silva Matos e Lucas Monteiro Freire, pelos relevantes apontamentos, privilegiando a acurácia deste trabalho.

Ao Dr. Felipe Camilo Santiago Veloso, pela imprescindível contribuição na construção e submissão do Protocolo de Revisão Sistemática.

Aos colegas Discentes da turma de 2017.2, pelo companheirismo em sala de aula e compartilhamento das experiências, angústias e alegrias.

Ao Amigo Washington Santos Guedes, colaborador na Biblioteca Central do Centro Universitário CESMAC, pela sua sensibilidade em acolher, até então, um estranho procurando um local para estudos, sendo recepcionado da melhor forma possível.

À Professora Maria Aparecida Pereira Viana, pelos seus primeiros ensinamentos, a fim que pudesse almejar a participação em um Mestrado Acadêmico.

À Gestão do Campus Marechal Deodoro - IFAL, sobretudo nas pessoas do Professor Éder Júnior Cruz de Souza e da Servidora Karine Miranda Castro, pelo incondicional apoio institucional nesta caminhada de capacitação profissional.

O meu Muito Obrigado!

“A educação é a arma mais poderosa
que você pode usar para mudar o mundo”.

Nelson Mandela

Resumo

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma síndrome do neurodesenvolvimento, caracterizado por padrões de comportamentos repetitivos e dificuldade na interação social, que afeta sobremaneira o desenvolvimento da pessoa diagnosticada com essa comorbidade. **Antecedentes:** O TEA vem se tornando uma questão de saúde pública, na medida em que sua prevalência aumenta significativamente com o passar dos anos. Há relatos em diversos estudos recentes sugerindo sensíveis alterações na microbiota intestinal bacteriana dos autistas. O eixo intestino-cérebro induz um modelo de comunicação complexo e bidirecional, onde sinais de disbiose se relacionam com distúrbios neurocomportamentais, desordenando as habilidades sociais, emocionais e de comunicação. **Métodos:** A revisão bibliográfica, utilizando estudos originais de ensaios clínicos e estudos observacionais, teve como objetivo caracterizar a composição do microbioma gastrointestinal em indivíduos com TEA. Pesquisou-se em cinco bancos de dados da literatura (Cochrane via Cochrane Library, Embase, ISI - Web of Science, MEDLINE via PubMed e Scopus). **Resultados:** Foram encontrados 1.597 trabalhos publicados. Todavia, convergimos o escopo desta revisão para a pesquisa das alterações no microbioma gastrointestinal entre indivíduos Autistas com disbiose em comparação aos neurotípicos. Analisamos seis estudos, incluindo 303 pacientes com TEA, e descobriu-se que crianças com TEA tinham indicação de diminuição de abundância relativa dos filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*. Por outro lado, apresentaram aumento de abundância relativa apenas no filo *Acidobacteria*. Todos em comparação aos 45 irmãos neurotípicos e aos 195 indivíduos do grupo controle, representando a existência de modificações nas cepas da microflora total detectada. **Conclusões:** Os resultados evidenciam que há modificação na microbiota intestinal quanto aos filos (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Acidobacteria*). O estudo se defrontou com uma escassez de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) concernente ao microbioma gastrointestinal e dada a inconsistência dos resultados reportados nas pesquisas avaliadas foi impossível a realização da metanálise. Mais estudos serão necessários para elucidar o papel específico do microbioma intestinal da patogênese no TEA, principalmente, no tocante aos aspectos comportamentais.

Palavras-chave: Microbioma, Disbiose, Revisão Sistemática, Transtorno do Espectro do Autismo, Neurotípicos, Metanálise.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental syndrome characterized by repetitive behavior patterns and difficulty in social interaction, which significantly affects the development of the person diagnosed with this comorbidity. **Background:** ASD has become a public health issue, as its prevalence has increased considerably over the years. There are reports in several recent studies suggesting significant changes in the bacterial intestinal microbiota of autistic people. The gut-brain axis induces a complex and bidirectional communication model. Dysbiosis signs are related to neurobehavioral disorders, disrupting social, emotional, and communication skills. **Methods:** The literature review, using original studies from clinical trials and observational studies, aimed to characterize the gastrointestinal microbiome's composition in individuals with ASD. We searched five literature databases (Cochrane via Cochrane Library, Embase, ISI - Web of Science, MEDLINE via PubMed and Scopus). **Results:** We found 1,597 published works. However, we converged this review's scope to investigate changes in the gastrointestinal microbiome among autistic individuals with dysbiosis compared to neurotypical individuals. We analyzed six studies, including 303 patients with ASD. The results showed that children with ASD indicated a decreased relative abundance of phylum Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, and Proteobacteria. On the other hand, they showed an increase in relative abundance only in the phylum Acidobacteria. All compared to 45 neurotypical brothers, and 195 individuals in the control group, representing the existence of changes in the strains of the total detected microflora. **Conclusions:** The results show a change in the intestinal microbiota regarding the phyla (Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, and Acidobacteria). The study was faced with a shortage of Randomized Clinical Trials (RCTs) concerning the gastrointestinal microbiome, and given the inconsistency of the results reported in the evaluated studies, it was impossible to perform the meta-analysis. Further studies are needed to elucidate the specific role of the intestinal microbiome of pathogenesis in ASD, especially concerning behavioral aspects.

Keyword: Microbioma, Dysbiosis, Systematic Review, Autism Spectrum Disorder, Neurotypics, Meta-analysis.

Lista de Figuras

Figura 1 - Dados estatísticos referentes à prevalência do Autismo nos Estados Unidos.....	19
Figura 2 - Fluxograma do método empregado para execução da RSL e Metanálise.....	32
Figura 3 - Tela inicial da ferramenta online Parsifal.....	38
Figura 4 - Fluxo das fases da revisão sistemática com resultado das buscas.....	41
Figura 5 - Percentual de artigos identificados por base eletrônica de dados.....	42

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Escopo PICOS.....	27
Tabela 2 - Termos descritores controlados.....	29
Tabela 3 - Critérios avaliativos de seleção.....	34
Tabela 4 - Função dos Operadores Booleanos.....	36
Tabela 5 - Estratégias de busca nas bases eletrônicas.....	37
Tabela 6 - Características dos estudos incluídos nas análises.....	43
Tabela 7 - Diagnóstico do Autismo e comorbidade nos estudos incluídos.....	44
Tabela 8 - Avaliação da microflora nos estudos incluídos (filó).....	45
Tabela 9 - Mudanças por filó entre crianças com TEA, irmãos e grupo controles.....	46

Lista de Abreviaturas e Siglas

ADDM - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network

ADOS - Autism Diagnostic Observation Schedule

APA - Associação Americana de Psiquiatria

ASD - Autism Spectrum Disorder

ATEC - Autism Treatment Evaluation Checklist

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CARS - Childhood Autism Rating Scale

CID - Classificação Internacional de Doenças

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CPMAT - Centro de Pesquisas em Matemática Computacional

CTMF - Centro de Transplante de Microbiota Fecal

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

DP - Desvio Padrão

DSM - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

ECR - Ensaio Clínico Randomizado

EMTREE - Embase subject headings

FAMED - Faculdade de Medicina

GSRS - Gastrointestinal Symptom Rating Scale

ICHCA - Instituto de Ciências Humanas, Comunicação e Artes

InHaMM - Instituto de Habilidades Multidisciplinar em Microbiota Intestinal

LaCCAN - Laboratório de Computação Científica e Análise Numérica

MeSH - *Medical Subject Headings*

NCBI - *National Center for Biotechnology Information*

NLM - *National Library of Medicine*

PCR - Proteína C Reativa

PD&I - Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação

PICOS - Acrônimo: População; Intervenção; Comparação; *Outcome* e *Study type*

PROSPERO - Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas

RSL - Revisão Sistemática da Literatura

RCT - *Randomized Clinical Trials*

SUS - Sistema Único de Saúde

TEA - Transtorno do Espectro do Autismo

TGD-SOE - Transtorno Global do Desenvolvimento Sem Outra Especificação

TGI - Trato Gastrointestinal

TMF - Transplante de Microbiota Fecal

UFAL - Universidade Federal de Alagoas

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

Sumário

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Hipótese	22
1.2 Justificativa	22
1.3 Objetivos	23
1.3.1 Objetivo geral	23
1.3.2 Objetivos específicos	23
2 REFERENCIAL TEÓRICO	24
2.1 Revisão Sistemática da Literatura	24
2.2 O protocolo	25
2.3 Pergunta da revisão	26
2.4 Escolha das palavras-chave	27
2.5 A análise das análises	29
3 MÉTODOS	31
3.1 Local do estudo	31
3.2 Tipo do estudo	32
3.3 Registro do protocolo	33
3.4 Amostra de estudos	33
3.4.1 Critérios de inclusão	33
3.4.2 Critérios de exclusão	33

3.4.3 Coleta e análise de dados	34
3.4.3.1 Identificação dos estudos	34
3.4.3.2 Seleção e elegibilidade dos estudos	37
3.4.3.3 Quantificação e análise estatística	39
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1 Busca e seleção inicial dos artigos originais	40
4.2 Análise de qualidade metodológica dos estudos	42
4.3 Extração de dados dos artigos incluídos	43
4.4 Limitações do estudo	47
4.5 Aspectos comportamentais	48
5 CONCLUSÃO	49
Referências Bibliográficas	51
Apêndice A	57
Apêndice B	63
Anexo A	107

1

INTRODUÇÃO

O TEA é uma síndrome que possui características singulares e que pode causar problemas na comunicação, levando o seu portador a uma socialização reprimida, resultando num grande desafio social. Na sua maioria, o gestual e a aparência de uma pessoa com TEA não possibilita, em uma primeira visão, diferenciar dos demais; contudo podem comunicar, interagir, se comportar e, principalmente, aprender de maneiras diversas.

O termo “Autismo” vem da palavra grega “*autos*” que significa “próprio”, “voltar-se para si mesmo”. Desta forma, Autismo significa em função da própria pessoa. Por volta de 1911, o psiquiatra suíço Eugen Bleuler, observando em sua clínica, pacientes que se voltavam para suas próprias fantasias e pensamentos, ou seja, a fuga da realidade para um mundo interior, disseminou o termo para caracterizar esse comportamento como um dos sintomas fundamentais da esquizofrenia.

Já nos idos de 1943, o psiquiatra Leo Kanner descreve o Autismo como um quadro caracterizado por obsessividade, estereotípias (repetição de gestos) e por sintomas relacionados à dificuldade no estabelecimento de relações interpessoais. Neste mesmo ano, Kanner publica a obra “Distúrbios Autísticos do Contato Afetivo”, descrevendo onze crianças (8 meninos e 3 meninas) com comportamentos semelhantes que correspondiam ao seu conceito e as categorizou com “Autismo infantil precoce”, hoje chamado de “Autismo clássico”, que segundo [GÓMES E TERÁN \(2014, p. 447\)](#), se apresenta com os seguintes sintomas: extrema solidão, incapacidade para se relacionar com as pessoas e alterações de linguagem e comunicação muito severas, tanto no plano expressivo como no receptivo.

Em contraponto ao trabalho de Kanner, nos idos de 1944, Hans Asperger em seu artigo “A psicopatia autista na infância”, sobre o estudo de um grupo de crianças que coincidia com as descrições de Kanner, destacou a ocorrência preferencial em meninos, que apresentam falta de empatia, baixa capacidade de fazer amizades, conversação unilateral, foco intenso e movimentos descoordenados. A diferença nesse estudo era o fato dos mesmos apresentarem inteligência normal, apresentando três características diferentes das definidas por Kanner, sendo elas a linguagem fluente, pouca aptidão para atividades motoras, tendo em vista que tinham baixa coordenação da motricidade global e apresentavam facilidade por meio de produção espontânea. Para diferenciar essas características de comportamentos semelhantes, ele usou o termo “Psicopatia Autística”. Assim, entende-se que Kanner descreve uma doença em processo evolutivo, enquanto Asperger considera um tipo de personalidade existente desde a infância que se estende a vida adulta.

No ano de 2013, Associação Americana de Psiquiatria (APA)¹ em sua última revisão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais ([DSM-V](#)), passou a utilizar a nomenclatura TEA para caracterizar todos os distúrbios do Autismo que, na versão anterior ([DSM-IV, 2002](#)), apresentava divisões como transtorno autista, transtorno de Asperger, transtorno degenerativo na infância e transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação (TGD-SOE).

Sintetizando, o TEA caracteriza-se por perda do contato com a realidade, decorrendo de dificuldade ou impossibilidade de comunicação, inabilidade para estabelecer contato afetivo e interpessoal, constituindo-se em um distúrbio do desenvolvimento complexo apresenta etiologias múltiplas e se caracteriza por graus variados de gravidade ([GADIA, 2006](#)).

O Autismo recebe o nome de espectro em razão de envolver situações diferentes umas das outras, em uma escala da mais leve à mais severa, onde são usados três níveis para descrever a gravidade dos sintomas, podendo variar de acordo com o contexto ou oscilar com o tempo. A gravidade de dificuldades de comunicação social e de comportamentos restritos e repetitivos deve ser classificada em separado.

A determinação do diagnóstico de uma pessoa com TEA tem sua complexidade, pois não há um exame médico categórico, como um exame de sangue, capaz de identificar o distúrbio. O diagnóstico é obtido por meios observacionais de comportamento e desenvolvimento do indivíduo. Os critérios para diagnosticar o autismo são descritos no DSM. Como aludido, o DSM-V, oficialmente publicado em 18 de maio e sendo a mais nova edição (2013), menciona que o transtorno autista apresenta déficits quantitativos persistentes na interação social e emocional em múltiplos conceitos, tendo dificuldades para estabelecer ou manter a vicissitude de um diálogo ou interações, considerando-se que têm problemas com a atenção compartilhada, abrangendo o partilhar de emoções, sentimentos e pensamentos com os demais. É de fundamental importância que esse diagnóstico seja realizado o mais cedo possível. Normalmente, as primeiras manifestações do TEA ocorrem durante a primeira infância em crianças com idade a partir de 18 meses, ou até mais precocemente. Aos 2 anos, o diagnóstico feito por um profissional experiente pode ser considerado de extrema acurácia ([LORD et al., 2006](#)). No entanto, muitas crianças recebem um diagnóstico final tardio. Esse atraso significa que as crianças com TEA podem não obter a ajuda precoce de que necessitam, visto que, geralmente, a síndrome acompanha o diagnosticado por toda a vida.

Segundo [GÓMEZ E TERÁN \(2014, p. 501\)](#), “É necessário determinar a avaliação quantitativa do Autismo através da presença de sinais e sintomas. Não se pode determinar que uma criança tenha Autismo por si mesmo. A avaliação do Autismo sempre deve ser feita por um profissional especializado - psicopedagogo, neuropediatra, psicomotricista, neurologista, psicólogo”.

O Autismo é um tipo de síndrome de relevância global, evidenciado pela sua elevada prevalência, que afeta o desenvolvimento de indivíduos. O TEA pode se manifestar em todos os grupos raciais, étnicos e socioeconômicos. Consoante a isso, estatística divulgada a cada dois anos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)², permanece revelando a

¹ "American Psychological Association (APA)." <https://www.apa.org/>. Acessado em 20 out. 2020.

² "Centers for Disease Control and Prevention." <https://www.cdc.gov/>. Acessado em 11 nov. 2020.

proporção de quatro meninos para cada menina (4,3 para um, precisamente) e refere-se a informações coletadas em 2016 com crianças de 8 anos em 11 estados dos Estados Unidos. Essas aferições de prevalência são baseadas em registros educacionais e de saúde agrupados pela Rede de Monitoramento de Autismo e Deficiências do Desenvolvimento do CDC ([MAENNER et al., 2016](#)).

Estimativas mais recentes apontam que a prevalência de TEA é de 18.5 por 1.000 crianças com oito anos. Isso significa que, a cada 54 crianças com 8 anos de idade nos Estados Unidos uma tem o diagnóstico de TEA, conforme demonstra a Figura 1, a seguir. O aumento da prevalência é de quase 10% em relação a 2018, quando a estimativa era de 1 a cada 59 crianças. Seguindo o raciocínio, 25% maior que a estimativa de prevalência de 14.7, publicada em 2014, e aproximadamente 210% maior que as primeiras estimativas, relatadas pela *Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network*³ em 2004.

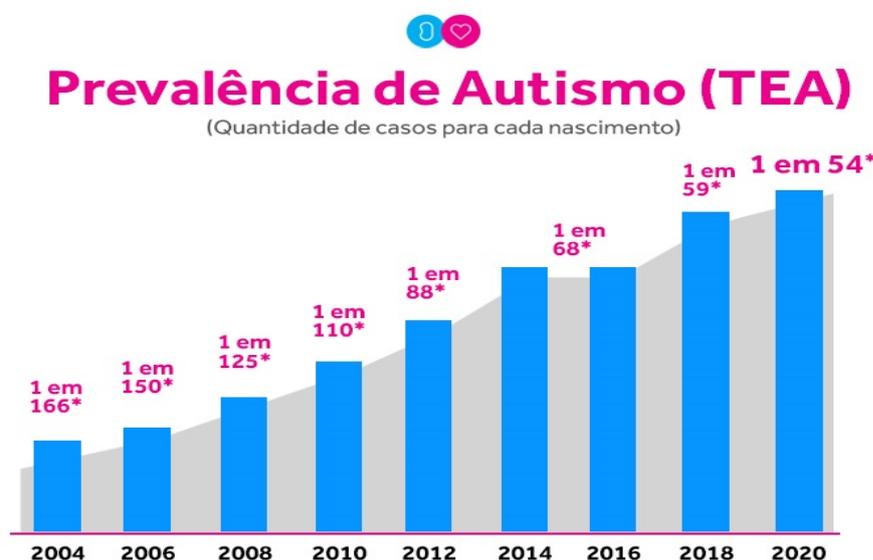


Figura 1: Dados estatísticos referentes à prevalência do Autismo nos Estados Unidos.

Fonte: CDC

Arte: Postal Tismoo (<https://tismoo.us/>)

Um novo estudo ([SASAYAMA et al., 2020](#)) no Japão — da *Shinshu University School of Medicine*⁴, publicado em julho de 2020, no *Journal of Autism and Developmental Disorders* — indica que, após uma triagem completa, há um caso de Autismo para cada 32 crianças de 6 a 12 anos (prevalência de 3,1%) na cidade de Okaya — localizada na região central da ilha japonesa, com cerca de 50 mil habitantes. Os chineses também publicaram um novo estudo ([ZHOU et al., 2020](#)) de prevalência de Autismo, a maior de todos até hoje naquele país. Cerca

³ "Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM" <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/addm.html>. Acessado em 15 out. 2020.

⁴ "SHINSHU UNIVERSITY School of Medicine." <https://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/eng/>. Acessado em 15 out. 2020.

de 0,7% das crianças na China com idades entre 6 e 12 anos têm Autismo, sugere a pesquisa, que também confirma um número global atualmente, a relação de quatro meninos com Autismo, para cada menina. (Fonte: <https://tismoo.us/>).

Independentemente de sexo, o indivíduo com TEA geralmente padece de problemas gastrointestinais, contribuindo para a gravidade do distúrbio. Dor abdominal, constipação e diarreia são desagradáveis e provavelmente produzem frustração, menor capacidade de concentração nas tarefas, problemas de comportamento com possível agressividade, especialmente em crianças incapazes de comunicar seu desconforto. Esses problemas também resultam em uma menor capacidade de aprender o treinamento do banheiro, levando a uma maior frustração para a criança e seus pais ou cuidadores ([ADAMS et al., 2011](#)).

Crianças com TEA podem se beneficiar da adaptação de diretrizes pediátricas gerais para a avaliação diagnóstica de dor abdominal, constipação crônica e doença do refluxo gastroesofágico. Essas diretrizes ajudam os profissionais da saúde a determinar quando os sintomas gastrointestinais são autolimitados e quando a avaliação, além de um histórico médico completo e exame físico, devem ser considerados. Crianças com TEA que apresentam distúrbios gastrointestinais podem apresentar manifestações comportamentais. Recomendações de diagnóstico e tratamento para a população pediátrica em geral são úteis e devem ser consideradas até o desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências especificamente para pacientes com TEA ([BUIE et al., 2010](#)).

Embora não haja estudos que comprovem as reais causas do TEA, a procura por resultados é permanente. As pesquisas científicas têm mostrado que a síndrome está associada a modificações no desenvolvimento do cérebro, provenientes de uma combinação de fatores genéticos, biológicos (referindo ao funcionamento de proteínas, moléculas e células) e ambientais.

Confirmou [BAI et al., \(2019\)](#) em seu estudo que 97% a 99% dos casos de Autismo possuem causa genética, onde 81% é hereditário. O trabalho científico, realizado com 2 milhões de indivíduos, de cinco países diferentes, incluindo cerca de 22 mil diagnósticos de Autismo, sugere ainda que de 18% a 20% dos casos tem causa genética somática (não hereditária). E o restante, aproximadamente de 1% a 3%, devem ter causas ambientais, pela exposição de agentes intrauterinos — como drogas, infecções ou traumas durante a gestação (Fonte: [tismoo](#)⁵).

Inexiste cura para o autismo, porém há fortes evidências que as atuais indicações de tratamento possibilitam um bom prognóstico. Deste modo unem-se os esforços dos profissionais da saúde na descoberta e divulgação dos sintomas, para que os envolvidos no tratamento saibam identificá-los o mais precocemente possível.

Muitos estudos relataram um microbioma intestinal anormal em indivíduos com TEA, sugerindo uma ligação entre o microbioma intestinal e comportamentos do tipo Autismo. A modificação do microbioma intestinal é uma via em potencial para melhorar os sintomas gastrointestinais e comportamentais em crianças com TEA, e o Transplante de Microbiota Fecal (TMF) pode transformar o microbioma intestinal disbiótico em saudável, fornecendo

⁵ "Tismoo | Testes Genéticos para Autismo | Exames para Autismo." <https://tismoo.us/>. Acessado em 13 out. 2020.

um grande número de micróbios comensais de um doador saudável ([KANG et al., 2019](#)).

A microflora do Trato Gastrointestinal (TGI) representa um ecossistema da mais alta complexidade. Acredita-se que a microflora seja estimadamente composta por 100 trilhões de bactérias que vivem no intestino, o que representa de 1 a 1,5 kg do peso corporal. Alguns pesquisadores chamaram essa população microbiana de "micróbio" órgão - um órgão semelhante em tamanho ao fígado ([MYERS et al., 2004](#)).

O intestino é, portanto, fundamental, pois seu funcionamento, em sua totalidade, é indispensável para o desempenho do organismo humano, já que a microbiota intestinal é responsável por inúmeras funções fisiológicas ([BORODY et al., 2013](#)). A nutrição, o metabolismo energético, a defesa do hospedeiro, o desenvolvimento e a modulação do sistema imunológico estão entre as principais funções, e o seu desequilíbrio pode acarretar problemas ao hospedeiro ([BORODY; KHORUTS, 2012](#)). Essa disbiose, desequilíbrio da microbiota, pode acarretar em doenças gastrointestinais e, inclusive, doenças sistêmicas, tais como: patologias metabólicas, condições neuropsiquiátricas, doenças autoimunes, distúrbios alérgicos e até tumores ([XU et al., 2015](#)). Nesses casos, é necessário “repovoar” o intestino com bactérias saudáveis e diversas ao microbioma intestinal de um paciente que não tem diversidade saudável em seu microbioma. Esse procedimento é denominado de TMF, ou “transplante de fezes”. Os avanços no entendimento da microbiota intestinal, no que diz respeito à função e estrutura, aumentou o interesse em relação ao TMF, que está se mostrando capaz de reequilibrar uma possível disbiose do TGI ([BORODY et al., 2013](#)).

Segundo ([TERRA et al., 2020](#)) “o transplante de microbiota fecal é uma importante opção terapêutica para infecção recorrente ou refratária por *Clostridioides difficile*, sendo um método seguro e eficaz. Os resultados iniciais sugerem que o TMF também desempenha um papel importante em outras condições cuja patogênese envolve alteração da microbiota intestinal. No entanto, seu uso sistematizado não é muito difundido, principalmente no Brasil. Na última década, múltiplos relatos e diversos casos surgiram utilizando diferentes protocolos para TMF, sem padronização de métodos e com taxas de resposta variáveis. No Brasil, poucos casos isolados de TMF foram relatados sem a implantação de um Centro de Transplante de Microbiota Fecal (CTMF)”. Embora seja uma técnica recente no Brasil, o transplante fecal pode ser realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou convênio particular, mas inexistente uma tabela de preços específica para o procedimento. O custo dependerá do laboratório que manipula as amostras fecais, dos honorários médicos e do hospital ([VARELLA, 2020](#)). Diante disso, deve-se avançar nos estudos que incluam os portadores de TEA em protocolos para o TMF.

A relevância dessas premissas propôs a seguinte pergunta de pesquisa: Quais as possíveis alterações do microbioma gastrointestinal entre pessoas com Transtorno do Espectro do Autismo e Neurotípicos? A elaboração dessa pergunta de pesquisa gerou um protocolo registrado no *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO)⁶, onde indicamos os critérios de avaliação, descrevendo um planejamento completo de revisão. O registro dos projetos de pesquisa permite que uma revisão sistemática possa ser executada por um pesquisador sem que outro perca tempo e fundos de investimento iniciando uma pesquisa

⁶ "PROSPERO - University of York." <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>. Acessado em 14 jul. 2020.

que já esteja em andamento [BARBOSA \(2013, p.109\)](#).

1.1 Hipótese

Considerando o contexto apresentado, resume-se que problemas gastrointestinais prejudicam o neurodesenvolvimento saudável de indivíduos com patologia autista, porém alguns não apresentam disbiose.

A hipótese estabelecida para esta dissertação de Revisão Sistemática é que a composição microbiana intestinal de indivíduos com o TEA é significativamente diversa dos seus comparadores Neurotípicos. Conseqüentemente, espera-se comprovar pela Revisão Sistemática uma associação entre os sintomas do Autismo e os sintomas de disbiose, fornecendo evidências de que os problemas gastrointestinais crônicos podem ocorrer em crianças com TEA. Isso explicaria algumas manifestações neurocomportamentais apresentadas pelos indivíduos com TEA em decorrência de uma elevada prevalência desses distúrbios gastrointestinais crônicos, ou seja, sobretudo as crianças autistas são mais suscetíveis a terem problemas na flora intestinal com maior frequência e gravidade do que crianças neurotípicas. O eixo intestino-cérebro sugere que há um modelo de comunicação complexo e bidirecional, onde processos inflamatórios intestinais estão relacionados com alterações neurocomportamentais, desestabilizando as habilidades sociais, emocionais e de comunicação. Da mesma forma, alterações psíquicas se relacionam com a disbiose.

1.2 Justificativa

O interesse pelo tema de pesquisa surgiu da cooperação técnico-científica entre pesquisadores oriundos de laboratórios na Ciência da Computação, juntamente com pesquisadores da área médica. A partir disso, ocorreram as primeiras ideias para o delineamento da pesquisa, demonstrando a interdisciplinaridade do estudo. A materialização dessas ideias ocorreu com a entrega, no último ano, do Instituto de Habilidades Multidisciplinar em Microbiota Intestinal (InHaMMI) à comunidade da Faculdade de Medicina (FAMED), possibilitando pesquisas multidisciplinares relacionadas aos microrganismos, permitindo avançar no tratamento de várias doenças, inclusive o TEA.

O programa de Pós-Graduação ao qual este trabalho está submetido é o de Modelagem Computacional de Conhecimento. Como justificativa ao propósito do programa, utilizou-se um banco de dados internacional de revisões sistemáticas prospectivamente registradas, a fim de publicar um protocolo com informações pertinentes sobre o desenho e a condução desta revisão sistemática. Ademais, serviu-se de uma ferramenta online que assessora pesquisadores na condução de estudos secundários, sendo possível parametrizar palavras-chave, objetivos, estratégias de busca, critérios de inclusão e exclusão, bem como, modelar a elegibilidade dos estudos incluídos.

Visando contribuir com o estado da arte no tratamento do TEA, permitindo a identificação dos artigos originais sobre o tema, decidiu-se pela Revisão Sistemática da

Literatura (RSL) em detrimento às outras técnicas de estudo, por ser um delineamento de pesquisa mais célere, funcional e metodologicamente categórico, justificando sua originalidade em comparação com as anteriormente publicadas. Assim podemos comprovar, sem tendenciosidades, a hipótese levantada no tópico anterior e a obtenção da resposta da pergunta desta pesquisa. Uma revisão sistemática pode, também, assessorar gestores em saúde na tomada de decisão para implantação de políticas públicas no tratamento de crianças com TEA, usando, por exemplo, os serviços de intervenção precoce para a melhoria do seu desenvolvimento, desde o nascimento até os três anos de idade.

Portanto, este trabalho visa responder a uma pergunta de pesquisa, coletando dados de artigos originais que envolvem intervenções clínicas com metodologias consideradas padrão ouro e, assim, contribuir para medicina baseada em evidências.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Estudar a modificação do microbioma gastrointestinal entre pessoas com Transtorno do Espectro do Autismo e Neurotípicos.

1.3.2 Objetivos específicos

- Descrever o TEA com base na literatura;
- Registrar o planejamento da revisão sistemática por meio de um modelo computacional projetado;
- Realizar uma RSL mediante a seleção e análise criteriosa de artigos científicos que investigaram indivíduos autistas;
- Proceder a localização dos estudos elegíveis mediante método declarado transparente e explícito;
- Relatar as melhores evidências relativas à pergunta da pesquisa.

Esta dissertação está estruturada da seguinte forma, além deste capítulo introdutório: no Capítulo 2 explora-se o referencial teórico, instruindo conceitualmente o leitor acerca do tema proposto para dissertação e evidenciando as definições de maior relevância, como forma de se obter um embasamento suficiente para a posterior compreensão do tema central deste trabalho; O detalhamento da metodologia aplicada na pesquisa é apresentado no Capítulo 3; Já no Capítulo 4 é apresentado o desenvolvimento do trabalho, com seus respectivos resultados e tem-se a discussão em torno da pesquisa; No Capítulo 5 é feita a conclusão sobre a pesquisa e apresentadas as considerações finais, permitindo assim um melhor entendimento do tema proposto e perspectivas de trabalhos futuros; Em seguida as referências bibliográficas utilizadas. Por fim, encontram-se os apêndices e anexos deste trabalho.

2

REFERENCIAL TEÓRICO

Neste capítulo, será apresentado o referencial teórico que serviu de base para esta pesquisa, no qual serão abordados os conceitos necessários para o entendimento desta dissertação, demonstrando o campo de estudo da pesquisa e quais escolhas teóricas foram feitas para subsidiá-la. Seguindo a isso, as seções estão organizadas da forma como segue: a seção 2.1 irá expor o conceito de RSL e a sua importância para este trabalho; a seção 2.2 descreve o protocolo de pesquisa padrão, detalhando suas etapas na condução deste estudo; na seção 2.3 tem-se a formulação da pergunta da revisão, lastreada pela estratégia PICOS; Já na seção 2.4 apresentamos a importância do uso correta das palavras-chave na seleção dos artigos científicos; e finalizando este capítulo, na seção 2.5 é definido o termo metanálise, salientando sua importância na pesquisa científica.

2.1 Revisão Sistemática da Literatura

O conhecimento é continuamente renovado, sendo adquirido por diversas fontes e formas. A principal forma de propagação de novos conhecimentos científicos se materializa por meio da leitura de artigos originais ou artigos de estudos publicados em periódicos, obtidos mediante a busca em bases de dados eletrônicas. Segundo [\(BARBOSA, 2013\)](#), a leitura científica oferece artigos originais baseados em estudos que foram executados seguindo e respeitando os padrões científicos exigidos, do mesmo modo que apresentam artigos originais de estudos que seus resultados são dúbios e questionáveis. Bem como alude [BARBOSA \(2013\)](#), “pesquisas de má qualidade tendem a apresentar resultados favoráveis e positivos, porém não reprodutíveis na população de interesse”.

A RSL consiste em realizar um apanhado de evidências relevantes decorrentes de estudos originais disponíveis, a fim de responder uma pergunta de pesquisa específica. Ainda assim, para [BRINER; DENYER \(2012\)](#) uma Revisão Sistemática fundamenta-se em cinco etapas sucessivas: (1) planejamento da revisão, (2) localização dos estudos, (3) seleção e avaliação dos estudos, (4) análise e síntese das informações, e (5) relatar as “melhores evidências”. Complementando, afirmam que uma Revisão apenas será classificada como sistemática caso adira aos seguintes princípios: (1) ser conduzida por um sistema ou método organizado projetado para abordar a pergunta que a revisão se propõe a responder, (2) apresentar método declarado transparente e explícito, (3) método suficientemente detalhado

para replicabilidade com possibilidade de modificações e atualizações, (4) resumir e sintetizar de forma estruturada as evidências relativas à questão da revisão.

Uma boa Revisão Sistemática é baseada em uma pergunta bem formulada e plausível de resposta. O questionamento orienta a revisão, definindo quais estudos serão incluídos, quais estratégias de busca serão utilizadas para identificar os estudos primários relevantes e quais dados precisam ser extraídos de cada estudo ([COUNSELL, 1997](#)).

Em suma, a importância de uma revisão sistemática converge para redução de erros randomizados num cenário ordenado, avaliando criteriosamente conjuntos de dados oriundos da literatura científica. Com isso, obtém-se resultados esclarecedores, sendo isentos de tendenciosidade, que possivelmente seriam contraditórios caso fossem interpretados separadamente em cada estudo primário.

Ademais, de acordo com [BRINER; DENYER \(2012\)](#), antes de realizar a revisão e começar a busca por estudos relevantes, deve ser desenvolvido um protocolo fundamentado e que seja incorporado às questões da revisão, na forma de um plano de projeto.

2.2 O protocolo

Supramencionado, a elaboração *a priori* de um protocolo de pesquisa é a etapa inicial na condução de uma Revisão Sistemática pela forma de escrita detalhada de um estudo. Requer submissão e posterior registro em um banco de dados internacional de revisões sistemáticas para que não haja duplicidade de esforços na busca de um resultado. A não ser que exista uma lacuna temporal considerável, é insensato refazer uma revisão em curso.

O protocolo retrata as fases de uma revisão, sendo um componente essencial neste processo. Ajuda a garantir a consistência, transparência e a integridade da pesquisa, reduzindo o seu viés e evitando a parcialidade dos pesquisadores. Caso haja necessidade de alterações no protocolo, estas devem ser claramente registradas e justificadas.

Segundo [SHAMSEER et al., \(2015\)](#), um protocolo de revisão sistemática é importante por várias razões: (1) permite que revisores sistemáticos planejem cuidadosamente a pesquisa e, assim, se antecipem aos potenciais problemas; (2) permite que os revisores documentem explicitamente o que está planejado antes de iniciar sua revisão, permitindo que outros comparem o protocolo e a revisão (ou seja, para identificação de relatórios seletivos), a fim de replicar métodos de revisão, se desejado, e para julgar a validade do método planejado; (3) impede a tomada de decisão arbitrária com respeito aos critérios de inclusão e extração de dados; e (4) pode reduzir duplicação de esforços e aumento da colaboração, quando disponível.

Um protocolo, prioritariamente, deve conter a pergunta de pesquisa, os métodos para identificação de todos os estudos elegíveis, os métodos para extração de dados dos estudos e os métodos estatísticos. Ao fim, deve-se proceder a escrita do relatório percorrendo todo o processo de execução da revisão sistemática e seus resultados.

2.3 Pergunta da revisão

Os estudos científicos, independentes do seu delineamento, devem iniciar após estabelecida uma pergunta de pesquisa. É imprescindível definir explicitamente a questão da investigação. Questões mal elaboradas tendem a conduzir revisões sistemáticas igualmente irrelevantes. Como afirma [\(MANCINI *et al.*, 2014\)](#), “uma boa revisão não é aquela que responde a várias perguntas, mas aquela que responde a perguntas específicas de forma clara e com o mínimo de viés possível”. A pergunta deve ser específica para viabilizar uma resposta com a menor possibilidade de tendenciosidades. Todas as etapas da revisão - elaboração do projeto, identificação e seleção dos estudos, extração dos dados, avaliação da qualidade dos estudos, análise, apresentação e interpretação dos resultados - são conduzidas pela pergunta da pesquisa.

Há alguns meios de formular a pergunta da revisão. Na atualidade, o método mais comum conhecido mundialmente é distribuir a questão em consonância com o modelo definido pelo acrônimo PICO(S), no qual cada letra representa um componente da questão, de acordo com os seguintes conceitos [\(BRASIL *et al.*, 2012\)](#):

- ❑ **P - População:** caracteriza os indivíduos incluídos nos estudos, bem como sua situação clínica. Assim, neste estudo, para uma mesma população de pessoas diagnosticadas com disbiose gastrointestinal, separamos os portadores de TEA e os neurotípicos;
- ❑ **I - Intervenção:** estabelece a conduta a ser investigada. Ainda que os ECRs, estudos observacionais ou intervencionistas geralmente averiguem a eficácia das medicações, não necessariamente a intervenção deve ser uma medicação. Estudamos a síndrome do autismo;
- ❑ **C - Controle:** aliado a cada intervenção, estabelece um comparador ou grupo controle delineado. A fim de identificarmos estatisticamente em nosso estudo as possíveis alterações do filo bacteriano, houve a comparação dos portadores de TEA com os neurotípicos;
- ❑ **O - Desfecho (*outcome*):** determina qual será o resultado esperado da investigação, com predileção em relevância clínica. Neste estudo, sugerimos que o microbioma gastrointestinal de indivíduos com TEA é significativamente diverso dos seus comparadores neurotípicos, evidenciando que problemas gastrointestinais crônicos podem ocorrer em crianças com TEA;

Inseridos na Prática Baseada em Evidências, esses quatro componentes são os elementos fundamentais da questão de pesquisa. Todavia, de acordo com o [Centre for Reviews and Dissemination \(2009, p. 9\)](#), “os tipos de estudo incluídos na revisão desempenharão um papel importante na determinação da confiabilidade dos resultados e a validade das estimativas de efeito está vinculada ao desenho do estudo”. É importante considerar a necessidade de incluir diferentes tipos de estudos na estratégia de busca tendo em vista que há possibilidade de escassez de documentos científicos, direcionados à temática da busca, que utilizaram um determinado método. Assim sendo, temos:

- ❑ **S* - Contexto (*Study design*):** opção para recuperação de pesquisas que considerem o desenho do estudo, apresenta o delineamento de estudo que se encaixa melhor na análise.

O PICO(S) representa o escopo geral da revisão sistemática e define a formulação da pergunta de pesquisa ([HIGGINS et al., 2019](#)). Os termos usados separadamente como palavras-chave para que fosse possível projetar a sequência de pesquisa estão elencadas na Tabela 1. Dessa forma, utilizando-se da estratégia PICO(S), foi possível a elaboração da pergunta da revisão: Quais as possíveis alterações do microbioma gastrointestinal entre pessoas com Transtorno do Espectro do Autismo e Neurotípicos?

Pergunta da Revisão - Escopo

P	Pessoas diagnosticadas com disbiose gastrointestinal
I	TEA - Transtorno do Espectro do Autismo
C	Neurotípicos
O	Microbioma gastrointestinal significativamente diverso
S*	ECRs, estudos observacionais e intervencionistas

Tabela 1: Escopo PICOS - Fonte: Autor (2020)

A aplicabilidade da estratégia PICO(S) tornou-se de tal maneira efetiva na recuperação de evidências da literatura que, uma das principais bases de dados eletrônica, o MEDLINE/PubMed, disponibiliza uma interface em versão beta (testes) para inserção direta dos quatro componentes da estratégia PICO e um campo para o tipo de publicação, que remete ao contexto (desenho do estudo). Essa interface pode ser acessada no endereço <https://pubmedhh.nlm.nih.gov/nlmd/pico/piconew.php>.

2.4 Escolha das palavras-chave

Uma vez formulada a pergunta da revisão, a etapa subsequente é iniciar a investigação bibliográfica das evidências literárias na qual o escopo do estudo está inserido. Os editores de revistas científicas, quando da submissão dos artigos, solicitam aos autores que coloquem as palavras-chave nos seus textos ([GONÇALVES, 2008](#)), que referem, habitualmente, a abrangência de um assunto e os seus conceitos principais. Este procedimento, no âmbito dos artigos científicos, pode-se revelar útil para a indexação em mecanismos de pesquisa ou categorização do texto ([ERCAN; CICEKLI, 2007](#)).

De acordo com [MENEZES, DA CUNHA E HEEMANN \(2004\)](#), define-se palavra-

chave como “palavra ou grupo de palavras escolhidas no título ou no texto de um documento, ou ainda numa pesquisa documental de forma a caracterizar o seu conteúdo”. Por outra forma, [CAMARGO E BELLOTTO \(1996, p. 58\)](#), a (s) identifica (m) como “palavra ou grupo de palavras retiradas diretamente de um ou mais documentos, para indicar seu conteúdo e facilitar sua recuperação”.

Consoante a isso, o uso acurado das palavras-chave potencializa o acesso ao objeto do estudo, alcançando não apenas as informações contidas no título e resumo, todavia traduz a concepção dos autores, mantendo as relações com a realidade da prática habitual, acompanhando a evolução científica e tecnológica, que é refletida pelos estudos. Ainda dito, [MIGUÉIS et al., \(2013\)](#) relata que a investigação sobre a importância e características das palavras-chave tem se debruçado sobre vários aspectos, como o da eficiência na recuperação da informação; a extração automática a partir de diferentes metodologias e algoritmos presentes nas várias bases de dados eletrônicas; o uso por parte dos autores e editores; a utilização nos comportamentos de etiquetagem para fornecer metadados estruturados sobre uma página da Web (metatags); e a comparação com os títulos, resumos, textos e descritores atribuídos.

Se faz necessário evidenciar a diferença entre palavra-chave e descritor. Uma palavra-chave não se subordina à estrutura alguma, é aleatória e encontrada nos mais diversos tipos de conteúdo. Para uma palavra-chave tornar-se um descritor é demandado realizar um rigoroso controle de sinônimos, significado, um verdadeiro estudo etimológico, definindo a importância dela no arcabouço de um determinado assunto. Enquanto que os descritores são organizados em estruturas hierárquicas, facilitando a pesquisa e a posterior recuperação dos artigos. Por essa razão, é de fundamental importância que os autores e editores consultem os vocabulários estruturados que servem como uma linguagem única na indexação de artigos de revistas científicas e demais materiais, e coloquem os termos que melhor retratam o objeto do estudo.

Retomando a identificação e seleção dos termos de busca, relacionados a cada um dos componentes da estratégia PICO(S), segundo [SANTOS et al., \(2007\)](#) os descritores são classificados como:

- Controlados: denominados como “títulos de assuntos médicos” ou “descritores de assunto”, que são utilizados para indexação de artigos nas bases de dados. Os vocabulários de descritores controlados mais conhecidos são o [MeSH \(Medical Subject Headings\)](#) da MEDLINE/PubMed, os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o EMTREE (*Embase subject headings*). Exemplo de descritores controlados para o componente “P” da estratégia PICO(S): (dysbiosis), (gastrointestinal disorder).
- Não-controlados: representam as palavras textuais e seus sinônimos, variações de grafia, siglas e correlatos. Exemplo de descritores não-controlados para o componente “O” da estratégia PICO(S): (intestinal flora), (gut flora).

Pode-se descrever algumas das palavras-chaves utilizadas neste trabalho para formulação das estratégias de busca, tais como: Dysbiosis, Gastrointestinal Disease, Gastrointestinal Disorder, Functional Gastrointestinal Disorder, Autistic Disorder, Kanner's

Syndrome, Infantile Autism, Autism, Early Infantile Autism, Autism Spectrum Disorder, Gastrointestinal Microbiome, Gut Microbiome, Gut Microbiota, Gastrointestinal Flora, Gastrointestinal Microbiota, Gastrointestinal Microbial Community, Microbial Community Gastrointestinal, Intestinal Microbiome, Intestinal Microbiota e Enteric Bacteria. Dentre essas, após uma série de combinações e verificações nas bases de dados eletrônicas, resultou nos descritores da Tabela [2](#).

População - Disbiose	
Dysbiosis[MH]	Dysbiosis - Mesh Terms.
Dysbiosis*[TIAB]	Dysbiosis - Title and Abstract.
Intervenção - TEA	
Autism[MH]	Autism - Mesh Terms.
Autistic Disorder[MH]	Autistic Disorder - Mesh Terms.
Autism Spectrum Disorder[MH]	ASD - Title and Abstract.
Autis*[TIAB]	Autism - Title and Abstract.
Termos Possíveis - Microbiota	
Microbiota[MH]	Microbiota - Mesh Terms.
Microbiota*[TIAB]	Microbiota, Microbiotas* - Title and Abstract.
Gut*[TIAB]	Gut, Guts - Title and Abstract.
Gastrointestinal*[TIAB]	Gastrointestinal - Title and Abstract.
Disease*[TIAB]	Termo cancelado. Muito genérico.

Tabela 2: Termos descritores controlados - Fonte: Autor (2020)

2.5 A análise das análises

Em um contexto de pesquisa científica, o vocábulo metanálise relaciona-se à análise de análises. É comumente usado para se referir às revisões sistemáticas que utilizam análises estatísticas. Define, pioneiramente, [GLASS \(1976\)](#) como sendo “uma análise estatística de uma grande coleção de resultados de análises de estudos individuais com a finalidade de

integrar os achados”.

O prefixo meta tem origem no grego e significa “além”, “transcendência”, “reflexão crítica sobre”. A escrita da palavra frequentemente gera controvérsia. O termo *meta-analysis* foi incluído entre os MeSH da PubMed ou DeCS da BVS em 1992, o que permite a utilização desse descritor para identificar metanálises publicadas na Medline e na LILACS ([CORDEIRO et al., 2007](#)).

Conceituando paralelamente, a metanálise, “é uma abordagem estatística que combina resultados de estudos relevantes para responder uma questão” ([BERWANGER et al., 2007, p.476](#)). Ademais, de forma mais ampla, enquanto método que busca as evidências disponíveis, embasa-se em sintetizar “e apontar áreas onde há necessidade de mais pesquisas” ([BERWANGER et al., 2007, 477](#)). Bem como, faz uso de métodos estatísticos na análise dos dados obtidos, com a finalidade de “sumarizar os resultados de diversos estudos em uma única medida denominada, genericamente, estimativa de efeito conjunto” ([BERWANGER et al., 2007, 478](#)).

A fim de que a realização de uma metanálise seja adequada, se faz necessário ao menos “dois estudos que respondam a uma mesma pergunta, utilizem pelo menos um desfecho em comum e tenham desenhos de estudo semelhantes” ([DE SOUZA, 2015](#)). Dentre suas vantagens, pode-se destacar o aumento da objetividade das revisões de literatura, minimizando supostos vieses e expandido o quantitativo de estudos investigados. Segundo [IMBEAU et al. \(2001\)](#), a “meta-análise habilita os pesquisadores a resolver disputas na literatura, a determinar que fatores têm contribuído para as diferenças sistemáticas entre os estudos e para identificar as áreas que têm sido negligenciadas”.

Embora ressaltada a significância de uma metanálise, a impossibilidade de realizá-la foi evidenciada nesta RSL. A característica notável deste estudo em não retornar ECRs pelo processo de condução de pesquisa dos artigos originais como esperado, não reduz a sua qualidade, visto que houve uma heterogeneidade no aspecto em reportar os resultados dos estudos elegíveis por intermédio dos critérios de inclusão.

3

MÉTODOS

3.1 Local do estudo

Na Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus AC Simões, Maceió/AL, utilizando o Laboratório de Computação Científica e Análise Numérica (LaCCAN) e o InHaMMI.

O LaCCAN foi formalmente criado no final de 2008, com a inauguração nas dependências do Centro de Pesquisas em Matemática Computacional (CPMAT) da UFAL. Atua como unidade de inclusão digital, possui a missão de desenvolver soluções de ponta, com foco em Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação (PD&I) e Extensão. Composto por uma equipe interdisciplinar, coordenada pelo Prof^o. Dr. Andre Luiz Lins de Aquino, atua em diferentes áreas do conhecimento, integrando de forma sinérgica pesquisa, inovação e extensão. Ciência do Dados, Sistema Distribuídos, Processamento de Imagens, Análise de Dados, Análise de Séries Temporais, Teoria da Informação, Sensoriamento Remoto são algumas de nossas áreas aplicadas nas diferentes disciplinas de Cidades Inteligentes, como Monitoramento Ambiental, Gestão e Fluxo de Documentos, Redes Veiculares, Smart Grid, E-health, entre outras. O LaCCAN trabalha em parceria com várias instituições, laboratórios e centros de pesquisa. Dentre eles, temos o InHAMMI que é um laboratório adquirido através de um projeto financiado pelo Ministério da Saúde, para a estruturação de um banco de fezes para fins de transplante de microbiota intestinal. Inaugurado em 2 de dezembro de 2019, possui cunho institucional. Sendo coordenado pelo Prof. Dr. Manoel Álvaro de Freitas Lins Neto, está localizado nas dependências da FAMED. Contando com a participação de pesquisadores de diferentes áreas (doutores, doutorandos, mestres, mestrandos, especialistas), médicos, químicos, nutricionistas e estudantes de graduação, e com equipamentos de última geração, o InHaMMI pode ser considerado um marco na pesquisa da flora intestinal em Alagoas. Sendo o primeiro da Região Nordeste a estudar os microrganismos presentes no intestino, o Instituto oferece uma nova alternativa para tratamento de doenças como câncer, diabetes, obesidade mórbida, autismo, dentre outras. Sua importância deve-se ao fato de propiciar uma atuação efetiva em pesquisa de ponta na área.

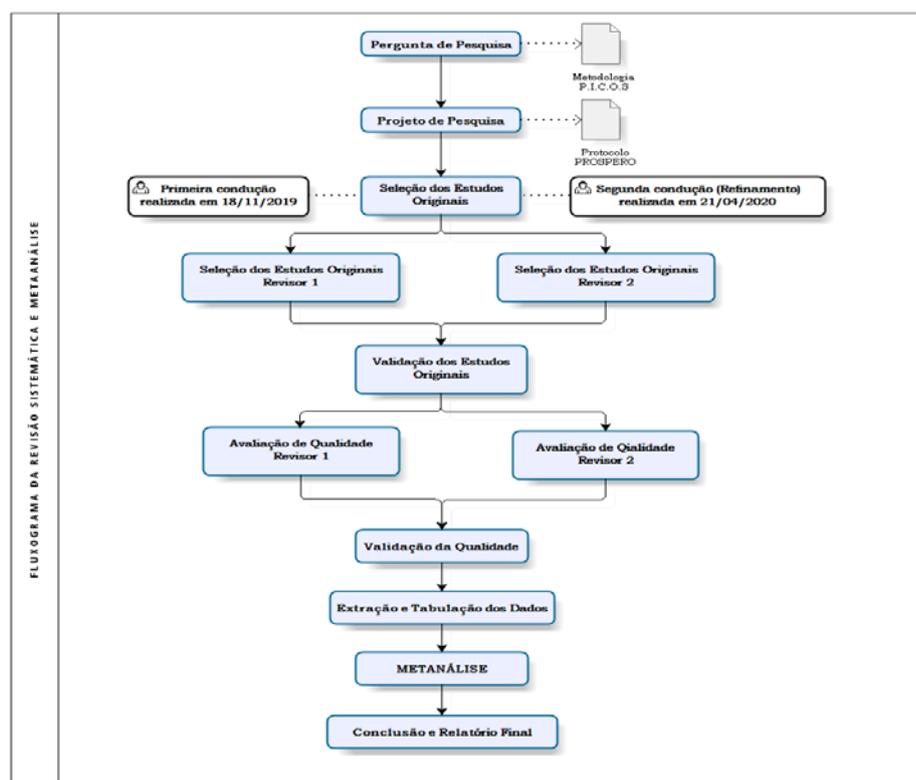
3.2 Tipo do estudo

Neste trabalho foi utilizada uma RSL em estudos originais de ensaios clínicos e estudos observacionais e intervencionistas que pesquisaram alterações no microbioma gastrointestinal entre indivíduos autistas com problemas gastrointestinais de moderados a graves, em comparação com pessoas neurotípicas.

Este estudo secundário de investigação científica é qualificado como observacional retrospectivo de abordagem quantitativa e qualitativa, com análise crítica da literatura e caráter descritivo exploratório.

Além disso, o número de indivíduos nos grupos de intervenção e controle, as médias aritméticas das bactérias e os desvios-padrão também devem ter sido relatados nesses estudos originais. Na Figura 2 a seguir é apresentado um diagrama de fluxo com todas as etapas e métodos estabelecidos para esta RSL e Metanálise.

Fluxograma de Estratégia da RSL e Metanálise



Legenda: Revisor 1 - Waldnis Espirito Santo da Silva; Revisor 2 - Victor Lemos Tenório.

Figura 2: Fluxograma do método empregado para execução da RSL e Metanálise - Fonte: AUTOR, 2020.

Distribuído por: Bizagi Modeler⁷

⁷ "Bizagi Modeler." <https://www.bizagi.com/pt/plataforma/modeler>. Acessado em 19 jul. 2020.

3.3 Registro do protocolo

O protocolo para este estudo foi registrado e publicado no dia 18 de dezembro de 2019 no PROSPERO, que fornece uma lista abrangente de Revisões Sistemáticas. PROSPERO 2019 CRD42019147727 Disponível e pode ser avaliado em:

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019147727

3.4 Amostra de estudos

Fazem parte da amostra os estudos do tipo ensaios clínicos e estudos observacionais e intervencionistas em pacientes autistas com disbiose gastrointestinal. Seu microbioma gastrointestinal foi avaliado por meio da caracterização molecular de bactérias em comparação com neurotípicos, expressando alteração pela quantidade e qualidade das bactérias na flora gastrointestinal.

3.4.1 Critérios de inclusão

Buscando uma melhor avaliação das evidências recuperadas, estes critérios foram definidos a fim de restringir os estudos para sua elegibilidade. Foram incluídos os artigos originais de ensaios clínicos e estudos observacionais e intervencionistas com estudos em pessoas com TEA, de faixa etária não especificada e com problemas gastrointestinais de moderados a graves pela *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS). Os artigos foram escritos na língua inglesa.

3.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos duplicados, artigos cuja descrição dos dados de condução da pesquisa esteve incompleta e com estudos em pessoas com modificações de até três meses em medicamentos, suplementos, dieta ou terapias e no decorrer dos ensaios clínicos. Também em desacordo com o DSM-V ou a Classificação Internacional de Doenças (CID). Foram excluídos artigos com estudos não humanos.

Na Tabela [3](#), discriminamos sucintamente os critérios de seleção (inclusão e exclusão) para condução da revisão. Entende-se que não se aplica o critério de exclusão para a estratégia **O - Desfecho** (*outcome*), onde determina qual será o resultado esperado da investigação, visto que, mesmo não alcançando o resultado esperado, ainda assim, poderá haver uma demonstração de conclusão.

Critérios de Inclusão e Exclusão dos Estudos Seleccionáveis

Estratégia de Seleção	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
P (população)	Pessoas diagnosticadas com disbiose gastrointestinal de faixa etária não especificada.	Pessoas que tomam medicamentos, suplementos, dietas ou terapias por até três meses.
I (intervenção)	TEA - Transtorno do Espectro do Autismo.	Diagnósticos não estabelecidos no DSM-V ou na CID.
C (controle)	Neurotípicos.	Artigos duplicados e com estudo não humanos.
O (desfecho)	Microbioma gastrointestinal significativamente diverso.	—
S (contexto)	ECRs, estudos observacionais e intervencionistas.	Estudos não humanos, estudos de caso, revisões.

Tabela 3: Critérios avaliativos de seleção - Fonte: Autor (2020)

3.4.3 Coleta e análise de dados

As buscas sistematizadas pelo estado da arte foram conduzidas a fim de especificar o escopo dos estudos que pesquisaram o microbioma gastrointestinal de indivíduos com TEA, disbiose e seus comparadores neurotípicos. Para esta especificação, a seguir detalharemos como foi realizado a identificação dos estudos, sua seleção e elegibilidade, e por fim, a sua quantificação e análise estatística.

3.4.3.1 Identificação dos estudos

Para identificação dos estudos originais foi utilizada a terminologia que formulou a pergunta da revisão, assim como, os estabelecidos critérios de elegibilidade, elaborando as estratégias de busca desta revisão sistemática. Ocorreram em duas etapas, a fim de ratificar os achados e obter comprovação assertiva da linha de pesquisa.

A primeira condução, sem restrição de data e idioma, foi realizada em 18/11/2019 nas seguintes bases eletrônicas: Cochrane via Cochrane Library, Elsevier via ScienceDirect, LILACS, MEDLINE via BIREME, MEDLINE via PubMed, Open Grey, Scielo e Scopus.

Na triagem das palavras-chave usadas nas estratégias de busca usou-se o vocabulário estruturado e multilingue [DeCS \(2019\)](#), criado pela BIREME⁸ no intuito de ser utilizado como

⁸ "BIREME - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde." <https://www.paho.org/pt/bireme>. Acessado em 21 out. 2020.

uma linguagem única na indexação de artigos de revistas científicas, livros, anais de congressos, relatórios técnicos, e outros tipos de materiais, assim como, para ser usado na pesquisa e recuperação de assuntos da literatura científica nas fontes de informação disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) como LILACS, MEDLINE e outras. As estratégias de buscas também foram desenvolvidas por intermédio de termos MeSH, da *U.S. National Library of Medicine* (NLM)⁹, com o objetivo de permitir o uso de terminologia comum para pesquisa em múltiplos idiomas, proporcionando um meio consistente e único para a recuperação da informação.

A maioria dos sistemas de busca nas bases de dados eletrônicas oferece a opção de busca ou pesquisa avançada, pela qual é possível utilizar os operadores booleanos, os quais definem relações entre termos em uma pesquisa. Nem sempre eles irão aparecer em seu formato original: *AND*, *OR* ou *NOT*. Elaboram as estratégias de busca alinhadas com os termos equivalentes mapeados, com o uso do operador booleano *OR* para relacionar as equivalências e *AND* para relacionar os contextos (especialidades, aspectos clínicos, tipos de estudos, etc). Para favorecer o entendimento e conseqüente manuseio, alguns sistemas transformam estes conectores lógicos em frases, como por exemplo “com todas as palavras” ou “qualquer uma das palavras”, mas o objetivo é o mesmo - restringir ou ampliar sua pesquisa para obter resultados mais precisos.

[LOPES \(2020\)](#) observou que, em princípio, a forma textual de uma estratégia de busca é delineada pela natureza da base de dados a ser acessada e pela sua respectiva estrutura de informação, isto é, pela formatação de seus campos de identificação do documento e dos campos de identificação do conteúdo temático do mesmo. A identificação dessa estrutura hierárquica dos campos de busca incorre no conhecimento da documentação básica fornecida pelos detentores das bases e pelos bancos de dados onde estão hospedadas, ou seja, nas suas regras de indexação.

A combinação dos descritores selecionados como palavras-chave juntamente com os operadores booleanos descritos na Tabela 4, resultou na identificação dos estudos mediante a uma busca específica nos campos título e resumo (*abstract*).

⁹ "National Library of Medicine - National" <https://www.nlm.nih.gov/>. Acessado em 22 out. 2020.

Diagramas dos Operadores Lógicos Booleanos

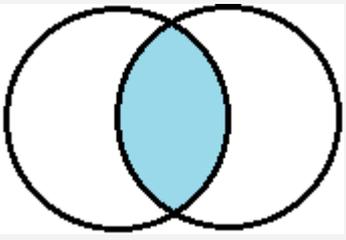
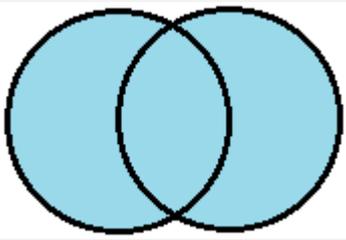
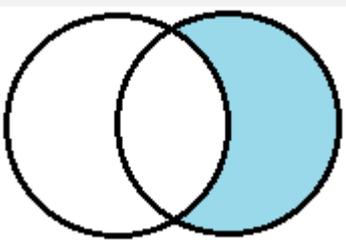
Diagrama	Operador / Conector	Função
	AND (Intersecção)	Adicionar os resultados das buscas de dois termos diferentes. Recupera estudos que contenham as palavras/termos da pesquisa.
	OR (União)	Adicionar os resultados das buscas pelo mesmo termo. Recupera estudos que contenham qualquer uma das palavras/termos da pesquisa.
	NOT (Exclusão)	Excluir o termo de uma determinada busca. Desconsidera estudos relacionados com uma palavra, termo ou assunto da expressão de pesquisa.

Tabela 4: Função dos Operadores Booleanos - Fonte: Autor (2020)

Após a primeira condução, optou-se pelo refinamento das estratégias de busca, seguindo recomendações para identificação dos termos candidatos efetivos. Esses termos foram enquadrados em três conjuntos principais, de acordo com as definições do *Cochrane Handbook*¹⁰: (i) termos usados para procurar a condição de saúde de interesse, (ii) termos inseridos para procurar a intervenção avaliada e (iii) termos usados para pesquisar os tipos de desenho de estudo a serem incluídos (HAUSNER *et al.*, 2012). Utilizando a ferramenta PubMed PubReminer¹¹, que permite executar uma consulta ampla na literatura PubMed do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI)¹², processando as palavras-chave selecionáveis nas tabelas de frequência para otimizar os resultados, obteve-se as estratégias de busca que foram adaptadas de acordo com as regras de cada base de dados e encontram-se disponíveis na Tabela 5. Para esta segunda condução, realizada em 21/04/2020, foram utilizadas as seguintes bases eletrônicas: Cochrane via Cochrane Library, Embase, ISI - Web of Science, MEDLINE via PubMed e Scopus.

¹⁰ "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions." <https://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acessado em 21 jul.. 2020.

¹¹ "PubMed PubReMiner: a tool for PubMed" <https://hgserver2.amc.nl/cgi-bin/miner/miner2.cgi>. Acessado em 21 jul.. 2020.

¹² "National Center for Biotechnology Information." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acessado em 21 jul.. 2020.

As buscas por artigos originais foram realizadas desde o início das bases de dados até abril de 2020. Foram avaliadas também as referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Base de Dados	Estratégias de busca
Cochrane via Cochrane Library (2010 to 2020)	(Autism OR Autistic Disorder OR Autism Spectrum Disorder) AND (Gut Microbiota OR Gastrointestinal Microbiome OR Dysbiosis)
Elsevier via EMBASE (2002 to 2020)	(Autism OR Autistic Disorder OR Autism Spectrum Disorder) AND (Gut Microbiota OR Gastrointestinal Microbiome OR Dysbiosis)
ISI Web of Science (2000 to 2020)	(("Autism" [Mesh] OR "Autism Spectrum Disorder" [Mesh] OR ASD OR Autism OR "Autistic Disorder" OR "Autism Spectrum Disorder") AND (Microbiota [Mesh] OR Microbiome OR Microflora OR Dysbiosis OR "Gut Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiome"))
MEDLINE via PubMed (2002 a 2020)	(("Autism" [Mesh] OR "Autism Spectrum Disorder" [Mesh] OR ASD OR Autism OR "Autistic Disorder" OR "Autism Spectrum Disorder") AND (Microbiota [Mesh] OR Microbiome OR Microflora OR Dysbiosis OR "Gut Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiome"))
Elsevier via Scopus (2011 to 2020)	(("Autism" [Mesh] OR "Autism Spectrum Disorder" [Mesh] OR ASD OR Autism OR "Autistic Disorder" OR "Autism Spectrum Disorder") AND (Microbiota [Mesh] OR Microbiome OR Microflora OR Dysbiosis OR "Gut Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiome"))

Tabela 5: Estratégias de busca nas bases eletrônicas - Fonte: Autor (2020)

3.4.3.2 Seleção e elegibilidade dos estudos

A partir das conduções sistematizadas de busca dos estudos identificados os revisores Waldnis Espirito Santo da Silva e Victor Lemos Tenório, independentemente, examinaram se os estudos encontrados preenchiam os critérios de inclusão por meio da leitura dos títulos e dos resumos de todos os relatos de ensaios clínicos e estudos observacionais e intervencionistas. Os estudos originais que preencheram os critérios de inclusão tornaram-se elegíveis.

Para tanto, utilizou-se a ferramenta online Parsifal¹³, que foi desenvolvida para apoiar

¹³ "Parsifal." <https://parsif.al/>. Acessado em 17 nov. 2020.

pesquisadores no processo de condução de estudos secundários e na realização de RSLs, possibilitando o uso em diversos contextos. O objetivo da ferramenta é fornecer suporte aos grupos de trabalho geograficamente distribuídos no processo de condução por meio da disponibilidade de um espaço de estudo compartilhado para o planejamento e condução da pesquisa.

Além de oferecer um modo de documentar todo o processo de execução, a ferramenta contribui para recordar o que é importante durante uma RSL. Durante a fase de planejamento, o Parsifal auxilia com os objetivos, estratégia PICO(S), questões e string de pesquisa, palavras-chave e sinônimos, selecionando as fontes, os critérios de inclusão e exclusão. Já na fase de condução, pode-se importar arquivos bibtex e selecionar os estudos, localizar duplicatas entre todas as diferentes fontes, realizar a avaliação de qualidade e extrair dados dos artigos (PARSIFAL, 2020).

The screenshot displays the Parsifal web interface. At the top, there is a navigation bar with the Parsifal logo, links for 'Blog', 'About', and 'Help', and the user's name 'Waldnis Espirito Santo da Silva' along with settings and share icons. Below this, the current review title is shown: 'Waldnis Espirito Santo da Silva / Molecular characterization of gastrointestinal Microbiome of Autistic and neurotypic people: A Review Systematic and Meta-analysis of clinical trials. (REFINEMENT)'. A 'Review settings' button is visible. A progress bar indicates the current stage is 'Review'. The main form is divided into two sections: 'Review details' and 'Authors'. The 'Review details' section includes a 'Title' field with the text 'Molecular characterization of gastrointestinal Microbiome of Autistic and neurotypic people: A Review Systematic and Meta-ana...' and a 'Description' field with the text 'To identify through research, scientific studies related to the molecular characterization of the gastrointestinal tract microbiome in people with Autism Spectrum Disorder, evaluating the association with neurotypes...'. A green 'Save' button is at the bottom left of this section. The 'Authors' section lists 'Waldnis Espirito Santo da Silva' as the 'main author', and two other authors, 'jorgearturpmc' and 'Victor Lemos Tenório', with red 'X' icons next to their names. An 'Add author' button is at the bottom right of this section. At the very bottom of the page, there is a copyright notice '© 2014-2018 Parsifal Ltd.' and social media icons for GitHub, Twitter, YouTube, and Google+.

Figura 3: Tela inicial da ferramenta online Parsifal.

Fonte: <https://parsif.al/Waldnis/nova-revisao/>

A Figura 3 apresenta a primeira tela do Parsifal, relacionada com a atividade de descrever o estudo secundário. Nesta tela, o usuário pode colocar o título da revisão e uma descrição sucinta dos pontos a serem tratados na mesma e sua justificativa.

As discordâncias foram discutidas e resolvidas em reuniões de consenso entre os revisores. Quando inviável, houve consulta com o terceiro revisor sênior (Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho) para possíveis elucidações. As referências bibliográficas dos estudos elegíveis também foram examinadas.

3.4.3.3 Quantificação e análise estatística

Os resultados aqui apresentados foram ordenados em tabelas que mostram a particularidade das diferenças nas bactérias (filo) no microbioma intestinal entre os indivíduos com TEA e os grupos de controle (neurotípicos). Os resultados de cada estudo foram descritos como aumento, diminuição ou nenhuma mudança na abundância relativa (porcentagem), abundância absoluta (contagens) ou variedade de cada microrganismo.

4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Busca e seleção inicial dos artigos originais

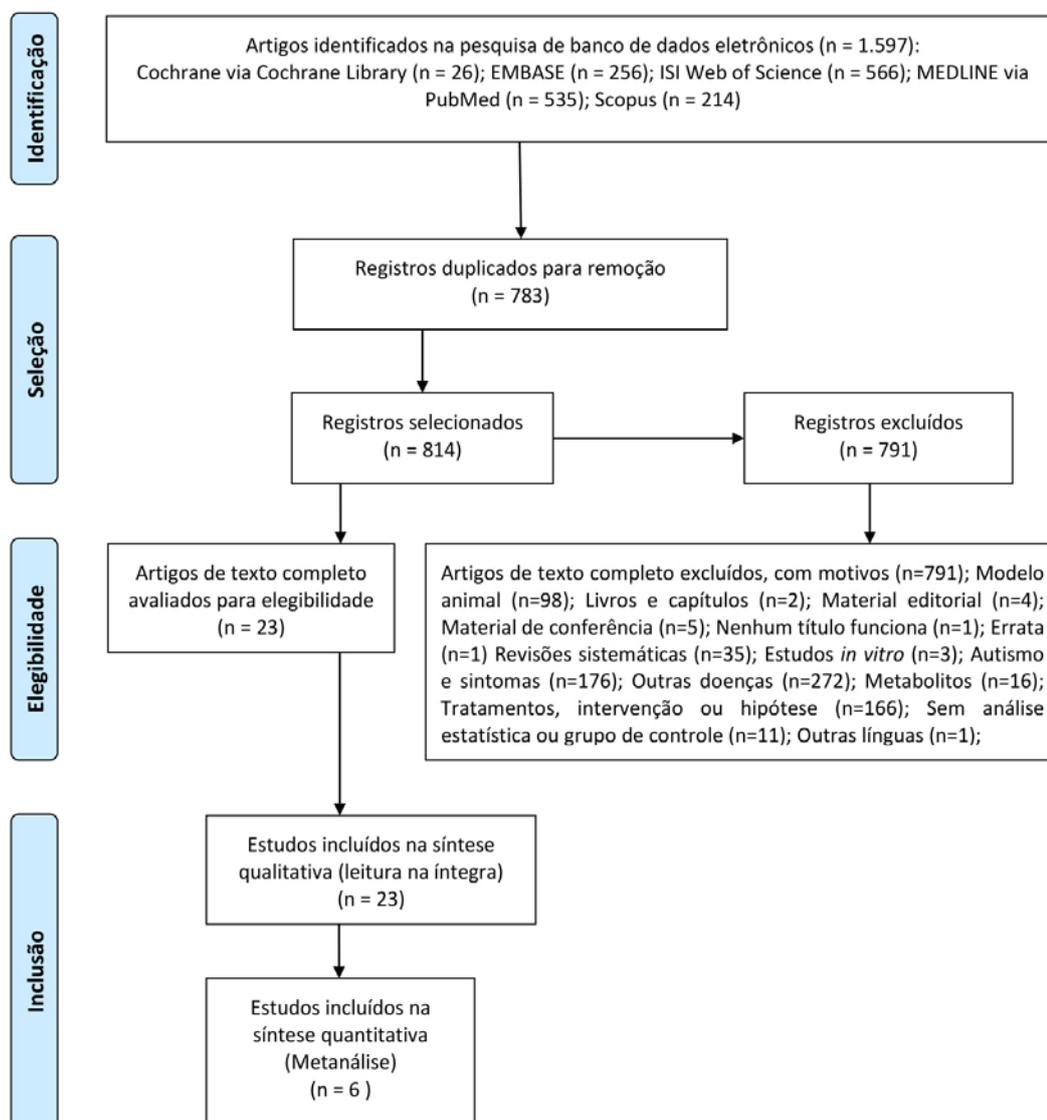
Visando resumir os processos de busca e a identificação dos documentos do estudo, recomenda-se a utilização do diagrama de fluxo PRISMA *Statement*¹⁴. Nele é exposto claramente o processo de seleção dos artigos originais em toda a revisão, além de informar os registros exclusivos identificados em pesquisas; registros excluídos após rastreamento preliminar (por exemplo, rastreamento de títulos e resumos); documentos recuperados para avaliação detalhada; documentos potencialmente elegíveis que não eram recuperáveis; documentos recuperados que não cumprem os critérios de inclusão e as principais razões para a exclusão; e os estudos incluídos na revisão. Na verdade, o layout mais adequado pode variar para diferentes comentários ([LIBERATI et al., 2009](#)).

Neste estudo, a pesquisa nas bases eletrônicas Cochrane via Cochrane Library, Embase, ISI - Web of Science, MEDLINE via PubMed e Scopus forneceram um total de 1.597 documentos. Um total de 5 estudos envolvendo registros adicionais de outras fontes foram identificados para inclusão na revisão. Após ajustes dos registros duplicados, 819 permaneceram. Destes, 791 estudos foram descartados após a revisão dos títulos e resumos, os quais claramente não atendiam aos critérios estabelecidos no protocolo. Os textos completos de 28 citações restantes foram examinados com mais detalhes por meio da leitura integral. Daqueles 5 estudos envolvendo registros adicionais de outras fontes, todos foram excluídos ou mantidos pelos pares mais atuais, por se tratarem de estudos de mesmo autor (es) em diferentes anos de publicação. Finalizando, 17 estudos não atenderam aos critérios de inclusão ou não constavam o grupo controle. Entretanto, 6 estudos atenderam aos critérios e foram incluídos na revisão sistemática. Dito isso, visualiza-se na Figura 4 a síntese do processo de seleção dos artigos originais.

¹⁴ "PRISMA Statement." <http://www.prisma-statement.org/>. Acessado em 16 nov. 2020.



Diagrama de fluxo PRISMA 2009



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Figura 4: Fluxo das fases da revisão sistemática com resultado das buscas.

Fonte: Autor (2020)

A identificação dos artigos por bases eletrônicas resultou, em termos percentuais, na seguinte distribuição ilustrada na Figura 5.

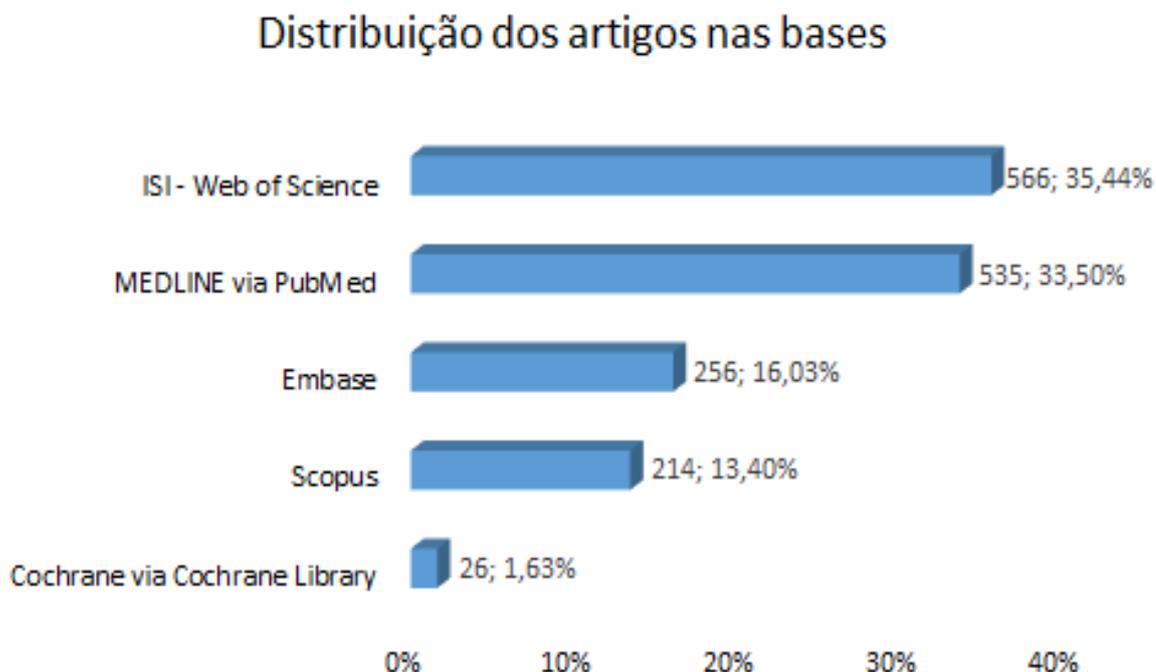


Figura 5: Percentual de artigos identificados por base eletrônica de dados.

Fonte: Autor (2020)

4.2 Análise de qualidade metodológica dos estudos

Os seis estudos selecionados e elegíveis ([Ahmed et al., 2020](#); [Carissimi et al., 2019](#); [Liu et al., 2019](#); [Ma et al., 2019](#); [Niu et al., 2019](#); [Wang et al., 2019](#)) para a análise de qualidade metodológica, mediante critérios predeterminados no protocolo de revisão, encontram-se descritos na Tabela 6, contendo dados significativos extraídos dos mesmos. Evidenciou-se o país de origem, o desenho do estudo (Apêndice A), o número total de participantes por grupo e sua distribuição por gênero e a faixa etária, sinalizando o desvio padrão e sua amplitude.

Estudo	País	Desenho do estudo	Autismo (n) Md de idade ± DP (mín, máx)	Irmãos (n) Md de idade ± DP (mín, máx)	Controle (n) Md de idade ± DP (mín, máx)
Ahmed <i>et al.</i> (2020)	Egito	não-RCT	41 (M=28:F=13); 5,5 ± 1,9; (2,5 - 12)	45 (M=22:F=23); 4,3 ± 3,2; (0,5 - 12)	45 (M=28:F=17); 5,3 ± 2,6; (2 - 12)
Carissimi <i>et al.</i> (2019)	Itália	não-RCT	30 (M=29:F=1); (2 - 6)	na	14 (M=7:F=7); (5 - 16)
Liu <i>et al.</i> (2019)	China	não-RCT	30 (M=25:F=5); 4,4 ± 1,4 (2,5 - 18)	na	20 (M=16:F=4); 4,2 ± 1,0 (nc)
Ma <i>et al.</i> (2019)	China	não-RCT	45 (M=39:F=6); 7,0 ± 1,1 (6 - 9)	na	45 (M=39:F=6); 7,2 ± 1,0 (nc)
Niu <i>et al.</i> (2019)	China	não-RCT	114 (M=95:F=19); 4,5; (3 - 8)	na	40 (M=20:F=20); 4,2; (3 - 8)
Wang <i>et al.</i> (2019)	China	não-RCT	43 (M=36:F=7); 4,5 ± 2,2; (2 - 15)	na	31 (M=17:F=14); 3,1 ± 1,7 (2 - 12)

Legendas: Md = média; DP = Desvio Padrão; na = não se aplica; nc = não consta; M = masculino; F = feminino.

Tabela 6: Características dos estudos incluídos nas análises.

Fonte: Autor (2020)

4.3 Extração de dados dos artigos incluídos

Os dados descritos em cada estudo foram extraídos manualmente dos artigos de texto completo para um banco de dados incluindo: (1) local do estudo, (2) tamanho da amostra do estudo para ambos os sujeitos de caso e controles, (3) tipo de estudo (observacional, longitudinal, transversal, prospectivo, retrospectivo, randomizado), (4) faixa etária dos participantes, (5) critérios de diagnóstico ou avaliação usados, (6) métodos moleculares e microbiológicos, (7) intervenções utilizadas e (8) resultados estatísticos relacionados ao microbioma intestinal. Esses dados de resultado foram relatados nas Tabelas [6](#), [7](#), [8](#) e [9](#).

Nessa extração manual, utilizou-se o formulário de coleta de dados da *The Cochrane Collaboration*¹⁵. O modelo, apresentado no Anexo A, é utilizado como norteador para os pesquisadores elaborarem seus próprios formulários de extração de dados, podendo ser modificado, adicionando ou excluindo tópicos, com o propósito de adequar-se às necessidades das revisões sistemáticas.

Estudo	Diagnóstico TEA	Comorbidade	Avaliação
Ahmed <i>et al.</i> (2020)	Childhood Autism Rating Scale (CARS); DSM-V	Gastrointestinal	Questionário
Carissimi <i>et al.</i> (2019)	Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2); DSM-V	Gastrointestinal	Questionário
Liu <i>et al.</i> (2019)	DSM-V; CID-10; dois neuropsiquiatras infantis experientes	Gastrointestinal	Neuropsiquiatras infantis
Ma <i>et al.</i> (2019)	DSM-V; Childhood Autism Rating Scale (CARS); dois pediatras	Gastrointestinal	Questionário
Niu <i>et al.</i> (2019)	DSM-V; Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC); pediatras	Gastrointestinal	Questionário
Wang <i>et al.</i> (2019)	DSM-V	Gastrointestinal	nc

Tabela 7: Diagnóstico do Autismo e comorbidade nos estudos incluídos.

Fonte: Autor (2020)

¹⁵ "Cochrane Brasil." <https://brazil.cochrane.org/>. Acessado em 18 nov. 2020.

Estudo	Bactéria (filo) incluída nas análises	Amostra	Unidade	Avaliação microbiológica
Ahmed <i>et al.</i> (2020)	<i>Bacteroidetes, Firmicutes.</i>	Fecal	Abundância relativa	PCR 16S rRNA
Carissimi <i>et al.</i> (2019)	<i>Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria.</i>	Fecal	Porcentagem	QIAamp®
Liu <i>et al.</i> (2019)	<i>Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Tenericutes, Synergistetes, Cyanobacteria, Saccharibacteria, Acidobacteria, Chloroflexi, Latescibacteria.</i>	Fecal	Abundância relativa	V3-V4 16S rRNA
Ma <i>et al.</i> (2019)	<i>Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria.</i>	Fecal	Abundância relativa	V3-V4 16S rRNA
Niu <i>et al.</i> (2019)	<i>Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria.</i>	Fecal	Abundância relativa	PCR GeneAmp®
Wang <i>et al.</i> (2019)	<i>Actinobacteria</i>	Fecal	Abundância relativa	nc

Tabela 8: Avaliação da microflora nos estudos incluídos (filo).

Fonte: Autor (2020)

Os resultados aqui demonstrados indicam que, atualmente, a composição microbiana intestinal apenas, não fornece um biomarcador preditivo para o TEA, sendo necessária uma integração dessa tecnologia de sequenciamento com várias fontes de dados preponderantes que, de forma ampla, sejam capazes de expor as alterações no metabolismo e composição bioquímica das milhares de variações genéticas, genes, proteínas e metabólitos, com a intenção de produzir potenciais assinaturas para o espectro de sintomas em indivíduos com TEA. Um estudo promissor neste campo aponta para a necessidade de considerar as interações entre a genética do autista e a composição microbiana. As diferenças na diversidade do microbioma foram parcialmente atribuídas pelo genótipo e sexo ([BENSON *et al.*, 2010](#); [HALL *et al.*, 2017](#)).

Bactéria (<i>filo</i>)	Ahmed <i>et al.</i> (2020)			Liu <i>et al.</i> (2019)		Ma <i>et al.</i> (2019)		Niu <i>et al.</i> (2019)		Wang <i>et al.</i> (2019)	
	TEA	Irmãos	Cont	TEA	Cont	TEA	Cont	TEA	Cont	TEA	Cont
	Kruskal Wallis			Wilcoxon		Wilcoxon		Wilcoxon		Wilcoxon	
<i>Bacteroidetes</i>	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇓⇓	⇑⇑		
<i>Firmicutes</i>	⇒	⇒	⇒	⇓	⇑	⇒	⇒	⇓	⇑		
<i>Actinobacteria</i>				⇒	⇒	⇒	⇒	⇓⇓	⇑⇑	⇑	⇓
<i>Proteobacteria</i>				⇒	⇒	⇒	⇒	⇓⇓	⇑⇑		
<i>Verrucomicrobia</i>				⇒	⇒						
<i>Tenericutes</i>				⇒	⇒						
<i>Synergistetes</i>				⇒	⇒						
<i>Cyanobacteria</i>				⇒	⇒						
<i>Saccharibacteria</i>				⇒	⇒						
<i>Acidobacteria</i>				⇑	⇓						
<i>Chloroflexi</i>				⇒	⇒						
<i>Latescibacteria</i>				⇒	⇒						

Legenda: Cont = controle.

Nota: As setas indicam se as cepas são aumentadas (⇑), se não há diferença (⇒), ou diminuição (⇓); uma seta denota $p < 0,05$; duas setas denotam $p < 0,01$.

Tabela 9: Variação por filo entre crianças com TEA, irmãos e grupo controle.

Fonte: Autor (2020)

Apesar do estudo [CARISSIMI et al., \(2019\)](#) pertencer ao rol dos incluídos na síntese quantitativa, o seu resultado não compõe esta tabela de variação por filo entre crianças com TEA, irmãos e grupo controle, devido a forma como foi descrito no artigo. Neste caso em particular, os autores inseriram um gráfico de barras, todavia sem especificar dados percentuais. Também não houve a demonstração de testes de comparação de hipótese, o que inviabilizou o registro dos resultados. Tentou-se contato via e-mail, solicitando material suplementar ao autor correspondente, mas não houve resposta.

Por essa razão, recomenda-se aos autores dos estudos nessa área, determinar diretrizes a serem seguidas a fim de apresentar os aspectos do delineamento da pesquisa e seus

resultados, inclusive, para que possamos obter um nível de evidência maior. Em estudos futuros, realizar apontamentos de pesquisa para que os resultados sejam reportados de uma forma que o leitor possa entendê-los e aceitá-los. Uma dificuldade recorrente presente nos estudos é a demonstração da estatística descritiva, tais como: a média, o desvio padrão, o erro padrão, P valores, etc. Na execução do teste de hipótese, apresentar o tamanho do efeito, apontando para o poder da estatística em função do tamanho da amostra, dentre tantas outras características que são pertinentes aos aspectos quantitativos de uma RSL, definidos como metanálise.

No Apêndice B, estão descritas as características dos estudos incluídos por meio da seção Métodos do formulário de coleta de dados da *The Cochrane Collaboration*.

4.4 Limitações do estudo

O TEA é uma síndrome de transtorno neurobiológico que resulta em interrupções no desenvolvimento normal do cérebro desde o início da vida. Mesmo utilizando critérios rigorosos de análise, por intermédio de métodos preconizados, principalmente, pela *The Cochrane Collaboration*, nossos estudos revisados não fizeram menção a respeito do microbioma de crianças pré-diagnosticadas com TEA. De outro modo, os estudos geralmente relatam a diversidade bacteriana depois que as crianças são diagnosticadas. Devido a isso, o encaminhamento da associação entre as diferenças do microbioma intestinal e os hábitos alimentares torna-se complexo. Há possibilidade que crianças com TEA desenvolvam predileções mais restritivas em certas dietas e essa variedade limitada de dieta pode ser responsável por diferenças no microbioma. Um estudo sugere que crianças com TEA podem ter um aumento da ingestão de sementes de chia em vitaminas, o que está associado a descobertas específicas do microbioma ([SON et al., 2015](#)).

Outro tópico importante a mencionar, comparativo a estudos anteriores, descreve o envolvimento de profissionais com experiência clínica em crianças com TEA. Visualizou-se nesta revisão apenas alguns estudos em que houve a participação desses especialistas em desenvolvimento e psicólogos, capazes de monitorar mudanças nos sintomas do TEA. Questionários respondidos pelos pais ou tutores, ainda que seja importante fornecer um resumo dos comportamentos dentro do ambiente doméstico, perdem em objetividade quando comparados com análises experientes em avaliações sistematizadas por psicólogos ou pediatras do desenvolvimento comportamental. Estudos futuros devem considerar a realização de um diagnóstico mais rigoroso para o TEA, descrevendo a variedade de sintomatologia do TEA nos participantes, junto com a documentação da dieta, ingestão de probióticos, antibióticos, viagens e episódios de sintomas gastrointestinais ([HO et al., 2020](#)).

4.5 Aspectos comportamentais

Uma vez que salientamos questões ligadas à comorbidade gastrointestinal, inerente aos indivíduos com TEA, se faz necessário que tenhamos uma breve discussão do que os estudos apontam sobre os aspectos comportamentais dos autistas em contraponto aos neurotípicos.

O autismo é definido no CID-10 e no DSM-5 como um atraso ou funcionamento anormal na comunicação social e com a manifestação de padrões restritos, repetitivos e estereotipados de comportamento, interesses e atividades. Não há uma causa singular conhecida para todos os comportamentos relacionados ao TEA. A pesquisa atual alude a etiologias multifatoriais, incluindo fatores de risco genéticos, novas mutações, interações gene-ambiente e fatores ambientais, como exposições no útero e eventos perinatais ([TORDJMAN et al., 2014](#); [BAIO et al., 2018](#)).

Ressalta-se que os analistas do comportamento são profissionais qualificados para conduzir a análise do comportamento em sua dimensão, tanto experimental (através da pesquisa), quanto aplicada (através da intervenção); sendo orientados a utilizar intervenções efetivas, utilizando evidências, através de pesquisas experimentais controladas em casos envolvendo comportamentos simples ou complexos e possuem um código de princípios éticos fundamentais para guiar sua prática ([VISMARA; ROGERS, 2010](#)).

Importante destacar que este estudo não exaure a temática, revelando que novas pesquisas nessa linha específica possam ser conduzidas, objetivando desenvolver novas ferramentas educacionais e de análise do comportamento que facilitem a inclusão socioeducacional, o aprendizado e, sobretudo, a autonomia dos indivíduos com TEA.

5

CONCLUSÃO

Procurou-se neste estudo realizar uma análise a nível molecular (bactérias, fungos) do microbioma gastrointestinal em indivíduos com TEA por meio da RSL e da Metanálise de ensaios clínicos, caracterizando a composição desse microbioma.

As evidências obtidas demonstram que há modificação no microbioma. Como resposta à pergunta de pesquisa, o objetivo deste estudo foi alcançado, lastreado pelas alterações encontradas nas cepas das bactérias. Os filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Acidobacteria* representaram a existência das modificações procuradas. Enquanto que nos filos *Verrucomicrobia*, *Tenericutes*, *Synergistetes*, *Cyanobacteria*, *Saccharibacteria*, *Chloroflexi*, *Latescibacteria*, as cepas demonstraram-se sem diferenças ou inexistentes nos estudos revisados.

Entretanto, observou-se que para o filo *Actinobacteria*, especificamente, em estudos diferentes publicados no mesmo ano (2019) e utilizando-se do mesmo teste de hipótese não paramétrico (Wilcoxon), ocorreu uma incongruência em sua abundância relativa. Na exploração das diferenças do microbioma intestinal de um estudo, foram encontrados níveis significativamente mais altos em crianças com TEA do que no grupo controle, inversamente encontrados no estudo semelhante. Portanto, mesmo considerando os estudos existentes, há discordância. Devemos projetar estudos futuros e analisar mais profundamente a influência desses microorganismos nas vias dos múltiplos sistemas.

A presente revisão sistemática se defrontou com uma escassez de ECRs, concernente ao microbioma gastrointestinal de indivíduos com TEA. Nessa perspectiva, impossibilitou-se a realização da metanálise com os dados necessários, em razão da carência e inconsistência dos dados de resultados reportados. Vale salientar que em revisões anteriores ocorreu desfecho semelhante. Alusivo à temporalidade das publicações dos artigos nessas revisões, notou-se que a amplitude temporal por buscas se deu em torno de duas décadas. Neste estudo, houve um interstício semelhante, porém, os artigos elegíveis para análise datam de 2019 ao corrente ano, resultando em elevada incidência de estudos não contemplados em revisões sistemáticas anteriores, contribuindo fortemente com a contemporaneidade deste trabalho.

Sendo o Autismo uma síndrome de relevância global, evidenciado pela sua elevada e crescente prevalência, ratifica-se a importância deste trabalho pela contribuição significativa com o estudo da comunidade microbiana presente nas fezes de portadores desse transtorno. Retomando o capítulo introdutório, diversos estudos relataram uma microbiota intestinal

anormal em indivíduos autistas, sugerindo uma ligação entre a disbiose intestinal e condições neurocomportamentais adversas. Indica ainda que a modificação da flora intestinal, por intermédio da inserção de bactérias saudáveis e distintas, potencialmente melhoraria os sintomas gastrointestinais e comportamentais em indivíduos com TEA. Essa técnica do TMF poderia transformar o microbioma intestinal disbiótico em um saudável, entregando um grande número de micróbios comensais de um doador saudável, tendendo a ser uma abordagem promissora para fins terapêuticos.

O primeiro transplante de fezes no Brasil ocorreu em 2014 no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, para tratar de colite (inflamação do intestino grosso causada pela bactéria *Clostridium difficile*). Após três anos, o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) foi pioneiro em criar um Centro de Transplante de microbiota fecal e manter um banco de fezes. Nesse sentido, é necessário frisar que, há uma demanda terapêutica emergente por parte de pacientes, em diferentes regiões do país, acometidos de doenças ainda sem causa ou em tratamento, como por exemplo, crianças autistas.

Portanto, enfatiza-se a relevância deste estudo pelo seu caráter inovador, sobretudo, como forma de contribuição na busca por soluções plausíveis e inclusivas à sociedade, possibilitando a criação de ações sociais de acesso universal e a apresentação de subsídios para tomada de decisão no âmbito das políticas públicas, objetivando a melhoria efetiva da qualidade de vida dos autistas.

Referências Bibliográficas

ADAMS, James B. et al. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. **BMC gastroenterology**, v. 11, n. 1, p. 22, 2011.

AHMED, Shwikar AbdelSalam et al. Study of the gut Microbiome Profile in Children with Autism Spectrum Disorder: a Single Tertiary Hospital Experience. **Journal of Molecular Neuroscience**, p. 1-10, 2020.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: texto revisado (DSM-IV-TR)**. Artmed, 2002.

BAI, Dan et al. Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort. **JAMA psychiatry**, v. 76, n. 10, p. 1035-1043, 2019.

BAIO, Jon et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 67, n. 6, p. 1, 2018.

BARBOSA, Fabiano Timbó et al. Pressão expiratória final positiva durante a anestesia geral para a prevenção da mortalidade pós-operatória. 2015.

BARBOSA, F. T. Introdução a Revisão Sistemática: a Pesquisa do futuro. **Maceió: Faculdade de Medicina-FAMED/UFAL**, 2013.

BERWANGER, Otávio et al. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises?. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 4, p. 475-480, 2007.

BENSON, Andrew K. et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 44, p. 18933-18938, 2010.

BORODY, Thomas J.; KHORUTS, Alexander. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, v. 9, n. 2, p. 88-96, 2012.

BORODY, Thomas J.; PARAMSOTHY, Sudarshan; AGRAWAL, Gaurav. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. **Current gastroenterology reports**, v. 15, n. 8, p. 337, 2013.

BRASIL et al. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. **Brasil**, 2012.

BRINER, Rob B.; DENYER, David. Systematic review and evidence synthesis as a practice and scholarship tool. **Handbook of evidence-based management: Companies, classrooms and research**, p. 112-129, 2012.

BUIE, Timothy et al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. **Pediatrics**, v. 125, n. Supplement 1, p. S19-S29, 2010.

CAMARGO, A. M. DE A.; BELLOTTO, H. L. **Dicionário de Terminologia Arquivística**. São Paulo: Associação dos Arquivistas Brasileiros – Núcleo Regional de São Paulo: Secretaria do Estado da Cultura, 1996.

CARISSIMI, Claudia et al. Functional analysis of gut microbiota and immunoinflammation in children with autism spectrum disorders. **Digestive and Liver Disease**, v. 51, n. 10, p. 1366-1374, 2019.

CORDEIRO, A. M. et al. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. Grupo de Estudo de Revisão Sistemática do Rio de Janeiro (GERS-Rio). **Rev. Col. Bras. Cir**, v. 34, n. 6, 2007.

COUNSELL, Carl. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. **Annals of internal medicine**, v. 127, n. 5, p. 380-387, 1997.

DE SOUZA, Mirian Carvalho. Métodos de síntese e evidência: Revisão sistemática e metanálise. 2015.

Descritores em Ciências da Saúde: DeCS. 2019. ed. rev. e ampl. São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 2017. Disponível em: < <http://decs.bvsalud.org> >. Acesso em 21 de out. 2020.

DISSEMINATION, C. F. R. A. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare. **York: University of York NHS Centre for Reviews & Dissemination**, 2009.

ERCAN, Gonenc; CICEKLI, Ilyas. Using lexical chains for keyword extraction. **Information Processing & Management**, v. 43, n. 6, p. 1705-1714, 2007.

GADIA, C. Aprendizagem e Autismo. In: ROTTA, N.; OHLWEILER, L.; RIESGO, R. Transtornos de aprendizagem: abordagem neurobiológica e multidisciplinar. Porto Alegre: Artmed, 2006. pp 151-164.

GLASS, Gene V. Primary, secondary, and meta-analysis of research. **Educational researcher**, v. 5, n. 10, p. 3-8, 1976.

GONÇALVES, Aline Lima. Uso de resumos e palavras-chave em Ciências Sociais: uma avaliação. **Encontros Bibli: revista eletrônica de biblioteconomia e ciência da informação**, v. 13, n. 26, 2008.

GÓMEZ, Ana Maria Salgado; TERÁN, Nora Espinosa. Transtornos de aprendizagem e autismo. **São Paulo: Grupo Cultural**, 2014.

HALL, Andrew Brantley; TOLONEN, Andrew C.; XAVIER, Ramnik J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. **Nature Reviews Genetics**, v. 18, n. 11, p. 690, 2017.

HAUSNER, Elke et al. Routine development of objectively derived search strategies. **Systematic reviews**, v. 1, n. 1, p. 19, 2012.

HIGGINS JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). **Manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções versão 6.1** (atualizado em setembro de 2020). Cochrane, 2020. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.

HO, Lucius Kang Hua et al. Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: a systematic review. **Gut pathogens**, v. 12, n. 1, p. 6, 2020.

IMBEAU, Louis M.; PÉTRY, François; LAMARI, Moktar. Left-right party ideology and government policies: A meta-analysis. **European Journal of Political Research**, v. 40, n. 1, p. 1-29, 2001.

KANG, Dae-Wook et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

LIBERATI, Alessandro et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Journal of clinical epidemiology**, v. 62, n. 10, p. e1-e34, 2009.

LIU, Simeng et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

LOPES, Ilza Leite. Uso das linguagens controlada e natural em bases de dados: revisão da literatura. **Ciência da informação**, v. 31, n. 1, p. 41-52, 2002.

LORD, Catherine et al. Autism from 2 to 9 years of age. **Archives of general psychiatry**, v. 63, n. 6, p. 694-701, 2006.

MA, Bingjie et al. Altered gut microbiota in chinese children with autism spectrum disorders. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 9, p. 40, 2019.

MAENNER, Matthew J. et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 69, n. 4, p. 1, 2020.

MANCINI, M. C. et al. Tutorial para elaboração de revisões sistemáticas para o Brazilian Journal of Physical Therapy. **Braz J Phys Ther**, v. 18, p. 471-80, 2014.

MENEZES, Eстера Muszkat; DA CUNHA, Miriam Vieira; HEEMANN, Vivian Maria. **Glossário de análise documentária**. ABECIN, 2004.

MIGUÉIS, Ana et al. A importância das palavras-chave dos artigos científicos da área das Ciências Farmacêuticas, depositados no Estudo Geral: estudo comparativo com os termos atribuídos na MEDLINE. **InCID: Revista de Ciência da Informação e Documentação**, v. 4, n. 2, p. 112-125, 2013.

MYERS, Stephen P.; HAWRELAK, J. A. The causes of intestinal dysbiosis: a review. **Altern Med Rev**, v. 9, n. 2, p. 180-197, 2004.

NIU, Manman et al. Characterization of intestinal microbiota and probiotics treatment in children with autism spectrum disorders in China. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 1084, 2019.

PARSIFAL. Sobre Parsifal. **Saiba mais sobre o projeto e nossos objetivos**. Disponível em: <https://parsif.al/about/>. Acesso em: 17 de nov. 2020.

SASAYAMA, Daimei et al. Brief Report: Cumulative Incidence of Autism Spectrum Disorder Before School Entry in a Thoroughly Screened Population. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, p. 1-6, 2020.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucio de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007.

SHAMSEER, Larissa et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **Bmj**, v. 349, 2015.

SON, Joshua S. et al. Comparison of fecal microbiota in children with autism spectrum disorders and neurotypical siblings in the simons simplex collection. **PloS one**, v. 10, n. 10, p. e0137725, 2015.

TERRA, Daniel Antônio de Albuquerque et al. STRUCTURING A FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION CENTER IN A UNIVERSITY HOSPITAL IN BRAZIL. **Arquivos de Gastroenterologia**, n. AHEAD, 2020.

TORDJMAN, Sylvie et al. Gene× Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. **Frontiers in psychiatry**, v. 5, p. 53, 2014.

VARELLA, Drauzio. Transplante de fezes é alternativa para tratar infecção intestinal. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/gastroenterologia/transplante-de-fezes-e-alternativa-para-tratar-infeccao-intestinal/>. Acesso em: 11 de jul. 2020.

VISMARA, Laurie A.; ROGERS, Sally J. Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know?. **Annual review of clinical psychology**, v. 6, p. 447-468, 2010.

WANG, Mingbang et al. Alterations in gut glutamate metabolism associated with changes in gut microbiota composition in children with autism spectrum disorder. **MSystems**, v. 4, n. 1, 2019.

XU, Meng-Que et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 1, p. 102, 2015.

ZHOU, Hao et al. Prevalence of autism spectrum disorder in China: A nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years. **Neuroscience Bulletin**, v. 36, n. 9, p. 961-971, 2020.

Apêndice A

Desenho de Estudo dos Artigos Elegíveis

Autores	Desenho do Estudo	Tratamento	Resultados
Ahmed, 2020	Caso controle com PCR em tempo real nas amostras de fezes de 41 crianças com TEA, 45 irmãos e 45 controles saudáveis, utilizando o 16S rRNA das bactérias selecionadas.	Não houve ingestão de probióticos. Apenas aplicação de um questionário, diagnosticando o TEA de acordo com os critérios do DMS-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais).	Mostrou uma evidência de alterações no microbioma intestinal de crianças com TEA em comparação com os controles não relacionados
Carissimi, 2019	Caso controle com extração de DNA e análise imunológica e metagenômica em 44 crianças com TEA (30) e controle (14).	Avaliação por observação clínica, exame neurológico e instrumentos de diagnóstico estruturados, como Griffiths Mental Development Scales (GMDS) e Autistic Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2).	Podem ajudar na pesquisa sobre os mecanismos pelos quais o microbioma gastrointestinal e o sistema imunológico influenciam o cérebro e o comportamento.
Coretti, 2018	Caso controle com avaliação anamnésica e clínica completa em 25 crianças com suspeita de TEA, incluindo avaliação genética e metabólica, Auditivo de Tronco Encefálico (ABR), Ressonância Magnética (MRI) e eletroencefalograma (EEG).	Investigação estrutural da microbiota intestinal (GM) e dos níveis fecais de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) em uma coorte de crianças (2–4 anos de idade) com TEA, em relação a controles saudáveis neurotípicos de mesma idade.	Forte aumento de Bacteroidetes e Proteobacteria e diminuição de Actinobacteria foi observada nestes pacientes.
DeAngelis, 2013	Coorte com avaliação observacional direta em 30 crianças (4 – 10 anos; 14 homens e 16 mulheres) com extração	Análises de pirosequenciamento do amplicon de titânio FLX (bTEFAP) do rDNA 16S e 16S rRNA foram realizadas	A implementação da dieta com prebióticos e probióticos pode ser uma

	do DNA de amostras fecais.	para determinar o total de bactérias (16S rDNA) e bactérias metabolicamente ativas (16S rRNA), respectivamente.	ferramenta útil para restaurar algumas lacunas microbianas (por exemplo, <i>Bifidobacterium</i>).
Finegold, 2010	Caso controle de 33 indivíduos com várias severidades do autismo e sintomas gastrointestinais.	Usando o procedimento de pirosequenciamento de amplicon FLX codificado por tag bacteriana (bTEFAP).	Fornecem informações sobre a microflora das fezes de crianças autistas com sintomatologia gastrointestinal.
Gondalia, 2012	Caso controle de crianças com autismo (sem disfunção gastrointestinal: n = 23; com disfunção gastrointestinal: n = 28) e seus irmãos neurotípicos (n = 53). Idades de 2 – 12 anos.	Compartilham um ambiente semelhante usando pirosequenciamento de amplicon FLX codificado por tag bacteriana.	Não indicam diferenças clinicamente significativas entre os grupos.
Kang, 2013	Caso controle com 20 crianças neurotípicas e 20 crianças autistas de idades entre 3 e 16 anos.	Pirosequenciamento em 16S rDNA bacteriano de amostras de DNA fecal.	Os gêneros <i>Prevotella</i> , <i>Coprococcus</i> e não classificado <i>Veillonellaceae</i> foram significativamente reduzidos em crianças autistas.
Kang, 2018	Caso controle em 21 crianças neurotípicas e 23 crianças com TEA entre 4 e 17 anos de idade.	Usando espectroscopia de 1H-NMR e sequenciamento de amplicon do gene 16S rRNA.	Abundâncias relativas de <i>Feacalibacterium prausnitzii</i> e <i>Haemophilus parainfluenzae</i> foram menores nas fezes de crianças com TEA.
Liu, 2019	Caso controle com 30 indivíduos autistas (TEA) (5 a 18 anos) e 25 voluntários saudáveis neurotípicos (NT).	Sequenciamento genético 16S rRNA bacteriano, com detecção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) fecais.	Mostraram que as composições da microbiota intestinal e SCFAs foram alteradas em

			indivíduos com TEA.
Ma, 2019	Caso controle de 45 crianças com TEA (6 a 9 anos; 39 meninos e 6 meninas) e 45 crianças neurotípicas, entre dezembro de 2015 e julho de 2017.	Caracterização da composição microbiana fecal usando o sequenciamento do gene do RNA ribossômico 16S bacteriano (rRNA 16S).	Menor diversidade e riqueza de microbiota intestinal do que o grupo neurotípico
Niu, 2019	Caso controle de 114 crianças com TEA e 40 crianças neurotípicas (NT) com idades entre 3 e 8 anos.	Tratamento com probióticos e análise de comportamento aplicada (ABA) por 4 semanas.	Uma combinação com o treinamento ABA e o tratamento com probióticos pode trazer benefícios para crianças com TEA com e sem sintomas gastrointestinais.
Parracho, 2005	Caso controle de 58 crianças com diagnóstico de TEA (48 homens e 10 mulheres, entre 3 e 16 anos) comparadas com 2 grupos controles.	Uso de uma técnica de cultura independente, hibridização fluorescente <i>in situ</i> , usando sondas oligonucleotídicas visando componentes da flora intestinal.	Maior incidência de <i>Clostridium histolyticum</i> grupo (Clostridium clusters I e II) de bactérias do que o de crianças saudáveis.
Parracho, 2010	Duplo cego, randomizado, controlado por placebo em crianças com TEA de 3 – 16 anos.	<i>Lactobacillus plantarum</i> WCSF1 (probiótico) x placebo, durante 3 semanas.	Melhoria de comportamentos anti-sociais perturbadores, ansiedade e problemas de comunicação no braço probiótico.
Partty, 2015	Ensaio randomizado controlado por placebo com 75 bebês durante 13 anos.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) ou placebo durante os primeiros 6 meses de vida.	Na idade de 13 anos, 6 de 35 (17,1%) crianças no grupo placebo foi diagnosticado com TEA ou transtorno de déficit de atenção / hiperatividade,

			mas nenhuma no grupo probiótico.
Plaza-Díaz, 2019	Coorte observacional descritivo com 57 crianças com TEA entre 2 e 6 anos de idade.	Subclassificação em crianças com TEA por regressão mental (AMR) e nenhum fenótipo de regressão mental (ANMR) foi realizado.	Níveis mais elevados de Actinobacteria, Proteobacteria e Bacilli, além de Erysipelotrichi e Gammaproteobacteria em crianças com TEA em comparação ao grupo saudável.
Pulikkan, 2018	Caso controle em 30 crianças com TEA com idades entre 3 e 16 anos e 24 crianças saudáveis com idade parecida e principalmente irmãos ou parentes de sangue das crianças com TEA.	Sequenciamento de próxima geração (NGS) do amplicon do gene 16S rRNA.	Disbiose microbiana e uma associação de espécies selecionadas de <i>Lactobacillus</i> com o microbioma intestinal de crianças com TEA.
Santocchi, 2016	Ensaio randomizado controlado com placebo de um grupo de 100 crianças com TEA. Eles foram classificados como pertencente ao grupo GI ou ao grupo não GI, cego randomizado 1:1 para dieta regular com probiótico ou com placebo por 6 meses.	Vivomixx®, uma mistura probiótica contendo uma cepa de <i>Streptococcus thermophilus</i> , três cepas de <i>Bifidobacterium</i> e quatro cepas de <i>Lactobacillus</i> .	O estudo ainda está em andamento. Todos os participantes serão avaliados em linha de base, após três meses e após 6 meses, a fim de avaliar as alterações gastrointestinais e neurocomportamentais.
Son, 2015	Caso controle em 107 famílias com 145 crianças e 66 famílias com 103 crianças (66 probandos TEA e 37 irmãos do NT) completaram o estudo.	Ensaio quantitativo de reação em cadeia da polimerase (qPCR) foram realizados em táxons selecionados, incluindo <i>Sutterella</i> spp., <i>Bacteroidetes</i> spp. e <i>Prevotella</i> spp.	Demonstrou que os irmãos do NT com, pelo menos, uma Doença Gastrointestinais Funcionais (FGID) tinha escores T de CBCL6 / 18 normalizados que se aproximavam dos de crianças

			com TEA, e também foram significativamente maiores do que irmãos NT sem quaisquer FGIDs.
Strati, 2017	Caso controle de 40 indivíduos com TEA (idade média de $11,1 \pm 6,8$; sexo masculino: feminino, 31: 9) e comparados com 40 indivíduos saudáveis e neurotípicos pareados por sexo e idade (idade média $9,2 \pm 7,9$; sexo masculino: feminino, 28:12).	Ensaio de calprotectina fecal, pirosequenciamento e análise de dados com extração total de DNA das amostras fecais.	Comunidade microbiana intestinal alterada associada a TEAs, tanto no nível bacteriano quanto fúngico, não dependendo do status de constipação de indivíduos autistas, mas sim do próprio distúrbio autístico.
Tomova, 2015	Caso controle de 10 crianças autistas, 9 irmãos não autistas e 10 crianças não autistas como controle. A idade das crianças autistas tinha de 2 a 9 anos, irmãos de 5 a 17 anos e crianças controle dos 2 aos 11 anos.	Suplementação dietética de uma cápsula de “Children Dophilus” contendo 3 cepas de Lactobacillus (60%), 2 cepas de Bifidumbacteria (25%) e uma cepa de Streptococcus (15%) foi dada por via oral três vezes ao dia durante 4 meses.	A microflora intestinal avaliada a partir de amostras de fezes em crianças com autismo difere de crianças sem autismo: a razão Bacteroidetes / Firmicutes foi diminuiu e a abundância de Lactobacillus foi elevada.
Tomova, 2020	Caso controle de 63 crianças do sexo masculino com TEA de idade variando de 2,8 a 9,2 anos e 27 crianças não-autistas de controle, variando de 2,1 a 8,5 anos.	As amostras foram imediatamente congeladas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para futura purificação de DNA para avaliação da microbiota intestinal e a outra foi congelada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ para investigação adicional da calprotectina.	Sugere possíveis benefícios da correção da microbiota intestinal em crianças com TEA, mas tem que ser personalizado, uma vez que a disbiose inclui um aumento abundância de Lactobacillus.

Wang, 2019	Caso controle de 92 crianças com TEA e 42 crianças desenvolvimento típico (TD) de mesma idade.	Sequenciamento metagenômico e cromatografia líquida-espectrometria de massa (LC-MS). Também foram realizadas análises sistemáticas de bioinformática para identificar metabólitos intestinais associado à composição alterada da microbiota intestinal.	Maior abundância de bactérias <i>Eggerthella lenta</i> e <i>Clostridium botulinum</i> e níveis mais baixos de <i>Bacteroides vulgatus</i> .
Zhang, 2018	Caso controle em 40 crianças com TEA e 7 crianças com desenvolvimento típico de idades entre 3 e 8 anos.	Sequenciamento de 16S rRNA e os marcadores genéticos 16S rRNA (V3-V4) foram amplificados. Cada amostra fecal foi congelada a -80 °C até a extração do DNA.	A análise de doenças com base em micróbios poderia prever uma nova conexão entre TEA e outras doenças; pode oferecer uma perspectiva promissora para revelar a patogênese do TEA.

Apêndice B

Características dos Estudos Incluídos

Formulário de Coleta de Dados

Revisão da Intervenção



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Ensaio Randomizado e não Randomizados

ID do Estudo (*sobrenome do primeiro autor e primeiro ano do relatório completo do estudo, Ex: Smith 2001*)

Ahmed 2020

Características dos estudos incluídos

Métodos

	Descrições no estudo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Objetivo do estudo	Elucidar as mudanças no microbioma intestinal em crianças autistas egípcias e sua possível correlação com a gravidade do autismo e sintomas gastrointestinais (GI).	Abstract (pg. 1)
Design (por exemplo, paralelo, crossover, não-RCT)	não-RCT	
Unidade de alocação (<i>por indivíduos, cluster/grupos ou partes do corpo</i>)	Cluster/Grupos.	Table 2 (pg. 4)
Data de início	Não identificado.	
Data final	Não identificado.	

Duração do estudo (do recrutamento ao último acompanhamento)	Não identificado.		
Aprovação ética necessária/obtida para estudo	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incerto	<p>Todos os procedimentos realizados no estudo envolvendo participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional (Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Faculdade de Medicina de Alexandria, Egito) e com a declaração Helsinki (1964) e suas emendas posteriores ou padrões éticos comparáveis.</p>	Compliance with Ethical Standards (pg. 9)
Notas:			

Participantes

	Descrição <i>Inclua informações comparativas para cada intervenção ou comparação de disponível</i>	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Descrição da população (após a randomização)	Não identificado.	
Cenário (contexto local e social)	Não identificado.	
Critério de Inclusão	Não identificado.	
Critério de Exclusão	Crianças com diabetes mellitus, doença inflamatória intestinal ou distúrbios hepáticos, bem como imunodeficiências ou intolerâncias alimentares conhecidas foram excluídos do estudo. Nenhum dos sujeitos do estudo estava tomando probióticos.	Subject (pg. 2)
Métodos de recrutamento dos participantes (e.g. telefone, cartar, clínica, escola)	Não identificado.	

Obtenção do consentimento informado	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim Não Incerto	Consentimento por escrito foi obtido dos pais ou responsáveis de cada indivíduo antes da inclusão no estudo.	Compliance with Ethical Standards (pg. 9)
‘N’ total randomizado (ou total da pop. No início para estudos não randomizados)	131		Subject (pg. 2)
Clusters (se aplicável, ‘n’, tipo, pessoas por cluster)	ASD, n = 41 Controle (siblings), n = 45 Controle (unrelated), n = 45		Subject (pg. 2)
Desequilíbrios no início do estudo (características gerais)	Não identificado.		
Retiradas e exclusões (se não for fornecida por desfecho abaixo)	Não identificado.		
Idade	ASD: 2.5 – 12 anos, média +/- DP = 5.55 +/- 1.9 Siblings: 0.5 – 12 anos, média +/- DP = 4.31 +/- 3.23 Unrelated: 2 – 12 anos, média +/- DP = 5.36 +/- 2.61		Table 2 (pg. 4)
Sexo	ASD: 28:13 (M:F) Siblings: 22:23 (M:F) Unrelated: 28:17 (M:F)		Table 2 (pg. 4)
Cor da pele/etnia	Não identificado.		
Severidade da condição	Moderada e severa, identificada de acordo com o CARS.		Results (pg. 3)
Comorbidade	Não identificado.		
Outras informações sociodemográficas	Não identificado.		

Subgrupos reportados	Mild-moderate, n = 35 Severe, n = 6	Table 4 (pg. 7)

Intervenções (*Faça cópias das tabelas abaixo de cada intervenção e comparação*)

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome da intervenção (<i>incluindo o grupo comparador</i>)	Não identificado.	
No. randomizado para o grupo (<i>especificar o número de pessoas ou clusters</i>)	Não identificado.	
Base teórica (<i>incluir referências-chave se houver</i>)	Não identificado.	
Descrição (<i>incluindo detalhes suficientes para replicação, e.g., conteúdo, dose, componentes</i>)	Não identificado.	
Duração do tratamento	Não identificado.	
Aplicação (<i>e.g., mecanismo, meio, intensidade, aderência</i>)	Não identificado.	
Provedores (<i>e.g., profissão, treinamento</i>)	Não identificado.	
Co-intervenções	Não identificado.	
Informações econômicas (<i>i.e., custo de intervenção, mudanças em outros custos como resultado da intervenção</i>)	Não identificado.	

Infraestrutura (e.g., número de funcionários, cadeia de frio, equipamento)	Não identificado.	
Há um protocolo (se sim, descrever se foi seguido)	Não identificado.	
Notas:		

Desfechos (Copy and paste table for each outcome)

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome do desfecho	Comparação das abundâncias relativas das bactérias e médias das proporções nos grupos de estudo nos níveis filo e espécie	Table 3 (pg. 3)
Tempo dos pontos das medidas (especifique se a partir do início ou do fim da intervenção)	Não identificado.	
Pontos temporais das medidas	Não identificado.	
Definição de resultados (com critérios diagnósticos, se relevante)	No nível espécie, foram analisados: Bacteroides, Prevotella, Cluster IV Ruminococcus, Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp, C. difficile, Desulfovibrio spp. e Sutterella spp. No nível filo, Bacterioidetes e Firmicutes.	Table 3 (pg. 5)
Profissional que fez as medidas	Não identificado.	
Unidade de medida (se relevante)	Não identificado.	
Escalas: limites superior e inferior	Não identificado.	

(indique se a pontuação alta ou baixa é boa)																																								
A ferramenta de medida do desfecho é validada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Não identificado.																																				
Imputação de dados perdidos (por exemplo, suposições feitas para análise de ITT)	Não identificado.																																							
Poder (e.g., cálculo do tamanho da potência e poder estatístico, nível de poder do estudo foi mantido)	Não identificado.																																							
Resultados do desfecho (para desfechos contínuos indicar se as estimativas de efeito foram baseadas no valor final ou na mudança da linha de base; se dicotômicos, reporte numerador e denominador)	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="576 954 751 987"><i>Espécie</i></th> <th data-bbox="751 954 935 987">ASD</th> <th data-bbox="935 954 1110 987">Siblings</th> <th data-bbox="1110 954 1294 987">Healthy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="576 1010 751 1043">Bacteroidetes</td> <td data-bbox="751 1010 935 1111">1.31E-01 (7.26E-02– 2.64E-01)</td> <td data-bbox="935 1010 1110 1111">1.52E-01 (6.41E-02– 3.57E-01)</td> <td data-bbox="1110 1010 1294 1111">1.01E-01 (4.05E-02– 2.63E-01)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1133 751 1167">Firmicutes</td> <td data-bbox="751 1133 935 1234">4.95E-01 (9.56E-05– 6.46E-01)</td> <td data-bbox="935 1133 1110 1234">3.30E-01 (5.93E-05– 6.03E-01)</td> <td data-bbox="1110 1133 1294 1234">4.11E-01 (2.56E-01– 6.04E-01)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1256 751 1290"><i>Bacteroides</i></td> <td data-bbox="751 1256 935 1357">1.35E-01 (6.92E-02– 3.84E-01)</td> <td data-bbox="935 1256 1110 1357">1.38E-01 (5.46E-02– 3.69E-01)</td> <td data-bbox="1110 1256 1294 1357">3.64E-02* (1.22E-02– 1.58E-01)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1379 751 1413">Prevotella</td> <td data-bbox="751 1379 935 1480">4.28E-03 (1.16E-03– 2.39E-02)</td> <td data-bbox="935 1379 1110 1480">9.44E-03 (2.61E-03– 3.33E-02)</td> <td data-bbox="1110 1379 1294 1480">1.23E-02 (2.72E-03– 3.53E-02)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1503 751 1603"><i>Cluster IV Ruminococcus</i></td> <td data-bbox="751 1503 935 1603">2.55E-02 (1.42E-02– 7.98E-02)</td> <td data-bbox="935 1503 1110 1603">3.27E-02 (8.28E-03– 1.10E-01)</td> <td data-bbox="1110 1503 1294 1603">1.07E-02* (3.38E-03– 3.07E-02)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1626 751 1704"><i>Bifidobacterium spp.</i></td> <td data-bbox="751 1626 935 1727">9.59E-02 (2.59E-02– 2.62E-01)</td> <td data-bbox="935 1626 1110 1727">1.21E-01# (4.89E-02– 2.60E-01)</td> <td data-bbox="1110 1626 1294 1727">5.38E-02 (1.62E-02– 1.99E-01)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1749 751 1827">Lactobacillus spp.</td> <td data-bbox="751 1749 935 1850">3.17E-03 (3.30E-04– 3.17E-02)</td> <td data-bbox="935 1749 1110 1850">3.43E-03 (1.27E-03– 4.64E-02)</td> <td data-bbox="1110 1749 1294 1850">3.63E-03 (7.51E-04– 4.43E-02)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1872 751 1906">C. difficile</td> <td data-bbox="751 1872 935 1973">0.00E+00 (0.00E+00– 2.92E-06)</td> <td data-bbox="935 1872 1110 1973">3.43E-03 (1.27E-03– 4.64E-02)</td> <td data-bbox="1110 1872 1294 1973">0.00E + 00 (0.00E + 00– 0.00E + 00)</td> </tr> </tbody> </table>			<i>Espécie</i>	ASD	Siblings	Healthy	Bacteroidetes	1.31E-01 (7.26E-02– 2.64E-01)	1.52E-01 (6.41E-02– 3.57E-01)	1.01E-01 (4.05E-02– 2.63E-01)	Firmicutes	4.95E-01 (9.56E-05– 6.46E-01)	3.30E-01 (5.93E-05– 6.03E-01)	4.11E-01 (2.56E-01– 6.04E-01)	<i>Bacteroides</i>	1.35E-01 (6.92E-02– 3.84E-01)	1.38E-01 (5.46E-02– 3.69E-01)	3.64E-02* (1.22E-02– 1.58E-01)	Prevotella	4.28E-03 (1.16E-03– 2.39E-02)	9.44E-03 (2.61E-03– 3.33E-02)	1.23E-02 (2.72E-03– 3.53E-02)	<i>Cluster IV Ruminococcus</i>	2.55E-02 (1.42E-02– 7.98E-02)	3.27E-02 (8.28E-03– 1.10E-01)	1.07E-02* (3.38E-03– 3.07E-02)	<i>Bifidobacterium spp.</i>	9.59E-02 (2.59E-02– 2.62E-01)	1.21E-01# (4.89E-02– 2.60E-01)	5.38E-02 (1.62E-02– 1.99E-01)	Lactobacillus spp.	3.17E-03 (3.30E-04– 3.17E-02)	3.43E-03 (1.27E-03– 4.64E-02)	3.63E-03 (7.51E-04– 4.43E-02)	C. difficile	0.00E+00 (0.00E+00– 2.92E-06)	3.43E-03 (1.27E-03– 4.64E-02)	0.00E + 00 (0.00E + 00– 0.00E + 00)	Table 3 (pg.5)
<i>Espécie</i>	ASD	Siblings	Healthy																																					
Bacteroidetes	1.31E-01 (7.26E-02– 2.64E-01)	1.52E-01 (6.41E-02– 3.57E-01)	1.01E-01 (4.05E-02– 2.63E-01)																																					
Firmicutes	4.95E-01 (9.56E-05– 6.46E-01)	3.30E-01 (5.93E-05– 6.03E-01)	4.11E-01 (2.56E-01– 6.04E-01)																																					
<i>Bacteroides</i>	1.35E-01 (6.92E-02– 3.84E-01)	1.38E-01 (5.46E-02– 3.69E-01)	3.64E-02* (1.22E-02– 1.58E-01)																																					
Prevotella	4.28E-03 (1.16E-03– 2.39E-02)	9.44E-03 (2.61E-03– 3.33E-02)	1.23E-02 (2.72E-03– 3.53E-02)																																					
<i>Cluster IV Ruminococcus</i>	2.55E-02 (1.42E-02– 7.98E-02)	3.27E-02 (8.28E-03– 1.10E-01)	1.07E-02* (3.38E-03– 3.07E-02)																																					
<i>Bifidobacterium spp.</i>	9.59E-02 (2.59E-02– 2.62E-01)	1.21E-01# (4.89E-02– 2.60E-01)	5.38E-02 (1.62E-02– 1.99E-01)																																					
Lactobacillus spp.	3.17E-03 (3.30E-04– 3.17E-02)	3.43E-03 (1.27E-03– 4.64E-02)	3.63E-03 (7.51E-04– 4.43E-02)																																					
C. difficile	0.00E+00 (0.00E+00– 2.92E-06)	3.43E-03 (1.27E-03– 4.64E-02)	0.00E + 00 (0.00E + 00– 0.00E + 00)																																					

	Desulfovibri o spp.	2.81E-01 (1.48E-01– 4.46E-01)	0.00E+00 (0.00E+00– 2.89E-06)	2.15E-01 (1.26E-01– 4.98E-01)	
	Sutterella spp.	1.41E-02 (3.14E-03– 3.28E-02)	2.36E-01 (1.73E-01– 4.32E-01)	1.03E-02 (2.70E-03– 2.85E-02)	
	<i>P/B Ratio</i>	3.75E-02 (7.61E-03– 1.90E-01)	7.20E-02 (1.29E-02– 3.21E-01)	4.35E-01* (1.39E-03– 1.06E-01)	
	<i>F/B ratio</i>	2.05E + 00 (8.88E-04– 6.44E + 00)	1.54E + 00 (4.82E-04– 4.39E + 00)	4.61E + 00 (1.09E + 00– 1.02E + 01)	
<p>Notas:</p> <p>Nível de confiança: 95%</p> <p>*Estatisticamente significante com $p < 0.05$</p> <p>P/B = Prevotella/Bacteróides</p> <p>F/B = Firmicutes/Bacteroidetes</p>					
	Descrição como indicado no relatório/artigo				Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome do desfecho	Comparação das abundâncias relativas das bactérias e médias das proporções nos grupos de estudo mild-moderate e severe				Table 3 (pg. 3)
Tempo dos pontos das medidas (<i>especifique se a partir do início ou do fim da intervenção</i>)	Não identificado.				
Pontos temporais das medidas	Não identificado.				
Definição de resultados (<i>com critérios diagnósticos, se relevante</i>)	<p>No nível espécie, foram analisados: Bacteroides, Prevotella, Cluster IV Ruminococcus, Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp, C. difficile, Desulfovibrio spp. e Sutterella spp.</p> <p>No nível filo, Bacteroidetes e Firmicutes.</p>				Table 3 (pg. 5)

Profissional que fez as medidas	Não identificado.																							
Unidade de medida (se relevante)	Não identificado.																							
Escalas: limites superior e inferior (indique se a pontuação alta ou baixa é boa)	Não identificado.																							
A ferramenta de medida do desfecho é validada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incerto	Não identificado.																						
Imputação de dados perdidos (por exemplo, suposições feitas para análise de ITT)	Não identificado.																							
Poder (e.g., cálculo do tamanho da potência e poder estatístico, nível de poder do estudo foi mantido)	Não identificado.																							
Resultados do desfecho (para desfechos contínuos indicar se as estimativas de efeito foram baseadas no valor final ou na mudança da linha de base; se dicotômicos, reporte numerador e denominador)	<table border="1"> <thead> <tr> <th><i>Espécie</i></th> <th>Mild moderate</th> <th>Severe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bacteroidetes</td> <td>1.30E-01 (6.79E-02–2.56E-01)</td> <td>1.82E-01 (1.29E-01–8.03E-01)</td> </tr> <tr> <td>Firmicutes</td> <td>4.58E-01 (5.78E-05–6.02E-01)</td> <td>6.43E-01 (5.82E-01–8.06E-01)</td> </tr> <tr> <td>F/B ratio</td> <td>2.02E+00 (5.86E-04–6.65E+00)</td> <td>3.36E+00 (9.10E-01–5.35E+00)</td> </tr> <tr> <td>Bacteroides</td> <td>1.46E-01 (5.49E-02–3.82E-01)</td> <td>1.24E-01 (7.44E-02–3.41E-01)</td> </tr> <tr> <td>Prevotella</td> <td>4.28E-03 (1.01E-03–2.32E-02)</td> <td>3.90E-03 (1.02E-03–2.17E-01)</td> </tr> <tr> <td>P/B ratio</td> <td>3.75E-02</td> <td>4.61E-02 (7.54E-03–8.70E-01)</td> </tr> </tbody> </table>		<i>Espécie</i>	Mild moderate	Severe	Bacteroidetes	1.30E-01 (6.79E-02–2.56E-01)	1.82E-01 (1.29E-01–8.03E-01)	Firmicutes	4.58E-01 (5.78E-05–6.02E-01)	6.43E-01 (5.82E-01–8.06E-01)	F/B ratio	2.02E+00 (5.86E-04–6.65E+00)	3.36E+00 (9.10E-01–5.35E+00)	Bacteroides	1.46E-01 (5.49E-02–3.82E-01)	1.24E-01 (7.44E-02–3.41E-01)	Prevotella	4.28E-03 (1.01E-03–2.32E-02)	3.90E-03 (1.02E-03–2.17E-01)	P/B ratio	3.75E-02	4.61E-02 (7.54E-03–8.70E-01)	Table 3 (pg.5)
<i>Espécie</i>	Mild moderate	Severe																						
Bacteroidetes	1.30E-01 (6.79E-02–2.56E-01)	1.82E-01 (1.29E-01–8.03E-01)																						
Firmicutes	4.58E-01 (5.78E-05–6.02E-01)	6.43E-01 (5.82E-01–8.06E-01)																						
F/B ratio	2.02E+00 (5.86E-04–6.65E+00)	3.36E+00 (9.10E-01–5.35E+00)																						
Bacteroides	1.46E-01 (5.49E-02–3.82E-01)	1.24E-01 (7.44E-02–3.41E-01)																						
Prevotella	4.28E-03 (1.01E-03–2.32E-02)	3.90E-03 (1.02E-03–2.17E-01)																						
P/B ratio	3.75E-02	4.61E-02 (7.54E-03–8.70E-01)																						

		(6.69E-03– 1.64E-01)			
	Cluster IV Ruminococcus	2.54E-02 (1.05E-02– 8.44E-02)	2.85E-02 (2.28E-02– 3.86E-02)		
	Bifidobacterium spp.	9.70E-02 (2.66E-02– 2.96E-01)	4.81E-02 (7.85E-03– 2.57E-01)		
	Lactobacillus spp.	6.72E-03 (2.81E-04– 3.45E-02)	2.06E-03 (5.84E-04– 7.41E-02)		
	C. difficile	0.00E+00 (0.00E+00– 1.09E-06)	0.00E+00 (0.00E+00– 6.44E-05)		
	Desulfovibrio spp.	2.81E-01 (1.38E-01– 4.30E-01)	2.74E-01 (1.48E-01– 4.85E-01)		
	Sutterella spp.	1.41E-02 (3.87E-03– 3.45E-02)	1.14E-02 (2.71E-03– 8.05E-02)		

Notas:

Nível de confiança: 95%

P/B = Prevotella/Bacteróides

F/B = Firmicutes/Bacteroidetes

Outras informações

Fontes de financiamento do estudo (<i>incluindo o papel dos financiadores</i>)	Não identificado.	
Possíveis conflitos de interesse (<i>para autores do estudo</i>)	Autores declararam que não existiram conflitos.	Compliance with Ethical Standards (pg. 9)
Notas:		

Formulário de Coleta de Dados

Revisão da Intervenção

Ensaio Randomizados e não Randomizados



ID do Estudo (*sobrenome do primeiro autor e primeiro ano do relatório completo do estudo, Ex: Smith 2001*)

Carissimi 2019

Características dos estudos incluídos

Métodos

	Descrições no estudo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Objetivo do estudo	<p>1) characterize the structural and functional peculiarities of the GM of ASD children as compared to controls through NGS shotgun metagenomics and assess possible relationships between GM composition and psychobehavioral profiles;</p> <p>2) analyze the levels of immunological, neuronal and bacterial molecules in the serum of ASD children and controls;</p> <p>3) test the possible use of the alarmin HMGB1 as a non-invasive biomarker to identify the presence and severity of GI symptoms in ASD patients.</p>	Introduction (pg.2)
Design (por exemplo, paralelo, crossover, não-RCT)	Não-RCT	
Unidade de alocação (<i>por indivíduos, cluster/grupos ou partes do corpo</i>)	cluster/grupos	
Data de início	Não informado	
Data final	Não informado	
Duração do estudo (<i>do recrutamento ao</i>	Não informado	

<i>último acompanhamento)</i>		
Aprovação ética necessária/obtida para estudo	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim Não Incerto	The study was approved by the Sapienza University of Rome - Policlinico Umberto I Hospital Ethics Committee.
Notas:		

Participantes

	Descrição <i>Inclua informações comparativas para cada intervenção ou comparação de disponível</i>	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Descrição da população (<i>após a randomização</i>)	Não informado	
Cenário (<i>contexto local e social</i>)	Não informado	
Critério de Inclusão	Não informado	
Critério de Exclusão	Não informado	
Métodos de recrutamento dos participantes (<i>e.g. telefone, cartar, clínica, escola</i>)	Instituição	Methods (pg.2)
Obtenção do consentimento informado	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim Não Incerto	All patients entered into the study after informed consent from parents.
'N' total randomizado (<i>ou total da pop. No início para estudos não randomizados</i>)	44	Methods (pg.2)
Clusters (<i>se aplicável, 'n', tipo, pessoas por cluster</i>)	TEA: 30 Neurotípicos: 14	Methods (pg.2)
Desequilíbrios no início do estudo	Não informado	

<i>(características gerais)</i>		
Retiradas e exclusões <i>(se não for fornecida por desfecho abaixo)</i>	Não informado	
Idade	De 2 a 6 anos, média 3	Methods (pg.2)
Sexo	TEA: 29:1 (M:F) Neurotípicos: 7:7 (M:F)	Methods (pg.2)
Cor da pele/etnia	Não informado	
Severidade da condição	4 pacientes obtiveram escores indicando um nível leve de sintomas de TEA, 16 tinham um nível moderado e 10 mostraram um nível grave de sintomas de TEA.	ASD patient clinical features (pg.2)
Comorbidade	Não informado	
Outras informações sociodemográficas	Não informado	
Subgrupos reportados	Não informado	
Notas:		

Intervenções *(Faça cópias das tabelas abaixo de cada intervenção e comparação)*

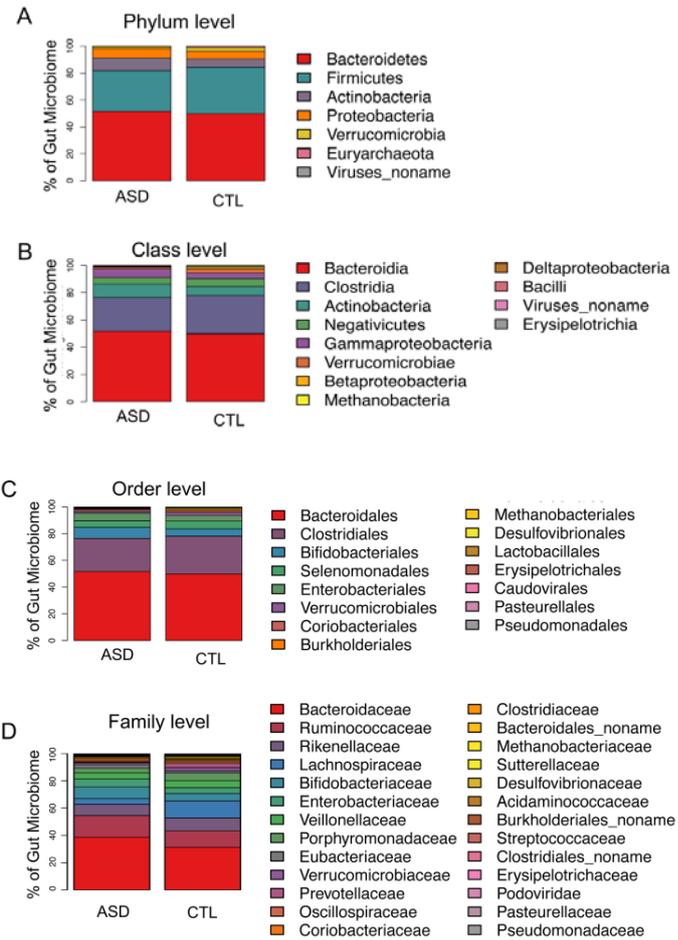
	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome da intervenção <i>(incluindo o grupo comparador)</i>	Não informado	
No. randomizado para o grupo <i>(especificar o número de pessoas ou clusters)</i>	Não informado	
Base teórica <i>(incluir referências-chave se houver)</i>	Não informado	
Descrição <i>(incluindo detalhes suficientes para</i>	Não informado	

<i>replicação, e.g., conteúdo, dose, componentes)</i>		
Duração do tratamento	Não informado	
Aplicação (<i>e.g., mecanismo, meio, intensidade, aderência</i>)	Não informado	
Provedores (<i>e.g., profissão, treinamento</i>)	Não informado	
Co-intervenções	Não informado	
Informações econômicas (<i>i.e., custo de intervenção, mudanças em outros custos como resultado da intervenção</i>)	Não informado	
Infraestrutura (<i>e.g., número de funcionários, cadeia de frio, equipamento</i>)	Não informado	
Há um protocolo (<i>se sim, descrever se foi seguido</i>)	Não informado	
Notas:		

Desfechos (*Copy and paste table for each outcome*)

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome do desfecho	Taxonomic analysis of gut microbiome from ASD patients and healthy controls.	Fig.1 (pg.4)
Tempo dos pontos das medidas (<i>especifique se a partir do início ou do fim da intervenção</i>)	Não informado	

Pontos temporais das medidas	Não informado	
Definição de resultados (<i>com critérios diagnósticos, se relevante</i>)	<p>No nível filo foram analisados: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Euryarchaeota, Viruses Noname.</p> <p>No nível classe: Bacteroidia, Clostridia, Actinobacteria, Negativicutes, Gammaproteobacteria, Verrucomicrobiae, Betaproteobacteria, Methanobacteria, Deltaproteobacteria, Bacili, Viruses_noname, Erysipelotrichia.</p> <p>No nível ordem: Bacteroidales, Clostridiales, Bifidobacteriales, Seleomonadales, Enterobacteriales, Verrucomicrobiales, Coriobacteriales, Burkholderiales, Methanobacteriales, Desulfovibrionales, Lactobacillales, Erysipelotrichales, Caudovirales, Pasteurullales, Pseudomonadales.</p> <p>No nível família: Bacteroidaceae, Ruminococcaceae, Rikenellaceae, Lachnospiraceae, Bifidobacteriaceae, Enterobacteriaceae, Veillonellaceae, Porphyromonadaceae, Eubacteriaceae, Verrucomicrobiaceae, Prevotellaceae, Oscillospiraceae, Coriobacteriaceae, Clostridiaceae, Bacteriodales_noname, Methanobacteriaceae, Sutterellaceae, Desulfovibrionaceae, Acidaminococcaceae, Burkholderales_noname, Streptococcaceae, Clostridiales_noname, Erysipelotrichaceae, Podoviridae, Pasteurellaceae, Pseudomonadaceae.</p>	Fig.1 (pg.4)
Profissional que fez as medidas	Não informado	
Unidade de medida (<i>se relevante</i>)	Não informado	
Escalas: limites superior e inferior (<i>indique se a pontuação alta ou baixa é boa</i>)	Não informado	

<p>A ferramenta de medida do desfecho é validada?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incerto</p>	<p>Não informado</p>	
<p>Imputação de dados perdidos (por exemplo, suposições feitas para análise de ITT)</p>	<p>Não informado</p>		
<p>Poder (e.g., cálculo do tamanho da potência e poder estatístico, nível de poder do estudo foi mantido)</p>	<p>Não informado</p>		
<p>Resultados do desfecho (para desfechos contínuos indicar se as estimativas de efeito foram baseadas no valor final ou na mudança da linha de base; se dicotômicos, reporte numerador e denominador)</p>	<p style="text-align: center;"><small>C. Carissimi et al. / Digestive and Liver Disease 51 (2019) 1366–1374</small></p>  <p>A Phylum level</p> <ul style="list-style-type: none"> Bacteroidetes Firmicutes Actinobacteria Proteobacteria Verrucomicrobia Euryarchaeota Viruses_noname <p>B Class level</p> <ul style="list-style-type: none"> Bacteroidia Clostridia Actinobacteria Negativicutes Gammaproteobacteria Verrucomicrobiae Betaproteobacteria Methanobacteria Deltaproteobacteria Bacilli Viruses_noname Erysipelotrichia <p>C Order level</p> <ul style="list-style-type: none"> Bacteroidales Clostridiales Bifidobacteriales Selenomonadales Enterobacteriales Verrucomicrobiales Coriobacteriales Burkholderiales Methanobacteriales Desulfovibrionales Lactobacillales Erysipelotrichales Caudovirales Pasteurellales Pseudomonadales <p>D Family level</p> <ul style="list-style-type: none"> Bacteroidaceae Ruminococcaceae Rikenellaceae Lachnospiraceae Bifidobacteriaceae Enterobacteriaceae Veillonellaceae Porphyromonadaceae Eubacteriaceae Verrucomicrobiaceae Prevotellaceae Oscillospiraceae Coriobacteriaceae Clostridiaceae Bacteroidales_noname Methanobacteriaceae Sutterellaceae Desulfovibrionaceae Acidaminococcaceae Burkholderiales_noname Streptococcaceae Clostridiales_noname Erysipelotrichaceae Podoviridae Pasteurellaceae Pseudomonadaceae 		<p>Fig.1 (pg.4)</p>
<p>Notas:</p>			

Outras informações

<p>Fontes de financiamento do</p>	<p>This work was supported by a grant MIUR Progetti di Ateneo Sapienza Università di Roma to Dr. Salvatore Cucchiara.</p>	<p>Acknowledgments (pg.8)</p>
--	---	-------------------------------

estudo (<i>incluindo o papel dos financiadores</i>)		
Possíveis conflitos de interesse (<i>para autores do estudo</i>)	The authors declare no conflict of interest.	Conflict of interest (pg.8)
Notas:		

Formulário de Coleta de Dados

Revisão da Intervenção



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Ensaio Randomizados e não Randomizados

ID do Estudo (*sobrenome do primeiro autor e primeiro ano do relatório completo do estudo, Ex: Smith 2001*)

Liu 2019

Características dos estudos incluídos

Métodos

	Descrições no estudo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Objetivo do estudo	Analisar a relação entre o microbioma intestinal e SCFAs fecais em indivíduos autistas e neurotípicos.	Abstract(pg. 1)
Design (por exemplo, paralelo, crossover, não-RCT)	não-RCT	
Unidade de alocação (<i>por indivíduos, cluster/grupos ou partes do corpo</i>)	cluster/grupos	Table 1(pg. 3)
Data de início	Não informado	
Data final	Não informado	
Duração do estudo (<i>do recrutamento ao último acompanhamento</i>)	Não informado	
Aprovação ética necessária/obtida para estudo	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim Não Incerto	Todos os métodos foram realizadas de acordo com as diretrizes e regulamentos relevantes. Todos os protocolos experimentais foram aprovados
		Table 1 (pg. 3), Study participants (pg. 7)

		pelo Comitê de Ética do Quinto Hospital Afiliado da Universidade de Zhengzhou (nº 2016-1001).	
Notas:			

Participantes

	Descrição <i>Inclua informações comparativas para cada intervenção ou comparação de disponível</i>	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)	
Descrição da população (<i>após a randomização</i>)	Não identificado.		
Cenário (<i>contexto local e social</i>)	Recrutados indivíduos autistas do Quinto e Terceiro Hospital Afiliado da Universidade de Zhengzhou. Os controles neurotípicos foram crianças com desenvolvimento típico, sem diagnóstico de autismo e não diretamente relacionadas a um indivíduo autista.	Study participants (pg. 7)	
Critério de Inclusão	Não identificado.		
Critério de Exclusão	Os critérios de exclusão incluíram histórico de suplementos nutricionais e dietas especiais, presença de significativas anormalidades físicas e distúrbios neurológicos de etiologia conhecida. Os participantes deste estudo não foram tratados com antibióticos, antifúngicos, probióticos ou prebióticos por pelo menos três meses antes da amostragem.	Study participants (pg. 7)	
Métodos de recrutamento dos participantes (<i>e.g. telefone, cartar, clínica, escola</i>)	Hospital	Study participants (pg. 7)	
Obtenção do consentimento informado	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim Não Incerto	Consentimento por escrito foi obtido dos pais e / ou responsáveis legais dos participantes inscritos	Table 1 (pg. 3), Study participants (pg. 7)
‘N’ total randomizado (<i>ou total da pop. No</i>)	50	Study participants (pg. 7)	

<i>início para estudos não randomizados)</i>		
Clusters (<i>se aplicável, 'n', tipo, pessoas por cluster</i>)	ASD, n = 30 NT (Neurotípico), n = 20	Table 1 (pg. 3)
Desequilíbrios no início do estudo (<i>características gerais</i>)	Não identificado.	
Retiradas e exclusões (<i>se não for fornecida por desfecho abaixo</i>)	Não identificado.	
Idade	ASD: 2.5 – 18 anos, média + DP = 4.43 +/- 1.00 NT: 2.5 – 18 ano, média + DP = 4.28 +/- 1.00	Table 1 (pg. 3), Study participants (pg. 7)
Sexo	ASD: 25:5 (M:F) NT: 16:4 (M:F)	Table 1 (pg. 3)
Cor da pele/etnia	Não identificado.	
Severidade da condição	Não identificado.	
Comorbidade	Constipação.	Abstract (pg. 1)
Outras informações sociodemográficas	Não identificado.	
Subgrupos reportados	Não informado	
Notas:		

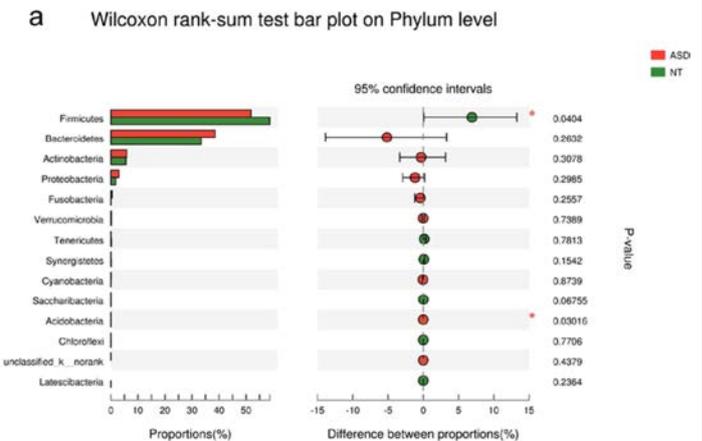
Intervenções (*Faça cópias das tabelas abaixo de cada intervenção e comparação*)

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome da intervenção (<i>incluindo o grupo comparador</i>)	Não identificado.	

No. randomizado para o grupo (<i>especificar o número de pessoas ou clusters</i>)	Não identificado.	
Base teórica (<i>incluir referências-chave se houver</i>)	Não identificado.	
Descrição (<i>incluindo detalhes suficientes para replicação, e.g., conteúdo, dose, componentes</i>)	Não identificado.	
Duração do tratamento	Não identificado.	
Aplicação (<i>e.g., mecanismo, meio, intensidade, aderência</i>)	Não identificado.	
Provedores (<i>e.g., profissão, treinamento</i>)	Não identificado.	
Co-intervenções	Não identificado.	
Informações econômicas (<i>i.e., custo de intervenção, mudanças em outros custos como resultado da intervenção</i>)	Não identificado.	
Infraestrutura (<i>e.g., número de funcionários, cadeia de frio, equipamento</i>)	Não identificado.	
Há um protocolo (<i>se sim, descrever se foi seguido</i>)	Não identificado.	
Notas:		

Desfechos (Copy and paste table for each outcome)

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome do desfecho	Média relativa da abundância no nível filo	Figure 3 (pg. 4)
Tempo dos pontos das medidas (especifique se a partir do início ou do fim da intervenção)	Não identificado.	
Pontos temporais das medidas	Não identificado.	
Definição de resultados (com critérios diagnósticos, se relevante)	Grupos comparados por meio de teste Wilcoxon. Foram analisados os filos: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobactéria, Proteobactéria, Fusobactéria, Verrucomicrobia, Tenericutes, Synergistetes, Cyanobactéria, Saccharibactéria, Acidobactéria, Chloroflexi, Latescibactéria.	Figure 3a (pg. 4)
Profissional que fez as medidas	Não identificado.	
Unidade de medida (se relevante)	Não identificado.	
Escalas: limites superior e inferior (indique se a pontuação alta ou baixa é boa)	Não identificado.	
A ferramenta de medida do desfecho é validada?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim Não Incerto	Não identificado.
Imputação de dados perdidos (por exemplo, suposições feitas para análise de ITT)	Não identificado.	
Poder (e.g., cálculo do tamanho da potência e poder estatístico, nível de poder do estudo foi mantido)	Não identificado.	

<p>Resultados do desfecho (<i>para desfechos contínuos indicar se as estimativas de efeito foram baseadas no valor final ou na mudança da linha de base; se dicotômicos, reporte numerador e denominador</i>)</p>	<p>a Wilcoxon rank-sum test bar plot on Phylum level</p>  <p>Nível de confiança: 95%</p>	<p>Figure 3a (pg. 4)</p>
<p>Notas: *$p < 0.05$ vs NT; **$p < 0.01$ vs NT.</p>		

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome do desfecho	Média relativa da abundância no nível família	Figure 3 (pg. 4)
Tempo dos pontos das medidas (<i>especifique se a partir do início ou do fim da intervenção</i>)	Não identificado.	
Pontos temporais das medidas	Não identificado.	
Definição de resultados (<i>com critérios diagnósticos, se relevante</i>)	Grupos comparados por meio de teste Wilcoxon. Foram analisadas as famílias: Bacteroidaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Veillonellaceae, Prevotellaceae, Porphyromonadaceae, Acidaminococcaceae, Rikenellaceae, Streptococcaceae, Coriobacteriaceae, Alcaligenaceae, Peptostreptococcaceae, Enterobacteriaceae, Erysipelotrichaceae	Figure 3b (pg. 4)

Profissional que fez as medidas	Não identificado.																																																																																		
Unidade de medida (se relevante)	Não identificado.																																																																																		
Escalas: limites superior e inferior (indique se a pontuação alta ou baixa é boa)	Não identificado.																																																																																		
A ferramenta de medida do desfecho é validada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incerto	Não identificado.																																																																																	
Imputação de dados perdidos (por exemplo, suposições feitas para análise de ITT)	Não identificado.																																																																																		
Poder (e.g., cálculo do tamanho da potência e poder estatístico, nível de poder do estudo foi mantido)	Não identificado.																																																																																		
Resultados do desfecho (para desfechos contínuos indicar se as estimativas de efeito foram baseadas no valor final ou na mudança da linha de base; se dicotômicos, reporte numerador e denominador)	<p>b Wilcoxon rank-sum test bar plot on Family level</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Family</th> <th>ASD Proportion (%)</th> <th>NT Proportion (%)</th> <th>95% CI Difference (%)</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Bacteroidaceae</td><td>~22</td><td>~24</td><td>[-2, 10]</td><td>0.3676</td></tr> <tr><td>Lachnospiraceae</td><td>~18</td><td>~22</td><td>[-5, 10]</td><td>0.1023</td></tr> <tr><td>Ruminococcaceae</td><td>~12</td><td>~20</td><td>[-5, 10]</td><td>0.009212</td></tr> <tr><td>Veillonellaceae</td><td>~8</td><td>~4</td><td>[-10, 2]</td><td>0.01894</td></tr> <tr><td>Bifidobacteriaceae</td><td>~4</td><td>~4</td><td>[-5, 5]</td><td>0.2717</td></tr> <tr><td>Prevotellaceae</td><td>~8</td><td>~2</td><td>[-10, 2]</td><td>0.1784</td></tr> <tr><td>Porphyromonadaceae</td><td>~4</td><td>~2</td><td>[-5, 5]</td><td>0.8276</td></tr> <tr><td>Acidimicrobiaceae</td><td>~4</td><td>~2</td><td>[-5, 5]</td><td>0.8269</td></tr> <tr><td>Rikenellaceae</td><td>~2</td><td>~2</td><td>[-5, 5]</td><td>0.6066</td></tr> <tr><td>Streptococcaceae</td><td>~2</td><td>~2</td><td>[-5, 5]</td><td>0.007733</td></tr> <tr><td>Coriobacteriaceae</td><td>~2</td><td>~2</td><td>[-5, 5]</td><td>0.9921</td></tr> <tr><td>Alcaligenaceae</td><td>~2</td><td>~2</td><td>[-5, 5]</td><td>0.2467</td></tr> <tr><td>Peptostreptococcaceae</td><td>~2</td><td>~2</td><td>[-5, 5]</td><td>0.04879</td></tr> <tr><td>Enterobacteriaceae</td><td>~2</td><td>~2</td><td>[-5, 5]</td><td>0.03287</td></tr> <tr><td>Erysipelotrichaceae</td><td>~2</td><td>~2</td><td>[-5, 5]</td><td>0.04657</td></tr> </tbody> </table> <p>Nível de confiança: 95%</p>		Family	ASD Proportion (%)	NT Proportion (%)	95% CI Difference (%)	P-value	Bacteroidaceae	~22	~24	[-2, 10]	0.3676	Lachnospiraceae	~18	~22	[-5, 10]	0.1023	Ruminococcaceae	~12	~20	[-5, 10]	0.009212	Veillonellaceae	~8	~4	[-10, 2]	0.01894	Bifidobacteriaceae	~4	~4	[-5, 5]	0.2717	Prevotellaceae	~8	~2	[-10, 2]	0.1784	Porphyromonadaceae	~4	~2	[-5, 5]	0.8276	Acidimicrobiaceae	~4	~2	[-5, 5]	0.8269	Rikenellaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.6066	Streptococcaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.007733	Coriobacteriaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.9921	Alcaligenaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.2467	Peptostreptococcaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.04879	Enterobacteriaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.03287	Erysipelotrichaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.04657	Figure 3b (pg. 4)
Family	ASD Proportion (%)	NT Proportion (%)	95% CI Difference (%)	P-value																																																																															
Bacteroidaceae	~22	~24	[-2, 10]	0.3676																																																																															
Lachnospiraceae	~18	~22	[-5, 10]	0.1023																																																																															
Ruminococcaceae	~12	~20	[-5, 10]	0.009212																																																																															
Veillonellaceae	~8	~4	[-10, 2]	0.01894																																																																															
Bifidobacteriaceae	~4	~4	[-5, 5]	0.2717																																																																															
Prevotellaceae	~8	~2	[-10, 2]	0.1784																																																																															
Porphyromonadaceae	~4	~2	[-5, 5]	0.8276																																																																															
Acidimicrobiaceae	~4	~2	[-5, 5]	0.8269																																																																															
Rikenellaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.6066																																																																															
Streptococcaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.007733																																																																															
Coriobacteriaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.9921																																																																															
Alcaligenaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.2467																																																																															
Peptostreptococcaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.04879																																																																															
Enterobacteriaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.03287																																																																															
Erysipelotrichaceae	~2	~2	[-5, 5]	0.04657																																																																															
Notas: * $p < 0.05$ vs NT; ** $p < 0.01$ vs NT.																																																																																			

Outras informações

Fontes de financiamento do estudo (<i>incluindo o papel dos financiadores</i>)	O estudo foi apoiado pela Fundação Nacional de Ciência Natural da China (nº 81370494 e nº 31471330) e o Fundo Especial da Comissão de Pesquisa Científica da Profissão do Bem-Estar Público, da Saúde Pública e do Planejamento Familiar (nº 201502026).	Acknowledge ments (pg. 9)
Possíveis conflitos de interesse (<i>para autores do estudo</i>)	Autores declararam a não-existência de conflitos.	Additional information (pg. 9)
Notas:		

Formulário de Coleta de Dados

Revisão da Intervenção



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Ensaio Randomizados e não Randomizados

ID do Estudo (*sobrenome do primeiro autor e primeiro ano do relatório completo do estudo, Ex: Smith 2001*)

Ma 2019

Características dos estudos incluídos

Métodos

	Descrições no estudo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Objetivo do estudo	Avaliar se a disbiose da microbiota intestinal estava ou não associada a crianças com TEA	pg.1
Design (por exemplo, paralelo, crossover, não-RCT)	Não-RCT	
Unidade de alocação (<i>por indivíduos, cluster/grupos ou partes do corpo</i>)	cluster/grupos	pg.1
Data de início	Não informado	
Data final	Não informado	
Duração do estudo (<i>do recrutamento ao último acompanhamento</i>)	Não informado	
Aprovação ética necessária/obtida para estudo	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim Não Incerto	The Ethical Committee of the School of Public Health, Sun Yat-sen University approved this study. The study was performed in accordance with ethical
		Ethics Statement (pg.8)

		principles in the Declaration of Helsinki.	
Notas:			

Participantes

	Descrição <i>Inclua informações comparativas para cada intervenção ou comparação de disponível</i>	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Descrição da população (<i>após a randomização</i>)	Não informado	
Cenário (<i>contexto local e social</i>)	Não informado	
Critério de Inclusão	Não informado	
Critério de Exclusão	Não informado	
Métodos de recrutamento dos participantes (<i>e.g. telefone, cartar, clínica, escola</i>)	ASD – Instituição (Center for Child and Adolescent Psychology and Behavioral Development of Sun Yat-sen University in Guangzhou) Neurotípicos – Escola / Carta-convite	Subject Recruitment (pg.2)
Obtenção do consentimento informado	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incerto The parents or guardians of all subjects provided their written informed consent before the study.	Ethics Statement (pg.8)
‘N’ total randomizado (<i>ou total da pop. No início para estudos não randomizados</i>)	90	pg.1
Clusters (<i>se aplicável, ‘n’, tipo, pessoas por cluster</i>)	TEA: 45 neurotípicos: 45	pg.1
Desequilíbrios no início do estudo (<i>características gerais</i>)	Não informado	

Retiradas e exclusões (<i>se não for fornecida por desfecho abaixo</i>)	Não informado	
Idade	TEA: varia entre 6 e 9 anos neurotípicos: varia entre 6 e 9	pg.1
Sexo	TEA: 39:6 (M:F) neurotípicos: 39:6 (M:F)	pg.1
Cor da pele/etnia	Chinesa	
Severidade da condição	Não informado	
Comorbidade	Não informado	
Outras informações sociodemográficas	Não informado	
Subgrupos reportados	Não informado	
Notas:		

Intervenções (*Faça cópias das tabelas abaixo de cada intervenção e comparação*)

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome da intervenção (<i>incluindo o grupo comparador</i>)	Não informado	
No. randomizado para o grupo (<i>especificar o número de pessoas ou clusters</i>)	Não informado	
Base teórica (<i>incluir referências-chave se houver</i>)	Não informado	
Descrição (<i>incluindo detalhes suficientes para replicação, e.g.,</i>	Não informado	

<i>conteúdo, dose, componentes)</i>		
Duração do tratamento	Não informado	
Aplicação (<i>e.g., mecanismo, meio, intensidade, aderência</i>)	Não informado	
Provedores (<i>e.g., profissão, treinamento</i>)	Não informado	
Co-intervenções	Não informado	
Informações econômicas (<i>i.e., custo de intervenção, mudanças em outros custos como resultado da intervenção</i>)	Não informado	
Infraestrutura (<i>e.g., número de funcionários, cadeia de frio, equipamento</i>)	Não informado	
Há um protocolo (<i>se sim, descrever se foi seguido</i>)	Não informado	
Notas:		

Desfechos (*Copy and paste table for each outcome*)

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome do desfecho	Differences of Gut Microbial Diversity Between ASD and Healthy Children	Results (pg.4)
Tempo dos pontos das medidas (<i>especifique se a partir do início ou do fim da intervenção</i>)	Não informado	

Pontos temporais das medidas	Não informado		
Definição de resultados (<i>com critérios diagnósticos, se relevante</i>)	<p>No nível família, foram analisados: Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Clostridia Clostridiales Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Fusobacteriaceae, Veillonellaceae, Bifidobacteriaceae, Porphyromonadaceae, Unidentified Firmicutes Clostridiales Lachnospiraceae, Rikenellaceae, Veillonellaceae, Pasteurellaceae, Enterobacteriaceae, Acidaminococcaceae, Desulfovibrionaceae, Lactobacillaceae.</p> <p>No nível gênero: Bacteroides, Prevotella subgroup 9, Fusobacterium, Megamonas, Faecalibacterium, Alloprevotella, Bifidobacterium, Pseudobutyrvibrio, Parabacteroides, Prevotellaceae NK3B31 group, Lachnoclostridium, Haemophilus, Escherichia-Shigella, Ruminiclostridium subgroup 6, Prevotella subgroup 2, Lachnospiraceae UCG-004, Tyzzerella subgroup 4, Phascolarctobacterium, Erysipelatoclostridium, Unidentified Ruminococcaceae, Eggerthella, Coprococcus subgroup 3, Odoribacter, Lactobacillus, Flavonifractor, Ruminococcaceae UCG-010, Unidentified Lachnospiraceae, Lachnospiraceae FCS020 group, Bilophila.</p>		Table 2/ Table 3 (pg.6/ pg.7)
Profissional que fez as medidas			
Unidade de medida (<i>se relevante</i>)	Não informado		
Escalas: limites superior e inferior (<i>indique se a pontuação alta ou baixa é boa</i>)	Não informado		
A ferramenta de medida do desfecho é validada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incerto	Não informado	
Imputação de dados perdidos (<i>por exemplo, suposições feitas para análise de ITT</i>)	Não informado		

<p>Poder (e.g., cálculo do tamanho da potência e poder estatístico, nível de poder do estudo foi mantido)</p>	<p>Não informado</p>																																																																																																																																																																																																																																											
<p>Resultados do defecho (para defechos contínuos indicar se as estimativas de efeito foram baseadas no valor final ou na mudança da linha de base; se dicotômicos, reporte numerador e denominador)</p>	<p>TABLE 2 Relative abundance of top 10 abundant families detected in NT and ASD groups and family presenting significant difference between NT and ASD groups.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Family</th> <th colspan="2">Mean ± SD</th> <th rowspan="2">Paired student t-test P</th> <th rowspan="2">Adjusted P^a</th> <th rowspan="2">FDR-corrected P</th> </tr> <tr> <th>ASD group</th> <th>NT group</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Bacteroidaceae</td><td>31.57 ± 8.27</td><td>27.95 ± 11.84</td><td>0.105</td><td>0.421</td><td>0.532</td></tr> <tr><td>Prevotellaceae</td><td>3.78 ± 7.16</td><td>4.64 ± 11.51</td><td>0.679</td><td>0.854</td><td>0.891</td></tr> <tr><td>Clostridia Clostridiales Lachnospiraceae</td><td>23.69 ± 5.87</td><td>25.84 ± 8.52</td><td>0.160</td><td>0.160</td><td>0.361</td></tr> <tr><td>Ruminococcaceae</td><td>22.34 ± 7.28</td><td>20.40 ± 8.67</td><td>0.245</td><td>0.079</td><td>0.285</td></tr> <tr><td>Fusobacteriaceae</td><td>2.26 ± 6.79</td><td>1.03 ± 2.08</td><td>0.203</td><td>0.314</td><td>0.443</td></tr> <tr><td>Veillonellaceae</td><td>0.94 ± 1.26</td><td>3.00 ± 6.33</td><td>0.021</td><td>0.107</td><td>0.309</td></tr> <tr><td>Blifidobacteriaceae</td><td>3.07 ± 3.67</td><td>3.00 ± 2.91</td><td>0.925</td><td>0.791</td><td>0.837</td></tr> <tr><td>Porphyromonadaceae</td><td>2.15 ± 1.16</td><td>2.70 ± 2.62</td><td>0.223</td><td>0.224</td><td>0.424</td></tr> <tr><td>Unidentified Firmicutes Clostridiales Lachnospiraceae</td><td>1.22 ± 1.18</td><td>1.49 ± 2.16</td><td>0.497</td><td>0.415</td><td>0.532</td></tr> <tr><td>Rikenellaceae</td><td>2.23 ± 1.92</td><td>2.26 ± 2.27</td><td>0.960</td><td>0.606</td><td>0.773</td></tr> <tr><td>Veillonellaceae</td><td>0.94 ± 1.26</td><td>3.00 ± 6.33</td><td>0.021</td><td>0.107</td><td>0.309</td></tr> <tr><td>Pasteurellaceae</td><td>0.65 ± 1.31</td><td>0.21 ± 0.42</td><td>0.038</td><td>0.064</td><td>0.257</td></tr> <tr><td>Enterobacteriaceae</td><td>0.29 ± 0.29</td><td>0.78 ± 1.14</td><td>0.007</td><td>0.036</td><td>0.309</td></tr> <tr><td>Acidaminococcaceae</td><td>0.16 ± 0.15</td><td>0.44 ± 0.48</td><td>0.001</td><td>0.002</td><td>0.029</td></tr> <tr><td>Desulfobiondaceae</td><td>0.09 ± 0.09</td><td>0.15 ± 0.14</td><td>0.040</td><td>0.036</td><td>0.201</td></tr> <tr><td>Lactobacillaceae</td><td>0.01 ± 0.01</td><td>0.05 ± 0.12</td><td>0.024</td><td>0.036</td><td>0.201</td></tr> </tbody> </table> <p>ASD, autism spectrum disorder; NT, neurotypical. Relative abundance is shown as mean values (M) ± standard deviation (SD). P^a value was adjusted for gestational age, delivery mode, parent educational levels, total energy, protein, fat, carbohydrate and fiber. Bold indicates P < 0.05.</p> <p>TABLE 3 Relative abundance of top 10 abundant genera detected in NT and ASD groups and genera presenting significant difference between NT and ASD groups.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Genera</th> <th colspan="2">Mean ± SD</th> <th rowspan="2">Paired Student t-test P</th> </tr> <tr> <th>ASD group</th> <th>NT group</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Bacteroides</td><td>31.59 ± 8.28</td><td>27.98 ± 11.84</td><td>0.105</td></tr> <tr><td>Prevotella subgroup 9</td><td>2.71 ± 6.54</td><td>4.42 ± 11.51</td><td>0.396</td></tr> <tr><td>Fusobacterium</td><td>2.26 ± 6.79</td><td>1.03 ± 2.08</td><td>0.201</td></tr> <tr><td>Megamonas</td><td>0.55 ± 0.99</td><td>2.51 ± 6.33</td><td>0.037</td></tr> <tr><td>Faecalibacterium</td><td>13.99 ± 4.92</td><td>12.49 ± 5.23</td><td>0.225</td></tr> <tr><td>Alloprevotella</td><td>0.28 ± 0.68</td><td>0.06 ± 0.19</td><td>0.048</td></tr> <tr><td>Blifidobacterium</td><td>3.07 ± 3.67</td><td>3.00 ± 2.91</td><td>0.925</td></tr> <tr><td>Pseudobutyrvibrio</td><td>4.63 ± 2.66</td><td>4.36 ± 3.57</td><td>0.623</td></tr> <tr><td>Parabacteroides</td><td>1.64 ± 0.96</td><td>2.02 ± 2.31</td><td>0.312</td></tr> <tr><td>Prevotellaceae NK3B31 group</td><td>0.30 ± 1.68</td><td>0.04 ± 0.13</td><td>0.297</td></tr> <tr><td>Megamonas</td><td>0.55 ± 0.99</td><td>2.51 ± 6.33</td><td>0.037</td></tr> <tr><td>Alloprevotella</td><td>0.28 ± 0.68</td><td>0.06 ± 0.19</td><td>0.048</td></tr> <tr><td>Lachnospiraceae</td><td>2.25 ± 0.72</td><td>3.55 ± 1.92</td><td>2.85 × 10⁻⁴</td></tr> <tr><td>Haemophilus</td><td>0.66 ± 1.31</td><td>0.22 ± 0.42</td><td>0.037</td></tr> <tr><td>Escherichia-Shigella</td><td>0.18 ± 0.25</td><td>0.53 ± 0.81</td><td>0.010</td></tr> <tr><td>Ruminiclostridium subgroup 6</td><td>0.01 ± 0.02</td><td>0.19 ± 0.61</td><td>0.050</td></tr> <tr><td>Prevotella subgroup 2</td><td>0.26 ± 0.76</td><td>0.02 ± 0.04</td><td>0.045</td></tr> <tr><td>Lachnospiraceae UCG-004</td><td>0.63 ± 0.51</td><td>0.44 ± 0.23</td><td>0.027</td></tr> <tr><td>Tyzzereella subgroup 4</td><td>0.13 ± 0.08</td><td>0.50 ± 0.51</td><td>2.99 × 10⁻⁵</td></tr> <tr><td>Phascolarctobacterium</td><td>0.16 ± 0.15</td><td>0.36 ± 0.42</td><td>0.007</td></tr> <tr><td>Erysipelatoclostridium</td><td>0.04 ± 0.05</td><td>0.20 ± 0.37</td><td>0.009</td></tr> <tr><td>Unidentified Ruminococcaceae</td><td>0.10 ± 0.06</td><td>0.18 ± 0.22</td><td>0.012</td></tr> <tr><td>Eggerthella</td><td>0.02 ± 0.01</td><td>0.07 ± 0.13</td><td>0.017</td></tr> <tr><td>Coproccoccus subgroup 3</td><td>0.14 ± 0.09</td><td>0.21 ± 0.20</td><td>0.027</td></tr> <tr><td>Ocloribacter</td><td>0.12 ± 0.12</td><td>0.21 ± 0.17</td><td>0.009</td></tr> <tr><td>Lactobacillus</td><td>0.01 ± 0.01</td><td>0.05 ± 0.13</td><td>0.024</td></tr> <tr><td>Flavonifractor</td><td>0.08 ± 0.03</td><td>0.16 ± 0.11</td><td>7.14 × 10⁻⁶</td></tr> <tr><td>Ruminococcaceae UCG-010</td><td>0.06 ± 0.09</td><td>0.03 ± 0.05</td><td>0.048</td></tr> <tr><td>Unidentified Lachnospiraceae</td><td>0.06 ± 0.03</td><td>0.13 ± 0.11</td><td>4.14 × 10⁻⁵</td></tr> <tr><td>Lachnospiraceae FCS020 group</td><td>0.12 ± 0.06</td><td>0.08 ± 0.06</td><td>4.26 × 10⁻⁴</td></tr> <tr><td>Blifiphila</td><td>0.05 ± 0.04</td><td>0.09 ± 0.06</td><td>0.003</td></tr> </tbody> </table>	Family	Mean ± SD		Paired student t-test P	Adjusted P ^a	FDR-corrected P	ASD group	NT group	Bacteroidaceae	31.57 ± 8.27	27.95 ± 11.84	0.105	0.421	0.532	Prevotellaceae	3.78 ± 7.16	4.64 ± 11.51	0.679	0.854	0.891	Clostridia Clostridiales Lachnospiraceae	23.69 ± 5.87	25.84 ± 8.52	0.160	0.160	0.361	Ruminococcaceae	22.34 ± 7.28	20.40 ± 8.67	0.245	0.079	0.285	Fusobacteriaceae	2.26 ± 6.79	1.03 ± 2.08	0.203	0.314	0.443	Veillonellaceae	0.94 ± 1.26	3.00 ± 6.33	0.021	0.107	0.309	Blifidobacteriaceae	3.07 ± 3.67	3.00 ± 2.91	0.925	0.791	0.837	Porphyromonadaceae	2.15 ± 1.16	2.70 ± 2.62	0.223	0.224	0.424	Unidentified Firmicutes Clostridiales Lachnospiraceae	1.22 ± 1.18	1.49 ± 2.16	0.497	0.415	0.532	Rikenellaceae	2.23 ± 1.92	2.26 ± 2.27	0.960	0.606	0.773	Veillonellaceae	0.94 ± 1.26	3.00 ± 6.33	0.021	0.107	0.309	Pasteurellaceae	0.65 ± 1.31	0.21 ± 0.42	0.038	0.064	0.257	Enterobacteriaceae	0.29 ± 0.29	0.78 ± 1.14	0.007	0.036	0.309	Acidaminococcaceae	0.16 ± 0.15	0.44 ± 0.48	0.001	0.002	0.029	Desulfobiondaceae	0.09 ± 0.09	0.15 ± 0.14	0.040	0.036	0.201	Lactobacillaceae	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.12	0.024	0.036	0.201	Genera	Mean ± SD		Paired Student t-test P	ASD group	NT group	Bacteroides	31.59 ± 8.28	27.98 ± 11.84	0.105	Prevotella subgroup 9	2.71 ± 6.54	4.42 ± 11.51	0.396	Fusobacterium	2.26 ± 6.79	1.03 ± 2.08	0.201	Megamonas	0.55 ± 0.99	2.51 ± 6.33	0.037	Faecalibacterium	13.99 ± 4.92	12.49 ± 5.23	0.225	Alloprevotella	0.28 ± 0.68	0.06 ± 0.19	0.048	Blifidobacterium	3.07 ± 3.67	3.00 ± 2.91	0.925	Pseudobutyrvibrio	4.63 ± 2.66	4.36 ± 3.57	0.623	Parabacteroides	1.64 ± 0.96	2.02 ± 2.31	0.312	Prevotellaceae NK3B31 group	0.30 ± 1.68	0.04 ± 0.13	0.297	Megamonas	0.55 ± 0.99	2.51 ± 6.33	0.037	Alloprevotella	0.28 ± 0.68	0.06 ± 0.19	0.048	Lachnospiraceae	2.25 ± 0.72	3.55 ± 1.92	2.85 × 10⁻⁴	Haemophilus	0.66 ± 1.31	0.22 ± 0.42	0.037	Escherichia-Shigella	0.18 ± 0.25	0.53 ± 0.81	0.010	Ruminiclostridium subgroup 6	0.01 ± 0.02	0.19 ± 0.61	0.050	Prevotella subgroup 2	0.26 ± 0.76	0.02 ± 0.04	0.045	Lachnospiraceae UCG-004	0.63 ± 0.51	0.44 ± 0.23	0.027	Tyzzereella subgroup 4	0.13 ± 0.08	0.50 ± 0.51	2.99 × 10⁻⁵	Phascolarctobacterium	0.16 ± 0.15	0.36 ± 0.42	0.007	Erysipelatoclostridium	0.04 ± 0.05	0.20 ± 0.37	0.009	Unidentified Ruminococcaceae	0.10 ± 0.06	0.18 ± 0.22	0.012	Eggerthella	0.02 ± 0.01	0.07 ± 0.13	0.017	Coproccoccus subgroup 3	0.14 ± 0.09	0.21 ± 0.20	0.027	Ocloribacter	0.12 ± 0.12	0.21 ± 0.17	0.009	Lactobacillus	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.13	0.024	Flavonifractor	0.08 ± 0.03	0.16 ± 0.11	7.14 × 10⁻⁶	Ruminococcaceae UCG-010	0.06 ± 0.09	0.03 ± 0.05	0.048	Unidentified Lachnospiraceae	0.06 ± 0.03	0.13 ± 0.11	4.14 × 10⁻⁵	Lachnospiraceae FCS020 group	0.12 ± 0.06	0.08 ± 0.06	4.26 × 10⁻⁴	Blifiphila	0.05 ± 0.04	0.09 ± 0.06	0.003	<p>Table 2/ Table 3 (pg.6/ pg.7)</p>
Family	Mean ± SD		Paired student t-test P	Adjusted P ^a				FDR-corrected P																																																																																																																																																																																																																																				
	ASD group	NT group																																																																																																																																																																																																																																										
Bacteroidaceae	31.57 ± 8.27	27.95 ± 11.84	0.105	0.421	0.532																																																																																																																																																																																																																																							
Prevotellaceae	3.78 ± 7.16	4.64 ± 11.51	0.679	0.854	0.891																																																																																																																																																																																																																																							
Clostridia Clostridiales Lachnospiraceae	23.69 ± 5.87	25.84 ± 8.52	0.160	0.160	0.361																																																																																																																																																																																																																																							
Ruminococcaceae	22.34 ± 7.28	20.40 ± 8.67	0.245	0.079	0.285																																																																																																																																																																																																																																							
Fusobacteriaceae	2.26 ± 6.79	1.03 ± 2.08	0.203	0.314	0.443																																																																																																																																																																																																																																							
Veillonellaceae	0.94 ± 1.26	3.00 ± 6.33	0.021	0.107	0.309																																																																																																																																																																																																																																							
Blifidobacteriaceae	3.07 ± 3.67	3.00 ± 2.91	0.925	0.791	0.837																																																																																																																																																																																																																																							
Porphyromonadaceae	2.15 ± 1.16	2.70 ± 2.62	0.223	0.224	0.424																																																																																																																																																																																																																																							
Unidentified Firmicutes Clostridiales Lachnospiraceae	1.22 ± 1.18	1.49 ± 2.16	0.497	0.415	0.532																																																																																																																																																																																																																																							
Rikenellaceae	2.23 ± 1.92	2.26 ± 2.27	0.960	0.606	0.773																																																																																																																																																																																																																																							
Veillonellaceae	0.94 ± 1.26	3.00 ± 6.33	0.021	0.107	0.309																																																																																																																																																																																																																																							
Pasteurellaceae	0.65 ± 1.31	0.21 ± 0.42	0.038	0.064	0.257																																																																																																																																																																																																																																							
Enterobacteriaceae	0.29 ± 0.29	0.78 ± 1.14	0.007	0.036	0.309																																																																																																																																																																																																																																							
Acidaminococcaceae	0.16 ± 0.15	0.44 ± 0.48	0.001	0.002	0.029																																																																																																																																																																																																																																							
Desulfobiondaceae	0.09 ± 0.09	0.15 ± 0.14	0.040	0.036	0.201																																																																																																																																																																																																																																							
Lactobacillaceae	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.12	0.024	0.036	0.201																																																																																																																																																																																																																																							
Genera	Mean ± SD		Paired Student t-test P																																																																																																																																																																																																																																									
	ASD group	NT group																																																																																																																																																																																																																																										
Bacteroides	31.59 ± 8.28	27.98 ± 11.84	0.105																																																																																																																																																																																																																																									
Prevotella subgroup 9	2.71 ± 6.54	4.42 ± 11.51	0.396																																																																																																																																																																																																																																									
Fusobacterium	2.26 ± 6.79	1.03 ± 2.08	0.201																																																																																																																																																																																																																																									
Megamonas	0.55 ± 0.99	2.51 ± 6.33	0.037																																																																																																																																																																																																																																									
Faecalibacterium	13.99 ± 4.92	12.49 ± 5.23	0.225																																																																																																																																																																																																																																									
Alloprevotella	0.28 ± 0.68	0.06 ± 0.19	0.048																																																																																																																																																																																																																																									
Blifidobacterium	3.07 ± 3.67	3.00 ± 2.91	0.925																																																																																																																																																																																																																																									
Pseudobutyrvibrio	4.63 ± 2.66	4.36 ± 3.57	0.623																																																																																																																																																																																																																																									
Parabacteroides	1.64 ± 0.96	2.02 ± 2.31	0.312																																																																																																																																																																																																																																									
Prevotellaceae NK3B31 group	0.30 ± 1.68	0.04 ± 0.13	0.297																																																																																																																																																																																																																																									
Megamonas	0.55 ± 0.99	2.51 ± 6.33	0.037																																																																																																																																																																																																																																									
Alloprevotella	0.28 ± 0.68	0.06 ± 0.19	0.048																																																																																																																																																																																																																																									
Lachnospiraceae	2.25 ± 0.72	3.55 ± 1.92	2.85 × 10⁻⁴																																																																																																																																																																																																																																									
Haemophilus	0.66 ± 1.31	0.22 ± 0.42	0.037																																																																																																																																																																																																																																									
Escherichia-Shigella	0.18 ± 0.25	0.53 ± 0.81	0.010																																																																																																																																																																																																																																									
Ruminiclostridium subgroup 6	0.01 ± 0.02	0.19 ± 0.61	0.050																																																																																																																																																																																																																																									
Prevotella subgroup 2	0.26 ± 0.76	0.02 ± 0.04	0.045																																																																																																																																																																																																																																									
Lachnospiraceae UCG-004	0.63 ± 0.51	0.44 ± 0.23	0.027																																																																																																																																																																																																																																									
Tyzzereella subgroup 4	0.13 ± 0.08	0.50 ± 0.51	2.99 × 10⁻⁵																																																																																																																																																																																																																																									
Phascolarctobacterium	0.16 ± 0.15	0.36 ± 0.42	0.007																																																																																																																																																																																																																																									
Erysipelatoclostridium	0.04 ± 0.05	0.20 ± 0.37	0.009																																																																																																																																																																																																																																									
Unidentified Ruminococcaceae	0.10 ± 0.06	0.18 ± 0.22	0.012																																																																																																																																																																																																																																									
Eggerthella	0.02 ± 0.01	0.07 ± 0.13	0.017																																																																																																																																																																																																																																									
Coproccoccus subgroup 3	0.14 ± 0.09	0.21 ± 0.20	0.027																																																																																																																																																																																																																																									
Ocloribacter	0.12 ± 0.12	0.21 ± 0.17	0.009																																																																																																																																																																																																																																									
Lactobacillus	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.13	0.024																																																																																																																																																																																																																																									
Flavonifractor	0.08 ± 0.03	0.16 ± 0.11	7.14 × 10⁻⁶																																																																																																																																																																																																																																									
Ruminococcaceae UCG-010	0.06 ± 0.09	0.03 ± 0.05	0.048																																																																																																																																																																																																																																									
Unidentified Lachnospiraceae	0.06 ± 0.03	0.13 ± 0.11	4.14 × 10⁻⁵																																																																																																																																																																																																																																									
Lachnospiraceae FCS020 group	0.12 ± 0.06	0.08 ± 0.06	4.26 × 10⁻⁴																																																																																																																																																																																																																																									
Blifiphila	0.05 ± 0.04	0.09 ± 0.06	0.003																																																																																																																																																																																																																																									
<p>Notas:</p>																																																																																																																																																																																																																																												

Outras informações

<p>Fontes de financiamento do estudo (incluindo o papel dos financiadores)</p>	<p>This project was supported by National Natural Science Foundation of China; Natural Science Foundation of Guangdong Province; Maternal and Children Nutrition and Care Fund of Biostime; and Guangzhou Yineng Biological Technology Co.</p> <p>The funding supported us to recruit the participants, carry out the assessments for the participants and</p>	<p>Funding (pg.9)</p>
---	--	-----------------------

	collect data. The funding also supported us in paying for open access publication fees.	
Possíveis conflitos de interesse (<i>para autores do estudo</i>)	Não informado	
Notas:		

Formulário de Coleta de Dados

Revisão da Intervenção

Ensaio Randomizados e não Randomizados



THE COCHRANE
COLLABORATION®

ID do Estudo (*sobrenome do primeiro autor e primeiro ano do relatório completo do estudo, Ex: Smith 2001*)

Niu 2019

Características dos estudos incluídos

Métodos

	Descrições no estudo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Objetivo do estudo	This study aims to study the intestinal microbiota of children with ASD in China, and both ASD children with and without GI are included. Children with ASD are treated with probiotics and the clinical outcomes are investigated.	Introduction (pg.2)
Design (por exemplo, paralelo, crossover, não-RCT)	Não-RCT	
Unidade de alocação (<i>por indivíduos, cluster/grupos ou partes do corpo</i>)	Cluster/grupos	
Data de início	Não informado	
Data final	Não informado	
Duração do estudo (<i>do recrutamento ao último acompanhamento</i>)	Não informado	
Aprovação ética necessária/obtida para estudo	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incerto Os estudos envolvendo participantes humanos foram revisados e aprovados pelo Comitê de Ética em pesquisa	Ethics Statement (pg.5)

		Biomédica, Primeiro Hospital da Universidade de Pequim.	
Notas:			

Participantes

	Descrição <i>Inclua informações comparativas para cada intervenção ou comparação de disponível</i>	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Descrição da população (após a randomização)	Não informado	
Cenário (contexto local e social)	Não informado	
Critério de Inclusão	TEA: (1) diagnóstico de TEA de acordo com o DSM-V; (2) idade de 3 a 8 anos; (3) nenhum parentesco entre os participantes; (4) sem antibióticos, probióticos ou outros tratamentos gastrointestinais dentro de 1 mês antes da inscrição. Neurotípicos: (1) idade de 3 a 8 anos, desenvolvimento normal; (2) sem histórico familiar de TEA; (3) os tutores das crianças concordaram em participar do estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; (4) Sem antibióticos ou outros tratamentos gastrointestinais dentro de 1 mês antes da inscrição.	Subject Recruitment and Sample Collection (pg.2)
Critério de Exclusão	(1) Nenhum diagnóstico de TDAH ou outro não-TEA peculiaridade neurológica que causa manifestações semelhantes ao autismo; (2) Crianças com outras doenças mentais, doenças cerebrais orgânicas, doenças hepáticas e renais graves e doenças cardiovasculares; (3) Os tutores das crianças não deram permissão para a participação ou não completou o acompanhamento.	Subject Recruitment and Sample Collection (pg.2)
Métodos de recrutamento dos	TEA: Clínica	Subject Recruitment and

participantes (e.g. <i>telefone, cartar, clínica, escola</i>)	Neurotípicos: Escola		Sample Collection (pg.2)
Obtenção do consentimento informado	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim Não Incerto	Consentimento informado por escrito para participar deste estudo foi fornecido pelo guardião legal / parente mais próximo do participante.	Ethics Statement (pg.5)
‘N’ total randomizado (ou <i>total da pop. No início para estudos não randomizados</i>)	154		Subject Recruitment and Sample Collection (pg.2)
Clusters (se aplicável, ‘n’, tipo, <i>peçoas por cluster</i>)	ASD, 114 Neurotípico, 40		Subject Recruitment and Sample Collection (pg.2)
Desequilíbrios no início do estudo (<i>características gerais</i>)	Não informado		
Retiradas e exclusões (se não for <i>fornecida por desfecho abaixo</i>)	Não informado		
Idade	De 3 a 8 anos		Subject Recruitment and Sample Collection (pg.2)
Sexo	NT: proporção 1:1 (H:M) TEA: proporção 5:1 (H:M)		Results (pg.3)
Cor da pele/etnia	Chinesa		Subject Recruitment and Sample Collection (pg.2)
Severidade da condição	Não informado		

Comorbidade	Não informado	
Outras informações sociodemográficas	Não informado	
Subgrupos reportados	Não informado	
Notas:		

Intervenções (*Faça cópias das tabelas abaixo de cada intervenção e comparação*)

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome da intervenção (<i>incluindo o grupo comparador</i>)	Não informado	
No. randomizado para o grupo (<i>especificar o número de pessoas ou clusters</i>)	37	Probiotics Treatment (pg.2)
Base teórica (<i>incluir referências-chave se houver</i>)	Não informado	
Descrição (<i>incluindo detalhes suficientes para replicação, e.g., conteúdo, dose, componentes</i>)	Crianças com ASD foram tratadas com aplicação de treinamento de análise do comportamento (ABA) em combinação com probióticos.	Probiotics Treatment (pg.2)
Duração do tratamento	4 semanas	Probiotics Treatment (pg.2)
Aplicação (<i>e.g., mecanismo, meio, intensidade, aderência</i>)	6 g por dia	Probiotics Treatment (pg.2)
Provedores (<i>e.g., profissão, treinamento</i>)	Não informado	
Co-intervenções	Não informado	
Informações econômicas (<i>i.e., custo</i>)	Não informado	

<i>de intervenção, mudanças em outros custos como resultado da intervenção)</i>		
Infraestrutura (e.g., número de funcionários, cadeia de frio, equipamento)	Não informado	
Há um protocolo (se sim, descrever se foi seguido)	Não informado	
Notas:		

Desfechos (Copy and paste table for each outcome)

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome do desfecho	Bacterial abundance at the level of phylum and genus in ASD and NT groups	Table 2 (pg.4)
Tempo dos pontos das medidas (especifique se a partir do início ou do fim da intervenção)	Não informado	
Pontos temporais das medidas	Não informado	
Definição de resultados (com critérios diagnósticos, se relevante)	No nível filo foram analisados: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria. No nível gênero: Bacteroides, Bifidobacterium, Ruminococcus, Lachnospira, Roseburia, Blautia.	Table 2 (pg.4)
Profissional que fez as medidas	Não informado	
Unidade de medida (se relevante)	Não informado	
Escalas: limites superior e inferior	Não informado	

(indique se a pontuação alta ou baixa é boa)																																																																																																																		
A ferramenta de medida do desfecho é validada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incerto	Não informado																																																																																																																
Imputação de dados perdidos (por exemplo, suposições feitas para análise de ITT)	Não informado																																																																																																																	
Poder (e.g., cálculo do tamanho da potência e poder estatístico, nível de poder do estudo foi mantido)	Não informado																																																																																																																	
Resultados do desfecho (para desfechos contínuos indicar se as estimativas de efeito foram baseadas no valor final ou na mudança da linha de base; se dicotômicos, reporte numerador e denominador)	<p>TABLE 2 Bacterial abundance at the level of phylum and genus in ASD and NT groups (Wilcoxon rank test p-value and q-value < 0.05).</p> <table border="1" data-bbox="603 965 1150 1330"> <thead> <tr> <th></th> <th>ASD (mean)</th> <th>NT (mean)</th> <th>p-value</th> <th>q-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">PHYLUM LEVEL</td> </tr> <tr> <td>p_Bacteroidetes</td> <td>0.12911</td> <td>0.24565</td> <td>7.15E-06</td> <td>2.86E-05</td> </tr> <tr> <td>p_Firmicutes</td> <td>0.39346</td> <td>0.59019</td> <td>0.028254</td> <td>0.064581</td> </tr> <tr> <td>p_Actinobacteria</td> <td>0.04222</td> <td>0.07014</td> <td>5.62E-05</td> <td>0.00018</td> </tr> <tr> <td>p_Proteobacteria</td> <td>0.02626</td> <td>0.04504</td> <td>6.84E-12</td> <td>1.09E-10</td> </tr> <tr> <td colspan="5">GENUS LEVEL</td> </tr> <tr> <td>g_Bacteroides</td> <td>0.07772</td> <td>0.18368</td> <td>2.21E-07</td> <td>2.13E-05</td> </tr> <tr> <td>g_Bifidobacterium</td> <td>0.03946</td> <td>0.06787</td> <td>3.66E-05</td> <td>0.000813</td> </tr> <tr> <td>g_Ruminococcus</td> <td>0.01865</td> <td>0.04330</td> <td>7.77E-05</td> <td>0.001536</td> </tr> <tr> <td>g_Lachnospira</td> <td>0.01844</td> <td>0.05337</td> <td>2.39E-07</td> <td>2.13E-05</td> </tr> <tr> <td>g_Roseburia</td> <td>0.02674</td> <td>0.05834</td> <td>1.18E-06</td> <td>5.25E-05</td> </tr> <tr> <td>g_Blautia</td> <td>0.01084</td> <td>0.02157</td> <td>0.000492</td> <td>0.006256</td> </tr> </tbody> </table> <p>TABLE 3 Changes in ATEC and GI scores before and after 4-week probiotics treatment.</p> <table border="1" data-bbox="603 1361 1307 1529"> <thead> <tr> <th>Group (N)</th> <th>Probiotics (37)</th> <th>Probiotics NGI (15)</th> <th>Probiotics GI (22)</th> <th>Control (28)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATEC decrease (%)</td> <td>83.8%</td> <td>86.7%</td> <td>78.9%</td> <td>83.9%</td> </tr> <tr> <td>ATEC total (mean)</td> <td>67.1-59.0 (7.2 × 10⁻³)</td> <td>59.3-50.2 (0.0013)</td> <td>73.2-62.9 (1.7 × 10⁻³)</td> <td>59.6-56.8 (0.69)</td> </tr> <tr> <td>ATEC Speech/Language Communication (mean)</td> <td>14.6-13.2 (1.9 × 10⁻³)</td> <td>13.4-12.2 (0.014)</td> <td>15.9-14.4 (0.6 × 10⁻³)</td> <td>11.5-11.1 (0.93)</td> </tr> <tr> <td>ATEC Sociability (mean)</td> <td>16.6-14.3 (6.4 × 10⁻³)</td> <td>14.9-12 (0.0057)</td> <td>15.9-15.1 (0.0046)</td> <td>15.6-14.2 (0.11)</td> </tr> <tr> <td>ATEC Sensory/Cognitive Awareness (mean)</td> <td>18.1-16.4 (0.0029)</td> <td>15.8-14.1 (0.0028)</td> <td>20.0-17.4 (0.003)</td> <td>16.1-15.9 (1)</td> </tr> <tr> <td>ATEC Health/Physical Behavior (mean)</td> <td>17.8-14.2 (1.2 × 10⁻³)</td> <td>15.2-11.8 (0.031)</td> <td>19.7-15.9 (0.0016)</td> <td>16.4-16.3 (0.83)</td> </tr> <tr> <td>GI score decrease (%)</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>86.4%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>GI score decrease (mean)</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>2.29-0.84 (1.6 × 10⁻³)</td> <td>--</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>N represents the total number of subjects in each group. The left and right sides of the "" are the scores before and after probiotics treatment. The numbers in parentheses are p-values. GI and NGI indicate the presence and absence of GI symptoms, respectively.</small></p>				ASD (mean)	NT (mean)	p -value	q -value	PHYLUM LEVEL					p_Bacteroidetes	0.12911	0.24565	7.15E-06	2.86E-05	p_Firmicutes	0.39346	0.59019	0.028254	0.064581	p_Actinobacteria	0.04222	0.07014	5.62E-05	0.00018	p_Proteobacteria	0.02626	0.04504	6.84E-12	1.09E-10	GENUS LEVEL					g_Bacteroides	0.07772	0.18368	2.21E-07	2.13E-05	g_Bifidobacterium	0.03946	0.06787	3.66E-05	0.000813	g_Ruminococcus	0.01865	0.04330	7.77E-05	0.001536	g_Lachnospira	0.01844	0.05337	2.39E-07	2.13E-05	g_Roseburia	0.02674	0.05834	1.18E-06	5.25E-05	g_Blautia	0.01084	0.02157	0.000492	0.006256	Group (N)	Probiotics (37)	Probiotics NGI (15)	Probiotics GI (22)	Control (28)	ATEC decrease (%)	83.8%	86.7%	78.9%	83.9%	ATEC total (mean)	67.1-59.0 (7.2 × 10 ⁻³)	59.3-50.2 (0.0013)	73.2-62.9 (1.7 × 10 ⁻³)	59.6-56.8 (0.69)	ATEC Speech/Language Communication (mean)	14.6-13.2 (1.9 × 10 ⁻³)	13.4-12.2 (0.014)	15.9-14.4 (0.6 × 10 ⁻³)	11.5-11.1 (0.93)	ATEC Sociability (mean)	16.6-14.3 (6.4 × 10 ⁻³)	14.9-12 (0.0057)	15.9-15.1 (0.0046)	15.6-14.2 (0.11)	ATEC Sensory/Cognitive Awareness (mean)	18.1-16.4 (0.0029)	15.8-14.1 (0.0028)	20.0-17.4 (0.003)	16.1-15.9 (1)	ATEC Health/Physical Behavior (mean)	17.8-14.2 (1.2 × 10 ⁻³)	15.2-11.8 (0.031)	19.7-15.9 (0.0016)	16.4-16.3 (0.83)	GI score decrease (%)	--	--	86.4%	--	GI score decrease (mean)	--	--	2.29-0.84 (1.6 × 10 ⁻³)	--	Table 2 /Table 3 (pg.4)
	ASD (mean)	NT (mean)	p -value	q -value																																																																																																														
PHYLUM LEVEL																																																																																																																		
p_Bacteroidetes	0.12911	0.24565	7.15E-06	2.86E-05																																																																																																														
p_Firmicutes	0.39346	0.59019	0.028254	0.064581																																																																																																														
p_Actinobacteria	0.04222	0.07014	5.62E-05	0.00018																																																																																																														
p_Proteobacteria	0.02626	0.04504	6.84E-12	1.09E-10																																																																																																														
GENUS LEVEL																																																																																																																		
g_Bacteroides	0.07772	0.18368	2.21E-07	2.13E-05																																																																																																														
g_Bifidobacterium	0.03946	0.06787	3.66E-05	0.000813																																																																																																														
g_Ruminococcus	0.01865	0.04330	7.77E-05	0.001536																																																																																																														
g_Lachnospira	0.01844	0.05337	2.39E-07	2.13E-05																																																																																																														
g_Roseburia	0.02674	0.05834	1.18E-06	5.25E-05																																																																																																														
g_Blautia	0.01084	0.02157	0.000492	0.006256																																																																																																														
Group (N)	Probiotics (37)	Probiotics NGI (15)	Probiotics GI (22)	Control (28)																																																																																																														
ATEC decrease (%)	83.8%	86.7%	78.9%	83.9%																																																																																																														
ATEC total (mean)	67.1-59.0 (7.2 × 10 ⁻³)	59.3-50.2 (0.0013)	73.2-62.9 (1.7 × 10 ⁻³)	59.6-56.8 (0.69)																																																																																																														
ATEC Speech/Language Communication (mean)	14.6-13.2 (1.9 × 10 ⁻³)	13.4-12.2 (0.014)	15.9-14.4 (0.6 × 10 ⁻³)	11.5-11.1 (0.93)																																																																																																														
ATEC Sociability (mean)	16.6-14.3 (6.4 × 10 ⁻³)	14.9-12 (0.0057)	15.9-15.1 (0.0046)	15.6-14.2 (0.11)																																																																																																														
ATEC Sensory/Cognitive Awareness (mean)	18.1-16.4 (0.0029)	15.8-14.1 (0.0028)	20.0-17.4 (0.003)	16.1-15.9 (1)																																																																																																														
ATEC Health/Physical Behavior (mean)	17.8-14.2 (1.2 × 10 ⁻³)	15.2-11.8 (0.031)	19.7-15.9 (0.0016)	16.4-16.3 (0.83)																																																																																																														
GI score decrease (%)	--	--	86.4%	--																																																																																																														
GI score decrease (mean)	--	--	2.29-0.84 (1.6 × 10 ⁻³)	--																																																																																																														
Notas:																																																																																																																		

Outras informações

Fontes de financiamento do	This study was supported by Beijing Natural Science Foundation. This work was also supported by National Key Research and Development Program of China and	Funding (pg.5)
-----------------------------------	--	----------------

estudo (<i>incluindo o papel dos financiadores</i>)	Beijing Key Laboratory of Molecular Diagnosis and Study on Pediatric Genetic Diseases (No. Z0317).	
Possíveis conflitos de interesse (<i>para autores do estudo</i>)	Não informado	
Notas:		

Formulário de Coleta de Dados

Revisão da Intervenção



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Ensaio Randomizados e não Randomizados

ID do Estudo (*sobrenome do primeiro autor e primeiro ano do relatório completo do estudo, Ex: Smith 2001*)

Wang 2019

Características dos estudos incluídos

Métodos

	Descrições no estudo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Objetivo do estudo	Investigar a composição do microbiota intestinal e metabólitos em crianças com ASD.	Abstract(pg. 1)
Design (por exemplo, paralelo, crossover, não-RCT)	não-RCT	
Unidade de alocação (<i>por indivíduos, cluster/grupos ou partes do corpo</i>)	Grupos/clusters	Abstract(pg. 1)
Data de início	Não identificado.	
Data final	Não identificado.	
Duração do estudo (<i>do recrutamento ao último acompanhamento</i>)	Não identificado.	
Aprovação ética necessária/obtida para estudo	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim Não Incerto	O protocolo do estudo de acordo com a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Infantil de Shenzhen.
		Study participants (pg. 8)
Notas:		

Participantes

	Descrição <i>Inclua informações comparativas para cada intervenção ou comparação de disponível</i>	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Descrição da população (<i>após a randomização</i>)	Não identificado.	
Cenário (<i>contexto local e social</i>)	Não identificado.	
Critério de Inclusão	Meninos ou meninas menores de 14 anos com diagnóstico de TEA de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição, e classificados como “requerendo apoio muito substancial”.	Study participants (pg. 8)
Critério de Exclusão	Diagnóstico de outra doença mental (por exemplo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno obsessivo-compulsivo, depressão), outro transtorno neurodevolimental, doença metabólica genética ou doença neurológica grave; histórico de lesão cerebral; ou histórico de outra doença física importante.	Study participants (pg. 8)
Métodos de recrutamento dos participantes (<i>e.g. telefone, cartar, clínica, escola</i>)	Hospital	Study participants (pg. 8)
Obtenção do consentimento informado	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim Não Incerto	Consentimento por escrito obtido dos pais.
‘N’ total randomizado (<i>ou total da pop. No início para estudos não randomizados</i>)	132	Study participants (pg. 8)
Clusters (<i>se aplicável, ‘n’, tipo, pessoas por cluster</i>)	ASD, n = 92 Controle, n = 42	Study participants (pg. 8)
Desequilíbrios no início do estudo (<i>características gerais</i>)	Não identificado.	

Retiradas e exclusões (<i>se não for fornecida por desfecho abaixo</i>)	Não identificado.	
Idade	Discovery stage: ASD – 4.51 +/- 2.23, Controle – 3.14 +/- 1.73 Validation stage: ASD – 5 +/- 2.8, Controle – 6.8 +/- 3 7	Table 1(pg. 2)
Sexo	Discovery stage: ASD – (7/36) (F/M), Controle – 14/17 (F/M), Validation stage: ASD – 7/42 (F/M), Controle – 6/5 (F/M)	Table 1(pg. 2)
Cor da pele/etnia	Não identificado.	
Severidade da condição	Não identificado.	
Comorbidade	Não identificado.	
Outras informações sociodemográficas	Não identificado.	
Subgrupos reportados	Não identificado.	
Notas:		

Intervenções (*Faça cópias das tabelas abaixo de cada intervenção e comparação*)

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome da intervenção (<i>incluindo o grupo comparador</i>)	Não identificado.	
No. randomizado para o grupo (<i>especificar o número de pessoas ou clusters</i>)	Não identificado.	

Base teórica (<i>incluir referências-chave se houver</i>)	Não identificado.	
Descrição (<i>incluindo detalhes suficientes para replicação, e.g., conteúdo, dose, componentes</i>)	Não identificado.	
Duração do tratamento	Não identificado.	
Aplicação (<i>e.g., mecanismo, meio, intensidade, aderência</i>)	Não identificado.	
Provedores (<i>e.g., profissão, treinamento</i>)	Não identificado.	
Co-intervenções	Não identificado.	
Informações econômicas (<i>i.e., custo de intervenção, mudanças em outros custos como resultado da intervenção</i>)	Não identificado.	
Infraestrutura (<i>e.g., número de funcionários, cadeia de frio, equipamento</i>)	Não identificado.	
Há um protocolo (<i>se sim, descrever se foi seguido</i>)	Não identificado.	
Notas:		

Desfechos (*Copy and paste table for each outcome*)

	Descrição como indicado no relatório/artigo	Localização no texto ou fonte (pg / fig / tab / outro)
Nome do desfecho	Não identificado.	

Tempo dos pontos das medidas (<i>especifique se a partir do início ou do fim da intervenção</i>)	Não identificado.		
Pontos temporais das medidas	Não identificado.		
Definição de resultados (<i>com critérios diagnósticos, se relevante</i>)	Não identificado.		
Profissional que fez as medidas	Não identificado.		
Unidade de medida (<i>se relevante</i>)	Não identificado.		
Escalas: limites superior e inferior (<i>indique se a pontuação alta ou baixa é boa</i>)	Não identificado.		
A ferramenta de medida do desfecho é validada?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim Não Incerto		Abstract(pg. 1)
Imputação de dados perdidos (<i>por exemplo, suposições feitas para análise de ITT</i>)	Não identificado.		
Poder (<i>e.g., cálculo do tamanho da potência e poder estatístico, nível de poder do estudo foi mantido</i>)	Não identificado.		

Resultados do desfecho (para desfechos contínuos indicar se as estimativas de efeito foram baseadas no valor final ou na mudança da linha de base; se dicotômicos, reporte numerador e denominador)

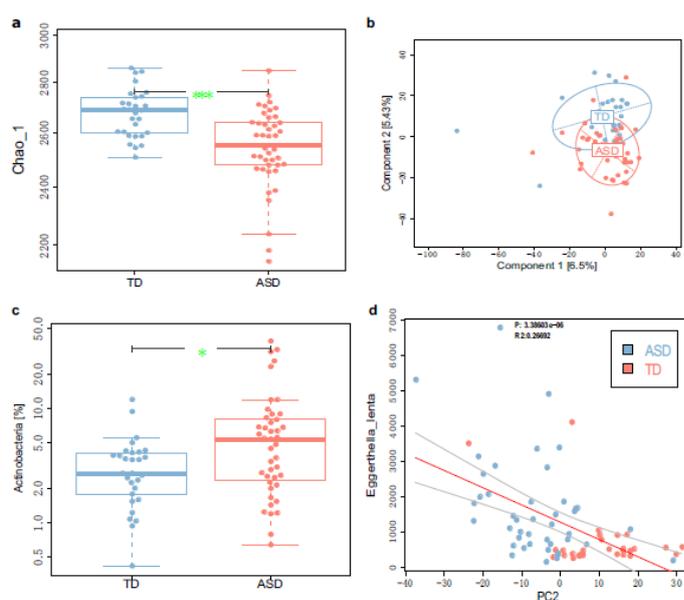


FIG 1 Altered gut microbiota composition in children with ASD. (a) The Chao 1 value for gut microbiota is significantly lower in the ASD group than in the TD group; this means a lower richness in gut microbiota in children with ASD. **, $P < 0.001$ by Wilcoxon rank sum test. (b) Principal-component analysis of the gut microbiota composition at the species level shows that the two principal components (PC1 and PC2) can explain 6.5% and 5.43% of the variation, respectively. Distinctions among the groups are clearer at the PC2 level. (c) The abundance of the phylum Actinobacteria is significantly higher in children with ASD than in children in the TD group. *, $P < 0.05$ by Wilcoxon rank sum test. (d) PC2 (bacterial species level) is significantly negatively correlated with *Eggerthella lenta* abundance.

Notas:

Outras informações

<p>Fontes de financiamento do estudo (incluindo o papel dos financiadores)</p>	<p>National Natural Science Foundation of China, Shenzhen Science Technology and Innovation Commission, Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, the Shanghai Shen Kang Hospital Development Center, Sanming Project of Medicine in Shenzhen, Longgang Science Technology and Innovation Commission of Shenzhen, National Key Research and Development Program of China e o Key Project of Tianjin Health Care Professionals..</p>	<p>Aknowledge ments(pg. 10)</p>
<p>Possíveis conflitos de interesse (para autores do estudo)</p>	<p>Autores declararam a não existência de conflitos de interesse.</p>	<p>Aknowledge ments(pg. 11)</p>
<p>Notas:</p>		

Anexo A

Formulário de Boas Práticas para Extração de Dados



Formulário de Coleta de Dados

Revisão da Intervenção

Ensaio Randomizados e não Randomizados

Este formulário pode ser usado como um guia para desenvolver seu próprio formulário de extração de dados. As seções podem ser expandidas e adicionadas, e as seções irrelevantes podem ser removidas. É difícil projetar um formulário único que atenda às necessidades de todas as revisões, portanto, é importante considerar cuidadosamente as informações que você precisa coletar e projetá-lo adequadamente. As informações incluídas neste formulário devem ser abrangentes e podem ser usadas no texto de sua revisão, tabela “Características dos estudos incluídos”, avaliação de risco de viés e análise estatística.

Notas sobre o uso de um formulário de extração de dados:

- Seja consistente na ordem e estilo que você usa para descrever as informações de cada estudo incluído.
- Registre todas as informações ausentes como incertas ou não descritas, para deixar claro que as informações não foram encontradas no (s) relatório (s) do estudo, não que você tenha esquecido de extraí-las.
- Inclua instruções e regras de decisão no formulário de coleta de dados ou em um documento que o acompanha. É importante praticar usando o formulário e dar treinamento a outros autores usando o formulário.
- Você precisará proteger o documento para usar os campos do formulário (Ferramentas / Proteger documento)

Revisar título ou ID

ID do Estudo <i>(sobrenome do primeiro autor e primeiro ano do relatório completo do estudo, Ex: Smith 2001)</i>

IDs de relatórios de outros relatórios deste estudo <i>(Ex: publicações duplicadas, estudos de acompanhamento)</i>

Notas:

1. INFORMAÇÃO GERAL

1. Formulário de data preenchido <i>(dd/mm/aaaa)</i>	
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	

3. Título do relatório <i>(título do artigo / resumo / relatório do qual os dados são extraídos)</i>	
4. ID do relatório <i>(se houver vários relatos deste estudo)</i>	

5. Detalhes de referência	
6. Detalhes de contato do autor do relatório	
7. Tipo de publicação <i>(Ex: relatório completo, resumo, carta)</i>	
8. Fonte de financiamento do estudo <i>(incluindo o papel dos financiadores)</i>	
Possíveis conflitos de interesse <i>(para autores do estudo)</i>	
9. Notas:	

2. ELEGIBILIDADE

Características do Estudo	Critérios de inclusão da revisão <i>(Inserir critérios de inclusão para cada característica, conforme definido no Protocolo)</i>	Sim/ Não / Incerto	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
10. Tipo de estudo	Ensaio randomizado	.	
	Ensaio não randomizado	.	
	Estudo controlado antes e depois <ul style="list-style-type: none"> • Coleta de dados contemporânea • Pelo menos 2 grupos de intervenção e 2 de controle 	.	
	Séries temporais interrompidas OU Estudo de medidas repetidas <ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos três pontos no tempo antes e 3 após a intervenção • Ponto de intervenção claramente definido 	.	
	Outro design (especificar):	.	
11. Participantes		.	
12. Tipos de intervenção		.	

13. Tipos de medidas de resultado		.	
		.	
		.	
14. Decisão: ...			
15. Motivo da exclusão			
16. Notas:			

***** NÃO PROSSIGA SE O ESTUDO FOI EXCLUÍDO DA REVISÃO *****

3. População e cenário

	Descrição <i>Inclua informações comparativas para cada grupo (ou seja, intervenção e controles), se disponíveis</i>	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
17. Descrição da população <i>(a partir do qual os participantes do estudo são selecionados)</i>		
18. Configuração <i>(incluindo localização e contexto social)</i>		
19. Critério de inclusão		
20. Critério de exclusão		
21. Método(s) de recrutamento de participantes		
22. Notas:		

4. Métodos

	Descrições conforme declaradas no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
23. Objetivo do estudo		
24. Projeto <i>(Ex: paralelo, cruzado, não RCT)</i>		
25. Unidade de alocação <i>(por indivíduos, grupos / grupos ou partes do corpo)</i>		
26. Data de início		
27. Data final		

28. Duração da participação (do recrutamento ao último acompanhamento)		
29. Notas:		

5. Avaliação de risco de viés

Veja o [Capítulo 8](#) do Manual Cochrane. Domínios adicionais podem ser necessários para estudos não randomizados.

Domínio	Risco de viés <i>Baixo/Alto/Incerto</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
30. Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	...		
31. Ocultação de alocação (viés de seleção)	...		
32. Cegamento de participantes e pessoal (viés de desempenho)	...	Grupo de resultados: todos /	
(se necessário)	...	Grupo de resultados:	
33. Ocultação da avaliação de resultados (viés de detecção)	...	Grupo de resultados: todos /	
(se necessário)	...	Grupo de resultados:	
34. Dados de resultado incompletos (viés de atrito)	...		
35. Relatório de resultado seletivo? (viés de relatório)	...		
36. Outro viés	...		
37. Notas:			

6. Participantes

Forneça dados gerais e, se disponíveis, dados comparativos para cada intervenção ou grupo de comparação.

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
38. Total no. randomizado (ou pop total. no início do estudo para os NRCTs)		
39. Aglomerados (Clusters) (se aplicável, não., tipo, não. pessoas por cluster)		

40. Desequilíbrios da linha de base		
41. Retiradas e exclusões <i>(se não for fornecido abaixo pelo resultado)</i>		
42. Idade		
43. Sexo		
44. Raça / Etnia		
45. Gravidade da doença		
46. Comorbidades		

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
47. Outro tratamento recebido <i>(adicional para estudar a intervenção)</i>		
48. Outros dados sociodemográficos relevantes		
49. Subgrupos medidos		
50. Subgrupos relatados		
51. Notas:		

7. Grupos de intervenção

Copie e cole a tabela para cada grupo de intervenção e comparação

Grupo de intervenção 1

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
52. Nome do grupo		
53. No. randomizado para agrupar <i>(especifique se não. pessoas ou clusters)</i>		
54. Descrição <i>(incluir detalhes suficientes para replicação. Ex: conteúdo, dose, componentes; se for um experimento natural, descreva a pré-intervenção)</i>		
55. Duração do período de tratamento		
56. Cronometragem <i>(Ex: frequência, duração de cada episódio)</i>		

57. Entrega <i>(Ex: mecanismo, médio, intensidade, fidelidade)</i>		
58. Fornecedores <i>(Ex: profissão, formação, etnia, etc., se relevante)</i>		
59. Co-intervenções		
60. Variáveis econômicas <i>(ou seja, custo de intervenção, alterações em outros custos como resultado da intervenção)</i>		

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
61. Requisitos de recursos para replicar a intervenção <i>(Ex: número de funcionários, cadeia de frio, equipamentos)</i>		
62. Notas:		

8. Resultados

Copie e cole a tabela para cada resultado.

Resultado 1

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
63. Nome do resultado		
64. Pontos de tempo medidos <i>(especificar se, desde o início ou o fim da intervenção)</i>		
65. Pontos de tempo relatados		
66. Definição de resultado <i>(com critérios de diagnóstico, se relevante e observe se o resultado é desejável ou indesejável, se isso não for óbvio)</i>		
67. Pessoa que mede / relata		
68. Unidade de medida <i>(se relevante)</i>		

69. Escalas: limites superior e inferior <i>(indicar se a pontuação alta ou baixa é boa)</i>		
70. O resultado / ferramenta é validado?	... <i>Sim/Não/Incerto</i>	
71. Imputação de dados ausentes <i>(Ex: suposições feitas para a análise ITT)</i>		
72. Estimativa de risco assumido <i>(Ex: risco de linha de base ou população observado em Antecedentes)</i>		
73. Notas:		

9. Resultados

Copie e cole a tabela apropriada para cada resultado, incluindo tabelas adicionais para cada ponto no tempo e subgrupo, conforme necessário.

Para estudo randomizado ou não randomizado – resultado dicotômico

	Descrição conforme declarado no relatório / documento				Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
74. Comparação					
75. Resultado					
76. Subgrupo					
77. Ponto do tempo <i>(especificar se, desde o início ou o fim da intervenção)</i>					
78. Resultados <i>Observe se:</i> <i>... pós-intervenção OU</i> <i>... mudar da linha de base E se</i> <i>... OU ajustado</i> <i>... Não ajustado</i>	Intervenção		Comparação		
	Nº eventos	Nº participantes	Nº eventos	Nº participantes	
79. Dados da linha de base	Intervenção		Comparação		
	Nº eventos	Nº participantes	Nº eventos	Nº participantes	
80. Nº de participantes ausentes e motivos					
81. Nº de participantes se mudaram de outro grupo e razões					
82. Quaisquer outros resultados relatados					

83. Unidade de análise (Ex: por indivíduos, profissional de saúde, consultório, hospital, comunidade)		
84. Métodos estatísticos utilizados e adequação desses métodos (Ex: ajuste para correlação)		
85. Reanálise necessária? (se sim, especifique o motivo, Ex: ajuste de correlação)	... Sim/Não/Incerto	
86. Reanálise possível?	... Sim/Não/Incerto	
87. Resultados reanalisados		
88. Notas:		

Para estudo randomizado ou não randomizado – resultado contínuo

	Descrição conforme declarado no relatório / documento						Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
89. Comparação							
90. Resultado							
91. Subgrupo							
92. Ponto do tempo (especificar se, desde o início ou o fim da intervenção)							
93. Pós-intervenção ou alteração da linha de base?							
94. Resultados <i>Observe se:</i> pós-intervenção OU mudar da linha de base E se OU ajustado Não ajustado	Intervenção			Comparação			
	Significar	SD (ou outra variação)	Nº participantes	Significar	SD (ou outra variação)	Nº participantes	
95. Dados da linha de base	Intervenção			Comparação			
	Significar	SD (ou outra variação)	Nº participantes	Significar	SD (ou outra variação)	Nº participantes	
96. Nº participantes ausentes e razões							
97. Nº participantes se mudaram de outro grupo e razões							
98. Quaisquer outros resultados relatados							

99. Unidade de análise (Ex: por indivíduos, profissional de saúde, consultório, hospital, comunidade)		
100. Métodos estatísticos utilizados e adequação desses métodos (Ex: ajuste para correlação)		
101. Reanálise necessária? (se sim, especifique por que)	... Sim/Não/Incerto	
102. Reanálise possível?	... Sim/Não/Incerto	
103. Resultados reanalisados		
104. Notas:		

Para estudo randomizado ou não randomizado – Outro resultado

	Descrição conforme declarado no relatório / documento				Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
105. Comparação					
106. Resultado					
107. Subgrupo					
108. Ponto do tempo (especificar se, desde o início ou o fim da intervenção)					
109. Tipo de resultado					
110. Resultados	Resultado da intervenção	SD (ou outra variação)	Resultado do controle	SD (ou outra variação)	
	Resultados gerais		SE (ou outra variação)		
111. Nº participantes	Intervenção		Controle		
112. Nº participantes ausentes e razões					
113. Nº participantes se mudaram de outro grupo e razões					
114. Quaisquer outros resultados relatados					

115. Unidade de análise (Ex: por indivíduos, profissional de saúde, consultório, hospital, comunidade)		
116. Métodos estatísticos utilizados e adequação desses métodos		
117. Reanálise necessária? (se sim, especifique por que)	... Sim/Não/Incerto	
118. Reanálise possível?	... Sim/Não/Incerto	
119. Resultados reanalisados		
120. Notas:		

Para estudo controlado antes-depois

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
121. Comparação		
122. Resultado		

	Descrição conforme declarado no relatório / documento				Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
123. Subgrupo					
124. Ponto do tempo (especificar se, desde o início ou o fim da intervenção)					
125. Pós-intervenção ou alteração da linha de base?					
126. Resultados	Resultado da intervenção	SD (ou outra variação)	Resultado do controle	SD (ou outra variação)	
	Resultados gerais		SE (ou outra variação)		
127. Nº participantes	Intervenção		Controle		
128. Nº participantes ausentes e razões					
129. Nº participantes se mudaram de outro grupo e razões					

130. Quaisquer outros resultados relatados		
131. Unidade de análise <i>(indivíduos, agrupamentos / grupos ou partes do corpo)</i>		
132. Métodos estatísticos utilizados e adequação desses métodos		
133. Reanálise necessária? <i>(especificamos)</i>	... <i>Sim/Não/Incerto</i>	
134. Reanálise possível?	... <i>Sim/Não/Incerto</i>	
135. Resultados reanalisados		
136. Notas:		

Para séries temporais interrompidas ou estudo de medidas repetidas

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
137. Comparação		
138. Resultado		
139. Subgrupo		
140. Duração dos pontos no tempo medidos <i>(Ex: dias, meses)</i>		

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
Período total medido		
141. Nº participantes medidos		
142. Nº participantes ausentes e razões		
143. Nº pontos de tempo medidos	144. Pré-intervenção	145. Pós-intervenção
146. Valor médio <i>(com medida de variância)</i>		
147. Diferença de médias (pós – pré)		
148. Alteração relativa percentual		
149. Resultado relatado pelos autores <i>(com medida de variância)</i>		

150. Unidade de análise (<i>indivíduos ou cluster / grupos</i>)				
151. Métodos estatísticos utilizados e adequação desses métodos				
152. Reanálise necessária? (<i>especificamos</i>)	...			
	<i>Sim/Não/Incerto</i>			
153. Reanálise possível?	...			
	<i>Sim/Não/Incerto</i>			
154. Resultados de ponto no tempo individual				
155. Leia da figura?	...			
	<i>Sim/Não/Incerto</i>			
156. Resultados reanalisados	Mudança de nível	SE	Mudança na inclinação	SE
157. Notas:				

10. Aplicabilidade

158. Populações importantes foram excluídas do estudo? (<i>considerar populações desfavorecidas e possíveis diferenças no efeito da intervenção</i>)	...			
	<i>Sim/Não/Incerto</i>			
159. É provável que a intervenção seja destinada a grupos desfavorecidos? (<i>Ex: grupos socioeconômicos mais baixos</i>)	...			
	<i>Sim/Não/Incerto</i>			
160. O estudo aborda diretamente a questão da revisão? (<i>quaisquer questões de aplicabilidade parcial ou indireta</i>)	...			
	<i>Sim/Não/Incerto</i>			
161. Notas:				

11. Outra informação

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
162.	Principais conclusões dos autores do estudo	
163.	Referências a outros estudos relevantes	
164.	Correspondência necessária para obter mais informações sobre o estudo <i>(o que e de quem)</i>	
165.	Informações adicionais sobre o estudo solicitadas <i>(de quem, o que e quando)</i>	
166.	Correspondência recebida <i>(de quem, o que e quando)</i>	
167.	Notas:	