

20
24

Parecer Técnico-Científico

MÉTODO DENVER PARA TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

Elaboração:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv - HSL)

Parecer Técnico-Científico

Título: Método Denver para Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Local e data: São Paulo, 26 de novembro de 2024.

Elaboração: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio Libanês (NATS/NEv -HSL).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS/NEv-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse financeiro ou não-financeiro para a elaboração deste Parecer Técnico-Científico.

CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis riscos associados ao uso de uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACOES, SINNIMOS E SIGLAS.....	5
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE QUADROS.....	8
LISTA DE ANEXOS.....	9
1. RESUMO EXECUTIVO	10
2. OBJETIVO.....	12
3. DESCRICÃO DA CONDICO	12
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condio de saúde	12
3.2 Tratamento atualmente recomendado para a condio de saúde	15
4. DESCRICÃO DA TECNOLOGIA.....	18
4.1 Descrio técnica.....	18
4.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS e na saúde suplementar	20
4.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relao aos comparadores disponíveis no SUS.....	21
4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores	21
5. MÉTODOS.....	23
5.1 Pergunta estruturada	23
5.2 Critérios de elegibilidade	24
5.3 Desfechos de interesse	25
5.4 Busca por estudos	25
5.5 Seleo dos estudos	26
5.6 Extrao de dados.....	26
5.7 Avaliao do risco de viés dos estudos incluídos	27
5.8 Apresentao e interpretao dos resultados	27
5.9 Avaliao da certeza da evidência.....	28
6. RESULTADOS	28
6.1 Resultados da busca.....	28
6.2 Características dos estudos incluídos	29
6.3 Risco de viés dos ECR incluídos.....	38
6.4 Resultados dos ECR incluídos e avaliao da certeza da evidência	39
7. DISCUSSÃO.....	94
8. CONCLUSOES	96
9. REFERÊNCIAS	98

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

ABA	Applied Behavior Analysis (Análise do Comportamento Aplicada)
ABC	Aberrant Behavior Checklist
ADI-R	Autism Diagnostic Interview – Revised (Entrevista Diagnóstica para o Autismo Revisada)
ADOLEC	Biblioteca Virtual em Saúde do Adolescente
ADOS-2	Autism Diagnostic Observation Schedule
ADT-1	Autism Therapy App
AMA	American Medical Association
AMPS	Assessment of Motor and Process Skills
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	American Psychological Association
BRIEF-P	Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	MacArthur-Bates Communicative Development Inventories-Words and Gestures
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
CID-10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª revisão
CGI	Clinical Global Impression
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity
CME	Cuevas Medek Exercises
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CSQ	Caregiver Strain Questionnaire
CRS:	Conner's Rating Scale
DANS	Data Archiving and Networked Services
DBC-P	Developmental Behavior Checklist – Parent/Carer Version
DM	Diferença de médias
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª edição)

DTT	Discrete Trial Training
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ECT	Eletroconvulsoterapia
EIBI	Early Intensive Behavioral Interventions
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EMT	Estimulação magnética transcraniana
ESCS	Early Social Communication Scales
ESDM	Early Start Denver Model
EUA	Estados Unidos da América
FBA	Functional Behavioral Assessment
FBSA	Functional Behavior Skills Assessment
FEAQ	Functional Emotional Assessment Questionnaire
FEAS	Functional Emotional Assessment Scale
GARS	Gilliam Autism Rating Scale
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
IC	Intervalo de Confiança
ICTrP	International Clinical Trials Registry Platform
Inep	Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira
JASPER	Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
M-CHAT	Modified Checklist for Autism in Toddlers
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MSEL	Mullen Scales of Early Learning
NDBI	Naturalistic Developmental Behavioral Interventions
OMS	Orgnação Mundial da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PECS	Picture Exchange Communication System
PED-cat	Pediatric Disability Assessment Inventory-Computerized Adaptive Test
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, outcomes (desfechos), study design (tipo de estudo)
PKQ	Parent Knowledge of Applied Behavior Analysis
PMI	Peer-mediated intervention
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRT	Pivotal Response Training
PSI-SF	Parent Knowledge of Applied Behavior Analysis
PSoC	Parent Sense of Competence

PTC	Parecer Técnico-Científico
PTS	Projeto Terapêutico Singular
RBS-R	Repetitive Behavior Scale-Revised
RDLS	Reynell Developmental Language Scales
RevMan	Review Manager
RoB	<i>Risk of bias</i>
RR	Risco relativo
SPA	Structured Play Assessment
SRS	Social Responsiveness Scale
SRS-2	Social Responsiveness Scale - 2ª edição
SUS	Sistema Único de Saúde
TCC	Terapia cognitivo comportamental
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TEACCH	Treatment and Education of Autistic and related Communication-handicapped Children
WHO-ICTRP	World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform
WHO-QOL	World Health Organization Quality of Life-Brief

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos ECR incluídos.....	29
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos.	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais diferenças entre os métodos ABA e Denver ^{30- 34}	17
Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores.....	21
Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.....	23
Quadro 4. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.	30
Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a combinação de P-Denver + Denver pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional <i>versus</i> terapia multiprofissional isolada para TEA (abordagem GRADE).....	42
Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para combinação de Denver + intervenção familiar <i>versus</i> terapia multiprofissional + intervenção familiar (abordagem GRADE).	49
Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação P-Denver + terapia multiprofissional <i>versus</i> terapia multiprofissional (abordagem GRADE).	55
Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação P-Denver + Denver terapeuta ou pais + terapia multiprofissional <i>versus</i> terapia multiprofissional isolada (abordagem GRADE).....	59
Quadro 9. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para comparação P-Denver <i>versus</i> orientações gerais (abordagem GRADE).	63
Quadro 10. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação da combinação P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional <i>versus</i> conversa inespecífica+ terapia multiprofissional.	67

Quadro 11. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação método Denver <i>versus</i> lista de espera (abordagem GRADE).....	73
Quadro 12. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação da combinação P-Denver + método Denver <i>versus</i> método Denver isolado (abordagem GRADE).	78
Quadro 13. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para comparação de P-Denver + método Denver <i>versus</i> P-EIBI + EIBI (15 horas semanais por 12 meses) (abordagem GRADE).	82
Quadro 14. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação P-Denver + método Denver <i>versus</i> P-EIBI + EIBI, intensidades de 25 horas semanais (abordagem GRADE).	86
Quadro 15. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação combinação Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais <i>versus</i> DTT para TEA (abordagem GRADE).....	91

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I	108
ANEXO II	115
ANEXO III	116
ANEXO IV	152
ANEXO V	178

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: o método Denver é eficaz e seguro para o tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA)?

Contextualização sobre a condição: o TEA é um transtorno presente em 1% da população cujos sintomas são dificuldades na comunicação e interação social, dificuldade de transição de uma atividade para outra, foco em detalhes, reações incomuns a sensações e comportamento estereotipado. Os sintomas de TEA podem começar a ser notados entre 6 e 18 meses de vida e a literatura sugere que o diagnóstico precoce e início dos cuidados são importantes para melhora de quadro, principalmente do comportamento, da capacidade funcional e da comunicação. Em 2021, foram realizados 9,6 milhões de atendimentos ambulatoriais no Sistema Único de Saúde (SUS) para pessoas com TEA.

Caracterização da tecnologia: o método Denver é uma intervenção comportamental intensiva, realizada em casa e na escola. As estratégias são individualizadas conforme os problemas que mais afetam cada criança e por meio de ferramentas naturalísticas há estímulo de comportamentos desejados e controle dos comportamentos indesejados. É indicado o início precoce do tratamento, aproveitando a plasticidade cerebral e a capacidade adaptativa durante o desenvolvimento infantil para estimular a aprendizagem experiencial ativa, o desenvolvimento e o desejo da criança de se juntar a outros.

Comparadores: para o tratamento do TEA, são utilizadas terapias multiprofissionais conforme o desenvolvimento e a idade da criança. Algumas opções farmacológicas para sintomas-alvo estão disponíveis e costumam ser utilizadas em pessoas que não respondem à terapia não farmacológica ou para tratar um comportamento que apresenta impacto negativo funcional, como agressividade e alterações do sono. Opções farmacológicas incluem antipsicóticos (convencionais e atípicos), estimulantes, antidepressivos – inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agonistas alfa 2, anticonvulsivantes, estabilizadores de humor, ansiolíticos, benzodiazepínicos e medicamentos indutores do sono.

Avaliações prévias da tecnologia: até o momento da elaboração deste PTC não havia análise da Conitec ou da ANS para o método Denver no tratamento do TEA.

Delineamento de estudos elegíveis: foram incluídos neste PTC ensaios clínicos randomizados (ECR) que atendessem à pergunta de interesse.

Processo de busca e análise de evidências científicas: a busca sistematizada da literatura foi realizada nas bases ou fontes de dados ADOLEC, CENTRAL, DANS, Embase, LILACS, MEDLINE, PsycNET, e busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes e bases de registros de protocolos de estudos clínicos. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando a ferramenta Cochrane RoB e a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE.

Estudos incluídos: foram incluídos 13 ECR e dez deles, envolvendo 1.640 participantes, tinham resultados disponíveis. Os ECR avaliaram o método Denver, seja como terapia individual ou em grupo, aplicado pelo terapeuta ou pelos próprios pais após treinamento, quando comparado com a terapia multiprofissional, outros métodos de terapia comportamental ou lista de espera. Os principais desfechos considerados pelos estudos foram: avaliação global dos sintomas, gravidade dos sintomas, interação social, comportamento adaptativo e social, comunicação verbal e não verbal, habilidade cognitiva, satisfação e avaliação dos cuidadores, qualidade de vida e eventos adversos (que foram relatados em apenas dois dos ECR). A certeza da evidência para todas as comparações foi ‘muito baixa’ em todos os desfechos avaliados, indicando que os reais benefícios e potenciais riscos do método Denver para o tratamento do TEA ainda não são conhecidos.

Conclusão: considerando os ensaios clínicos randomizados publicados até o momento, os benefícios e riscos do método Denver para o tratamento de pessoas com TEA são incertos. As incertezas se devem às limitações metodológicas destes estudos e ao relato limitado das informações, que reduzem a confiança em seus resultados. Diante desta incerteza, a adoção do método Denver pressupõe a compreensão de aspectos como as alternativas disponíveis para compor o cuidado, a disponibilidade de profissionais capacitados, o contexto familiar e social do portador de TEA, bem como os custos e as consequências para o indivíduo, para a sociedade e para o sistema de saúde ao se adotar uma intervenção ainda com dados imaturos sobre seus efeitos.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do método Denver para o tratamento do TEA.

3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

3.1.1 Definição

O transtorno do espectro autista (TEA) é um conjunto de condições que se manifestam em diferentes graus, podendo estar presentes dificuldades relacionadas à interação social ou à comunicação, além de comportamentos repetitivos e restritivos e padrões atípicos de atividade, como dificuldade de transição de uma atividade para outra, foco em detalhes e reações incomuns a sensações^{3,4}. Os sintomas podem ser identificados no início da infância, quando há distinção do desenvolvimento típico e outros atrasos de desenvolvimento. Apesar disso, o diagnóstico costuma ser confirmado mais tarde, quando essas características ficam mais evidentes^{3,5}.

3.1.2 Aspectos epidemiológicos

A disseminação de medidas de triagem precoce e adaptação de ferramentas de diagnóstico facilitaram a identificação de TEA em crianças entre 12 e 18 meses. Atualmente, uma em cada 100 crianças são diagnosticadas com TEA no Brasil e no mundo 6-9. Meninos são diagnosticados cerca de três vezes mais do que meninas e o risco de TEA no segundo filho é aparentemente maior quando um primeiro filho tem a condição 6-9.

Dados do Censo Escolar da Educação Básica do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (Inep), identificaram um aumento de 37% no diagnóstico de TEA nos alunos matriculados nas escolas brasileiras entre os anos 2017 e 2018.

Em 2021, foram realizados 9,6 milhões de atendimentos ambulatoriais a pessoas com TEA no SUS, sendo 4,1 milhões para crianças até nove anos, conforme dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do SUS⁸.

3.1.3 Quadro clínico

As crianças com TEA apresentam comprometimento em múltiplas áreas do desenvolvimento como linguagem, comunicação, competências sociais e funcionamento intelectual e adaptativo¹⁰. Cada paciente terá uma evolução e necessidades distintas, desde uma vida independente até dependência completa para executar atividades básicas, com reflexo nos aspectos educacionais e profissionais¹⁰. Toda a família costuma ser afetada e as políticas públicas e o suporte da sociedade são determinantes para a qualidade de vida, tanto do paciente quanto dos seus familiares e cuidadores¹⁰.

Ansiedade, depressão, epilepsia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), autoagressividade e problemas com o sono são comorbidades observadas. Movimentos estereotipados e repetitivos, como bater a cabeça, movimento em pêndulo para frente e para trás e correr em círculos ou girar, também podem ser observados⁶.

As manifestações clínicas do TEA são variáveis conforme o nível de desenvolvimento já alcançado, incluindo habilidade cognitiva, linguagem e a idade do paciente. Algumas das manifestações clínicas são:

- dificuldade no desenvolvimento de habilidades de comunicação social antes dos dois anos de idade¹¹⁻¹³;
- interrupção gradual ou aguda, ou retrocesso em habilidades sociais, de linguagem ou comunicação já adquiridas^{14,15};
- falta de interesse em outras pessoas, dificuldade em desenvolver empatia, interesses limitados ou resistência a mudanças¹⁶⁻¹⁷;
- comportamentos ou comorbidades como déficit de atenção, hiperatividade ou ansiedade, que podem ser identificados por familiares, professores ou cuidadores antes das questões relacionadas à interação social¹⁴.

3.1.4 Fatores causais

Ainda não foi identificada uma causa única para o desenvolvimento do transtorno, que é atribuído a causas multifatoriais, ambientais e genéticas^{10,18}. É possível que contribuam para o seu desenvolvimento uma combinação de interações genéticas e exposição a ambientes modificadores, como substâncias tóxicas, infecções pré-natais, hipertensão, pré-eclâmpsia, e idade materna acima de 35 anos^{5,19,20}.

3.1.5 Classificação

As principais classificações de critérios diagnósticos para o TEA são o DSM-V e o CID-11 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 11ª revisão)^{4,21}.

Com base no DSM-V, o TEA independe de impactos genéticos, neurocognitivos ou de comportamento, mas todos os seguintes aspectos precisam estar presentes⁴: constante dificuldade na comunicação e interação social, incluindo comunicação não-verbal, interações socioemocionais, início e manutenção de relações; e padrões repetitivos de comportamento, incluindo fixação em rotinas ou em algo específico, movimentos ou falas repetitivas ou estereotipadas, ou desproporcionalidade de reações a sons, toques e temperatura. O DSM-V⁴, classifica TEA com base em cinco critérios:

- A – Persistência nos déficits na comunicação e interação social (deve estar presente pelo menos um dos três critérios): (i) limitações na reciprocidade socioemocional, (ii) nos comportamentos comunicativos não-verbais, e (iii) no desenvolvimento, manutenção e compreensão de relacionamentos.
- B – Comportamentos e interesses restritos e repetitivos (pelo menos dois dos quatro critérios devem estar presentes): (i) insistência na mesmice, adesão inflexível às rotinas ou padrões ritualizados, (ii) interesses fixos e altamente restritos que são anormais em intensidade ou foco, e (iv) reações desproporcionais a sons, toques, temperatura e ambiente.

- C – Desenvolvimento de sintomas na primeira infância, mesmo que não completamente aparentes seja por ausência de demanda social ou mesmo por estratégias de aprendizado.
- D – Os sintomas causam prejuízos clínicos substanciais no funcionamento social, profissional, pessoal ou em outras áreas importantes.
- E – A deficiência cognitiva e intelectual ou o atraso global do desenvolvimento não podem ser explicados pelos sintomas.

O diagnóstico pode associar o TEA a outros transtornos mentais, comportamentais ou do neurodesenvolvimento, e condição genética ou fatores ambientais que sejam conhecidos⁴.

O nível de suporte necessário depende da gravidade do caso conforme os critérios A e B.

No CID-11, o TEA é identificado com base em persistência de dificuldade na comunicação social, seja para iniciar ou sustentar interações, e a presença de padrões de comportamento rígidos ou interesses repetitivos com atividades incomuns para o contexto social. Logo no início do desenvolvimento da criança os sintomas podem aparecer, mas serão mais claros quando as interações sociais se tornam mais necessárias²¹. Em relação à 10ª revisão do CID, o CID-11 substituiu a identificação F84.0 do TEA pelo código unificado 6A02 e suas subdivisões relacionadas à presença ou ausência de déficit intelectual e/ou comprometimento da linguagem funcional (6A02.0, 6A02.1, 6A02.2, 6A02.3, 6A02.5, 6A02.Y, 6A02.Z)²¹.

3.2 Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde

Os cuidados oferecidos na atenção primária são fundamentais para o acompanhamento das pessoas com TEA no SUS. Em 2014, para orientar profissionais e familiares, foram publicadas as “Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com Transtorno de Espectro Autista”²². De acordo com estas diretrizes, o acompanhamento da pessoa com TEA está dividido em:

- Identificação: o foco é no acompanhamento do desenvolvimento infantil, rastreamento por meio de indicadores e instrumentos, identificação de sinais de alerta e ações de estimulação promovidas por equipes de saúde e educação.
- Tratamento, habilitação e reabilitação: é desenvolvido um plano terapêutico singular (PTS) que, com base na avaliação dos aspectos de comunicação, linguagem e de interação social, consiste em plano de terapia multiprofissional e individualizado visando ganho funcional e de autonomia²².

Tendo em vista que é ideal uma rede ampliada e articulada para acompanhamento da criança com TEA no Brasil, também foi publicada a “Linha de cuidado do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança” que divulga informação sobre os dispositivos de cuidado e serviços disponíveis no SUS visando aumentar a qualidade da atenção à criança com TEA no SUS²³.

3.2.1 Tratamento não farmacológico

Os planos terapêuticos devem ser individualizados e reavaliados periodicamente para verificação da efetividade e modificação conforme as mudanças nas necessidades do paciente²⁴. O objetivo é melhorar as habilidades sociais, a capacidade de comunicação e a adaptação a diferentes contextos e assuntos, a capacidade cognitiva e o controle de comportamentos estereotipados, permitindo que haja maior independência, funcionalidade e melhor qualidade de vida²⁵.

Acredita-se ser possível minimizar problemas para as crianças e suas famílias se o tratamento for implementado no início da identificação dos sintomas, preferencialmente até os quatro anos de idade. A equipe que monitora o desenvolvimento da pessoa com TEA deve ser multiprofissional, contando com pediatra, conforme a idade, neurologista, psiquiatra, psicólogo, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo e assistente social. Estratégias escolares podem complementar o tratamento, principalmente em relação à forma como a pessoa se relaciona com o mundo^{26,27}.

A eletroconvulsoterapia e a estimulação magnética transcraniana para o tratamento de pessoas com TEA não são recomendadas pela Comissão Nacional de Incorporação de

Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) no Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas (PCDT) de Comportamento Agressivo no TEA publicado em 2021²⁸.

Diversas estratégias para implementar intervenções não farmacológica têm sido reportadas²⁹. O método *Applied Behaviour Analysis* (ABA) se baseia na observação direta, medição e análise funcional das relações entre ambiente e comportamento³⁰. A intervenção utiliza mudanças em eventos ambientais e sociais e busca produzir mudanças práticas e significativas no comportamento^{30,31}. O método ABA é uma intervenção comportamental estruturada que ocorre em ambiente controlado e concentra-se em problemas específicos de cada paciente^{30,31}. Por meio de estímulos e consequências, as habilidades são ensinadas de forma repetitiva e reforços positivos ou negativos são utilizados para buscar diminuir os comportamentos considerados negativos e aumentar a frequência de comportamentos desejados, em todos os níveis de funcionamento^{30,31}.

Além das intervenções comportamentais estruturadas, há intervenções comportamentais naturalistas, como o método Denver, que ocorre em ambientes e atividades rotineiras (como casa e escola), com interação responsiva à criança³². São geralmente recomendadas para crianças com menos de cinco anos de idade³². As principais diferenças entre os métodos ABA e Denver estão resumidas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Principais diferenças entre os métodos ABA e Denver³⁰⁻³⁴

Característica	ABA	Denver
Abordagem	Estruturada e diretiva	Naturalista e centrada na criança
Ambiente da aplicação do método	Clínicas de terapia (frequentemente)	Casa e escola, durante atividades rotineiras
Frequência e duração	Intensiva e por período prolongado	Variada (tendência a ser menos frequente)
Idade-alvo	Todas as idades	Crianças de 6 meses a 5 anos
Método de ensino	Tentativa discreta e repetição	Responsiva à ação da criança
Método de reforço	Mais para menos (<i>most-to-least</i>)	Menos para mais (<i>least-to-most</i>)
Objetivo final	Modificação de comportamento	Desenvolvimento global e generalização de habilidades
Papel dos pais	Envolvimento variável (não possuem papel central)	Forte envolvimento como parte da equipe terapêutica
Planejamento de objetivos	Focado em habilidades específicas	Integra múltiplos objetivos (cognitivos, linguísticos, sociais) em uma atividade
Profissionais envolvidos	Supervisão por analistas de comportamento certificados	Equipe transdisciplinar incluindo terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, psicólogos
Reforçadores	Artificiais	Naturais

3.2.2 Tratamento farmacológico

As opções farmacológicas são direcionadas para sintomas-alvo, falta de resposta à terapia não farmacológica e/ou para tratar um comportamento que apresenta impacto funcional negativo. As opções incluem antipsicóticos (convencionais e atípicos), estimulantes, antidepressivos – inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agonistas alfa 2, anticonvulsivantes e estabilizadores de humor, ansiolíticos e benzodiazepínicos e medicamentos indutores do sono³⁵.

A risperidona foi avaliada pela Conitec e está incluída no atual PCDT de manejo do comportamento agressivo em crianças e adultos com TEA²⁸. A recomendação de uso no SUS foi baseada no benefício demonstrado nos casos em que o tratamento não farmacológico apresente resposta insuficiente ou baixa adesão, que pode ser devida à gravidade do comportamento agressivo²⁸.

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1 Descrição técnica

4.1.1 A aplicação prática do método

O método Denver é baseado em intervenções comportamentais logo no início do diagnóstico e é preconizado em alta intensidade, com treinos realizados em casa e na escola³². O método inclui estratégias para o desenvolvimento individual, a socialização da criança e a geração de novas habilidades para lidar com questões do dia a dia^{32,36,37}. Todo o ambiente da criança deve ser avaliado e a participação da família é essencial para a estimulação dos comportamentos desejados e o controle dos comportamentos indesejados^{36,37}. As estratégias utilizadas são individualizadas para abordar de forma específica o problema que mais afeta cada criança com TEA, portanto não é possível padronizar um conjunto de estratégias mais efetivo³⁶.

Os fundamentos teóricos do método Denver incluem um foco no papel da aprendizagem experiencial ativa, da interação precoce e da motivação social para a aprendizagem e o desenvolvimento, levando em consideração a plasticidade cerebral e a capacidade

adaptativa presentes neste momento do desenvolvimento infantil. Além disso, o Denver é baseado na aprendizagem de crianças típicas no contexto de interações afetivas intensas e resposta às contingências naturais do seu comportamento e habilidades específicas, como por exemplo a atenção conjunta, imitação e brincadeiras funcionais como precursores da linguagem, que, por sua vez, permitem que a criança com TEA participe de experiências que contribuam para sua aprendizagem^{32,37,38}.

4.1.2 Segurança da tecnologia

Há discussões sobre potenciais eventos adversos associados ao método Denver principalmente relacionados à intensidade da técnica e teor repetitivo da terapia, além de críticas com relação à dificuldade de reprodução e generalização da técnica³⁴. Potenciais impactos negativos das intervenções comportamentais sobre a saúde mental no longo prazo são incertos e são considerados para discussões.

4.1.3 Disponibilidade no SUS

Atualmente, o método Denver não se encontra especificamente disponível no SUS. As “Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com Transtorno de Espectro Autista” de 2014 indicam que o método de escolha para o tratamento de cada paciente deve ser avaliado periodicamente envolvendo tanto os profissionais de saúde como a família, sem mencionar quais os métodos disponíveis para tal escolha²².

O PCDT publicado em 2022 pela Conitec, focado no tratamento do comportamento agressivo, menciona algumas categorias de tratamento não medicamentoso e reforça o entendimento de que a escolha do método específico para tratar cada paciente seja realizada conjuntamente pela equipe e família²⁸. O PCDT cita as seguintes intervenções não farmacológicas para o tratamento de pessoas com diagnóstico de TEA com comportamento agressivo, no âmbito do SUS²⁸:

- Terapia Cognitivo Comportamental (TCC).
- Intervenções comportamentais que envolvem pais ou cuidadores.

- Intervenções com foco na comunicação (verbal ou não verbal).
- Musicoterapia.
- ABA.
- Denver.
- Programa de tratamento e educação para crianças com TEA (TEACCH, *Treatment and Education of Autistic and Related Communications Handicapped Children*).

4.1.4 Disponibilidade na saúde suplementar

O Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da saúde suplementar, via de regra, não detalha técnica, abordagem ou método clínico/cirúrgico/terapêutico a ser aplicado nas intervenções diagnóstico-terapêuticas a agravos de saúde sob responsabilidade do profissional, conforme indicado no Parecer Técnico N° 39/GCITS/GGRAS/DIPRO/2022³⁹. Dessa forma, é permitida a indicação da conduta mais adequada à prática clínica em cada caso⁴⁰.

Em julho de 2022, conforme a resolução normativa n° 539/2022, os métodos comportamentais indicados pelo médico assistente para o tratamento de crianças ou adultos com TEA, incluindo método Denver, ABA e outros, passaram a ter cobertura pelas operadoras de saúde suplementar sem limite no número de atendimentos^{39,40}. Além disso, as consultas médicas, por exemplo de pediatria, psiquiatria e neurologia, também são ilimitadas⁴¹.

4.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS e na saúde suplementar

Apresentadas nos subitens 4.1.3 e 4.1.4.

4.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

Embora o método Denver tenha sido considerado eficaz em pequenos ensaios clínicos^{42,43}, e seja recomendado em alguns *guidelines*⁴⁴, ainda não está claro se este é superior a outros métodos de terapia comportamental. Existem poucos estudos comparando o Denver com outros modelos de tratamento, sejam farmacológicos ou não, e limitações metodológicas são reportadas, indicando a necessidade de novos estudos^{24,44}.

4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

Uma vez que o método Denver não está especificamente disponível no SUS, não estão disponíveis dados detalhados de custo nas fontes do Ministério da Saúde.

Com base em valores do método Denver disponibilizados por operadoras de saúde suplementar, foi construído o **Quadro 2** que apresenta exemplos de valores, incluindo os preços unitários. O valor anual do tratamento não foi calculado pois além do tratamento ser individualizado, a resolução normativa nº 539/2022⁴⁰ garante cobertura para número ilimitado de sessões aos indivíduos com TEA. As informações de preços foram coletadas a partir de dados publicados na Internet.

Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores.

Tecnologia	Valor (reais)	Fonte*
Método Denver	R\$ 120,00 (consulta)	Unimed Oeste do Pará
	R\$ 36,00 (coparticipação)	
	R\$ 120,00 (reembolso)	TRFMED
	R\$ 144,29 a R\$ 556,23 (reembolso)	Unimed Serrana Rio de Janeiro
Método ABA	R\$ 120,00 (consulta)	Unimed Oeste do Pará
	R\$ 36,00 (coparticipação)	
	R\$ 120,00 (reembolso)	TRFMED
	R\$ 144,61 a R\$ 156,67 (reembolso)	Unimed Serrana Rio de Janeiro
	R\$ 176,91 a R\$ 187,46	ANAFESaúde
Método Bobath	R\$ 120,00 (consulta)	Unimed Oeste do Pará
	R\$ 36,00 (coparticipação)	

	R\$ 120,00 (reembolso)	TRFMED
	R\$ 144,61 (reembolso)	Unimed Serrana Rio de Janeiro
	R\$ 202,67	ANAFESaúde
Método TEACCH	R\$ 120,00 (consulta)	Unimed Oeste do Pará
	R\$ 36,00 (coparticipação)	
	R\$ 120,00 (reembolso)	TRFMED
	R\$ 144,29 a R\$ 144,61 (reembolso)	Unimed Serrana Rio de Janeiro
Método Cuevas Medek Exercises (CME)	R\$ 120,00 (consulta)	Unimed Oeste do Pará
	R\$ 36,00 (coparticipação)	
Método PECS	R\$ 120,00 (consulta)	Unimed Oeste do Pará
	R\$ 36,00 (coparticipação)	
	R\$ 120,00 (reembolso)	TRFMED
Integração sensorial	R\$ 120,00 (consulta)	Unimed Oeste do Pará
	R\$ 36,00 (coparticipação)	
	R\$ 140,00 (reembolso)	TRFMED
Psicopedagogia	R\$ 120,00 (consulta)	Unimed Oeste do Pará
	R\$ 36,00 (coparticipação)	
	R\$ 120,00 (reembolso)	TRFMED
Terapia com fonoaudiologia	R\$ 43,08 (reembolso)	Unimed Serrana Rio de Janeiro
	R\$ 51,55 (reembolso)	ANAFESaúde
Terapia com psicologia	R\$ 120,00 (consulta)	Unimed Oeste do Pará
	R\$ 36,00 (coparticipação)	
	R\$ 120,00 (reembolso)	TRFMED
	R\$ 43,08 (reembolso)	Unimed Serrana Rio de Janeiro
	R\$ 60,14 (reembolso)	ANAFESaúde
Terapia ocupacional	R\$ 120,00 (consulta)	Unimed Oeste do Pará
	R\$ 36,00 (coparticipação)	
	R\$ 120,00 (reembolso)	TRFMED
	R\$ 43,08 (reembolso)	Unimed Serrana Rio de Janeiro
	R\$ 51,55 (reembolso)	ANAFESaúde
Fisioterapia	R\$ 120,00 (consulta)	Unimed Oeste do Pará
	R\$ 36,00 (coparticipação)	
	R\$ 120,00 (reembolso)	TRFMED

	R\$ 43,08 (reembolso)	Unimed Serrana Rio de Janeiro
	R\$ 116,83 (reembolso)	ANAFESaúde
Terapias especiais cobertas conforme parecer da ANS (musicoterapia, aromaterapia)	R\$ 120,00 (consulta) R\$ 36,00 (coparticipação)	Unimed Oeste do Pará

Legenda: ABA: Applied Behavior Therapy; ANAFESaúde: Associação Nacional de Advogados Públicos Federais; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; PECS: Picture Exchange Communication System (sistema de comunicação baseado na troca de figuras); TEACCH: Treatment and Education of Autistic and Related Communication-Handicapped Children (Tratamento e educação de crianças autistas e com deficiência de comunicação relacionada); TRFMED: programa de autogestão em saúde da Justiça Federal da 5ª Região. * Unimed Oeste do Pará e TRFMED apresentam valores de consultas e terapias específicos para atendimento de pessoas com TEA.

5. MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão sistemática conforme as recomendações metodológicas do Handbook das Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções⁴⁵, e as recomendações de relato de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁴⁶. O protocolo foi registrado prospectivamente na base de dados PROSPERO (CRD42024534723) e está disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display_record.php?RecordID=534723.

5.1 Pergunta estruturada

Qual a eficácia e a segurança do método Denver para o tratamento de pessoas com transtorno do espectro autista (TEA)?

Para melhor compreensão, a pergunta foi estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, “outcomes” (desfechos) e “study design” (desenho de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 3**:

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.

P (população)	Pessoas, de qualquer idade, diagnosticadas com Transtorno do Espectro Autista (TEA)
I (intervenção)	Método Denver
C (comparador)	Nenhuma intervenção, sham, lista de espera ou outro tipo de terapia clínica não-farmacológica ou farmacológica.

O (desfechos – outcomes)	<p><i>Desfechos primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Melhora global dos sintomas • Gravidade dos sintomas do autismo <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interação social • Comportamento adaptativo e social • Comunicação verbal • Comunicação não verbal • Qualidade de vida • Habilidade cognitiva • Satisfação e avaliação dos cuidadores • Qualquer evento adverso
S (tipo de estudo)	Ensaio clínico randomizado (ECR).

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; TEA: Transtornos do Espectro Autista

5.2 Critérios de elegibilidade

Participantes: pessoas com diagnóstico de TEA, em qualquer idade ou gravidade, que nunca receberam tratamento para TEA, em tratamento ou que já receberam tratamento prévio para o transtorno.

Intervenção: método Denver em qualquer esquema e duração, iniciado em qualquer momento, aplicado por qualquer pessoa (profissional ou pais) ao portador de TEA. Estudos avaliando P-Denver (método Denver aplicado pelos pais após treinamento) foram considerados apenas se avaliassem desfechos clínicos no portador de TEA.

Comparador(es): nenhuma intervenção, sham, lista de espera e outro tipo de terapia clínica farmacológica ou não-farmacológica (ABA, terapia cognitivo-comportamental, outra intervenção comportamental naturalística) oferecido pelo SUS ou pela saúde suplementar. Estudos comparando exclusivamente diferentes intensidades de Denver não foram considerados.

Tipo de estudo: ensaios clínicos randomizados (ECR). Para ECR do tipo crossover, apenas a primeira fase seria considerada. Na ausência de ECR que contemplassem o PICOS deste PTC, seriam considerados os seguintes desenhos de estudo, nesta sequência: ensaios clínicos quasi-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos

comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

5.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários

- Avaliação global dos sintomas
- Gravidade dos sintomas

Desfechos secundários:

- Interação social
- Comportamento adaptativo e social
- Comunicação verbal
- Comunicação não verbal
- Qualidade de vida
- Habilidade cognitiva
- Satisfação e avaliação dos cuidadores
- Qualquer evento adverso

Foram considerados os resultados dos desfechos mensurados em qualquer momento conforme apresentados pelos estudos primários incluídos. No entanto, os agrupamentos se dariam apenas para os momentos semelhantes: curto prazo (até seis meses) e longo prazo (seis meses ou mais).

5.4 Busca por estudos

5.4.1 Busca eletrônica

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- ADOLEC (Biblioteca Virtual em Saúde do Adolescente via Biblioteca Virtual e Saúde [BVS]).
- Cochrane Library (Cochrane Controlled Register of Trials, CENTRAL, via Wiley).
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier).

- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]).
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).
- PsycNET (via American Psychological Association APA).

Também foram consideradas as seguintes fontes adicionais:

- Bases de dados de registros de protocolos de estudo clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP).
- Base de literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS).
- Busca manual em lista de referências dos estudos relevantes.

5.4.2 Estratégias de busca

Todas as buscas foram realizadas no dia 13 de abril de 2024 e atualizadas no dia 30 de setembro de 2024. Não foram aplicados filtros de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, estão apresentadas no **Anexo I**.

5.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes para avaliar a elegibilidade dos estudos. A primeira etapa consistiu na avaliação dos títulos e resumos de cada referência obtida por meio das estratégias de busca, utilizando a plataforma Rayyan⁴⁷. Na segunda etapa, foi realizada a leitura de texto completo dos estudos pré-selecionados na etapa anterior para confirmar a elegibilidade. As divergências foram resolvidas por um terceiro revisor.

5.6 Extração de dados

A extração de dados dos ECR incluídos foi realizada por dois revisores de modo independente e quando ocorreram divergências um terceiro revisor foi envolvido para

solucioná-las. A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por meio de uma planilha de extração de dados padronizada do software Microsoft Excel® com as informações listadas abaixo:

- Participantes: número de participantes (n) e critérios de inclusão (idade e critério diagnóstico).
- Intervenção/comparador: nome, método de aplicação, número de participantes dos grupos intervenção e controle, tempo de tratamento e co-intervenções.
- Desfechos: nome, ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p) para cada desfecho e momento da mensuração.

5.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos ECR incluídos nesta revisão sistemática foi realizada utilizando a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (RoB Cochrane)⁴⁸. Esta etapa foi realizada por dois revisores, de forma independente, e as discrepâncias foram resolvidas por um terceiro revisor.

5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

As características dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa ou sumarizada por meio de quadros. Metanálises com modelo de efeitos randômicos foram planejadas quando os estudos incluídos fossem considerados clínica e metodologicamente homogêneos usando o *software* Review Manager (RevMan 5.4) ou StataCorp® versão 18. Para dados dicotômicos foi planejado utilizar o risco relativo como medida de estimativa de tamanho do efeito e, para dados contínuos, foi planejado utilizar a diferença de média, ambos com intervalos de confiança de 95%. Além da avaliação da

diferença estatística, a relevância clínica também foi considerada na interpretação dos resultados.

5.9 Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a abordagem GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)³⁶ para avaliação da certeza das evidências obtidas para os desfechos deste PTC, considerando as comparações entre ABA *versus* nenhum tratamento, tratamento usual ou lista de espera. A avaliação foi apresentada como uma tabela de resumo dos achados (Summary of Findings Table), disponível por meio da ferramenta GRADEpro.

6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Inicialmente, foram identificadas 7.459 referências a partir das buscas realizadas e destas, 2.168 duplicatas foram eliminadas. Na primeira etapa de seleção, os títulos e resumos das 5.291 referências remanescentes foram avaliados. Destes, 5.256 referências foram eliminadas e 35 foram pré-selecionadas e seguiram para a segunda etapa para confirmação da elegibilidade. Na segunda etapa, após a leitura do texto completo das referências pré-selecionadas, 21 referências (relatando 13 estudos) foram incluídas^{42,50-69} e 14 referências (relatando 11 estudos) foram excluídas⁷⁰⁻⁸³. A lista dos estudos excluídos e as justificativas para exclusão estão apresentadas no **Anexo II**. O fluxograma do processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura 1**.

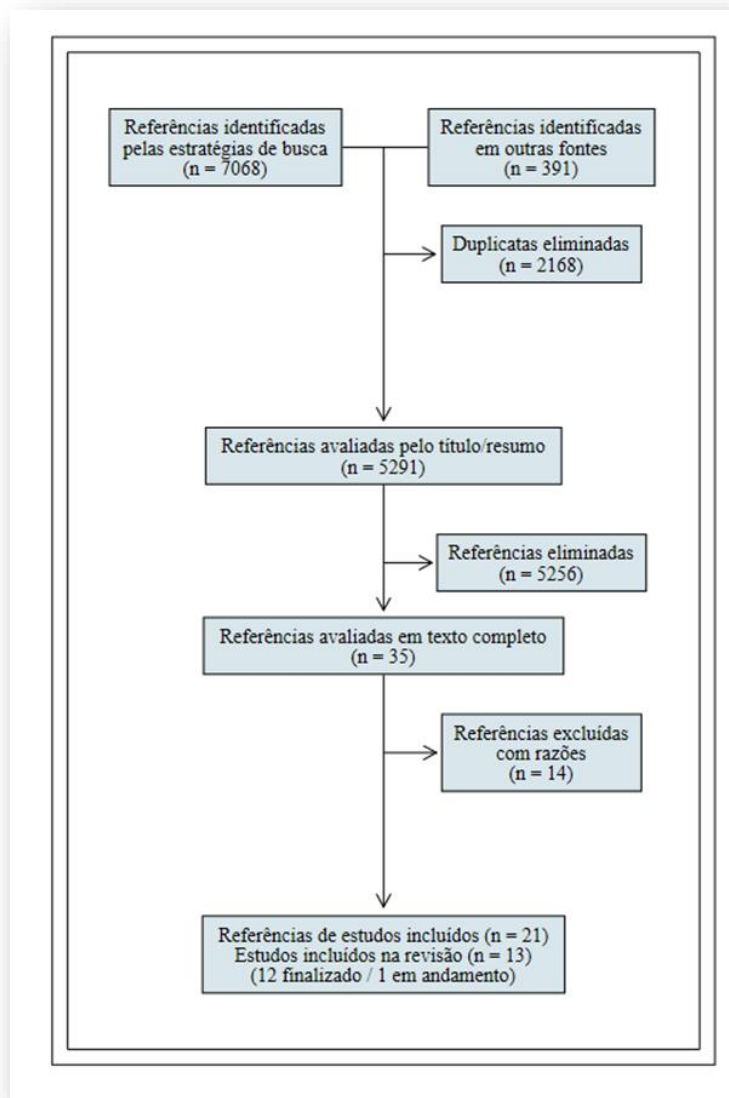


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.

6.2 Características dos estudos incluídos

Dos 13 ECR incluídos:

- 10 estão finalizados e possuem resultados disponíveis.
- 2 estão finalizados e não possuem resultados disponíveis.
- 1 ainda está em andamento (*ongoing*).

As características dos 13 ECR incluídos estão apresentadas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo (Autor, ano)	Status	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento e declaração	Conflitos de interesses
ChiCTR-IOR-17013217 ⁵⁰	Concluído sem resultados disponíveis	China 11/2017 a 11/2019 (estimativa)	Crianças com 2 a 5 anos de idade Diagnóstico de TEA de acordo com DSM-V n = 90	Denver (n = 30) Período de tratamento: não relatado	Grupo 1: TEACCH (n = 30) Grupo 2: DTT (n = 30) Período de tratamento: não relatado	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação global dos sintomas (CARS e ATEC) • Comportamento adaptativo e social (ABC, GDS e PEP-3) • Interação social (GDS e PEP-3) • Habilidade cognitiva (PEP-3) • Comunicação verbal (PEP-3 e GDS) • Comunicação não verbal (PEP-3) • Neurodesenvolvimento (GDS) <p>Momento de avaliação: não relatado</p>	Primeiro Hospital da Universidade de Jilin	Não declarado
Dawson 2010 ⁴²	Concluído com resultados disponíveis	Estados Unidos 2003 a 2008	Crianças com 18 a 30 meses de idade Diagnóstico de TEA ou PDD-NOS de acordo com Toddler Autism Diagnostic Interview, ADOS e DSM-IV (n = 48)	P-Denver (treinamento em Denver para os pais, 16 horas) + Denver aplicado por terapeutas 15 horas/semana + Denver aplicado pelos pais 16 horas/semana + terapia multiprofissional como descrito no comparador (n = 24) Período de	Terapia multiprofissional incluindo psicoterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional e podendo ou não incluir ABA (9 horas individualmente + 9 horas em grupo/semana) (n = 24) Período de tratamento: 24 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidade dos sintomas (ADOS) • Comportamento adaptativo e social (VABS) • Interação social (VABS) • Habilidades cotidianas (VABS) • Comunicação não verbal (MSEL) • Comunicação verbal (MSEL e VABS) • Recepção visual (MSEL) • Habilidade motora (MSEL e VABS) • Eventos adversos • Gravidade dos comportamentos repetitivos (RBS) 	National Institute of Mental Health	Sally Rogers e Geraldine Dawson declararam receber royalties pelo método Denver

				tratamento: 24 meses		Momento de avaliação: após 12 meses e após 24 meses ou quando a criança completasse 4 anos de idade		
Gao 2020⁵¹	Concluído com resultados disponíveis	China 08/ 2018 a 01/2019	Crianças com 24 a 60 meses de idade Diagnóstico de TEA de acordo com escala ADOS e DSM-V (n = 70)	P-Denver (treinamento em Denver para os pais, 35 horas /10 sessões semanais) + Denver aplicado por terapeutas 12 horas/semana (n = 33) Período de tratamento: 3 meses	Denver 12 horas/semana (n = 27) Período de tratamento: 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação global dos sintomas (CARS e ATEC) • Comportamento adaptativo e social (ABC) • Estresse (PSI-SF) Momento de avaliação: após 3 meses (ao final da intervenção)	National Natural Science Foundation da China; National Key R&D Program of the Ministry of Science and Technology; Jilin University First Hospital Transformation Fund Project	Não declarado
Li 2018⁵²	Concluído com resultados disponíveis	China 09/2017 a 01/ 2018	Crianças com 2 a 5 anos de idade Diagnóstico de TEA de acordo com escala ADOS e DSM-V (n = 40)	Denver 12 horas/semana + intervenção familiar 12 horas/semana (n = 20) Período de tratamento: 3 meses	Terapia multiprofissional incluindo treinamento de linguagem, cognitivo, integração sensorial e terapia ocupacional 12 horas/semana + intervenção familiar 12 horas/semana (n = 20) Período de tratamento: 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação global dos sintomas (CARS) • Gravidade dos sintomas (CGI-S e ABC) • Comportamento adaptativo e social (ABC) • Comunicação verbal (ABC) Momento de avaliação: após 3 meses (ao final da intervenção)	Ministério da Ciência e Tecnologia, China	Não declarado

<p>Malucelli 2021⁵³ RBR-44vc9n⁵⁴</p>	<p>Concluído com resultados disponíveis</p>	<p>Brasil 01/2019 a 2020</p>	<p>Crianças com 29 a 42 meses de idade Diagnóstico de TEA de acordo com avaliação clínica de um pediatra ou neuropediatra (n = 18)</p>	<p>P- Denver (treinamento em Denver para os pais, 2horas/semana) + terapia multiprofissional incluindo fonoaudiologia, terapia ocupacional e psicoterapia por até 4 horas/semana (n =9) Período de tratamento: 3 meses</p>	<p>Terapia multiprofissional incluindo fonoaudiologia, terapia ocupacional e psicoterapia por até 4 horas/semana (n = 9) Período de tratamento: 3 meses</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação global dos sintomas (CC- ESDM) • Comunicação não-verbal (CC- ESDM) • Comunicação verbal (CC- ESDM) • Interação social (CC- ESDM) • Habilidade cognitiva (CC- ESDM) • Comportamento adaptativo e social (CC- ESDM) • Atenção (CC-ESDM) • Imitação (CC-ESDM) • Jogos (CC-ESDM) • Habilidades motoras finas (CC- ESDM) • Habilidades motoras grossas (CC-ESDM) • Independência (CC- ESDM) <p>Momento de avaliação: após 3 meses (ao final da intervenção)</p>	<p>Não declarado</p>	<p>Nenhum</p>
<p>Rogers 2019⁵⁵ NCT00698997⁵⁶</p>	<p>Concluído com resultados disponíveis</p>	<p>Estados Unidos 09/2007 a 11/2015</p>	<p>Crianças com 14 a 24 meses de idade Diagnóstico de TEA de acordo com escala ADOS-T e DSM-IV (n = 118)</p>	<p>P-Denver (treinamento em Denver para os pais, 4horas/mês) + Denver aplicado por terapeutas ou pais 20 horas/semana + terapia multiprofissional como descrito no comparador (n = 55)</p>	<p>Terapia multiprofissional incluindo fisioterapia, ABA, fonoaudiologia, terapia ocupacional e psicoterapia por até 10 horas/semana (n = 63) Período de tratamento: 24 meses</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidade dos sintomas (ADOS) • Comportamento adaptativo e social (VABS-2) • Linguagem (MSEL) • Quociente de desenvolvimento (MSEL) • Atenção/ coeficiente de desenvolvimento/joint attention (Dawson 2004) • Brincadeira (ADOS play) <p>Momento de avaliação: após 6,12 e 24 meses</p>	<p>National Institute of Mental Health/Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development</p>	<p>Dawson e Vismara declararam ter recebido royalties da Guilford Press. Lord declarou ter recebido royalties da Western Psychological Services. Todos</p>

				Período de tratamento: 24 meses				declararam que os royalties foram doados para caridade.
Rogers 2021⁵⁷ NCT0227219 2⁵⁸	Concluído com resultados disponíveis	Estados Unidos 03/2013 a 07/2019	Crianças com 12 e 30 meses de idade Diagnóstico de TEA de acordo com escala ADOS-T, DSM-V, avaliação clínica por dois avaliadores independentes e MSEL \geq 35. (n = 87)	Grupo 1: P-Denver (treinamento em Denver para os pais, 3 horas/mês) + Denver 15 horas/semana (n=21) Grupo 2: P-Denver (treinamento em Denver para os pais, 3 horas/mês) + Denver 25 horas/semana (n= 21) Período de tratamento: 12 meses	Grupo 3: P-EIBI (treinamento em EIBI para os pais, 3 horas/mês) + EIBI 15 horas/semana (n=22) Grupo 4: P-EIBI (treinamento em EIBI para os pais, 3 horas/mês) + EIBI 25 horas/semana (n=23) Período de tratamento: 12 meses	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade dos sintomas (ADOS e ferramenta dos autores) Comunicação verbal (Ferramenta dos autores) Comunicação não verbal (Ferramenta dos autores) Satisfação e avaliação dos cuidadores (TADPOLE)* Quociente de desenvolvimento (MSEL) <p>Momento de avaliação: após 6,12 e 24 meses *Momento de avaliação não informado</p>	National Institute of Mental Health / the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development	Os autores declararam ter recebido royalties de diferentes fontes.
Stahmer 2024⁵⁹ NCT0600528 5⁶⁰	Estudo em andamento	Estados Unidos 03/2024 a 01/2028	Crianças com 1 a 5 anos Diagnóstico de TEA (1 a 5 anos) ou com suspeita de TEA (até 3 anos) (n = 600)	Denver (frequência não relatada) Período de tratamento: não relatado	EIBI (frequência não relatada) Período de tratamento: não relatado	<ul style="list-style-type: none"> Comunicação verbal (APPL) Comportamento adaptativo e social (VABS-3; BOSCC) Qualidade de vida (CarerQoL; PedsQL) Autoeficácia dos pais (PSOC) Fidelidade à aplicação do método Denver (ESDM Strategy Use Fidelity Measure) Fidelidade à aplicação do modelo naturalístico (NDBI-Fi) 	Universidade da Califórnia Institute of Mental Health Grant/Contract	Não declarado

						<ul style="list-style-type: none"> • Escala de implementação do modelo nos serviços para equipe (ICS) • Escala de autoavaliação de implementação para professores (ASSET) • Sustentabilidade da intervenção (PRESS) • Avaliação da intervenção no contexto (IAM, FIM e AIM) <p>Momento de avaliação: após 6 e 12 meses</p>		
<p>Touzet 2017 61 NCT0325464 2 NCT0260833 363</p>	Concluído sem resultados disponíveis	França e Bélgica 11/2015 a 07/2021	Crianças com 15 a 36 meses de idade Diagnostico de TEA de acordo com escalas ADOS-2, ADI-R e DSM-V e com DQ acima de 30 conforme o MSEL. (n = 180)	Denver aplicado por terapeuta 12 horas/semana (10 horas na clínica + 2 horas no ambiente da criança aplicada pelo terapeuta ou pais com acompanhamento do terapeuta) (n=60) Período de tratamento: 24 meses	Terapia multiprofissional disponível que inclui psiquiatria, fonoaudiologia, psicoterapia individual ou em grupo. (n=120) Período de tratamento: 24 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidade dos sintomas (ADOS-2) • Comportamento adaptativo e social (VABS-2) • Comunicação verbal (CSBS-DP, DLPP e DCMA) • Qualidade de vida (CareQuol-7D) • Aprendizado (MSEL) • Reatividade sensorial (Sensory reactivity Dunn's sensory profile for toddlers) <p>Momento de avaliação: após 12 meses e após 24 meses ou quando a criança completasse 4 anos de idade</p>	French Ministry of Health	Nenhum

Vismara 2018⁶⁴	Concluído com resultados disponíveis	Estados Unidos 2011 a 2012	Crianças com 18 a 48 meses de idade Diagnóstico de TEA de acordo com escala ADOS-2 e SON-R-1/2-7 (n = 32)	P-Denver (treinamento dos pais em Denver via videoconferência, 1,5 horas/semana) + acesso livre a material específico sobre Denver (n =17) Período de tratamento: 3 meses	Videoconferência, para os pais, 1,5 horas/mês + acesso livre a material geral sobre TEA (n =15) Período de tratamento: 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Interação social • Comunicação não verbal • Imitação • Tempo de engajamento dos pais no website • Fidelidade dos pais ao programa ESDM • Satisfação e avaliação dos cuidadores (em relação ao website e ao programa) Momento de avaliação: após 3 e 6 meses	Organization of Autism Research Universidade da Califórnia	Vismara declarou receber direitos autorais pelo uso do programa
Waddington 2024⁶⁵ ACTRN1262 100004383⁶⁶	Concluído com resultados disponíveis	Nova Zelândia 01/2021 a 06/2023	Crianças com 1 a 4,5 anos e idade Diagnostico de TEA de acordo com escala ADOS ou com a preocupação leve a moderada de acordo com escala ADOS-2 Toddler (n = 56)	P-Denver (treinamento dos pais em Denver 19,5 horas ao longo de 6 meses) + Denver aplicado por terapeuta 2 horas/semana + Denver aplicado pelos pais 8 horas/semana + terapia multiprofissional incluindo fonoaudiologia, intervenções educacionais e outros métodos (média de 1,78 h por mês em 11 participantes) (n = 28)	Conversa pelo telefone entre os pais e um pesquisador da área, com duração de 30 min/mês sem nenhum conteúdo relacionado ao Denver + terapia multiprofissional incluindo fonoaudiologia, intervenções educacionais, terapia ocupacional e outros métodos (média de 3,19 h por mês em 21 participantes) (n = 28) Período de tratamento: 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Engajamento da criança (Ferramenta própria adaptada de Bakeman and Adamson's (1984)) • Comunicação verbal (ELSA-T, VABS-3 e Ferramenta própria adaptada de Bakeman and Adamson's (1984)) • Desenvolvimento (MSEL) • Habilidades diárias (VABS-3) • Interação social ((ELSA-T, VABS-3 e Bakeman and Adamson's (1984)) • Fidelidade à aplicação do método Denver (ESDM fidelity checklist) • Estresse do cuidador (APSI) • Qualidade de vida da família (FQOL) • Satisfação dos cuidadores (PSOC) 	Health Research Council	Não declarado

				Período de tratamento: 6 meses		<ul style="list-style-type: none"> • Aceitabilidade do tratamento (TARF-R) • Eventos adversos (proporção de tempo em que a criança demonstrou tristeza ou estresse durante as sessões) <p>Momento de avaliação: 6 meses (ao final da intervenção)</p>		
Wang 2023⁶⁷	Concluído com resultados disponíveis	China 06/ 2015 a 06/ 2017	Crianças com 18 a 36 meses de idade Diagnóstico de TEA de acordo com DSM-V (n = 60)	Denver aplicado por terapeutas 1 hora/semana + Denver aplicado pelos pais 20 horas/semana (n = 30) Período de tratamento: 6 meses	Lista de espera (outros tratamentos eram permitidos) (n = 30) Período de tratamento: 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Interação social (GDS e PEP-3) • Comportamento adaptativo e social (PEP-3 e GDS) • Habilidade cognitiva (PEP-3) • Comunicação verbal (PEP-3 e GDS) • Comunicação não verbal (PEP-3) • Habilidade motora (GDS) • Habilidades motora, imitação, expressão afetiva, comportamento motor e verbal, problemas de comportamento, e autocuidado (PEP-3) <p>Momento de avaliação: após 6 e 12 meses</p>	National Health Commission. National Natural Science Foundation of China. Technology Program of Guangzhou, China Science and Technology Program of Guangzhou.	Foi declarado trabalho remunerado em clínicas que implementam Denver e certificação em Denver.

<p>Yang 2023⁶⁸ ChiCTR2000 039492⁶⁹</p>	<p>Concluído com resultados disponíveis</p>	<p>China 2019</p>	<p>Crianças com 24 a 47 meses de idade Diagnóstico de TEA de acordo com DSM-V (n = 249)</p>	<p>M-Denver (Denver aplicado por diferentes tutores), 25 horas/semana (6 horas individual aplicada pelo terapeuta + 18 horas em grupo aplicada pelo terapeuta + 1 hora pelos pais) (n = 125)</p> <p>Período de tratamento: 3 meses</p>	<p>M-DTT (DTT aplicado por diferentes tutores), 25 horas por semana (6 horas individual aplicada pelo terapeuta + 18 horas em grupo aplicada pelo terapeuta + 1 hora pelos pais) (n = 124)</p> <p>Período de tratamento: 3 meses</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação global dos sintomas (CARS) • Comportamento adaptativo e social (GDS-3) • Interação social (GDS-3) • Comunicação verbal (GDS-3) • Desenvolvimento neurocognitivo (GDS-3) • Escala de Maturidade Social (SMS) <p>Momento de avaliação: após 3 meses (ao final da intervenção)</p>	<p>National Natural Science Foundation of China</p>	<p>Não declarado</p>
--	---	-------------------	---	--	--	--	---	----------------------

Legenda: ABA: Applied Behavior Analysis; ABC: Autism Behavior Checklist; ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised; ADOS: Protocolo de Observação para o Diagnóstico de Autismo; ADOS-T: Autism Diagnostic Observation Schedule for Toddlers; AIM: Acceptability of Intervention Measure; APPL: Assessment of Phase of Preschool Language; APSI: Autism Parenting Stress Index; ASSET: Autism Self-Efficacy Scale for Teachers; ATEC: Autism Treatment Evaluation Checklist; BOSCC: Brief Observation of Social Change; CARS: Childhood Autism Rating Scale; CC-ESDM: Checklist Curriculum Early Start Denver Model; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; CSBS-DP: Communication and Symbolic Behavior Scales - Developmental Profile; DCMA: Dyadic Communication Measure for Autism; DLPF: Development du Language de Production en Français; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 4ª edição); DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª edição); DTT: Discrete trial training; EIBI: Intervenção Comportamental Intensiva Precoce; ELZA-T: Eliciting Language Samples for Analysis – Toddler version; ESDM: Early Start Denver Mode; FIM: Feasibility of Intervention Measure; FQOL: Family Quality Of Life Scale; GDS: Gesell Developmental Schedule; IAM: Intervention Appropriateness Measure; ICS: Escala de implementação do modelo nos serviços para equipe; M-DTT: Mixed discrete trial teaching (ensino por tentativas discretas aplicado por terapeutas e pais; é uma variação do ABA); MSEL: Mullen Scales of Early Learning/ Escala de aprendizado precoce de Mullen; NDBI-Fi: Naturalistic Developmental Behavioral Intervention Fidelity; P-EIBI: Early Intensive Behavioral Intervention para os pais; P-ESDM: Denver para os pais; PDD-NOS: Pervasive Developmental Disorder - Not Otherwise Specified/ Perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação; PEP-3: Psychoeducational Profile 3rd edition; PRESS: Provider Report of Sustainment Scale; PSI-SF: Parenting Stress Index-Short Form; PSOC: Parenting Sense of Competence; RBS: Repetitive Behaviors Scale; SMS: Escala de Maturidade Social; SON-R-1: SnijdersOomen nonverbal intelligence scale; TADPOLE: TADPOLE Project Intervention Evaluation for Parents; TARF-R: Treatment Acceptability Rating Form—Revised; TEA: Transtorno do Espectro Autista; TEACCH: Treatment and Education of Autistic and Related Communications Handicapped Children; VABS: Vineland Adaptive Behavior Scale/ Escalas de Comportamento Adaptativo Vineland; VABS-2: Vineland Adaptive Behavior Scale - 2nd edition/ Escalas de Comportamento Adaptativo Vineland - 2a edição.

6.3 Risco de viés dos ECR incluídos

O julgamento do risco de viés dos 10 ECR incluídos que estavam finalizados e com resultados disponíveis foi realizado com a ferramenta Cochrane RoB⁴⁸. O quadro com os detalhes dos julgamentos de cada domínio por desfecho está apresentado no **Anexo III**. A **Figura 2** apresenta os julgamentos do risco de viés, por desfecho, por domínio.

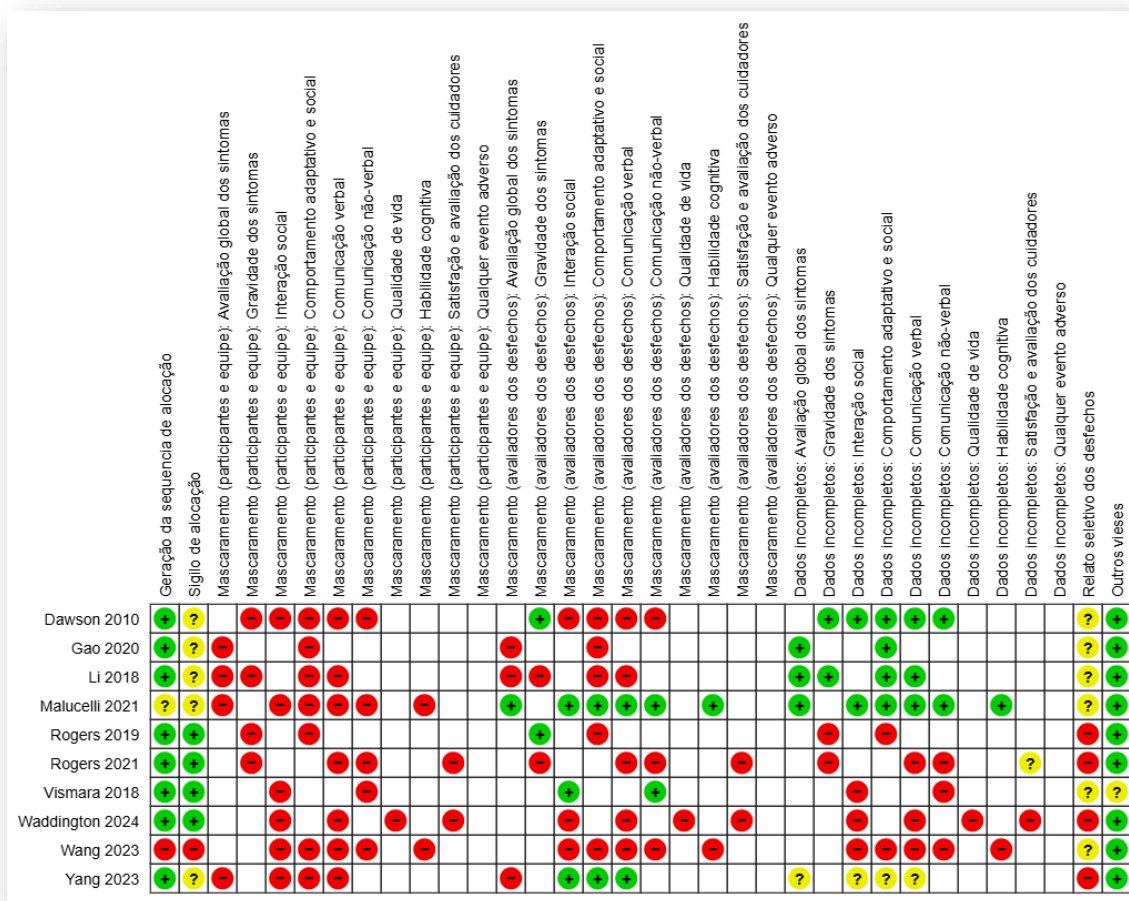


Figura 2. Avaliação do risco de viés dos 10 ECR incluídos que estavam finalizados e com resultados disponíveis.

6.4 Resultados dos ECR incluídos e avaliação da certeza da evidência

Os resultados por comparação para cada desfecho estão apresentados no **Anexo IV** e de forma narrativa de acordo com os desfechos considerados nesta revisão sistemática. De forma a auxiliar a compreensão, foi elaborado um guia das ferramentas validadas que foram utilizadas para avaliação dos desfechos considerados pelos ECR incluídos (**Anexo V**).

Os ECR incluídos que estavam finalizados e com resultados disponíveis compararam o método Denver em combinação ou isolado com:

- DTT (um ECR) ^{68,69}
- EIBI (um ECR) ^{57,58}.
- lista de espera (um ECR) ⁶⁷
- orientações gerais (um ECR) ⁶⁴
- outra modalidade do método Denver (um ECR) ⁵¹ e
- terapia multiprofissional isolada (cinco ECR) ^{42,53-56,65,66}

Não foi possível realizar sínteses quantitativas (metanálises), pois os estudos apresentaram heterogeneidade clínica, principalmente relacionada às ferramentas de avaliação dos desfechos e aos grupos comparadores.

Comparação 1: P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional versus terapia multiprofissional isolada

Um ECR (48 participantes) avaliou esta comparação e considerou os seguintes desfechos de interesse desta revisão: gravidade dos sintomas, interação social, comportamento adaptativo e social, comunicação verbal, comunicação não verbal e eventos adversos ⁴².

Gravidade dos sintomas

Esse desfecho foi avaliado por meio da ferramenta ADOS (0-21, quanto menor, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na gravidade dos sintomas após 24 meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (Diferença de Médias [DM] -0,3; Intervalo de confiança [IC]

95% de $-1,4$ a $0,8$; 1 ECR; $n=45$; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 5**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Interação social

Esse desfecho foi avaliado por meio da subescala socialização da ferramenta VABS (0-100, quanto maior melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado por terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na interação social após 24 meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (DM 6,1; IC 95% de 0,01 a 12,21; $n=45$; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 5**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado pelo estudo esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Comportamento adaptativo e social

Esse desfecho foi avaliado por meio da ferramenta VABS (0-100, quanto maior melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado por terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional no comportamento adaptativo e social após 24 meses de tratamento, quando comparado à terapia multiprofissional isolada (DM 9,6; IC 95% de 2,0 a 17,2; $n=45$; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 5**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado pelo seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Comunicação verbal

Esse desfecho foi avaliado por meio da subescala comunicação da ferramenta VABS (0-100, quanto maior melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado por terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na comunicação verbal após 24 meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (DM 12,7; IC 95% de 1,67 a 23,73; 1 ECR; $n=45$; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 5**). A certeza na evidência foi

considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado pelo seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Esse desfecho também foi avaliado por meio da subescala linguagem expressiva da ferramenta MSEL (0-50, quanto maior, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado por terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na comunicação verbal após 24 meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (DM 6,6; IC 95% de 0,11 a 13,31; 1 ECR; n= 45; evidência de certeza muito baixa **Quadro 5**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Comunicação não verbal

Esse desfecho foi avaliado por meio da subescala linguagem receptiva da ferramenta MSEL (0-48, quanto maior, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado por terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na comunicação não verbal após 24 meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (DM 8,5; IC 95% de 0,56 a 16,44; 1 ECR; n= 45; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 5**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Qualquer evento adverso

Este desfecho não foi formalmente avaliado pelo ECR. O artigo relata que não houve eventos adversos graves nos 24 meses de duração do estudo.

Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a combinação de P-Denver + Denver pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional *versus* terapia multiprofissional isolada para TEA (abordagem GRADE).

P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional <i>versus</i> terapia multiprofissional isolada para TEA						
População: crianças diagnosticadas com TEA						
Contexto: ambulatorial/domiciliar						
Intervenção: P-Denver + Denver terapeuta + Denver pais + terapia multiprofissional						
Comparação: terapia multiprofissional isolada						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia multiprofissional isolada	Risco com P-Denver + Denver terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional				
Avaliação global dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Gravidade dos sintomas (24 meses) Ferramenta ADOS (0-21, quanto menor, melhor)	Média de 7,3 (DP 1,8)	DM 0,3 pontos menor (1,4 menor a 0,8 maior)	-	45 (1 ECR) ⁴²	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	O efeito da combinação P-Denver + Denver terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional comparado à terapia multiprofissional isolada sobre a gravidade dos sintomas aos 24 meses é muito incerto.
Interação social (24 meses) Ferramenta VABS – Subescala socialização (0-100, quanto maior melhor)	Média de 63,1 (DP 9,3)	DM 6,1 pontos maior (0,01 a 12,2 maior)	-	45 (1 ECR) ⁴²	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	O efeito da combinação P-Denver + Denver terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional comparado à terapia multiprofissional isolada sobre a interação social aos 24 meses é muito incerto.
Comportamento adaptativo e social	Média de 59,1 (DP 8,8)	DM 9,6 pontos maior (2,0 a 17,2 maior)	-	45 (1 ECR) ⁴²	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	O efeito da combinação P-Denver + Denver terapeuta + Denver aplicado pelos pais +

(24 meses) Ferramenta VABS – escore total (0-100, quanto maior melhor)						terapia multiprofissional comparado à terapia multiprofissional isolada sobre o comportamento adaptativo e social aos 24 meses é muito incerto.
Comunicação verbal (24 meses) Ferramenta VABS – subescala comunicação (0-100, quanto maior melhor)	Média de 69,4 (DP 15,8)	DM 12,7 pontos maior (1,67 a 23,73 maior)	-	45 (1 ECR) ⁴²	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c,d}	O efeito da combinação P- Denver + Denver terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional comparado à terapia multiprofissional isolada sobre a comunicação verbal (VABS) aos 24 meses é muito incerto.
Ferramenta MSEL – subescala linguagem expressiva (0-50, quanto maior melhor)	Média de 30 (DP 9,2)	DM 6,6 pontos maior (0,11 a 13,31 maior)	-	45 (1 ECR) ⁴²	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c,e}	O efeito da combinação P- Denver + Denver terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional comparado à terapia multiprofissional isolada sobre a comunicação verbal (MSEL) aos 24 meses é muito incerto.
Comunicação não- verbal (24 meses) Ferramenta MSEL – subescala linguagem receptiva (0-48, quanto maior melhor)	Média de 31,5 (DP 10,6)	DM 8,5 pontos maior (0,56 a 16,44 maior)	-	45 (1 ECR) ⁴²	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c,f}	Há incertezas sobre o efeito do método Denver combinado à terapia multiprofissional sobre a comunicação não-verbal, comparado à terapia multiprofissional isolada por 24 meses.
Habilidade cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Qualquer evento adverso (24 meses) Proporção de participantes que	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.

apresentaram pelo menos um evento adverso						
Satisfação e avaliação dos cuidadores	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
<p>* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).</p> <p>ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; IC: intervalo de confiança; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; MSEL: Mullen Scale of Early Learning; P-Denver: Treinamento em Denver para os pais; TEA: transtorno do espectro autista; VABS: Vineland Adaptive Behavior Scale.</p> <p>Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group</p> <p>Alta: há muita confiança na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro.</p> <p>Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.</p> <p>Baixa: há confiança limitada na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p> <p>Muito baixa: há incerteza na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p> <p>Justificativa para redução na certeza da evidência</p> <p>a. Risco de viés: viés de performance e risco incerto para viés de seleção e relato (redução em dois níveis).</p> <p>b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).</p> <p>c. Risco de viés: viés de performance e detecção, e risco incerto para viés de seleção e relato (redução em dois níveis).</p> <p>d. Evidência indireta: Comunicação não verbal avaliada como linguagem receptiva (redução de um nível).</p> <p>e. Evidência indireta: Comunicação verbal avaliada como linguagem expressiva (redução de um nível).</p> <p>f. Evidência indireta: Comunicação não verbal avaliada como comunicação social (redução de um nível).</p>						

Comparação 2: Denver + intervenção familiar *versus* terapia multiprofissional + intervenção familiar

Um ECR (40 participantes) avaliou esta comparação e considerou os seguintes desfechos de interesse para esta revisão: avaliação global dos sintomas, gravidade dos sintomas, comportamento adaptativo e social e comunicação verbal ⁵².

Avaliação global dos sintomas

Esse desfecho foi avaliado por meio da ferramenta CARS (15-60, quanto menor, melhor). O ECR relata os resultados de cada grupo em medianas e intervalos interquartis e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de Denver + intervenção familiar na avaliação global dos sintomas após três meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional + intervenção familiar (1 ECR; n=35; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 6**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de tratamento, a mediana da pontuação na ferramenta CARS foi 28 (Intervalo Interquartil [IIQ] 24,32) no grupo Denver + intervenção familiar *versus* 30 (IIQ 26,33) no grupo terapia multiprofissional + intervenção familiar ⁵².

Gravidade dos sintomas

Esse desfecho foi avaliado por meio de duas ferramentas.

Quando a ferramenta ABC (0-174, quanto menor, melhor) foi utilizada, os resultados de cada grupo foram apresentados em medianas e intervalos interquartil (IIQ) e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança ⁵².

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de Denver + intervenção familiar na gravidade dos sintomas após três meses de tratamento quando comparada à terapia multiprofissional + intervenção familiar (1 ECR; n=35; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 6**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de tratamento, a mediana da pontuação na ferramenta ABC foi de 28 (IIQ 24,32) no grupo Denver + intervenção familiar *versus* 30 (IIQ 26,33) no grupo terapia multiprofissional + intervenção familiar.⁵²

A ferramenta CGI é uma escala de 7 pontos, de 1 a 7, em que cada valor equivale a uma gravidade dos sintomas em indivíduos com transtornos mentais e quanto maior a pontuação, mais grave é a doença⁸⁴. Neste estudo, a ferramenta foi categorizada pelos autores em: (1) nenhuma doença ou doença muito leve, (2) leve ou moderado e (3) parcialmente grave ou grave⁵². Os resultados de cada grupo são apresentados como frequência absoluta e relativa nas três categorias para os 35 participantes avaliados ao final do estudo⁵². Não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança.

As evidências são muito incertas sobre o efeito do método Denver + intervenção familiar na avaliação global dos sintomas após três meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional + intervenção familiar (1 ECR; n=35; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 6**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de tratamento, no grupo Denver + intervenção familiar houve sete participantes (41%) com nenhuma doença ou doença muito leve, oito (47%) com doença leve a moderada e dois (12%) com doença parcialmente grave/severa, conforme a escala de gravidade. No grupo terapia multiprofissional + intervenção familiar, houve cinco participantes (28%) com nenhuma doença ou doença muito leve, nove (50%) com doença leve a moderada e quatro (22%) com doença parcialmente grave/severa, conforme a escala de gravidade dos sintomas.

Comportamento adaptativo e social

Esse desfecho foi avaliado por meio da subescala esquivia social da ferramenta ABC (0-48, quanto menor, melhor). O ECR apresentou os dados de cada grupo em medianas e intervalo interquartil para os 35 participantes avaliados ao final do estudo, e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança.

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de Denver + intervenção familiar no comportamento adaptativo e social após três meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional + intervenção familiar (1 ECR; n=35; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 6**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado pelo seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de tratamento, a mediana da pontuação da subescala esquivia social da ferramenta ABC foi de 12 (IIQ 8,17) no grupo Denver + intervenção familiar *versus* 13 (IIQ 8,22) no grupo terapia multiprofissional + intervenção familiar.

Comunicação verbal

Esse desfecho foi avaliado por meio da subescala comunicação inadequada da ferramenta ABC (0-12, quanto menor, melhor). O estudo apresenta os dados de cada grupo em medianas e intervalo interquartil para os 35 participantes avaliados ao final do estudo, e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança.

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de Denver + intervenção familiar na comunicação verbal após três meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional + intervenção familiar (1 ECR; n=35; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 6**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de tratamento, a mediana da pontuação da subescala ‘comunicação inadequada’ da ferramenta ABC foi de 3 (IIQ 0,6) no grupo Denver + intervenção familiar *versus* 3 (IIQ 0,7) no grupo intervenção familiar isolada.

Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para combinação de Denver + intervenção familiar *versus* terapia multiprofissional + intervenção familiar (abordagem GRADE).

Denver + intervenção familiar <i>versus</i> Terapia multiprofissional + intervenção familiar						
População: crianças diagnosticadas com TEA						
Contexto: ambulatorial/domiciliar						
Intervenção: Denver + intervenção familiar						
Comparação: Terapia multiprofissional + intervenção familiar						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia multiprofissional + intervenção familiar	Risco com Denver + intervenção familiar				
Avaliação global dos sintomas (3 meses) Ferramenta CARS (15-60, quanto menor, melhor)	-	-	-	35 (1 ECR) ⁵²	⊕○○○ ^{a,b} Muito baixa	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito do método Denver + intervenção familiar sobre a avaliação global dos sintomas, comparado à terapia multiprofissional + intervenção familiar após 3 meses
Gravidade dos sintomas (3 meses) Ferramenta ABC (0-174, quanto menor, melhor)	-	-	-	35 (1 ECR) ⁵²	⊕○○○ ^{a,b} Muito baixa	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito do método Denver + intervenção familiar sobre a gravidade dos sintomas, comparado à terapia multiprofissional + intervenção familiar após 3 meses
CGI (1-7, quanto menor, melhor)	-	-	-	35 (1 ECR) ⁵²	⊕○○○ ^{a,b} Muito baixa	Desfecho não avaliado.
Interação social	-	-	-	-	-	
Comportamento adaptativo e social (3 meses) Ferramenta ABC	-	-	-	35 (1 ECR) ⁵²	⊕○○○ ^{a,b} Muito baixa	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança.

(0-48, quanto menor, melhor)						Há incertezas sobre o efeito do método Denver + intervenção familiar sobre o comportamento adaptativo e social, comparado à terapia multiprofissional associada + intervenção familiar após 3 meses
Comunicação verbal (3 meses) Ferramenta ABC (0-12, quanto menor, melhor)	-	-	-	35 (1 ECR) ⁵²	⊕○○○ ^{a,b} Muito baixa	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito do método Denver + intervenção familiar sobre a comunicação verbal, comparado à terapia multiprofissional + intervenção familiar por 3 meses
Comunicação não verbal	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Habilidade cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Qualquer evento adverso	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Satisfação e avaliação dos cuidadores	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
<p>* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). ABC: Autism Behavior Checklist; CARS: Childhood Autism Rating Scale; CGI: Clinical Global Impression ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; TEA: transtorno do espectro autista.</p> <p>Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group</p> <p>Alta: há muita confiança na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro.</p> <p>Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.</p> <p>Baixa: há confiança limitada na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p> <p>Muito baixa: há incerteza na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p> <p>Justificativa para redução na certeza da evidência</p> <p>a. Risco de viés: viés de performance e detecção e risco incerto para viés de seleção e relato (redução em dois níveis).</p> <p>b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).</p>						

Comparação 3: P-Denver + terapia multiprofissional versus terapia multiprofissional isolada

Um ECR (18 participantes) avaliou esta comparação e considerou os desfechos avaliação global dos sintomas, interação social, comportamento adaptativo e social, comunicação verbal, comunicação não verbal e habilidade cognitiva^{53,54}.

Avaliação global dos sintomas

Esse desfecho foi avaliado por meio da ferramenta Checklist Curricullum ESDM (escore total que varia de 0 a 932, quanto maior, melhor). O ECR apresentou os dados de cada grupo em medianas e IIQ para os 18 participantes avaliados ao final do estudo e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança^{53,54}.

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + terapia multiprofissional na avaliação global dos sintomas após três meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (1 ECR; n=18; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 7**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de tratamento, a mediana do escore total da ferramenta Checklist Curricullum ESDM do grupo P-Denver + terapia multiprofissional foi de 73 (IIQ 48,111) versus 42 (IIQ 24,100) no grupo terapia multiprofissional isolada, e o estudo relata que houve diferença entre os grupos ($p=0,01$)^{53,54}.

Interação social

Esse desfecho foi avaliado através da subescala habilidades sociais da ferramenta Checklist Curricullum ESDM (0 a 108, quanto maior, melhor). O estudo apresenta os dados de cada grupo em medianas e IIQ para os 18 participantes avaliados ao final do estudo, e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança:

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + terapia multiprofissional na interação social após três meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (1 ECR; n=18; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 7**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de tratamento, a mediana da subescala habilidades sociais da ferramenta Checklist Curriculum ESDM do grupo P-Denver + terapia multiprofissional foi de 70 (IIQ 49,112) *versus* 39 (IIQ 24,102) no grupo terapia multiprofissional isolada, e o estudo relata que houve diferença entre os grupos ($p=0,02$)^{53,54}.

Comportamento adaptativo e social

Esse desfecho foi avaliado através da subescala comportamento da ferramenta Checklist Curriculum ESDM (0 a 10, quanto maior, melhor). O estudo apresenta os dados de cada grupo em medianas e IIQ para os 18 participantes avaliados ao final do estudo, por isso não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança^{53,54}.

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + terapia multiprofissional no comportamento adaptativo e social após três meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (1 ECR; n=18; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 7**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de tratamento, a mediana da subescala comportamento da ferramenta Checklist Curriculum ESDM do grupo P-Denver + terapia multiprofissional foi de 100 (IIQ 100,100) *versus* 37 (IIQ 24,100) no grupo terapia multiprofissional isolada, e o estudo relata que houve diferença entre os grupos ($p<0,001$)^{53,54}.

Comunicação verbal

Esse desfecho foi avaliado através da subescala comunicação expressiva da ferramenta Checklist Curriculum ESDM (0 a 148, quanto maior, melhor). O estudo apresenta os

dados de cada grupo em medianas e IIQ para os 18 participantes avaliados ao final do estudo, e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança^{53,54}.

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver e terapia multiprofissional na comunicação verbal após três meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (1 ECR; n=18; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 7**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR, à imprecisão do resultado e ao uso de evidência indireta, dessa forma é provável que o efeito estimado pelo estudo seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de tratamento, a mediana da subescala comunicação expressiva da ferramenta Checklist Curriculum ESDM do grupo P-Denver + terapia multiprofissional foi de 65 (IIQ 35,112) *versus* 50 (IIQ 21,95) no grupo terapia multiprofissional isolada, e o estudo relata que não houve diferença entre os grupos ($p=0,06$)^{53,54}

Comunicação não verbal

Esse desfecho foi avaliado através da subescala comunicação receptiva da ferramenta Checklist Curriculum ESDM (0 a 116, quanto maior, melhor). O estudo apresenta os dados de cada grupo em medianas e IIQ para os 18 participantes avaliados ao final do estudo, e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança^{53,54}.

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver e terapia multiprofissional na comunicação não verbal após três meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (1 ECR; n=18; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 7**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR, à imprecisão do resultado e ao uso de evidência indireta, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de tratamento, a mediana da subescala comunicação receptiva da ferramenta Checklist Curriculum ESDM do grupo P-Denver + terapia multiprofissional

foi de 70 (IIQ 48,113) *versus* 39 (IIQ 24,105) no grupo terapia multiprofissional isolada, e o estudo relata que houve diferença entre os grupos ($p=0,01$)^{53,54}.

Habilidade cognitiva

Esse desfecho foi avaliado através da subescala cognição da ferramenta Checklist Curriculum ESDM (0 a 68, quanto maior, melhor). O estudo apresenta os dados de cada grupo em medianas e IIQ para os 18 participantes avaliados ao final do estudo, e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança^{53,54}.

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + terapia multiprofissional na habilidade cognitiva após três meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (1 ECR; n=18; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 7**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de tratamento, a mediana da subescala cognição da ferramenta Checklist Curriculum ESDM do grupo P-Denver + terapia multiprofissional foi de 59 (IIQ 36,112) *versus* 35 (IIQ 24,95) no grupo terapia multiprofissional isolada, e o estudo relata que houve diferença entre os grupos ($p=0,01$)^{53,54}.

Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação P-Denver + terapia multiprofissional *versus* terapia multiprofissional (abordagem GRADE).

P-Denver + terapia multiprofissional versus terapia multiprofissional para TEA						
População: crianças diagnosticadas com TEA Contexto: ambulatorial/domiciliar Intervenção: P-Denver + terapia multiprofissional Comparação: Terapia multiprofissional						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95% IC)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia multiprofissional	Risco com P-Denver + terapia multiprofissional				
Avaliação global dos sintomas (3 meses) Ferramenta CC-ESDM (0 a 932, quanto maior melhor)	-	-	-	18 (1 ECR)	⊕○○○ ^{a,b} Muito baixa	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + terapia multiprofissional sobre a avaliação global dos sintomas, comparado à terapia multiprofissional isolada por 3 meses
Gravidade dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Interação social (3 meses) Ferramenta CC-ESDM (0 a 108, quanto maior melhor)	-	-	-	18 (1 ECR)	⊕○○○ ^{a,b} Muito baixa	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + terapia multiprofissional sobre a interação social, comparado à terapia multiprofissional isolada por 3 meses

<p>Comportamento adaptativo e social (3 meses) Ferramenta CC-ESDM (0 a 10, quanto maior melhor)</p>	-	-	-	18 (1 ECR)	⊕○○○ ^{a,b} Muito baixa	<p>Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança.</p> <p>Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + terapia multiprofissional sobre o comportamento adaptativo e social, comparado à terapia multiprofissional isolada por 3 meses</p>
<p>Comunicação verbal (3 meses) Ferramenta CC-ESDM (0 a 148, quanto maior melhor)</p>	-	-	-	18 (1 ECR)	⊕○○○ ^{a,b,c} Muito baixa	<p>Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança.</p> <p>Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + terapia multiprofissional sobre a comunicação verbal, comparado à terapia multiprofissional isolada por 3 meses</p>
<p>Comunicação não verbal (3 meses) Ferramenta CC-ESDM (0 a 116, quanto maior melhor)</p>	-	-	-	18 (1 ECR)	⊕○○○ ^{a,b,d} Muito baixa	<p>Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança.</p> <p>Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + terapia multiprofissional sobre a comunicação não verbal, comparado à terapia multiprofissional isolada por 3 meses</p>
<p>Habilidade cognitiva (3 meses) Ferramenta CC-ESDM (0 a 68, quanto maior melhor)</p>	-	-	-	18 (1 ECR)	⊕○○○ ^{a,b} Muito baixa	<p>Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança.</p> <p>Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + terapia multiprofissional</p>

						sobre a habilidade cognitiva, comparado à terapia multiprofissional isolada por 3 meses
Qualquer evento adverso	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Satisfação e avaliação dos cuidadores	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
<p>* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). CC-ESDM: Checklis Curriculum Early Start Denver Model; IC: intervalo de confiança; TEA: transtorno do espectro autista; ECR: ensaio clínico randomizado; P-Denver: Treinamento em Denver para os pais</p>						
<p>Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group</p> <p>Alta: há muita confiança na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro.</p> <p>Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro., mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.</p> <p>Baixa: há confiança limitada na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p> <p>Muito baixa: há incerteza na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p>						
<p>Justificativa para redução na certeza da evidência</p> <p>a. Risco de viés: viés de performance e risco incerto para viés de seleção e relato (redução em dois níveis).</p> <p>b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).</p> <p>c. Evidência indireta: Comunicação verbal avaliada como comunicação expressiva (redução de um nível).</p> <p>d. Evidência indireta: Comunicação não verbal avaliada como comunicação receptiva (redução de um nível).</p>						

Comparação 4: P-Denver + Denver terapeuta ou pais + terapia multiprofissional versus terapia multiprofissional isolada

Um ECR (118 participantes) avaliou esta comparação e considerou os desfechos gravidade dos sintomas e comportamento adaptativo e social^{55,56}.

Gravidade dos sintomas

Esse desfecho foi avaliado através da ferramenta ADOS (0-21, quanto menor, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado por terapeuta ou pelos pais + terapia multiprofissional na gravidade dos sintomas após 24 meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (DM 0,5; IC 95% de -0,5 a 1,5; n= 81; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 8**)^{55,56}. A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Comportamento adaptativo e social

Esse desfecho foi avaliado por meio da ferramenta VABS (0-100, quanto maior, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado por terapeuta ou pelos pais + terapia multiprofissional no comportamento adaptativo e social após 24 meses de tratamento quando comparado à terapia multiprofissional isolada (DM 3,1; IC 95% de 2,7 a 8,9; n= 81; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 8**)^{55,56}. A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação P-Denver + Denver terapeuta ou pais + terapia multiprofissional *versus* terapia multiprofissional isolada (abordagem GRADE).

P-Denver + Denver pelo terapeuta + Denver pais + terapia multiprofissional <i>versus</i> terapia multiprofissional isolada para TEA						
População: crianças diagnosticadas com TEA						
Contexto: ambulatorial/domiciliar						
Intervenção: P-Denver + Denver terapeuta ou pais + terapia multiprofissional						
Comparação: Terapia multiprofissional isolada						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia multiprofissional	Risco com P-Denver + Denver terapeuta ou pais + terapia multiprofissional				
Avaliação global dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Gravidade dos sintomas (24 meses) Ferramenta ADOS (0-21, quanto menor, melhor)	Média de 6,19 (DP 2,52)	DM 0,5 maior (0,5 menor a 1,5 maior)	-	81 (1 ECR) ^{55,56}	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver, Denver pelo terapeuta ou pelos pais e terapia multiprofissional na gravidade dos sintomas, comparado a terapia multiprofissional por 24 meses
Interação social	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Comportamento adaptativo e social (24 meses) Ferramenta VABS – escore total (0-100, quanto maior, melhor)	Média de 39,69 (DP 14,32)	DM 3,1 maior (2,7 a 8,9 maior)	-	81 (1 ECR) ^{55,56}	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver, Denver pelo terapeuta ou pelos pais e terapia multiprofissional no comportamento adaptativo e social, comparado a terapia multiprofissional por 24 meses
Comunicação verbal	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Comunicação não-verbal	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Habilidade cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado

Qualquer evento adverso	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Satisfação e avaliação dos cuidadores	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
<p>* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; P-Denver: Treinamento em Denver para os pais; TEA: transtorno do espectro autista; VABS: Vineland Adaptive Behavior Scale.</p> <p>Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group</p> <p>Alta: há muita confiança na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro.</p> <p>Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro., mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.</p> <p>Baixa: há confiança limitada na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p> <p>Muito baixa: há incerteza na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p> <p>Justificativa para redução na certeza da evidência</p> <p>a. Risco de viés: viés de performance, atrito e relato (redução em dois níveis).</p> <p>b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).</p> <p>c. Risco de viés: viés de performance, detecção, atrito e relato (redução em dois níveis).</p>						

Comparação 5: P-Denver versus orientações gerais

Um ECR (32 participantes) avaliou esta comparação e considerou os desfechos comunicação não verbal e interação social ⁶⁴.

Interação social

O desfecho foi avaliado como contagem de expressões verbais com orientação corporal para solicitar ou comentar sobre um item ou ação, aferido em um vídeo da criança. O ECR relata que foi realizada abordagem de modelo linear misto com modelos separados para cada variável com efeitos principais de atribuição de grupo, fase de avaliação e uma interação de grupo por ponto de tempo. Idade cronológica, gênero e horas totais de intervenção entregues pela comunidade também foram testados dentro dos modelos como covariáveis. Não foram apresentados dados individuais de cada um dos grupos e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança⁶⁴.

As evidências são muito incertas sobre o efeito de P-Denver na interação social após três meses de tratamento quando comparado a orientações gerais (1 ECR; n=32; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 9**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Após três meses de intervenção, a idade foi a única covariável significativa dentro do modelo de interação social ($p < 0,001$) e crianças mais idade tenderam a ter mais comunicação espontânea⁶⁴.

Comunicação não verbal

O desfecho foi avaliado como contagem de atenção conjunta não verbal, aferido em um vídeo da criança. O ECR relata que foi realizada abordagem de modelo linear misto com modelos separados para cada variável com efeitos principais de atribuição de grupo, fase de avaliação e uma interação de grupo por ponto de tempo. Idade cronológica, gênero e horas totais de intervenção entregues pela comunidade também foram testados dentro dos

modelos como covariáveis⁶⁴. Não foram apresentados dados individuais de cada um dos grupos e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança⁶⁴.

As evidências são muito incertas sobre o efeito de P-Denver na comunicação não verbal após três meses de tratamento quando comparado a orientações gerais (1 ECR; n=32; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 9**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Quadro 9. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para comparação P-Denver *versus* orientações gerais (abordagem GRADE).

P-Denver comparado a orientações gerais para TEA						
População: crianças diagnosticadas com TEA						
Contexto: ambulatorial/domiciliar						
Intervenção: P-Denver						
Comparação: Orientações gerais						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Orientações gerais	Risco com P- Denver				
Avaliação global dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Gravidade dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Interação social (3 meses) (contagem durante vídeo)	-	-	-	32 (1 ECR) ⁶⁴	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito de P-Denver sobre a interação social, comparado a orientações gerais por 3 meses.
Comportamento adaptativo e social	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Comunicação verbal	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Comunicação não-verbal (3 meses) (contagem durante vídeo)	-	-	-	32 (1 ECR) ⁶⁴	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito de P-Denver sobre a comunicação não

						verbal, comparado a orientações gerais por 3 meses.
Habilidade cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualquer evento adverso	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Satisfação e avaliação dos cuidadores	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
<p>* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; P-Denver: Treinamento em Denver para os pais; TEA: transtorno do espectro autista.</p> <p>Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group</p> <p>Alta: há muita confiança na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro.</p> <p>Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro., mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.</p> <p>Baixa: há confiança limitada na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p> <p>Muito baixa: há incerteza na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p> <p>Justificativa para redução na certeza da evidência</p> <p>a. Risco de viés: viés de performance e atrito, risco incerto para viés de relato e outras fontes de viés (redução em dois níveis).</p> <p>b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).</p>						

Comparação 6: P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional versus conversa inespecífica + terapia multiprofissional isolada

Um ECR (56 participantes) avaliou esta comparação e considerou os desfechos interação social, comunicação verbal, satisfação dos cuidadores e qualidade de vida ^{65,66}.

Interação social

Esse desfecho foi avaliado por meio de três ferramentas diferentes. As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado por terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na interação social após seis meses de tratamento quando comparado à combinação de conversa inespecífica + terapia multiprofissional (**Quadro 10**)^{65,66}.

- Subescala socialização da ferramenta VABS-3 (0-100, quanto maior, melhor): DM 3; IC 95% de -3,61 a 9,61; n= 45; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 10**. A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.
- Frequência de declarações por minuto conforme ferramenta ELSA-T (quanto maior, melhor): DM 1,49; IC 95% de -35,07 a 38,05; n= 45; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 10**.
- Contagem de interações da criança durante o teste (ferramenta desenvolvida pelos autores; quanto maior, melhor): DM 17,41; IC 95% de -3,53 a 38,35; n= 45; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 10**.

Comunicação verbal

Esse desfecho foi avaliado por meio de três ferramentas diferentes. As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver, Denver aplicado por terapeuta, Denver aplicado pelos pais e terapia multiprofissional na comunicação verbal após 6 meses de tratamento quando comparado a combinação de conversa inespecífica e terapia multiprofissional. (**Quadro 10**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

- Subescala comunicação da ferramenta VABS-3 (0-100, quanto maior, melhor): DM 5,25; IC 95% de -5,81 a 16,31; n= 45; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 10**.

- Turnos de conversação por minuto conforme ferramenta ELSA-T (quanto maior, melhor): DM -9,44; IC 95% -42,86 a 23,98; n= 45; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 10**.
- Número de palavras produzidas durante o teste ferramenta dos autores adaptada de Bakeman and Adamson 1984; quanto maior, melhor): DM 8,19; IC 95% -10,25 a 26,63; n= 45; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 10**.^{65,66}

Qualquer evento adverso

O ECR não relatou a proporção de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso. Alguns eventos adversos específicos foram avaliados apenas no grupo da combinação de P-Denver + Denver aplicado por terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional. Neste grupo, dois participantes saíram do estudo: um por não se sentir confortável no local da terapia e um por decisão familiar.

Satisfação e avaliação dos cuidadores

Esse desfecho foi avaliado pela ferramenta PSOC (6-96, quanto maior, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado por terapeuta +, Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na satisfação e avaliação dos cuidadores após seis meses de tratamento quando comparado combinação de conversa inespecífica + terapia multiprofissional (DM 6,98; IC 95% 0,38 a 13,58; n= 45; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 10**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Qualidade de vida

Esse desfecho foi avaliado pela ferramenta FQOL (5-125, quanto maior, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado por terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na qualidade de vida após seis meses de tratamento quando comparado combinação de conversa inespecífica + terapia multiprofissional (DM 3,15; IC 95% -7,29 a 13,59; n= 45; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 10**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Quadro 10. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação da combinação P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional *versus* conversa inespecífica+ terapia multiprofissional.

P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional <i>versus</i> conversa inespecífica + terapia multiprofissional						
População: crianças diagnosticadas com TEA						
Contexto: ambulatorial/domiciliar						
Intervenção: P-Denver + Denver terapeuta + Denver pais + Terapia multiprofissional						
Comparação: Conversa inespecífica + Terapia multiprofissional						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com conversa inespecífica + terapia multiprofissional	Risco com P-Denver + Denver terapeuta + Denver pais + terapia multiprofissional				
Avaliação global dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Gravidade dos sintomas	-	-	-	-	-	-
Interação social (6 meses) Ferramenta VABS-3 - socialização (0-100, quanto maior, melhor)	Média de 71,29 (DP 9,95)	DM 3,0 maior (3,61 menor a 9,61 maior)	-	45 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na interação social comparado a conversa inespecífica + terapia multiprofissional por 6 meses
ELSA-T (contagem de interações; quanto maior melhor)	Média de 59,17 (DP 61,46)	DM 1,49 maior (35,07 menor a 38,05 maior)	-	45 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na interação social comparado a conversa inespecífica + terapia multiprofissional por 6 meses
Contagem de interações, (Ferramenta dos	Média de 32,83 (DP 34,21)	DM 17,41 maior (3,53 menor a 38,35 maior)	-	45 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver

autores; quanto maior melhor)						aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na interação social comparado a conversa inespecífica + terapia multiprofissional por 6 meses
Comportamento adaptativo e social	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Comunicação verbal (6 meses) Ferramenta VABS-3 - comunicação (0-100, quanto maior, melhor)	Média de 66,75 (DP 21,03)	DM 5,25 maior (5,81 menor a 16,31 maior)	-	45 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na comunicação verbal comparado a conversa inespecífica + terapia multiprofissional por 6 meses
ELSA-T (contagem de palavras, quanto maior melhor)	Média de 48,58 (DP 67,60)	DM 9,44 menor (42,86 menor a 23,98 maior)	-	45 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na comunicação verbal comparado a conversa inespecífica + terapia multiprofissional por 6 meses
Ferramenta dos autores (contagem de palavras, quanto maior melhor)	Média de 28,38 (DP 30,96)	DM 8,19 maior (10,25 menor a 26,63 maior)	-	45 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na comunicação verbal comparado a conversa inespecífica + terapia multiprofissional por 6 meses
Comunicação não-verbal	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Habilidade cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualquer evento adverso (6 meses)	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado

Satisfação e avaliação dos cuidadores (6 meses) Ferramenta PSOC (6-96, quanto maior, melhor)	Média de 65,88 (DP 12,84)	DM 6,98 maior (0,381 a 13,58 maior)	-	45 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na satisfação e avaliação dos cuidadores comparado a conversa inespecífica + terapia multiprofissional por 6 meses
Qualidade de vida (6 meses) Ferramenta FQOL (5-125, quanto maior, melhor)	Média de 93,33 (DP 21,35)	DM 3,15 maior (7,29 menor a 13,9 maior)	-	45 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver aplicado pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais + terapia multiprofissional na qualidade de vida comparado a conversa inespecífica + terapia multiprofissional por 6 meses

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; ELSA-T: Eliciting Language Samples for Analysis – Toddler; IC: intervalo de confiança; P-Denver: Treinamento em Denver para os pais; TEA: transtorno do espectro autista; VABS: Vineland Adaptive Behavior Scale.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro.

Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro., mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: há confiança limitada na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Muito baixa: há incerteza na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Justificativa para redução na certeza da evidência

a. Risco de viés: viés de performance, detecção, atrito (redução em dois níveis).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).

Comparação 7: Denver *versus* lista de espera

Um ECR (60 participantes) avaliou esta comparação e considerou os desfechos interação social, comportamento adaptativo e social, comunicação verbal, comunicação não verbal e habilidade cognitiva⁶⁷.

Interação social

Esse desfecho foi avaliado pela subescala comunicação pessoal da ferramenta GDS (0 a 100, quanto maior, melhor) e pela subescala reciprocidade social da ferramenta PEP-3 (0 a 20, quanto maior, melhor). Os dados dos participantes avaliados ao final do estudo foram apresentados apenas em gráficos e valores de p entre os grupos e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança⁶⁷.

As evidências são muito incertas sobre o efeito de Denver na interação social após 3 meses de tratamento quando comparado a lista de espera (1 ECR; n=60; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 11**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Na subescala comunicação pessoal da ferramenta GDS não houve diferença entre os grupos ($p>0,05$) após 12 meses de tratamento, e na subescala reciprocidade social da ferramenta PEP-3 o ECR relata que houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,046$) após 12 meses de tratamento, mas a relevância clínica associada à esta diferença é incerta pela ausência de dados sobre o tamanho do efeito.

Comportamento adaptativo e social

Esse desfecho foi avaliado pela subescala adaptabilidade da ferramenta GDS (0 a 100, quanto maior, melhor) e pela subescala comportamento adaptativo da ferramenta PEP-3 (0 a 20, quanto maior, melhor). Os dados dos participantes avaliados ao final do estudo foram apresentados apenas em gráficos e valores de p entre os grupos. Por isso não foi

possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. As evidências são muito incertas sobre o efeito do método Denver no comportamento adaptativo e social após três meses de tratamento quando comparado a lista de espera (1 ECR; n=60; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 11**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Na subescala adaptabilidade da ferramenta GDS não houve diferença entre os grupos ($p>0,05$) após 12 meses de tratamento e subescala comportamento adaptativo da ferramenta PEP-3 não houve diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$) após 12 meses de tratamento⁶⁷.

Comunicação verbal

Esse desfecho foi avaliado pela subescala linguagem da ferramenta GDS (0 a 100, quanto maior, melhor) e pela subescala linguagem expressiva da ferramenta PEP-3 (0 a 20, quanto maior, melhor).

Os dados dos participantes avaliados ao final do estudo foram apresentados apenas em gráficos e valores de p entre os grupos e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança⁶⁷. As evidências são muito incertas sobre o efeito de Denver na comunicação verbal após três meses de tratamento quando comparado a lista de espera (1 ECR; n=60; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 11**)⁶⁷.

A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR, à imprecisão do resultado e ao uso de evidência indireta, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Na subescala linguagem da ferramenta GDS não houve diferença entre os grupos ($p>0,05$) após 12 meses de tratamento e na subescala linguagem expressiva da ferramenta PEP-3 não foi observada diferença entre os grupos ($p>0,05$) após 12 meses de tratamento⁶⁷.

Comunicação não verbal

Esse desfecho foi avaliado pela subescala linguagem receptiva da ferramenta GDS (0 a 100, quanto maior, melhor). Os dados dos participantes avaliados ao final do estudo foram apresentados apenas em gráficos e valores de p entre os grupos e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. As evidências são muito incertas sobre o efeito de Denver na comunicação não-verbal após 3 meses de tratamento quando comparado a lista de espera (1 ECR; n=60; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 11**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR, à imprecisão do resultado e ao uso de evidência indireta, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro. O estudo relata que não houve diferença entre os grupos ($p>0,05$) após 12 meses de tratamento⁶⁷.

Habilidade cognitiva

Esse desfecho foi avaliado pela subescala cognição verbal/pré-verbal da ferramenta PEP-3 (0 a 20, quanto maior, melhor). Os dados dos participantes avaliados ao final do estudo foram apresentados apenas em gráficos e valores de p entre os grupos. Por isso não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. As evidências são muito incertas sobre o efeito de Denver na habilidade cognitiva após três meses de tratamento quando comparado a lista de espera (1 ECR; n=60; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 11**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro. O estudo relata que houve diferença entre os grupos ($p=0,021$) após 12 meses de tratamento⁶⁷.

Quadro 11. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação método Denver *versus* lista de espera (abordagem GRADE).

Método Denver <i>versus</i> lista de espera para TEA						
População: crianças diagnosticadas com TEA						
Contexto: ambulatorial/domiciliar						
Intervenção: Denver						
Comparação: Lista de espera						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Lista de espera	Risco com Denver				
Avaliação global dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Gravidade dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Interação social (12 meses) Ferramenta GDS - comunicação pessoal (0-100, quanto maior, melhor)	-	-	-	60 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito do método Denver sobre a interação social, comparado a lista de espera por 12 meses
Ferramenta PEP-3 – reciprocidade social (0-20, quanto maior, melhor)	-	-	-	60 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito do método Denver sobre a interação social, comparado a lista de espera por 12 meses.
Comportamento adaptativo e social (12 meses)	-	-	-	60 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar

Ferramenta GDS - adaptabilidade (0-100, quanto maior, melhor)						o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito do método Denver sobre o comportamento adaptativo e social, comparado a lista de espera por 12 meses.
Ferramenta PEP-3 – comportamento adaptativo (0-20, quanto maior, melhor)	-	-	-	60 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito do método Denver sobre o comportamento adaptativo e social, comparado a lista de espera por 12 meses.
Comunicação verbal (12 meses) Ferramenta GDS – linguagem receptiva (0-100, quanto maior, melhor)	-	-	-	60 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito do método Denver sobre a comunicação verbal, comparado a lista de espera por 12 meses.
Ferramenta PEP-3 – linguagem expressiva (0-20, quanto maior, melhor)	-	-	-	60 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,d}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito do método Denver sobre a comunicação verbal, comparado a lista de espera por 12 meses
Comunicação não-verbal	-	-	-	60 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,e}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar

(12 meses) Ferramenta GDS – linguagem receptiva (0-100, quanto maior, melhor)						o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito do método Denver sobre a comunicação não verbal, comparado a lista de espera por 12 meses
Habilidade cognitiva (12 meses) Ferramenta PEP-3 – cognição verbal/pré- verbal (0-20, quanto maior, melhor)	-	-	-	60 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito do método Denver sobre a habilidade cognitiva, comparado a lista de espera por 12 meses.
Qualquer evento adverso	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Satisfação e avaliação dos cuidados	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).
IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; GDS: Gesell Developmental Scale; PEP-3: Psychoeducational Profile - 3a edição; TEA: transtorno do espectro autista.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro.

Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro., mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: há confiança limitada na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Muito baixa: há incerteza na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Justificativa para redução na certeza da evidência

a. Risco de viés: viés de seleção, performance, detecção e atrito, e risco incerto para relato seletivo de desfechos (redução em dois níveis).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).

c. Evidência indireta: Comunicação verbal avaliada como linguagem (redução de um nível).

d. Evidência indireta: Comunicação verbal avaliada como linguagem expressiva (redução de um nível).

e. Evidência indireta: Comunicação não verbal avaliada como linguagem receptiva (redução de um nível).

Comparação 8: P-Denver + método Denver *versus* método Denver isolado

Um ECR (70 participantes) avaliou esta comparação e considerou os desfechos avaliação global dos sintomas e comportamento adaptativo e social ⁵¹.

Avaliação global dos sintomas

Esse desfecho foi avaliado por meio da ferramenta CARS (escore total, 15-60, quanto menor, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + Denver na avaliação global dos sintomas após três meses de tratamento quando comparado ao método Denver isolado (DM -1; IC 95% -3,6 a 1,6; n= 66; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 12**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Esse desfecho também foi avaliado por meio da ferramenta ATEC (escore total, 0-180, quanto menor, melhor). O ECR apresenta os dados de cada grupo em medianas e IIQ para os 66 participantes avaliados ao final do estudo e não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Após três meses de tratamento, a mediana da pontuação na ferramenta ATEC do grupo P-Denver + Denver foi de 59 (IIQ 35,72) *versus* 57 (IIQ 38,75) no grupo terapia multiprofissional isolada, e o estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p=0,89).

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na avaliação global dos sintomas após três meses de tratamento quando comparado ao método Denver isolado (1 ECR; n=66; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 12**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Comportamento adaptativo e social

Esse desfecho foi avaliado através da ferramenta ABC (escore total, 0-48, quanto menor, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver no comportamento adaptativo e social após três meses de tratamento quando comparado ao método Denver isolado (DM -4; IC 95% -11,7 a 3,7; n= 66; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 12**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Quadro 12. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação da combinação P-Denver + método Denver *versus* método Denver isolado (abordagem GRADE).

P-Denver + método Denver <i>versus</i> método Denver isolado						
População: crianças diagnosticadas com TEA						
Contexto: ambulatorial/domiciliar						
Intervenção: P-Denver + método Denver						
Comparação: Denver isolado						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com método Denver isolado	Risco com P-Denver + método Denver				
Avaliação global dos sintomas (3 meses) Ferramenta CARS (escore total, 15-60, quanto menor, melhor).	Média de 30 (DP 6)	DM 1,0 menor (3,6 menor a 1,6 maior)	-	70 (1 ECR) ⁵¹	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na avaliação global dos sintomas comparado a Denver isolado por 3 meses
Ferramenta ATEC (escore total, 0-180, quanto menor, melhor).	-	-	-	70 (1 ECR) ⁵¹	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método na avaliação global dos sintomas comparado a Denver isolado por 3 meses
Gravidade dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Interação social	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Comportamento adaptativo e social	Média de 45 (DP 17)	DM 4,0 menor (11,7 menor a 3,7 maior)	-	70 (1 ECR) ⁵¹	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método no comportamento adaptativo e social comparado a Denver isolado por 3 meses

(3 meses) Ferramenta ABC – escore total (0-48, quanto maior, melhor)						
Comunicação verbal	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Comunicação não-verbal	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Habilidade cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualquer evento adverso	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Satisfação e avaliação dos cuidadores	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).
ABC: Autism Behavior checklist; ATEC: Autism Treatment Evaluation Checklist; CARS: Childhood Autism Rating Scale; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; P-Denver: Treinamento em Denver para os pais; TEA: transtorno do espectro autista.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro.

Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro., mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: há confiança limitada na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Muito baixa: há incerteza na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Justificativa para redução na certeza da evidência

a. Risco de viés: viés de performance e detecção, e risco incerto para viés de seleção e relato (redução em dois níveis).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).

Comparação 9: P-Denver + método Denver versus P-EIBI + EIBI, intensidade de 15 horas/semana por 12 meses

Um ECR (43 participantes) avaliou esta comparação e considerou os desfechos gravidade dos sintomas, comunicação verbal, comunicação não verbal e satisfação e avaliação dos cuidadores^{57,58}. As intervenções foram aplicadas durante 15 horas semanais por 12 meses.

Gravidade dos sintomas

Esse desfecho foi avaliado pela ferramenta ADOS (0 a 21, quanto menor, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na gravidade dos sintomas após 24 meses (12 meses de tratamento e 12 meses de acompanhamento) quando comparado a combinação de P-EIBI + EIBI (DM 0,3; IC 95% -1,2 a 1,7; n= 43; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 13**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro

Comunicação verbal

Esse desfecho foi avaliado por uma ferramenta desenvolvida pelos autores para linguagem expressiva (forma de avaliação não informada). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na comunicação verbal após 24 meses (12 meses de tratamento e 12 meses de acompanhamento) quando comparado a combinação de P-EIBI e EIBI (DM -0,1; IC 95% -0,6 a 0,4; n= 43; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 13**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR, à imprecisão do resultado e ao uso de evidência indireta, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Comunicação não verbal

Esse desfecho foi avaliado por uma ferramenta desenvolvida pelos autores para habilidades não verbais (detalhes da ferramenta não informados). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na comunicação não verbal após 24 meses (12 meses de tratamento e 12 meses de acompanhamento) quando comparado a combinação de P-EIBI + EIBI (DM 0; IC 95%; -0,6 a 0,6; n= 43; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 13**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR, à imprecisão do resultado e ao uso de evidência indireta, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Esse desfecho também foi avaliado por uma ferramenta desenvolvida pelos autores para linguagem receptiva (forma de avaliação não informada). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na comunicação não verbal após 24 meses (12 meses de tratamento e 12 meses de acompanhamento) quando comparado a combinação de P-EIBI + EIBI (DM -0,1; IC 95% -0,7 a 0,5; n= 43; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 13**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR, à imprecisão do resultado e ao uso de evidência indireta, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Satisfação e avaliação dos cuidadores

Esse desfecho foi avaliado pela ferramenta TADPOLE (0 a 5, quanto maior, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na satisfação e avaliação dos cuidadores (*time point* da avaliação não informado) quando comparado a combinação de P-EIBI + EIBI (DM 0,1; IC 95% -0,08 a 0,28; n= 43; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 13**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Quadro 13. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para comparação de P-Denver + método Denver *versus* P-EIBI + EIBI (15 horas semanais por 12 meses) (abordagem GRADE).

P-Denver + método Denver <i>versus</i> P-EIBI + EIBI (15 horas semanais por 12 meses) para TEA						
População: crianças diagnosticadas com TEA						
Contexto: ambulatorial/domiciliar						
Intervenção: P-Denver + método Denver, 15 horas semanais por 12 meses						
Comparação: P-EIBI + EIBI, 15 horas semanais por 12 meses						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com P-EIBI + EIBI 15 horas	Risco com P-Denver + método Denver 15 horas				
Avaliação global dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Gravidade dos sintomas (24 meses) Ferramenta ADOS (0 a 21, quanto menor, melhor)	Média de 6,94 (DP 2,54)	DM 0,3 maior (1,2 menor a 1,7 maior)	-	43 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação P-Denver + método Denver na gravidade dos sintomas comparado a combinação de P-EIBI + EIBI após 24 meses
Interação social	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Comportamento adaptativo e social	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Comunicação verbal (24 meses) Ferramenta dos autores – linguagem expressiva (pontuação total não informada)	Média de 0,07 (DP 0,88)	DM 0,1 menor (0,6 menor a 0,4 maior)	-	43 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na comunicação verbal comparado a combinação de P-EIBI + EIBI após 24 meses
Comunicação não-verbal Ferramenta dos autores – habilidades não verbais (pontuação total não informada)	Média de 0,04 (DP 1,12)	DM 0 (0,6 menor a 0,6 maior)	-	43 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,d}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na comunicação não verbal comparado a combinação de P-EIBI + EIBI após 24 meses

Ferramenta dos autores – linguagem receptiva (pontuação total não informada)	Média de 0,04 (DP 0,99)	DM 0,1 menor (0,7 menor a 0,5 maior)	-	43 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,e}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na comunicação não verbal comparado a combinação de P-EIBI + EIBI após 24 meses
Habilidade cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualquer evento adverso	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Satisfação e avaliação dos cuidadores (24 meses) Ferramenta TADPOLE (0 a 5, quanto maior, melhor)	Média de 4,7 (SD 0,31)	DM 0,1 maior (0,08 menor a 0,28 maior)	-	43 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na satisfação e avaliação dos cuidadores comparado a combinação de P-EIBI + EIBI após 24 meses
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; P-Denver: Treinamento em Denver para os pais; TEA: transtorno do espectro autista; TADPOLE: TADPOLE Project Intervention Evaluation for Parents

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro.

Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro., mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: há confiança limitada na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Muito baixa: há incerteza na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Justificativa para redução na certeza da evidência

- Risco de viés: alto risco de viés de performance, detecção, atrito e relato seletivo dos desfechos (redução em dois níveis).
- Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).
- Evidência indireta: Comunicação verbal avaliada como linguagem expressiva (redução de um nível).
- Evidência indireta: Comunicação não verbal avaliada como habilidades não verbais (redução de um nível).
- Evidência indireta: Comunicação não verbal avaliada como linguagem receptiva (redução de um nível).

Comparação 10: P-Denver + método Denver 25h versus P-EIBI + EIBI, intensidade de 25 horas semanais por 12 meses

Um ECR (44 participantes) avaliou esta comparação e considerou os desfechos gravidade dos sintomas, comunicação verbal, comunicação não verbal e satisfação e avaliação dos cuidadores ^{57,58}. As intervenções foram aplicadas durante 25 horas semanais por 12 meses.

Gravidade dos sintomas

Esse desfecho foi avaliado pela ferramenta ADOS (0 a 21, quanto menor melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na gravidade dos sintomas após 24 meses (12 meses de tratamento e 12 meses de acompanhamento) quando comparado a combinação de P-EIBI e EIBI (DM -0,3; IC 95% -1,6 a 1,0; n= 43; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 14**). certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Comunicação verbal

Esse desfecho foi avaliado por uma ferramenta desenvolvida pelos autores para linguagem expressiva (forma de avaliação não informada). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na comunicação verbal após 24 meses (12 meses de tratamento e 12 meses de acompanhamento) quando comparado a combinação de P-EIBI e EIBI (DM -0,2; IC 95% -0,8 a 0,4; n= 44; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 14**). ^{57,58}A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR, à imprecisão do resultado e ao uso de evidência indireta, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro

Comunicação não verbal

Esse desfecho foi avaliado por uma ferramenta desenvolvida pelos autores para habilidades não verbais (forma de avaliação não informada). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na comunicação não verbal após 24 meses (12 meses de tratamento e 12 meses de acompanhamento) quando comparado a combinação de P-EIBI + EIBI (DM -0,01; IC 95% -0,4 a 0,4; n= 44; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 14**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR, à imprecisão do resultado e ao uso de evidência indireta, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Esse desfecho também foi avaliado por uma ferramenta desenvolvida pelos autores para linguagem receptiva (forma de avaliação não informada). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na comunicação não verbal após 24 meses (12 meses de tratamento e 12 meses de acompanhamento) quando comparado a combinação de P-EIBI + EIBI (DM -0,1; IC 95% -0,6 a 0,5; n= 44; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 14**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR, à imprecisão do resultado e ao uso de evidência indireta, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Satisfação e avaliação dos cuidadores

Esse desfecho foi avaliado pela ferramenta TADPOLE (0 a 5, quanto maior, melhor). As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na satisfação e avaliação dos cuidadores quando comparado a combinação de P-EIBI e EIBI (*timepoint* da avaliação não informado) (DM 0; IC 95% -0,2 a 0,2; n= 44; evidência de certeza muito baixa, **Quadro 14**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Quadro 14. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação P-Denver + método Denver *versus* P-EIBI + EIBI, intensidades de 25 horas semanais (abordagem GRADE).

P-Denver + + método Denver <i>versus</i> P-EIBI + EIBI, intensidade de 25 horas semanais para TEA						
População: crianças diagnosticadas com TEA						
Contexto: ambulatorial/domiciliar						
Intervenção: P-Denver + método Denver, 25 horas semanais por 12 meses						
Comparação: P-EIBI + EIBI, 25 horas semanais por 12 meses						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com P-EIBI + EIBI	Risco P-Denver + método Denver 25 horas				
Avaliação global dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo
Gravidade dos sintomas (24 meses) ADOS (0 a 21, quanto menor melhor)	Média de 6,68 (DP 2,06)	DM 0,3 menor (1,6 menor a 1,0 maior)	-	44 (1 ECR) ^{57,58}	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito de P-Denver + método Denver na gravidade dos sintomas comparado a P-EIBI + EIBI após 24 meses
Interação social	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Comportamento adaptativo e social	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo
Comunicação verbal (24 meses) Ferramenta dos autores – linguagem expressiva (pontuação total não informada)	Média de -0,01(DP 1,09)	DM 0,2 menor (0,8 menor a 0,4 maior)	-	44 (1 ECR) ^{57,58}	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Há incertezas sobre o efeito do P-Denver + método Denver na comunicação verbal comparado a P-EIBI e EIBI após 24 meses
Comunicação não-verbal Ferramenta dos autores – habilidades não verbais	Média de 0,03 (DP 0,86)	DM 0,01 menor (0,4 menor a 0,4 maior)	-	44 (1 ECR) ^{57,58}	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,d}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na comunicação não verbal comparado a P-

(pontuação total não informada)						EIBI + EIBI após 24 meses
Ferramenta dos autores – linguagem receptiva (pontuação total não informada)	Média de -0,03 (DP 0,95)	DM 0,1 menor (0,6 menor a 0,5 maior)	-	44 (1 ECR) ^{57,58}	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,e}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na comunicação não verbal comparado a P-EIBI + EIBI após 24 meses
Habilidade cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualquer evento adverso	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Satisfação e avaliação dos cuidadores (24 meses) TADPOLE (0 a 5, quanto maior, melhor)	Média de 4,8 (DP 0,34)	DM 0 (0,2 menor a 0,2 maior)	-	44 (1 ECR) ^{57,58}	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito da combinação de P-Denver + método Denver na satisfação e avaliação dos cuidadores comparado ao P-EIBI e EIBI após 24 meses
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; P-Denver: Treinamento em Denver para os pais; TEA: transtorno do espectro autista; TADPOLE: TADPOLE Project Intervention Evaluation for Parents

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro.

Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro., mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: há confiança limitada na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Muito baixa: há incerteza na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Justificativa para redução na certeza da evidência

a. Risco de viés: alto risco de viés de performance, detecção, atrito e relato seletivo dos desfechos (redução em dois níveis).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).

c. Evidência indireta: Comunicação verbal avaliada como linguagem expressiva (redução de um nível).

d. Evidência indireta: Comunicação não verbal avaliada como habilidades não verbais (redução de um nível).

e. Evidência indireta: Comunicação não verbal avaliada como linguagem receptiva (redução de um nível).

Comparação 11: Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais *versus* DTT

Um ECR (249 participantes) avaliou esta comparação e considerou os desfechos avaliação global dos sintomas, interação social, comportamento adaptativo e social e comunicação verbal ^{68,69}.

Avaliação global dos sintomas

Esse desfecho foi avaliado pela ferramenta CARS (escore global - 15 a 60: quanto menor, melhor).

Estão relatadas no artigo medidas de análises multivariadas considerando grupo, idade e gravidade da doença. Foram relatados valores de p para as comparações de efeito da intervenção, que estão indicados abaixo. Como a análise foi realizada considerando três variáveis, e não apenas a intervenção, não é possível saber qual seria a significância estatística se fosse realizada análise univariada. Não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. O estudo relata que houve diferença entre os grupos ($p=0,01$) após três meses de tratamento, mas a relevância clínica associada a esta diferença é incerta pela falta de dados sobre o tamanho do efeito ^{68,69}.

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais na avaliação global dos sintomas após 3 meses de tratamento quando comparado a DTT (1 ECR; $n=249$; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 15**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Interação social

Esse desfecho foi avaliado pela subescala comportamento pessoal/social da ferramenta GDS-3 (0 a 100, quanto maior, melhor).

Estão relatadas no artigo medidas de análises multivariadas considerando grupo, idade e gravidade da doença. Foram relatados valores de p para as comparações de efeito da intervenção, que estão indicados abaixo. Como a análise foi realizada considerando três variáveis, e não apenas a intervenção, não é possível saber qual seria a significância estatística se fosse realizada análise univariada. Não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. O estudo relata que houve diferença entre os grupos ($p < 0,0001$) após 3 meses de tratamento, mas a relevância clínica associada a esta diferença é incerta pela falta de dados sobre o tamanho do efeito^{68,69}. As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação de Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais na interação social após 3 meses de tratamento quando comparado a DTT (1 ECR; n=249; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 15**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Comportamento adaptativo e social

Esse desfecho foi avaliado pela subescala adaptabilidade da ferramenta GDS-3 (0 a 100, quanto maior, melhor). Estão relatadas no artigo medidas de análises multivariadas considerando grupo, idade e gravidade da doença. Foram relatados valores de p para as comparações de efeito da intervenção, que estão indicados abaixo. Como a análise foi realizada considerando três variáveis, e não apenas a intervenção, não é possível saber qual seria a significância estatística se fosse realizada análise univariada. Não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. O estudo relata que não houve diferença entre os grupos ($p = 0,66$) após 3 meses de tratamento^{68,69}.

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver

aplicado pelos pais no comportamento adaptativo e social após 3 meses de tratamento quando comparado a DTT (1 ECR; n=249; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 15**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR e à imprecisão do resultado, dessa forma é provável que o efeito estimado pelo estudo^{68,69} esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Comunicação verbal

Esse desfecho foi avaliado pela subescala linguagem da ferramenta GDS-3 (0 a 100, quanto maior, melhor). Estão relatadas no artigo medidas de análises multivariadas considerando grupo, idade e gravidade da doença. Foram relatados valores de p para as comparações de efeito da intervenção, que estão indicados abaixo. Como a análise foi realizada considerando três variáveis, e não apenas a intervenção, não é possível saber qual seria a significância estatística se fosse realizada análise univariada. Não foi possível calcular medidas resumo para estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. O estudo relata que houve diferença entre os grupos ($p < 0,0001$) após 3 meses de tratamento, mas a relevância clínica associada a esta diferença é incerta pela falta de dados sobre o tamanho do efeito^{68,69}.

As evidências são muito incertas sobre o efeito da combinação Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais na comunicação verbal após 3 meses de tratamento quando comparado a DTT (1 ECR; n=249; evidência de certeza muito baixa; **Quadro 15**). A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido ao alto risco de viés do ECR, à imprecisão do resultado e ao uso de evidência indireta, dessa forma é provável que o efeito estimado seja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.

Quadro 15. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para a comparação combinação Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais *versus* DTT para TEA (abordagem GRADE).

Denver individual + Denver em grupo comparado a DTT para TEA						
População: crianças diagnosticadas com TEA						
Contexto: ambulatorial/domiciliar						
Intervenção: Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais						
Comparação: DTT						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com DTT	Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais				
Avaliação global dos sintomas (3 meses) Ferramenta CARS – escore global (escore total, 15-60, quanto menor, melhor).	-	-	-	249 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito da combinação de Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais na avaliação global dos sintomas comparado a DTT por 3 meses
Gravidade dos sintomas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Interação social Ferramenta GDS-3 - Comportamento pessoal/social (0 a 100, quanto maior, melhor)	-	-	-	249 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança.

						Há incertezas sobre o efeito da combinação de Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais na interação social comparado a DTT por 3 meses
Comportamento adaptativo e social (3 meses) Ferramenta GDS-3 – adaptabilidade (0 a 100, quanto maior, melhor)	-	-	-	249 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito da combinação de Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais no comportamento adaptativo e social comparado a DTT por 3 meses
Comunicação verbal Ferramenta GDS-3 – linguagem (0 a 100, quanto maior, melhor).	-	-	-	249 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c,d}	Dados relatados de modo insuficiente para calcular medidas resumo e estimar o tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança. Há incertezas sobre o efeito da combinação de Denver aplicado individualmente pelo terapeuta + Denver aplicado em grupo pelo terapeuta + Denver aplicado pelos pais na comunicação verbal comparado a DTT por 3 meses
Comunicação não-verbal	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Habilidade cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualquer evento adverso	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado

Satisfação e avaliação dos cuidadores	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
<p>* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; P-Denver: Treinamento em Denver para os pais; TEA: transtorno do espectro autista; VABS: Vineland Adaptative Behavior Scale.</p> <p>Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group</p> <p>Alta: há muita confiança na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro.</p> <p>Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja próximo ao efeito verdadeiro., mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.</p> <p>Baixa: há confiança limitada na estimativa do efeito. É provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p> <p>Muito baixa: há incerteza na estimativa do efeito. É muito provável que o efeito estimado esteja substancialmente diferente do efeito verdadeiro.</p> <p>Justificativa para redução na certeza da evidência</p> <p>a. Risco de viés: alto risco de viés de performance, detecção e relato seletivo dos desfechos, risco de viés incerto para viés de seleção e viés de atrito (redução em dois níveis).</p> <p>b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).</p> <p>c. Risco de viés: alto risco de viés de performance e relato seletivo dos desfechos, risco de viés incerto para viés de seleção e viés de atrito (redução em dois níveis).</p> <p>d. Evidência indireta: Comunicação verbal avaliada como linguagem (redução de um nível).</p>						

7. DISCUSSÃO

O objetivo deste PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a segurança e a eficácia do método Denver para o tratamento do TEA. O método Denver é uma terapia comportamental naturalística recomendada por alguns logo no início do diagnóstico de TEA e em alta intensidade, podendo ser realizada em casa e na escola. O método é aplicado no ambiente da criança e tem o objetivo de desenvolver a socialização e outras habilidades específicas, além de estimular os comportamentos desejados e controlar os comportamentos indesejados³⁶.

Foi realizada ampla busca na literatura e, após processo de seleção, foram incluídos 13 ECR publicados entre 2010 e 2023, envolvendo 1640 participantes, que avaliaram o método Denver, seja como terapia individual focada nas crianças, seja como treinamento para que os pais usem o método no dia a dia. A terapia tem abordagem individualizada e adaptável e pode ser realizada pelos terapeutas ou pelos próprios pais e cuidadores. Os comparadores foram terapia multiprofissional, outras terapias comportamentais (como EIBI e DTT) e lista de espera.

Informações precisas sobre as características dos participantes incluídos nos ECR não foram fornecidas e, conhecendo a variabilidade clínica que compreende o espectro autista, é difícil imaginar que haja um único cuidado que seja eficaz para diferentes tipos e níveis de comprometimento motor, cognitivo e comportamental. É também possível que uma única intervenção tenha efeitos variados (em direção e intensidade) para pessoas com gravidade e dependência diferentes.

Importante salientar que grande parte dos ECR avaliou uma combinação de estratégias associadas ao método Denver, além de diferentes formas de aplicação do Denver (pelo terapeuta ou pelos pais, individualmente ou em grupos), com diferentes intensidades e por períodos variados. Os ECR utilizaram diferentes comparadores, diferentes desfechos, adicionando heterogeneidade clínica impossibilitando a condução de metanálises. Além disso, alguns estudos utilizaram ferramentas não validadas, e que não foram detalhadas, para mensurar os desfechos.

A heterogeneidade clínica entre os estudos, considerando as informações limitadas sobre as características dos participantes, as diferentes aplicações do método Denver, a diversidade de desfechos e das ferramentas utilizadas para mensurá-los bem como dos grupos comparadores impossibilitou que os resultados fossem agrupados em metanálises, como uma abordagem para aumentar a precisão dos resultados.

Ao final, a certeza da evidência foi considerada como ‘muito baixa’ para todos os desfechos e comparações avaliados que tinham dados suficientes disponíveis. A certeza da evidência foi reduzida principalmente pelo pequeno tamanho amostral dos estudos e alto risco de viés, mais frequentemente relacionado ao mascaramento dos participantes, dados incompletos e relato seletivo de desfechos.

A maior parte das limitações deste PTC se referem a limitações dos estudos incluídos, e não ao PTC em si. Especificamente sobre o PTC, pontua-se que para os desfechos comunicação verbal e não-verbal, a avaliação foi realizada por ferramentas para linguagem expressiva e linguagem receptiva, respectivamente, e esta abordagem foi considerada como evidência indireta. Há interdependência entre os conceitos e tanto a comunicação verbal quanto a não verbal vão ocorrer por meio das linguagens expressiva e receptiva^{86,87}. Na ausência de estudos que avaliassem especificamente o desenvolvimento de habilidades de comunicação nas crianças, foram avaliadas as habilidades de linguagem neste PTC.

Apesar de não seguir a abordagem estruturada e tão intensiva quanto o método ABA, a segurança do método Denver é questionada por parte dos pais, profissionais de saúde e pelos próprios portadores de TEA. Esta preocupação é principalmente relacionada às consequências de uma terapia que exige elevada carga horária de aplicação, o que pode ocupar um tempo importante de convívio e socialização no ambiente domiciliar e na escola, com efeitos ainda desconhecidos no longo prazo. Os ECR incluídos nesta revisão apresentam carga horária média de 21 horas semanais de intervenção, variando de 12 a 31 horas (excluídos 2 ECR^{53,54,64} que avaliaram apenas o treinamento para os pais)^{42,50-52,55-63,65-69}.

A ausência de dados sobre os efeitos tardios do método Denver mantém as incertezas sobre a ocorrência de depressão, estereótipos acentuados e transtorno do estresse pós-traumático, que podem ser agravados pelo aumento das horas semanais de tratamento ou

pela definição do que seriam “comportamentos inadequados”, já que o consentimento da criança está relacionado à aprovação e expectativas dos pais e não à escolha da própria criança⁸⁷.

Como implicações para a prática, considerando as limitações metodológicas e heterogeneidade dos ECR existentes, este PTC não foi capaz de responder de modo definitivo a pergunta sobre a eficácia e a segurança do método Denver como abordagem nos cuidados de pessoas com TEA. A falta de evidências disponíveis, favoráveis ou contrárias, traz um debate importante sobre o uso rotineiro de uma abordagem cujos efeitos em curto, médio e longo prazo são desconhecidos, diante de um cenário desafiador no qual há poucas evidências sobre qualquer intervenção que possa ser adotada, garantindo qualidade de vida para portadores de TEA, pais e cuidadores.

Este cenário desafiador deve ser o principal gatilho para a condução de estudos clínicos bem planejados, conduzidos, analisados e relatados avaliando os efeitos do método Denver (original ou suas variantes e combinações) para pessoas com TEA. É fato que são estudos complexos, envolvendo principalmente crianças, e que acabam por utilizar ferramentas subjetivas, muitas que ainda precisam ser aprimoradas. Considerando os achados deste PTC, é recomendável que estes estudos sejam grandes o suficiente para garantir uma precisão dos resultados. Neste aspecto, ressalta-se que o ECR ainda em andamento incluído neste PTC tem planejada a inclusão de 600 pacientes, amostra consideravelmente superior aos ECR já concluídos, sendo possível que apresente melhor precisão dos resultados^{59,60}. Além disso, é importante que os estudos identifiquem claramente as características dos participantes que serão considerados, considerem desfechos clinicamente relevantes e orientados para o paciente e seus pais, consigam avaliar os efeitos do método Denver no longo prazo e atentem para potenciais eventos adversos.

8. CONCLUSÕES

Considerando os ensaios clínicos randomizados publicados até o momento, os benefícios e riscos do método Denver para o tratamento de pessoas com TEA são incertos. As incertezas se devem às limitações metodológicas destes estudos e ao relato limitados das informações, que reduzem a confiança em seus resultados.

Diante desta incerteza, a adoção do método Denver pressupõe a compreensão de aspectos como as alternativas disponíveis para compor o cuidado, a disponibilidade de profissionais capacitados, o contexto familiar e social do portador de TEA, bem como os custos e as consequências para o indivíduo, para a sociedade e para o sistema de saúde ao se adotar uma intervenção ainda com dados imaturos sobre seus efeitos.

9. REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, et al. Criteria for distinguishing effectiveness from efficacy trials in systematic reviews technical reviews, No. 12. US: Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2006.
2. Palmer S, Torgerson DJ. Economics notes: Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136–1136.
3. Organização Pan-Americana da saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS). Transtorno do espectro autista. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>. Acessado em 10 de junho de 2024.
4. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
5. Hirota, T., & King, B. H. (2023). Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA*, 329(2), 157–168. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23661>
6. Rapin I. (1997). Autism. *The New England journal of medicine*, 337(2), 97–104. <https://doi.org/10.1056/NEJM199707103370206>
7. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*. 2011;128(3):e488-95. doi: 10.1542/peds.2010-2825. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21844053; PMCID: PMC3164092.
8. SIASUS Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS. Disponível em: <http://sia.datasus.gov.br/principal/index.php>. Acessado em 10 de junho de 2024.
9. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira. Resumo Técnico: Censo da Educação Básica 2018 [recurso eletrônico]. – Brasília: Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira, 2019. 66 p.: il.
10. Organização Mundial da Saúde. Autismo. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
11. Landa R., Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2006, 47(6), 629–638. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01531.x>
12. Landa, R. J., Holman, K. C., & Garrett-Mayer, E. (2007). Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum

- disorders. *Archives of general psychiatry*, 64(7), 853–864.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.7.853>
13. Landa, R. J., Gross, A. L., Stuart, E. A., & Faherty, A. (2013). Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: the first 3 years. *Child development*, 84(2), 429–442. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2012.01870.x>
14. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. (2020) Identification, Evaluation, and Management of Children With Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 145(1):e20193447. doi: 10.1542/peds.2019-3447. PMID: 31843864.
15. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. (1991) Autistic and dysphasic children. I: Clinical characteristics. *Pediatrics*. 88(6):1211-8. PMID: 1956739.
16. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014;53(2):237-57. doi: 10.1016/j.jaac.2013.10.013.
17. Erratum. (2014). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(8), 931. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.06.001>
18. Lavelle TA, Weinstein MC, Newhouse JP, Munir K, Kuhlthau KA, Prosser LA. Economic burden of childhood autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2014;133(3):e520-29. doi: 10.1542/peds.2013-0763.
19. Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Miller, J., Fedele, A., Collins, J., Smith, K., Lotspeich, L., Croen, L. A., Ozonoff, S., Lajonchere, C., Grether, J. K., & Risch, N. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of general psychiatry*, 68(11), 1095–1102. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76>
20. Kim JY, Son MJ, Son CY, et al. (2019) Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry*. 6(7), 590-600. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30181-6.
21. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics. Geneva: WHO. 2019. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
22. Pasche DF, Mendes VLF. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA). 1st ed. Brasília: Ministérios da Saúde, 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude->

[da-pessoa-com-deficiencia/publicacoes/diretrizes-de-atencao-a-reabilitacao-da-pessoa-com-transtornos-do-espectro-do-autismo.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/publicacoes/diretrizes-de-atencao-a-reabilitacao-da-pessoa-com-transtornos-do-espectro-do-autismo.pdf/view)

23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
24. Maglione, M. A., Gans, D., Das, L., Timbie, J., Kasari, C., Technical Expert Panel, & HRSA Autism Intervention Research – Behavioral (AIR-B) Network (2012). Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics*, 130 Suppl 2, S169–S178. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-09000>
25. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* (London, England), 2014, 383(9920), 896–910. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)
26. Carbone PS, Farley M, Davis T. Primary care for children with autism. *Am Fam Physician*. 2010;81(4):453-60. PMID: 20148499.
27. Howlin P. Practitioner review: psychological and educational treatments for autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998;39(3):307-22. PMID: 9670087.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e insumos estratégicos em saúde - SCTIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação e Saúde - DGITIS. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
29. Meza N, Rojas V, Escobar Liquitay CM, Pérez I, Aguilera Johnson F, Amarales Osorio C, Irrarázaval M, Madrid E, Franco JVA. Non-pharmacological interventions for autism spectrum disorder in children: an overview of systematic reviews. *BMJ Evid Based Med*. 2023 Aug;28(4):273-282. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111811.
30. Lovaas OI, Schreibman L, Koegel RL. A behavior modification approach to the treatment of autistic children. *J Autism Child Schizophr*. 1974 Mar;4(2):111-29. doi: 10.1007/BF02105365.

31. Virués-Ortega J. Applied behavior analytic intervention for autism in early childhood: meta-analysis, meta-regression and dose-response meta-analysis of multiple outcomes. *Clin Psychol Rev.* 2010 Jun;30(4):387-99. doi: 10.1016/j.cpr.2010.01.008.
32. Fuller EA, Oliver K, Vejnoska SF, Rogers SJ. The Effects of the Early Start Denver Model for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Brain Sci.* 2020 Jun 12;10(6):368. doi: 10.3390/brainsci10060368.
33. Eckes T, Buhlmann U, Holling HD, Möllmann A. Comprehensive ABA-based interventions in the treatment of children with autism spectrum disorder - a meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2023 Mar 2;23(1):133. doi: 10.1186/s12888-022-04412-1.
34. The Council of Autism Service Providers (CASP). Applied Behavior Analysis Practice Guidelines for the Treatment of Autism Spectrum Disorder. Disponível em: <https://www.casproviders.org/asd-guidelines>. Acessado em 29 de maio de 2024.
35. Majhi, S., Kumar, S., & Singh, L. (2023). A Review on Autism Spectrum Disorder: Pathogenesis, Biomarkers, Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions. *CNS & neurological disorders drug targets*, 22(5), 659–677. <https://doi.org/10.2174/1871527321666220428134802>
36. Fernandes FDM, Amato CAH. (2013) Apoio na tomada de decisão - Transtorno do espectro autista. *CoDas.* 25(3) 289–296.
37. Vivanti G, Stahmer AC. Can the Early Start Denver Model Be Considered ABA Practice? *Behav Anal Pract.* 2020 Aug 18;14(1):230-239. doi: 10.1007/s40617-020-00474-3.
38. Song J, Reilly M, Reichow B. Overview of Meta-Analyses on Naturalistic Developmental Behavioral Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2024 Jan 3. doi: 10.1007/s10803-023-06198-x.
39. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Parecer Técnico N° 39/GCITS/GGRAS/DIPRO/2022. 39, Brasil, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/transparencia-institucional/pareceres-tecnicos-da-ans/2020/parecer_tecnico_no_39_2021_terapias_e_metodos_-_transtorno_do_espectro_autista_rn539.pdf
40. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução normativa ANS no 539, de 23 de julho de 2022. 359, Brasil, 2022. Disponível em: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=textoLei&format=raw&id=NDI1Ng==>. Acessado em 20 de junho de 2024.

41. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Nota técnica no 1/2022/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO. Brasília; 2022 Jun. (3p) Processo no: 33910.019120/2022-91.
42. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010;125(1):e17-23. doi: 10.1542/peds.2009-0958. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19948568; PMCID: PMC4951085.
43. Vivanti G, Dissanayake C, The Victorian ASELCC Team. Outcome for Children Receiving the Early Start Denver Model Before and After 48 Months. *J Autism Develop Disord*. 2016;46:2441–2449. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2777-6>
44. Maglione, M. A., Gans, D., Das, L., Timbie, J., Kasari, C., Technical Expert Panel, & HRSA Autism Intervention Research – Behavioral (AIR-B) Network (2012). Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics*, 130 Suppl 2, S169–S178. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-09000>
45. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
46. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
47. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. (2016) Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 5, 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
48. Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savovic, J., Schulz, K. F., Weeks, L., Sterne, J. A., Cochrane Bias Methods Group, & Cochrane Statistical Methods Group (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
49. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., Schünemann, H. J., & GRADE Working Group (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*

(Clinical research ed.), 336(7650), 924–926.

<https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>

50. ChiCTR-IOR-17013217. A comparative study of three types of rehabilitation interventions for autism spectrum disorders. Disponível em:

<https://www.chictr.org.cn/showprojEN.html?proj=22663>

51. Gao, D., Yu, T., Li, C. L., Jia, F. Y., & Li, H. H. (2020). Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics, 22(2), 158–163.

<https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2020.02.014>

52. Li, H. H., Li, C. L., Gao, D., Pan, X. Y., DU, L., & Jia, F. Y. (2018). Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics, 20(10), 793–798.

<https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2018.10.002>

53. Malucelli, E. R. S., Antoniuk, S. A., & Carvalho, N. O. (2021). The effectiveness of early parental coaching in the autism spectrum disorder. *Jornal de pediatria*, 97(4), 453–458. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.09.004>

54. RBR-44vc9n The effects of early parenting on autism spectrum. Disponível em:

<[disorderhttps://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-44vc9n](https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-44vc9n)>

55. Rogers, S. J., Estes, A., Lord, C., Munson, J., Rocha, M., Winter, J., Greenon, J., Colombi, C., Dawson, G., Vismara, L. A., Sugar, C. A., Hellemann, G., Whelan, F., & Talbott, M. (2019). A Multisite Randomized Controlled Two-Phase Trial of the Early Start Denver Model Compared to Treatment as Usual. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 58(9), 853–865.

<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.01.004>

56. NCT00698997. Intensive Intervention for Toddlers With Autism (EARLY STEPS). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00698997?tab=history&a=2>

57. Rogers, S. J., Yoder, P., Estes, A., Warren, Z., McEachin, J., Munson, J., Rocha, M., Greenon, J., Wallace, L., Gardner, E., Dawson, G., Sugar, C. A., Hellemann, G., & Whelan, F. (2021). A Multisite Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Intervention Intensity and Intervention Style on Outcomes for Young Children With Autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 60(6), 710–722. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.06.013>

58. NCT02272192. Intervention Effects of Intensity and Delivery Style for Toddlers With Autism (TADPOLE). Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02272192?term=NCT02272192&rank=1>

59. Stahmer, A. C., Dufek, S., Rogers, S. J., & Iosif, A. M. (2024). Study Protocol for a Cluster, Randomized, Controlled Community Effectiveness Trial of the Early Start Denver Model (ESDM) Compared to Community Early Behavioral Intervention (EBI) in Community Programs serving Young Autistic Children: Partnering for Autism: Learning more to improve Services (PALMS). *BMC psychology*, 12(1), 513. <https://doi.org/10.1186/s40359-024-02020-0>
60. NCT06005285. Examining the Effectiveness of the Early Start Denver Model in Community Programs Serving Young Autism. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06005285?term=NCT06005285&rank=1>
61. Touzet, S., Occelli, P., Schröder, C., Manificat, S., Gicquel, L., Stanciu, R., Schaer, M., Oreve, M. J., Speranza, M., Denis, A., Zelmar, A., Falissard, B., Georgieff, N., Bahrami, S., Geoffray, M. M., & IDEA Study Group (2017). Impact of the Early Start Denver Model on the cognitive level of children with autism spectrum disorder: study protocol for a randomised controlled trial using a two-stage Zelen design. *BMJ open*, 7(3), e014730. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014730>
62. NCT03254264. Impact of Early Interventions on Neurocognitive Profile of Children with Autism Spectrum Disorder (IDEAEYE). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03254264?term=NCT03254264&rank=1>
63. NCT02608333. Efficiency of Early Intervention for Autism Spectrum Disorder. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02608333?term=%20NCT02608333&rank=1>
64. Vismara, L. A., McCormick, C. E. B., Wagner, A. L., Monlux, K., Nadhan, A., & Young, G. S. (2018). Telehealth Parent Training in the Early Start Denver Model: Results From a Randomized Controlled Study. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 33(2), 67-79. <https://doi.org/10.1177/1088357616651064>
65. Waddington, H., Jordan, P., Hammond, M., Tupou, J., Patrick, L., Macaskill, E., Davies, G., Pillar, S., van der Meer, L., & Whitehouse, A. J. O. (2024). Low-intensity parent- and clinician-delivered support for young autistic children in Aotearoa New Zealand: a randomised controlled trial. *The Lancet regional health. Western Pacific*, 51, 101173. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101173>
66. ACTRN12621000043831. A randomised-controlled trial of low-intensity Early Start Denver Model therapy and parent coaching for young children with autism. Disponível em: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=380822>

67. Wang, S. H., Zhang, H. T., Zou, Y. Y., Cheng, S. M., Zou, X. B., & Chen, K. Y. (2023). Efficacy and moderating factors of the Early Start Denver Model in Chinese toddlers with autism spectrum disorder: a longitudinal study. *World journal of pediatrics: WJP*, 19(8), 741–752. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00555-z>
68. Yang, Y., Wang, H., Xu, H., Yao, M., & Yu, D. (2023). Randomized, controlled trial of a mixed early start Denver model for toddlers and preschoolers with autism. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 16(8), 1640–1649. <https://doi.org/10.1002/aur.3006>
69. ChiCTR2000039492. Clinical observation of Denver intervention in children with autism of different ages. Disponível em: <https://www.chictr.org.cn/showprojEN.html?proj=62066>
70. Beaudoin AJ, Sébire G, Couture M. (2019) Parent-mediated intervention tends to improve parent-child engagement, and behavioral outcomes of toddlers with ASD-positive screening: A randomized crossover trial. *Research Autism Spectrum Disorders*. 66,101416. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2019.101416>
71. Dawson, G., Jones, E. J., Merkle, K., Venema, K., Lowy, R., Faja, S., Kamara, D., Murias, M., Greenson, J., Winter, J., Smith, M., Rogers, S. J., & Webb, S. J. (2012). Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(11), 1150–1159. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.018>
72. Estes, A., Munson, J., Rogers, S. J., Greenson, J., Winter, J., & Dawson, G. (2015). Long-Term Outcomes of Early Intervention in 6-Year-Old Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(7), 580–587. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.04.005>
73. NCT00518804. Functional Behavioural Skill Training for Young Children With Severe Autism. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00518804?term=NCT00518804%C2%A0&rank=1>
74. NCT04722783. Effect of ESDM and PCIT-A in Autism Spectrum Disorder (TAFF). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04722783?term=NCT04722783%C2%A0&rank=1>
75. Jones, M. K., Sone, B. J., Grauzer, J., Sudec, L., Kaat, A., & Roberts, M. Y. (2024). Characterizing mechanisms of caregiver-mediated naturalistic developmental behavioral interventions for autistic toddlers: A randomized clinical trial. *Autism : the international*

journal of research and practice, 28(7), 1847–1860.

<https://doi.org/10.1177/13623613231213283>

76. Qu, L., Colombi, C., Chen, W., Miller, A., Miller, H., & Ulrich, D. A. (2024). The Efficacy of a Culturally-Adapted Group-based Parent Coaching Program for Autistic Children in China via Telehealth: A Randomized Controlled Trial. *Journal of autism and developmental disorders*, 10.1007/s10803-024-06543-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10803-024-06543-8>

77. Sankhla A, Lohar D, Khan J, Abhishek Arora A. (2023) Early intervention in autism spectrum disorder: exploring neurodevelopmental context, therapeutic approaches, and treatment outcomes. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 15(4), 99-101. <https://dx.doi.org/10.22159/ijcpr.2023v15i4.3041>.

78. Saint-Georges C, Pagnier M, Ghattassi Z, Hubert-Barthelemy A, Tanet A, Clément M, Soumille F, Crespín GC, Pellerin H, Cohen D. (2020) A developmental and sequenced one-to-one educational intervention (DS1-EI) for autism spectrum disorder and intellectual disability: A three-year randomized, single-blind controlled trial. *eClinicalMedicine*. 26,100537. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100537>

79. ACTRN12616000592448. Developmental and sequenced 1 to 1 educational intervention in children with autism spectrum disorder (ASD): a randomized controlled trial. Disponível em:

<https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12616000592448>

80. Tanet A, Hubert-Barthelemy A, Clément MN, et al. (2020) Developmental and sequenced one-to-one educational intervention (DS1-EI) for autism spectrum disorder and intellectual disability: a two-year interim report of a randomized single-blind multicenter controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2020, 20-263, 1-16.

<https://doi.org/10.1186/s12887-020-02156-z>

81. Vivanti G, Dissanayake C, Duncan E, Feary J, Capes K, Upson S, Bent CA, Rogers SJ, Hudry K, Jones C, Bajwa H, Marshall A, Maya J, Pye K, Reynolds J, Rodset D, Toscano G. (2019). Outcomes of children receiving Group-Early Start Denver Model in an inclusive versus autism-specific setting: A pilot randomized controlled trial. *Autism*. 23(5),1165-1175. <https://doi.org/10.1177/1362361318801341>

82. Vivanti G, Bent C, Capes K, Upson S, Hudry K, Dissanayake C, Victorian ASELCC Team. (2022) Characteristics of children on the autism spectrum who benefit the most from receiving intervention in inclusive versus specialised early childhood

education settings. *Autism Research*.15(11), 2200–2209.

<https://doi.org/10.1002/aur.2815>

83. Yoder PJ, Lieberman RG. Two years of Early Start Denver Model reduces cognitive and language impairments in very young children with autism spectrum disorders.

Evidence-based Commun Assess Interv. 2010, 4(3),120–123.

DOI:10.1080/17489539.2010.507625.

84. Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised*.

US Department of Health, Education, and Welfare Publication (ADM). Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 125-126.

85. Brignell A, Chenausky KV, Song H, Zhu J, Suo C, Morgan AT. Communication interventions for autism spectrum disorder in minimally verbal children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD012324.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012324.pub2>

86. Grau-Husarikova E, Sánchez Pedroche A, Mumbardó-Adam C, Sanz-Torrent M.

How language affects social cognition and emotional competence in typical and atypical development: A systematic review. *Int J Lang Commun Disord*. 2024 Sep-

Oct;59(5):1788-1816. doi: 10.1111/1460-6984.13032.

87. Kupferstein H. Evidence of increased PTSD symptoms in autistics exposed to

applied behavior analysis. *Advances in Autism*. 2018, 4(1),19–29. doi: 10.1108/AIA-08-2017-0016.

ANEXO I

Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas consideradas

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultado (13/04/2024)	Resultado (30/09/2024)
	<i>Bases Eletrônicas</i>		
ADOLEC via BVSalud	<p>(Transtorno Autístico) OR (Autistic Disorder) OR (Trastorno Autístico) OR Autismo OR (Autismo Infantil) OR (Síndrome de Kanner) OR Autism OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autistic Children) OR (Autistic People) OR (Transtorno do Espectro Autista) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Trastorno del Espectro Autista) OR (Transtorno de Espectro Autista) OR (Transtorno do Espectro do Autismo) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Síndrome de Asperger) OR (Asperger Syndrome) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Asperger's Disorder) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Disease) OR (Aspergers Disorder) OR (Aspergers Syndrome) OR (Transtornos Globais do Desenvolvimento Infantil) OR (Child Development Disorders, Pervasive) OR (Trastornos Generalizados del Desarrollo Infantil) OR (Transtornos Globais do Desenvolvimento) OR (Transtornos Globais do Desenvolvimento da Criança) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders) OR (Trastornos Generalizados del Desarrollo) OR (Trastornos Generalizados del Desarrollo del Niño)</p> <p>AND</p> <p>(Denver method) OR (Método Denver) OR (Denver model) OR (Modelo Denver) OR "EDSM" OR "Early start Denver model" OR "Método Denver para intervenção precoce" OR "Método Denver para la intervención temprana" OR "Naturalistic Developmental Behavioral Intervention" OR "Intervenção Precoce Comportamental Naturalista" OR "Intervención conductual del desarrollo naturalista" OR "NDBI" OR "Early Intensive Behavioral Intervention" OR "Intervenção Comportamental Intensiva Precoce" OR "Intervención conductual intensiva temprana" OR (Terapia Comportamental) OR (Behavior Therapy) OR (Terapia Conductista) OR (Modificação de Comportamento) OR (Terapia de Condicionamento) OR (Tratamento Comportamental) OR (Técnicas de Modificação de Comportamento) OR (Behavior Change Techniques) OR (Behavior Modification) OR (Behavior Modifications) OR (Behavior Therapies) OR (Behavior Treatment) OR (Conditioning Therapies) OR (Conditioning Therapy) OR (Modificaciones de la Conducta) OR (Terapia Condicionante) OR (Tratamiento Conductual) OR</p>	7	-

	(Técnicas de Cambio de Conducta) OR (Terapia Cognitivo-Comportamental)		
CENTRAL	<p>#1 MeSH descriptor: Autistic Disorder explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: Autism Spectrum Disorder explode all trees</p> <p>#3 MeSH descriptor: Asperger Syndrome explode all trees</p> <p>#4 MeSH descriptor: Child Development Disorders, Pervasive explode all trees</p> <p>#5 (Autistic Disorder) OR (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum) OR (Asperger Syndrome) OR (Syndrome, Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's) OR (Autistic Children) OR (Autistic People) OR (Child Development Disorders, Pervasive) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders)</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</p> <p>#7 (Denver method) OR (Denver model) OR "EDSM" OR "Early start Denver model" OR "Naturalistic Developmental Behavioral Intervention" OR "Naturalistic Developmental Behavioral Interventions" OR "NDBI" OR "Early Intensive Behavioral Intervention" OR "Early Intensive Behavioral Interventions"</p> <p>#8 MeSH descriptor: Behavior Therapy explode all trees</p> <p>#9 (Behavior Therapies) OR (Behavior Treatment) OR (Treatment, Behavior) OR (Therapy, Conditioning) OR (Conditioning Therapy) OR (Conditioning Therapies) OR (Therapy, Behavior) OR (Behavior Change Techniques) OR (Behavior Change Technique) OR (Technique, Behavior Change) OR (Behavior Modification) OR (Behavior Modifications) OR (Modification, Behavior)</p> <p>#10 #8 OR #9</p> <p>#11 #6 AND #10 <i>in</i> Trials</p>	978	2138
Embase	<p>#1 'autism'/exp OR 'autism' OR 'autism spectrum disorder' OR 'autism, early infantile' OR 'autism, infantile' OR 'autistic child' OR 'autistic children' OR 'autistic disorder' OR 'autistic spectrum disorder' OR 'child development disorders, pervasive' OR 'childhood autism' OR 'classical autism' OR 'early</p>	228	238

<p>infantile autism' OR 'infantile autism' OR 'infantile autism, early' OR 'kanner syndrome' OR 'pdd (pervasive developmental disorder)' OR 'pervasive child development disorders' OR 'pervasive developmental disorder' OR 'pervasive developmental disorders' OR 'typical autism'</p> <p>#2 'asperger syndrome'/exp OR 'asperger syndrome' OR 'asperger disorder' OR 'aspengers disorder' OR 'aspengers syndrome' OR 'high functioning autism'</p> <p>#3 'autism spectrum disorder' OR 'autism spectrum disorders' OR 'autistic spectrum disorder' OR 'autistic spectrum disorders' OR 'disorder, autistic spectrum' OR 'child development disorders, pervasive' OR 'pervasive child development disorders' OR 'pervasive development disorders' OR 'autistic children' OR 'autistic people'</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 'early intensive behavioral intervention'/exp OR 'early intensive behavioral interventions' OR 'Denver method' OR 'Denver model' OR 'EDSM' OR 'Early start Denver model' OR 'Naturalistic Developmental Behavioral Interventions' OR 'NDBI'</p> <p>#6 'behavior therapy'/exp OR 'behavior therapy' OR 'behavior psychotherapy' OR 'behavior training' OR 'behavior treatment' OR 'behavioral psychotherapy' OR 'behavioral therapy' OR 'behaviour psychotherapy' OR 'behaviour therapy' OR 'behaviour training' OR 'behaviour treatment' OR 'behavioural psychotherapy' OR 'behavioural therapy' OR 'therapy, behavior' OR 'therapy, behaviour' OR 'treatment, behavior' OR 'treatment, behaviour'</p> <p>#7 #5 OR #6</p> <p>#8 #4 AND #7</p> <p>#9 ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt))</p>		
---	--	--

	<p>OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))) #10 #8 AND #9 #11 #10 AND embase/lim NOT (embase/lim AND medline/lim)</p>		
LILACS via BVS	<p>MH:"Transtorno Autístico" OR MH:"Autistic Disorder" OR MH:"Trastorno Autístico" OR (Transtorno Autístico) OR (Autistic Disorder) OR (Trastorno Autístico) OR Autismo OR (Autismo Infantil) OR (Síndrome de Kanner) OR Autism OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autistic Children) OR (Autistic People) OR MH:F03.625.164.113.500\$ OR MH:"Transtorno do Espectro Autista" OR MH:"Autism Spectrum Disorder" OR MH:"Transtorno del Espectro Autista" OR (Transtorno do Espectro Autista) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Transtorno del Espectro Autista) OR (Transtorno de Espectro Autista) OR (Transtorno do Espectro do Autismo) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR MH:F03.625.164.113\$ OR MH:"Síndrome de Asperger" OR MH:"Asperger Syndrome" OR (Síndrome de Asperger) OR (Asperger Syndrome) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Asperger's Disorder) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Disease) OR (Aspergers Disorder) OR (Aspergers Syndrome) OR MH:F03.625.164.113.250\$ OR MH:"Transtornos Globais do Desenvolvimento Infantil" OR MH:"Child Development Disorders, Pervasive" OR MH:"Trastornos Generalizados del Desarrollo Infantil" OR (Transtornos Globais do Desenvolvimento Infantil) OR (Child Development Disorders, Pervasive) OR (Trastornos Generalizados</p>	225	236

	<p>del Desarrollo Infantil) OR (Transtornos Globais do Desenvolvimento) OR (Transtornos Globais do Desenvolvimento da Criança) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders) OR (Transtornos Generalizados del Desarrollo) OR (Transtornos Generalizados del Desarrollo del Niño) OR MH:F03.625.164\$</p> <p>AND</p> <p>MH:"Terapia Comportamental" OR MH:"Behavior Therapy" OR MH:"Terapia Conductista" OR (Terapia Comportamental) OR (Behavior Therapy) OR (Terapia Conductista) OR (Modificação de Comportamento) OR (Terapia de Condicionamento) OR (Tratamento Comportamental) OR (Técnicas de Modificação de Comportamento) OR (Behavior Change Techniques) OR (Behavior Modification) OR (Behavior Modifications) OR (Behavior Therapies) OR (Behavior Treatment) OR (Conditioning Therapies) OR (Conditioning Therapy) OR (Modificaciones de la Conducta) OR (Terapia Condicionante) OR (Tratamiento Conductual) OR (Técnicas de Cambio de Conducta) OR MH:F04.754.137\$ OR (Denver method) OR (Método Denver) OR (Denver model) OR (Modelo Denver) OR "EDSM" OR "Early start Denver model" OR "Método Denver para intervenção precoce" OR "Método Denver para la intervención temprana" OR "Naturalistic Developmental Behavioral Intervention" OR "Intervenção Precoce Comportamental Naturalista" OR "Intervención conductual del desarrollo naturalista" OR "NDBI" OR "Early Intensive Behavioral Intervention" OR "Intervenção Comportamental Intensiva Precoce" OR "Intervención conductual intensiva temprana" (db:("LILACS"))</p>		
MEDLINE via Pubmed	<p>#1 "Autistic Disorder"Mesh OR (Autistic Disorder) OR (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early)</p> <p>#2 "Autism Spectrum Disorder"Mesh OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum)</p> <p>#3 "Asperger Syndrome"Mesh OR (Asperger Syndrome) OR (Syndrome, Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's)</p>	2817	2909

	<p>#4 (Autistic Children) OR (Autistic People) #5 "Child Development Disorders, Pervasive"Mesh OR (Child Development Disorders, Pervasive) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders) #6 #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1 #7 (Denver method) OR (Denver model) OR "EDSM" OR "Early start Denver model" OR "Naturalistic Developmental Behavioral Intervention" OR "Naturalistic Developmental Behavioral Interventions" OR "NDBI" OR "Early Intensive Behavioral Intervention" OR "Early Intensive Behavioral Interventions" #8 "Behavior Therapy"Mesh OR "Behavior Therapy" OR (Behavior Therapies) OR (Behavior Treatment) OR (Treatment, Behavior) OR (Therapy, Conditioning) OR (Conditioning Therapy) OR (Conditioning Therapies) OR (Therapy, Behavior) OR (Behavior Change Techniques) OR (Behavior Change Technique) OR (Technique, Behavior Change) OR (Behavior Modification) OR (Behavior Modifications) OR (Modification, Behavior) #9 #7 OR #8 #10 ((clinicalTitle/Abstract AND trialTitle/Abstract) OR clinical trials as topicMeSH Terms OR clinical trialPublication Type OR random*Title/Abstract OR random allocationMeSH Terms OR therapeutic useMeSH Subheading) #11 #6 AND #9 #12 #10 AND #11</p>		
APA PsycArticles	<p>((IndexTermsFilt: ("Autism Spectrum Disorders")) OR (Any Field: (Autistic Disorder)) OR (Any Field: (Disorder, Autistic)) OR (Any Field: (Disorders, Autistic)) OR (Any Field: (Kanner's Syndrome)) OR (Any Field: (Kanner Syndrome)) OR (Any Field: (Kanners Syndrome)) OR (Any Field: (Autism, Infantile)) OR (Any Field: (Infantile Autism)) OR (Any Field: (Autism)) OR (Any Field: (Autism, Early Infantile)) OR (Any Field: (Early Infantile Autism)) OR (Any Field: (Infantile Autism, Early)) OR (Any Field: (Autism Spectrum Disorder)) OR (Any Field: (Autism Spectrum Disorders)) OR (Any Field: (Autistic Spectrum Disorder)) OR (Any Field: (Autistic Spectrum Disorders)) OR (Any Field: (Disorder, Autistic Spectrum)) OR (Any Field: (Asperger Syndrome)) OR (Any Field: (Syndrome, Asperger)) OR (Any Field: (Asperger's Disease)) OR (Any Field: (Asperger's Diseases)) OR (Any Field: (Aspergers Disease)) OR (Any Field: (Disease, Asperger's)) OR (Any Field: (Diseases, Asperger's)) OR (Any Field: (Asperger Disease)) OR (Any Field: (Asperger Diseases)) OR (Any Field: (Disease, Asperger)) OR (Any Field: (Diseases, Asperger)) OR (Any Field: (Asperger Disorder)) OR (Any Field: (Asperger Disorders)) OR (Any Field: (Disorder, Asperger)) OR (Any Field: (Disorders, Asperger)) OR (Any Field: (Asperger's Disorder)) OR (Any Field: (Aspergers Disorder)) OR (Any Field: (Disorder, Asperger's)) OR (Any Field: (Asperger's Syndrome)) OR (Any Field: (Aspergers Syndrome))</p>	33	34

	OR (Any Field: (Syndrome, Asperger's)) OR (Any Field: (Autistic Children)) OR (Any Field: (Autistic People)) OR (Any Field: (Child Development Disorders, Pervasive)) OR (Any Field: (Pervasive Child Development Disorders)) OR (Any Field: (Pervasive Development Disorders))) AND ((IndexTermsFilt: ("Behavior Therapy")) OR (Any Field: ("Behavior Therapy")) OR (Any Field: ("Behavior Therapies")) OR (Any Field: ("Behavior Treatment")) OR (Any Field: ("Conditioning Therapy")) OR (Any Field: ("Conditioning Therapies")) OR (Any Field: ("Behavior Change Techniques")) OR (Any Field: ("Behavior Change Technique")) OR (Any Field: ("Behavior Modification")) OR (Any Field: ("Behavior Modifications")) OR (Any Field: ("Denver method"))) OR (Any Field: ("Denver model")) OR (Any Field: ("Early start Denver model"))		
<i>Bases de Registro de Ensaios Clínicos</i>			
ClinicalTrials.gov	Condition: (Autistic Disorder) OR (Kanner Syndrome) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Early Infantile Autism) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR Asperger OR Autistic OR (Pervasive Development Disorders) Intervention: Denver OR (Early start Denver model) OR (Behavior Treatment) OR (Conditioning Therapy) OR (Behavior Change Technique) OR (Behavior Modification)	314	376
ICTRP-WHO	Condition: (Autistic Disorder) OR (Kanner Syndrome) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Early Infantile Autism) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR Asperger OR Autistic OR (Pervasive Development Disorders) Intervention: Denver OR (Early start Denver model) OR (Behavior Treatment) OR (Conditioning Therapy) OR (Behavior Change Technique) OR (Behavior Modification)	14	15
<i>Literatura cinzenta</i>			
DANS	((Autistic Disorder) OR (Autism Spectrum Disorder) OR Asperger OR (Kanner's) OR Kanner OR Kannors OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Asperger's Disease)) AND ((Denver method) OR Denver OR (Early start Denver model) OR "Behavior treatment" OR "Behavioral therapy" OR "Behavior Therapy")	1421	1506
Total		6.037	7.459

ANEXO II

Estudos excluídos e razões para exclusão

	Estudo (autor, ano)	Referência(s)	Razão para exclusão
1	Beaudoin 2019	Beaudoin 2019	População não relevante (incluiu crianças sem diagnóstico confirmado de TEA)
2	Dawson 2012	Dawson 2012	Desenho de estudo não relevante (análise exploratória de um ensaio clínico já incluído nesta revisão - Dawson 2010).
3	Estes 2015	Estes 2015	Desenho de estudo não relevante (seguimento dos participantes do grupo intervenção de um ensaio clínico já incluído nesta revisão - Dawson 2010).
4	NCT00518804	NCT00518804	Intervenção não relevante (<i>functional behavioural skills</i>)
5	NCT04722783	NCT04722783	Intervenção não relevante (<i>adapted parent-child interaction therapy, PCIT-A</i>)
6	Jones, 2023	Jones, 2023	Intervenção não relevante (<i>Teach-Model-Coach-Review instructional format</i>).
7	Qu, 2024	Qu, 2024	Intervenção não relevante (Os dois grupos recebem informações sobre ESDM e apenas um tem sessões semanais: “ <i>structured model based on mediated learning principles</i> ”)
8	Sankhla 2023	Sankhla 2023	Intervenção não relevante (não aplicou Denver)
9	Saint-Georges 2020	ACTRN12616000592448 Saint-Georges 2020 Tanet 2020	Intervenção não relevante (<i>developmental and sequenced one to one educational intervention</i>)
10	Vivanti 2019	Vivanti 2019 Vivanti 2022	Comparador não relevante (compara diferentes estratégias de aplicação de Denver)
11	Yoder 2010	Yoder 2010	Desenho de estudo não relevante (comentário sobre um ensaio clínico já incluído nesta revisão - Dawson 2010).

ANEXO III

Julgamento do risco de viés de cada domínio por desfecho

Estudo/domínio	Dawson 2010 ⁴²	Gao 2020 ⁵¹	Li 2018 ⁵²	Malucelli 2021 ^{53,54}	Rogers 2019 ^{55,56}	Rogers 2021 ^{57,58}	Vismara 2018 ⁶⁴	Waddington 2024 ^{65,66}	Wang 2023 ⁶⁷	Yang 2023 ^{68,69}
Geração da sequência de alocação	BAIXO RISCO Citação: <i>"Participants were stratified into 2 groups on the basis of composite IQ at entry (<55 and 55) and gender to ensure comparable IQ and gender ratios between groups. Within each of these strata, randomization was conducted by using random permuted blocks of 4."</i> Justificativa:	BAIXO RISCO Citação: "Using the random number table method, they were divided into ESDM group and parent training group[...]" Justificativa: o método para gerar a sequência de randomização o está adequado.	BAIXO RISCO Citação (traduzida): "Os pacientes foram divididos em grupo controle (grupo intervenção convencional) e grupo experimental (grupo intervenção ESDM) pelo método de tabela de números aleatórios, com 20 casos em cada grupo." Justificativa: método utilizado para gerar a	RISCO INCERTO Justificativa: não há informações suficientes sobre o método utilizado para gerar a lista de randomização o.	BAIXO RISCO Citação: <i>"Randomization by the data coordinating center was performed using a computer algorithm based on 3 prespecified blocks: 12 to 20 or older than 20 months, sex, and DQ lower than or higher than 60"</i> Justificativa: método utilizado para gerar a sequência de randomização	BAIXO RISCO Citação: <i>"DCC randomization was performed using a computer algorithm based on 2 pre-specified blocks: 12 to 20 months or 20+ months, and DQ <60 or DQ >60. Blocks were monitored, and a difference of 3 between ESDM and EIBI groups resulted in a compensatory assignment to maximize equal</i>	BAIXO RISCO Citação: <i>"Children were randomized in clusters of four to ensure that two were assigned to each group using a computer algorithm based on three pre-specified blocks: 18 to 30 months or 30 to 48 months, gender, and ADOS total cutoff scores of <12 or 12+."</i> Justificativa: método	BAIXO RISCO Citação: <i>"Participants were randomly allocated to an "A" group or a "B" group using the Urn minimisation method, 20 minimising for differences in chronological age, in the randomizeR package (version 2.0.0) in r (version 4.1.2)."</i> Justificativa: método utilizado	ALTO RISCO Citação: <i>"Parents randomly selected envelope containing number 1 and 2; those who chose number 1 were included in the ESDM group, and those who chose number 2 were included in the control group."</i> Justificativa: método baseado em escolha não é adequado gerar a	BAIXO RISCO Citação: <i>"A coin toss was used to allocate each participating child."</i> Justificativa: método utilizado para gerar a sequência de randomização o está adequado.

	Apesar de não ser identificado como a separação desses blocos foi realizada, é provável que a geração desses blocos foi realizada de forma adequada devido à complexidade		seqüência de randomização o está adequado.		o está adequado.	<i>samples</i> " Justificativa: método utilizado para gerar a seqüência de randomização o está adequado.	utilizado para gerar a seqüência de randomização o está adequado.	para garantir o sigilo de alocação está adequado.	seqüência de randomização o.	
Sigilo de alocação	RISCO INCERTO Justificativa: Informações insuficientes para permitir o julgamento.	RISCO INCERTO Citação: "Using the random number table method, they were divided into ESDM group and parent training group[...]" Justificativa: Não há informações suficientes	RISCO INCERTO Citação (traduzida): "Os pacientes foram divididos em grupo controle (grupo intervenção convencional) e grupo experimental (grupo intervenção	RISCO INCERTO Justificativa: Não há informações suficientes sobre o método utilizado para gerar a lista de randomização o e como foi garantido o sigilo de alocação.	BAIXO RISCO Citação: " <i>An independent data coordinating center conducted the randomization and data analyses.</i> " Justificativa: Método utilizado para garantir o sigilo de	BAIXO RISCO Citação: " <i>An independent data coordinating center (DCC) conducted the randomization of participants using a computer program allocation.</i> "	BAIXO RISCO Citação: "Randomization was conducted and monitored by the last author who had no contact with the families or involvement with the intervention	BAIXO RISCO Citação: "Randomisation and data analysis were conducted by MH, a statistician masked to group assignment with no other involvement in the trial."	ALTO RISCO Citação: "Parents randomly selected envelope containing number 1 and 2; those who chose number 1 were included in the ESDM group, and those who	RISCO INCERTO Justificativa: Não há informações suficientes sobre o método utilizado para garantir o sigilo de alocação. Não está claro se a pessoa da equipe responsável

			sobre o método utilizado para garantir o sigilo de alocação.	ESDM) pelo método de tabela de números aleatórios, com 20 casos em cada grupo." Justificativa: Não há informações suficientes sobre o método utilizado para garantir o sigilo de alocação.		alocação está adequado.	Justificativa: método utilizado para garantir o sigilo de alocação está adequado.	delivery or assessment testing." Justificativa: método utilizado para garantir o sigilo de alocação está adequado.	Justificativa: método utilizado para garantir o sigilo de alocação está adequado.	chose number 2 were included in the control group." Justificativa: o pesquisador responsável tem conhecimento do que é 1 e 2	por jogar a moeda teve ou não contato com os participantes do estudo.
Mascaramento dos participantes e equipe	Avaliação global dos sintomas	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação: "Parents of children in the parent training group were required to receive 10 parent skills training sessions [...]." Justificativa: o mascaramento	ALTO RISCO Citação (traduzida): "The conventional intervention group received conventional intervention training" Justificativa: o mascaramento dos participantes	ALTO RISCO Citação: "The parents in the SG received the Parental Coaching carried out by a professional certified in the ESDM, while the parents in the CG were under	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação: "The M-ESDM group was provided with intervention using the M-ESDM curriculum" "The M-DTT group was provided with intervention using the M-

		o dos participantes e equipe não está claro. Entretanto, diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho.	e equipe não está claro. Entretanto, diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho.	<i>routine monitoring.</i> " Justificativa: o mascarament o dos participantes e equipe não está claro. Entretanto, diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho.							<i>DTT curriculum"</i> Justificativa: o mascarament o dos participantes e equipe não está claro. Entretanto, diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho.
Gravidade e dos sintomas	ALTO RISCO Citação: <i>"One or both parents were provided with parent training from the primary therapist</i>	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação: <i>"multisite, single-blind RCT"</i> Justificativa: não houve mascarament o dos	ALTO RISCO Citação: <i>"Caregivers were not naive to assignment"</i> Justificativa: diante da natureza da	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	

	<p>during semimonthly meetings, during which the principles and specific techniques of ESDM were taught."</p> <p>Justificativa: diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascaramento é pouco provável, e a ausência de mascaramento pode influenciar os resultados do desfecho.</p>				participantes, pais/cuidadores e equipe.	intervenção e do grupo comparador, o mascaramento dos participantes e pesquisadores não é possível, e a ausência de mascaramento pode influenciar os resultados do desfecho.				
Interação social	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: "The parents in the SG received the Parental Coaching carried out</p>	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: "P-ESDM [...] The 12-week, 1.5-hr videoconferencing sessions"</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Justificativa: "Assessors were also masked to group assignments but clinicians</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: "Toddlers with ASD in the ESDM group (n=30) received</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: "The M-ESDM group was provided with intervention using the M-</p>

					<p>by a professional certified in the ESDM, while the parents in the CG were under routine monitoring." Justificativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> o mascarament o dos participantes e equipe não está claro. Entretanto, diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho. 			<p>"Comparison group [...] monthly instead of weekly 1.5-hr videoconferencing sessions and unlimited access to the website minus the P-ESDM content" Justificativa: Diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, <ul style="list-style-type: none"> o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho. </p>	<p>delivering the support and parents were not." Justificativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> o mascarament o dos participantes e equipe não foi possível diante da natureza da intervenção e do grupo comparador e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho. 	<p>ESDM intervention training in the 1:1 program by therapists." [...] "The control group (n=30), who was waiting for intervention, received follow-up observation" Justificativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> o mascarament o dos participantes e equipe não está claro. Entretanto, diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament 	<p>ESDM curriculum" "The M-DTT group was provided with intervention using the M-DTT curriculum" Justificativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> o mascarament o dos participantes e equipe não está claro. Entretanto, diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho.
--	--	--	--	--	---	--	--	---	---	---	---

										o pode influenciar os resultados do desfecho.	
Comportamento adaptativo e social	ALTO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Citação: "Parents of children in the parent training group were required to receive 10 parent skills training sessions, once a week, each lasting 3.5 hours." Justificativa: Diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascaramento é pouco provável, e a ausência de mascaramento pode influenciar	ALTO RISCO Citação (traduzida): "The conventional intervention group received conventional intervention training" [...] "The ESDM intervention group was implemented by teachers who had received ESDM training" Justificativa: O mascaramento dos participantes e equipe não está claro. Entretanto, diante da natureza da	ALTO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Citação: "multisite, single-blind RCT" Justificativa: não houve mascaramento dos participantes, pais/cuidadores e equipe e a ausência de mascaramento pode influenciar os resultados do desfecho.	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	

			os resultados do desfecho.	intervenção e do grupo comparador, o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho.							
Comunicação verbal	ALTO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação: <i>"Caregivers were not naive to assignment"</i> Justificativa: diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o dos participantes e pesquisadores não é possível, e a ausência de	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Justificativa: "Assessors were also masked to group assignments but clinicians delivering the support and parents were not." Justificativa: o mascarament o dos participantes e equipe não foi possível diante da natureza da	ALTO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	

							<p>mascamen- o pode influenciar os resultados do desfecho.</p>		<p>intervenção e do grupo comparador e a ausência de mascament o pode influenciar os resultados do desfecho.</p>		
<p>Comunica- ção não- verbal</p>	<p>ALTO RISCO Idem acima</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>ALTO RISCO Idem acima</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>ALTO RISCO Idem acima.</p>	<p>ALTO RISCO Citação: "P- ESDM [...] The 12-week, 1.5-hr videoconfere ncing sessions" "Comparison group [...] monthly instead of weekly 1.5- hr videoconfere ncing sessions and unlimited access to the website minus the P- ESDM content"</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>ALTO RISCO Idem acima</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	

								Justificativa: Diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho.			
Qualidade de vida	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Justificativa: "Assessors were also masked to group assignments but clinicians delivering the support and parents were not." Justificativa: o mascarament o dos participantes e equipe não	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo

									foi possível diante da natureza da intervenção e do grupo comparador e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho.		
Habilidade e cognitiva	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação: <i>"The parents in the SG received the Parental Coaching carried out by a professional certified in the ESDM, while the parents in the CG were under routine monitoring."</i> Justificativa: o mascarament	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação: <i>"Toddlers with ASD in the ESDM group (n=30) received ESDM intervention training in the 1:1 program by therapists."</i> [...] <i>"The control group (n=30), who was waiting for intervention,</i>	Desfecho não avaliado pelo estudo

					o dos participantes e equipe não está claro. Entretanto, diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho.				<i>received follow-up observation"</i> Justificativa: o mascarament o dos participantes e equipe não está claro. Entretanto, diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o é pouco provável, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho.	
Satisfação e avaliação dos cuidadores	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação: <i>"Caregivers were not naive to assignment"</i> Justificativa:	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Justificativa: "Assessors were also masked to group assignments	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo

							diante da natureza da intervenção e do grupo comparador, o mascarament o dos participantes e pesquisadores não é possível, e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho		but clinicians delivering the support and parents were not." Justificativa: o mascarament o dos participantes e equipe não foi possível diante da natureza da intervenção e do grupo comparador e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados do desfecho.		
	Qualquer evento adverso	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Avaliação global dos sintomas	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação "CARS is suitable for	ALTO RISCO Justificativa: CARS é uma ferramenta	BAIXO RISCO Citação: "The evaluations	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação: "The assessment

			<p>people over 2 years old "</p> <p>Justificativa: CARS é uma avaliação conduzida por um observador, às vezes com a contribuição de um cuidador e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção</p> <p>Citação: "ATEC is suitable for children over 2 years"</p> <p>Justificativa: ATEC é um formulário para pais ou cuidadores e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção</p>	<p>de avaliação que pode ser conduzida por um avaliador e ter a participação de pais ou cuidadores e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção</p>	<p><i>carried out after the interventions were made by two ESDM-certified professionals , therefore guaranteeing blindness in the children's development results and in the parents' commitment"</i></p> <p>Justificativa: o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi realizado de maneira adequada.</p>						<p><i>was based on data gathered through a variety of techniques, including direct observation, parent interviews, and analysis of previously collected clinical data."</i></p> <p>Justificativa: a ferramenta CARS envolve entrevista com os pais, que têm conhecimento da intervenção.</p>
--	--	--	---	---	--	--	--	--	--	--	--

<p>Gravidade e dos sintomas</p>	<p>BAIXO RISCO Citação: <i>"Children were evaluated by experienced examiners naive to intervention"</i> Justificativa: o mascarament o dos avaliadores dos desfechos está adequado, considerando que a ferramenta ADOS é avaliador-dependente.</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>ALTO RISCO Justificativa: ABC é um formulário para pais ou cuidadores e, neste caso, os pais têm conhecimento o da intervenção. O CGI é conduzido por um avaliador, mas o artigo não tem informações quanto ao mascarament o.</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>BAIXO RISCO <i>"All standard assessments were carried out by experienced assessors naive to group assignment"</i> Justificativa: o mascarament o dos avaliadores dos desfechos está adequado, considerando que a ferramenta ADOS é avaliador-dependente.</p>	<p>ALTO RISCO Citação: <i>"Caregivers were not naive to assignment, and caregiver reports were used in some measures"</i> Justificativa: o avaliador foi mascarado, uma das ferramentas (PDD-I) utilizadas para avaliação do desfecho realiza entrevista com pais/cuidadores e, neste caso, os pais têm conhecimento o da intervenção</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>
--	---	--	---	--	--	--	--	--	--	--

	<p>Interação social</p>	<p>ALTO RISCO Citação: "Children were evaluated by experienced examiners naive to intervention status" Justificativa: apesar do avaliador ser considerado mascarado, a ferramenta (VABS) utilizada para avaliação do desfecho realiza entrevista com pais/cuidadores e, neste caso, os pais administraram a intervenção</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>BAIXO RISCO Citação: "The evaluations carried out after the interventions were made by two ESDM-certified professionals, therefore guaranteeing blindness in the children's development results and in the parents' commitment" Justificativa: o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi realizado de maneira adequada.</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>BAIXO RISCO Citação: "Raters were blind to the study's hypotheses and group assignment" Justificativa: o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi realizado de maneira adequada.</p>	<p>ALTO RISCO Citação: "Assessors were also masked to group assignments but clinicians delivering the support and parents were not. Assessors who became unmasked to group assignments did not code outcomes for that participant. Unmasking occurred for three of six assessors across eight (14%) of the 56 initially enrolled families." Justificativa: apesar do avaliador ser considerado</p>	<p>ALTO RISCO Citação: "All assessments were performed using uniform guidelines and following strict operating procedures by a certified clinician" Justificativa: não há confirmação sobre o mascaramento dos avaliadores dos desfechos e a ausência de mascaramento pode influenciar os resultados deste desfecho.</p>	<p>BAIXO RISCO Citação: "A senior expert (with professional experience more than 10 years) was naive to group assignment and carried out the pre- and post-intervention measures for all children." Justificativa: o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi realizado de maneira adequada uma vez que a ferramenta GDS-3 é avaliador-dependente.</p>
--	--------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	---	---	---

									<p> mascarado, uma das ferramentas (VABS-3) utilizadas para avaliação do desfecho realiza entrevista com pais/cuidadores e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção</p>		
<p>Comportamento adaptativo e social</p>	<p>ALTO RISCO Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO Citação "ABC is suitable for people over 18 months old, with a total of 57 items, including five factors" Justificativa: o questionário ABC precisa ser</p>	<p>ALTO RISCO Justificativa: ABC é um formulário para pais ou cuidadores e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção.</p>	<p>BAIXO RISCO Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO "Data were provided by parents who were not naïve to group assignment." Justificativa: apesar do avaliador ser considerado mascarado, a ferramenta (VABS) utilizada</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>ALTO RISCO Idem acima</p>	<p>BAIXO RISCO Idem acima</p>	

			preenchido por alguém que conviva com a criança, podendo ser pais, cuidadores ou professores e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção			para avaliação do desfecho realiza entrevista com pais/cuidadores e, neste caso, os pais administraram a intervenção					
Comunicação verbal	ALTO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação: <i>"Caregivers were not naive to assignment, and caregiver reports were used in some measures"</i> Justificativa: apesar do avaliador ser considerado mascarado, três das ferramentas (PDD-I,	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação: "Assessors were also masked to group assignments but clinicians delivering the support and parents were not. Assessors who became unmasked to group assignments did not code outcomes for	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	

							<p>VABS e MB-CDI) utilizadas para avaliação do desfecho realiza entrevista com pais/cuidadores e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção</p>		<p>that participant. Unmasking occurred for three of six assessors across eight (14%) of the 56 initially enrolled families." Justificativa: apesar do avaliador ser considerado mascarado, uma das ferramentas (VABS-3) utilizadas para avaliação do desfecho realiza entrevista com pais/cuidadores e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

	<p>Comunicação não-verbal</p>	<p>ALTO RISCO Citação: <i>"Children were evaluated by experienced examiners naive to intervention status at baseline"</i> Justificativa: apesar do avaliador ser considerado mascarado, a ferramenta (MSEL) utilizada para avaliação do desfecho realiza entrevista com pais/cuidadores e, neste caso, os pais administraram a intervenção</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>BAIXO RISCO Idem acima</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>ALTO RISCO Citação: <i>"Caregivers were not naive to assignment, and caregiver reports were used in some measures"</i> Justificativa: apesar do avaliador ser considerado mascarado, uma das ferramentas (VABS) utilizadas para avaliação do desfecho realiza entrevista com pais/cuidadores e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção</p>	<p>BAIXO RISCO Citação: <i>"Raters were blind to the study's hypotheses and group assignment"</i> Justificativa: o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi realizado de maneira adequada.</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>ALTO RISCO Idem acima</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>
--	--------------------------------------	---	--	--	--	--	---	---	--	---	--

<p>Qualidade de vida</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>ALTO RISCO Citação: "Assessors were also masked to group assignments but clinicians delivering the support and parents were not. Assessors who became unmasked to group assignments did not code outcomes for that participant. Unmasking occurred for three of six assessors across eight (14%) of the 56 initially enrolled families." Justificativa: apesar do avaliador ser considerado</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>
---------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

									<p> mascarado, a ferramenta (FQOL) utilizada para avaliação do desfecho realiza entrevista com pais/cuidadores e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção</p>		
<p>Habilidade e cognitiva</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>BAIXO RISCO Citação: <i>"The evaluations carried out after the interventions were made by two ESDM-certified professionals, therefore guaranteeing blindness in the children's</i></p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>ALTO RISCO Citação: <i>"All assessments were performed using uniform guidelines and following strict operating procedures by a certified clinician"</i> Justificativa:</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	

					<p><i>development results and in the parents' commitment.</i></p> <p>"</p> <p>Justificativa: o mascarament o dos avaliadores dos desfechos foi realizado de maneira adequada.</p>					<p>não há confirmação sobre o mascarament o dos avaliadores dos desfechos e a ausência de mascarament o pode influenciar os resultados deste desfecho.</p>	
<p>Satisfação e avaliação dos cuidadores</p>	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: <i>"Caregivers were not naive to assignment, and caregiver reports were used in some measures"</i></p> <p>Justificativa: a satisfação dos cuidadores foi avaliada por um questionário</p>	Desfecho não avaliado pelo estudo	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: "Assessors were also masked to group assignments but clinicians delivering the support and parents were not. Assessors who became unmasked to group assignments did not code</p>	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo

							respondido pelos pais e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção		outcomes for that participant. Unmasking occurred for three of six assessors across eight (14%) of the 56 initially enrolled families." Justificativa: apesar do avaliador ser considerado mascarado, a ferramenta (PSOC) utilizada para avaliação do desfecho realiza entrevista com pais/cuidadores e, neste caso, os pais têm conhecimento da intervenção	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Qualquer evento adverso	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo
Dados incompletos dos desfechos	Avaliação global dos sintomas	Desfecho não avaliado pelo estudo	BAIXO RISCO Citação: "Due to the distance of family residence and economic reasons, 4 cases dropped out midway, and finally there were 33 cases in the ESDM group [...] there were 33 cases in the parent training group." Justificativa: em ambos os grupos a perda foi de 2/35, que	BAIXO RISCO Citação (traduzida): "Five cases were lost due to waiting for intervention and family reasons." Justificativa: em ambos os grupos a perda foi de 5/40, que corresponde a 12,5%. A perda foi de 2/20 (10%) no grupo intervenção e 3/20 (15%) no grupo controle. As perdas foram por filas para intervenção e	BAIXO RISCO Citação: "18 patients were randomly allocated to 2 groups" Justificativa: Não houve perda.	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	RISCO INCERTO Justificativa: Não foi informado se houve perdas e como foi feita a análise dos dados (ITT ou PP). Levando em conta o tamanho da amostra (249) e o tempo de seguimento (2 anos), é improvável que não tenha ocorrido perda

		corresponde a 6%	motivos familiares.							
Gravidade e dos sintomas	BAIXO RISCO Justificativa: foram perdidos 3/24 do grupo controle e nenhum do grupo intervenção resultando em 3 participantes do total de 48, o que corresponde a 6,25%.	Desfecho não avaliado pelo estudo	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Justificativa: Foram perdidos 27/63 (42,8%) participantes do grupo controle e 10/55 (18,2%) do grupo intervenção, resultando na perda de 37 participantes do total de 118, o que corresponde a 31,4%. Perdas desbalanceadas entre os grupos e as justificativas para essas perdas foram apresentadas apenas a partir de 1 ano de	ALTO RISCO Citação: "Given the intent-to-treat design" Justificativa: apesar da perda de 7% (6/87) no total e análise por intenção de tratar, a perda foi desbalanceada entre os grupos (1/21 [5%] no grupo intervenção 15 horas, 1/21 [5%] no grupo intervenção 25 horas, 1/23 [4%] no grupo controle 25 horas, as 3/21 [14%] no grupo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo

						acompanham ento.	controle 15 horas.				
Interação social	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	BAIXO RISCO <i>Citação: "18 patients were randomly allocated to 2 groups"</i> Justificativa: Não houve perda.	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Justificativa: alta taxa de perdas: 3/17 (17,6%) no grupo intervenção e 5/15 (33,3%) no grupo comparador.	ALTO RISCO Justificativa: foram perdidos 7/28 (25%) pacientes no grupo intervenção, sendo 4 (14%) por não terem tempo, 2 (7%) por questões familiares e 1 pelo diagnóstico de outra condição. No grupo controle a perda foi de 4/28 (14%), sendo 1 (3,5%) por não terem tempo, 2 (7%) por perda de contato e 1 (3,5%) por ter aderido a	ALTO RISCO Justificativa: foram perdidos 9/30 (30%) pacientes no grupo intervenção, sendo 4 (13%) por não terem completado a avaliação do desfecho, e 6/30 (20%) pacientes no grupo controle, sendo 1 (3%) por não ter completado a avaliação do desfecho. Não foi realizada análise por intenção de tratar.	RISCO INCERTO Justificativa: Não foi informado se houve perdas e como foi feita a análise dos dados (ITT ou PP). Levando em conta o tamanho da amostra (249) e o tempo de seguimento (2 anos), é improvável que não tenha ocorrido perda	

									outro protocolo de ESDM. Não foi realizada análise por intenção de tratar e as perdas foram desbalanceadas entre os grupos.		
Comportamento adaptativo e social	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Citação: "Due to the distance of family residence and economic reasons, 4 cases dropped out midway, and finally there were 33 cases in the ESDM group [...] there were 33 cases in the parent training group." Justificativa:	BAIXO RISCO Citação (traduzida): <i>"Five cases were lost due to waiting for intervention and family reasons."</i> Justificativa: em ambos os grupos a perda foi de 5/40, que corresponde a 12,5%.	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Justificativa: Foram perdidos 27/63 (42,8%) participantes do grupo controle e 10/55 (18,2%) do grupo intervenção, resultando na perda de 37 participantes do total de 118, o que corresponde a 31,4%.Perdas desbalanceadas	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Idem acima	RISCO INCERTO Idem acima	

			em ambos os grupos a perda foi de 2/35, que corresponde a 6%			as entre os grupos e as justificativas para essas perdas foram apresentadas apenas a partir de 1 ano de acompanhamento.					
Comunicação verbal	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Citação: "Given the intent-to-treat design" Justificativa: apesar da perda de 7% (6/87) no total e análise por intenção de tratar, a perda foi desbalanceada entre os grupos (1/21 [5%] no grupo intervenção 15 horas, 1/21 [5%] no grupo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Justificativa: foram perdidos 7/28 (25%) pacientes no grupo intervenção, sendo 4 (14%) por não terem tempo, 2 (7%) por questões familiares e 1 pelo diagnóstico de outra condição. No grupo controle a perda foi de 4/28 (14%),	ALTO RISCO Idem acima	RISCO INCERTO Idem acima	

							intervenção 25 horas, 1/23 [4%] no grupo controle 25 horas, as 3/21 [14%] no grupo controle 15 horas.		sendo 1 (3,5%) por não terem tempo, 2 (7%) por perda de contato e 1 (3,5%) por ter aderido a outro protocolo de ESDM. Não foi realizada análise por intenção de tratar e as perdas foram desbalanceadas entre os grupos.		
Comunicação não-verbal	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Idem acima.	ALTO RISCO Justificativa: alta taxa de perdas: 3/17 (17,6%) no grupo intervenção e 5/15 (33,3%) no grupo comparador.	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado pelo estudo	
Qualidade de vida	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Justificativa: foram	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	

									<p>perdidos 7/28 (25%) pacientes no grupo intervenção, sendo 4 (14%) por não terem tempo, 2 (7%) por questões familiares e 1 pelo diagnóstico de outra condição. No grupo controle a perda foi de 4/28 (14%), sendo 1 (3,5%) por não terem tempo, 2 (7%) por perda de contato e 1 (3,5%) por ter aderido a outro protocolo de ESDM. Não foi realizada análise por intenção de</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

									tratar e as perdas foram desbalanceadas entre os grupos.		
Habilidade e cognitiva	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	BAIXO RISCO <i>Citação: "18 patients were randomly allocated to 2 groups"</i> Justificativa: Não houve perda.	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Justificativa: foram perdidos 9/30 (30%) pacientes no grupo intervenção, sendo 4 (13%) por não terem completado a avaliação do desfecho, e 6/30 (20%) pacientes no grupo controle, sendo 1 (3%) por não ter completado a avaliação do desfecho. Não foi realizada análise por intenção de tratar.	Desfecho não avaliado pelo estudo

<p>Satisfação e avaliação dos cuidadores</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>RISCO INCERTO Justificativa: não foi informado se houve perda</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>ALTO RISCO Justificativa: foram perdidos 7/28 (25%) pacientes no grupo intervenção, sendo 4 (14%) por não terem tempo, 2 (7%) por questões familiares e 1 pelo diagnóstico de outra condição. No grupo controle a perda foi de 4/28 (14%), sendo 1 (3,5%) por não terem tempo, 2 (7%) por perda de contato e 1 (3,5%) por ter aderido a outro protocolo de</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo</p>
---	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

									ESDM. Não foi realizada análise por intenção de tratar e as perdas foram desbalanceadas entre os grupos.		
	Qualquer evento adverso	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo
Relato seletivo dos desfechos		RISCO INCERTO Justificativa: o protocolo do estudo (NCT00090415) foi registrado de maneira prospectiva. Contudo, não há informações claras sobre os desfechos avaliados e suas respectivas ferramentas de avaliação.	RISCO INCERTO Justificativa: O registro do protocolo do estudo não foi identificado.	RISCO INCERTO Justificativa: O registro do protocolo do estudo não foi identificado.	RISCO INCERTO Justificativa: o protocolo do estudo (RBR-44vc9n) foi registrado retrospectivamente.	ALTO RISCO Justificativa: o protocolo do estudo (NCT00698997) foi registrado retrospectivamente. Os autores mencionam que o protocolo não especifica os desfechos analisados, mas relata que foram citados no "Data Safety	ALTO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo (NCT02272192). foi registrado retrospectivamente. Além disso, há discrepâncias entre a mensuração dos desfechos descrita no protocolo e apresentada no artigo. Foi planejado o	RISCO INCERTO Justificativa: O registro do protocolo do estudo não foi identificado.	ALTO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo (ACTRN12621000043831) foi registrado prospectivamente e o plano de análise de dados foi registrado prospectivamente. A análise de desfecho engajamento foi planejada como escore	RISCO INCERTO Justificativa: O registro do protocolo do estudo não foi identificado.	ALTO RISCO Justificativa: o protocolo do estudo (ChiCTR20039492), foi registrado prospectivamente, no entanto, os desfechos não foram adequadamente relatados. Não foram localizados dados sobre tempo de seguimento e ferramenta de avaliação

					and Monitoring Board". Contudo, não há referência para este documento. Além disso, foram identificadas diferenças nos <i>time points</i> planejados (4, 16 e 28 meses) comparado aos apresentados no artigo (12 e 24 meses).	uso de ferramentas validadas, mas foram usadas ferramentas compostas criadas pelo autor.		total, mas apresentada como 3 escalas, o total, a interação social e a comunicação verbal.		dos desfechos no protocolo. A avaliação global dos sintomas não estava prevista no protocolo, mas foi avaliada e apresentada no artigo. Além disso, o protocolo previa a avaliação de estresse dos pais pela PSI-SF, o que não consta no relato do artigo.
Outras fontes de viés	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés. A diferença nos critérios de inclusão mencionados	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	RISCO INCERTO Justificativa: não é possível avaliar a distribuição do ADOS nos grupos pois o dado	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

				no protocolo e no artigo não são consideradas suficientes para alterar os resultados			não foi apresentado			
--	--	--	--	--	--	--	---------------------	--	--	--

ANEXO IV

Resultados, por comparação e por desfecho, dos estudos incluídos

Intervenções	P-Denver + Denver terapeuta + Denver pais + Tratamento multi vs Tratamento multi	Denver + intervenção familiar vs Tratamento multi + intervenção familiar	P-Denver + Tratamento multi vs Tratamento multi	P-Denver + Denver terapeuta ou pais + Tratamento multi vs Tratamento multi	P-Denver vs treinamento inespecífico	P-Denver + Denver terapeuta + Denver pais + Tratamento multi vs conversa inespecífica + Tratamento multi	Denver vs Lista de espera	P-Denver + Denver vs Denver	P-Denver + método Denver (15h/25h) vs P-EIBI + EIBI (15h/25h)	Denver individual + Denver em grupo vs DTT
Estudos	Dawson, 2010 ⁴²	Li, 2018 ⁵²	Malucelli, 2021 ^{53,54}	Rogers, 2019 ^{55,56}	Vismara, 2018 ⁶⁴	Waddington, 2024 ^{65,66}	Wang, 2023 ⁶⁷	Gao, 2020 ⁵¹	Rogers, 2021 ^{57,58}	Yang, 2023 ^{68,69}
Desfechos	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Avaliação global dos sintomas</i>	NA	Ferramenta CARS (15 a 60, quanto menor, melhor) <i>n=35; 1 ECR</i> <i>Após 3 meses de tratamento</i> Grupo Denver: Mediana de 28(24,32) na	Checklist Curriculum ESDM – Escore total (0 a 932, quanto maior, melhor) <i>n=18; 1 ECR</i> <i>Após 3 meses de tratamento</i> Grupo P-Denver: Mediana de	NA	NA	NA	NA	Ferramenta CARS (15 a 60, quanto menor, melhor) <i>Após 3 meses de tratamento</i> DM -1 [IC 95% -3,6 a 1,6]; <i>n=66, 1 ECR</i>	NA	Ferramenta CARS (15 a 60: quanto menor, melhor) <i>n=249; 1 ECR</i> O estudo relata que houve diferença entre os grupos

		<p>escala de avaliação global dos sintomas</p> <p>Grupo tratamento usual: Mediana de 30(26,33) na escala de avaliação global dos sintomas</p>	<p>73 (48–111) pontos no escore de avaliação global dos sintomas</p> <p>Grupo tratamento usual: Mediana de 42 (24–100) pontos no escore de avaliação global dos sintomas</p> <p>O estudo relata que houve diferença entre os grupos (p=0,01).</p>					<p>IC 95% compatível com redução de 3,6 a aumento de 1,6 pontos na escala de avaliação global dos sintomas.</p> <p>Ferramenta ATEC (0 a 180, quanto menor, melhor) n=66; 1 ECR</p> <p><i>Após 3 meses de tratamento</i></p> <p>Grupo P-Denver: Mediana de 59 (35,72) na escala de avaliação global dos sintomas.</p> <p>Grupo Denver: Mediana de 57 (38,75) na</p>	<p>(p=0,01) após 3 meses de tratamento.</p>
--	--	---	---	--	--	--	--	---	---

								escala de avaliação global dos sintomas.		
<i>Gravidade dos sintomas</i>	<p>Ferramenta ADOS (0 a 21, quanto menor, melhor)</p> <p><i>Após 24 meses de tratamento</i></p> <p>DM -0,3 [IC 95% -1,4 a 0,8]; n = 45 1 ECR IC 95% compatível com redução de 1,4 a aumento de 0,8 pontos na escala de gravidade dos sintomas</p>	<p>Ferramenta ABC (0 a 174, quanto menor, melhor) n=35; 1 ECR</p> <p><i>Após 3 meses de tratamento</i></p> <p>Grupo Denver: Mediana de 45(29,57) na escala de gravidade dos sintomas</p> <p>Grupo tratamento usual: Mediana de 55(50, 67) na escala de gravidade dos sintomas</p>	NA	<p>Ferramenta ADOS (0 a 21, quanto menor, melhor)</p> <p><i>Após 24 meses de tratamento</i></p> <p>DM 0,5 [IC 95% -0,5 a 1,5]; n = 81, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,5 a aumento de 1,5 pontos na escala de gravidade dos sintomas</p>	NA	NA	NA	NA	<p>Ferramenta própria - Subescala composição dos sintomas do autismo</p> <p><u>Denver</u> <u>15h/semana</u> <u>vs EIBI</u> <u>15h/semana</u></p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>DM -0,02 [IC 95% -0,4 a 0,4] n=43; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,4 a aumento de 0,4 pontos na escala de gravidade dos sintomas</p>	NA

		<p>Ferramenta CGI (0 a 7, quanto menor, melhor) n=35; 1 ECR</p> <p><i>Após 3 meses de tratamento</i></p> <p>Grupo Denver:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leve: 7 (41%) • Moderado: 8 (47%) • Grave: 2 (12%) <p>Grupo tratamento usual:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leve: 5 (28%) • Moderado: 9 (50%) • Grave: 4 (22%) 							<p><i>Após 12 meses do fim do tratamento</i></p> <p>DM 0,1 [IC 95% -0,4 a 0,7]; n=43; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,4 a aumento de 0,7 pontos na escala de gravidade dos sintomas.</p> <p>Ferramenta ADOS (0 a 21, quanto menor, melhor)</p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>Não foram apresentados</p>
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

									<p>dados numéricos</p> <p><i>Após 12 meses <u>do fim do tratamento</u></i></p> <p>DM 0,3 [IC 95% -1,2 a 1,7]; n=43; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 1,2 a aumento de 1,7 na escala de gravidade dos sintomas.</p> <p>Ferramenta própria - Subescala composição dos sintomas do autismo</p> <p><u>Denver</u> <u>25h/semana</u> <u>vs EIBI</u> <u>25h/semana</u></p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

									<p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>DM -0,03 [IC 95% -0,5 a 0,4]; n=44; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,5 a aumento de 0,4 pontos na escala de gravidade dos sintomas.</p> <p><i>Após 12 meses <u>do fim</u> do tratamento</i></p> <p>DM -0,1 [IC 95% -0,7 a 0,5]; n=44; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,7 a aumento de 0,5 pontos na escala de</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

									<p>gravidade dos sintomas.</p> <p>Ferramenta ADOS (0 a 21, quanto menor, melhor)</p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>Não foram apresentados dados numéricos</p> <p><i>Após 12 meses <u>do fim</u> do tratamento</i></p> <p>DM -0,3 [IC 95% -1,6 a 1,0]; n=44; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 1,6 a aumento de 1</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

									pontos na escala de gravidade dos sintomas.	
<i>Interação social</i>	<p>Ferramenta VABS – Subescala socialização (0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p><i>Após 24 meses de tratamento</i></p> <p>DM 6,1 [IC 95% 0,01 a 12,21]; n = 45, 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com aumento de 0,01 a 12,2 pontos na escala de interação social</p>	NA	<p>Checklist Curriculum ESDM – Subescala habilidades sociais (0 a 108, quanto maior, melhor)</p> <p>n=18; 1 ECR</p> <p><i>Após 3 meses de tratamento</i></p> <p>Grupo P-Denver: Mediana de 70 (49–112) no escore de interação social</p> <p>Grupo tratamento usual: Mediana de 39 (24–102) pontos no escore de</p>	NA	Não foram apresentados dados numéricos	<p>Ferramenta VABS-3 – Subescala Socialização (0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>DM 3 [IC 95% -3,61 a 9,61]; n = 45, 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 3,61 a aumento de 9,61 pontos na escala de interação social VABS-3</p> <p>Ferramenta ELSA-T –</p>	<p>Ferramenta GDS Subescala: comunicação pessoal (0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p>n=45; 1 ECR</p> <p>Não foram apresentados dados numéricos</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que houve diferença entre os grupos (p=0,047).</p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p>	NA	NA	<p>Ferramenta GDS – Subescala comportamento pessoal/social I (0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p>n=249; 1 ECR</p> <p>O estudo relata que houve diferença entre os grupos (p<0,0001) após 3 meses de tratamento.</p>

			<p>interação social</p> <p>O estudo relata que houve diferença entre os grupos (p=0,02).</p>		<p>Subescala declarações por minuto (Contagem de declarações por minuto, quanto maior, melhor)</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>DM 1,49 [IC 95% -35,07 a 38,05]; n = 45, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 35,07 a aumento de 38,05 pontos na escala de interação social ELSA-T</p> <p>Ferramenta própria (Contagem de interações da criança durante o teste, quanto</p>	<p>O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p>0,05)</p> <p>Ferramenta PEP-3 Subescala: reciprocidad e social (0 a 20, quanto maior, melhor) <i>n=45; 1 ECR</i></p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p>0,05).</p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p>			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

						<p>maior, melhor)</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>DM 17,41 [IC 95% - 3,53 a 38,35]; n = 45, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 3,53 a aumento de 38,35 pontos na escala de interação social própria adaptada de Bakeman and Adamson's (1984)</p>	<p>O estudo relata que houve diferença entre os grupos (p= 0,046).</p>			
<i>Comportamento adaptativo e social</i>	<p>Ferramenta VABS – Escore total (0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p><i>Após 24 meses de tratamento</i></p>	<p>Ferramenta ABC – Subescala Esquiva social (0 a 48, quanto menor, melhor)</p> <p>n=35; 1 ECR</p>	<p>Checklist Curriculum ESDM – Subescala Comportamento (0 a 10, quanto maior, melhor)</p> <p>n=18; 1 ECR</p>	<p>Ferramenta VABS-2 – escore total (0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p><i>Após 24 meses de tratamento</i></p>	NA	NA	<p>Ferramenta GDS Subescala: adaptabilidade de (0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p>n=45; 1 ECR</p>	<p>Ferramenta ABC (0 a 48, quanto menor, melhor)</p> <p><i>Após 3 meses de tratamento</i></p>	NA	<p>Ferramenta GDS – Subescala adaptabilidade de (0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p>n=249; 1 ECR</p>

	DM 9,6 [IC 95% 2,0 a 17,2]; n = 45, 1 ECR IC 95% compatível com aumento de 2,0 a 17,2 pontos na escala de comportamento adaptativo e social	Após 3 meses de intervenção Grupo Denver: Mediana de 12(8,17) na escala de comportamento adaptativo e social Grupo tratamento usual: Mediana de 13(8,22) na escala de comportamento adaptativo e social	Após 3 meses de tratamento Grupo P-Denver: Mediana de 100 (100–100) no escore de comportamento adaptativo e social Grupo tratamento usual: Mediana de 37 (24–100) pontos no escore de comportamento adaptativo e social O estudo relata que houve diferença entre os grupos (p<0,001).	DM 3,1 [IC 95% -2,7 a 8,9]; n = 80, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 2,7 a 8,9 pontos na escala de comportamento adaptativo e social			Não foram apresentados dados numéricos Após 6 meses de tratamento O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p>0,05). Após 12 meses de tratamento O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p>0,05). Ferramenta PEP-3 Subescala: comportamento adaptativo	DM -4 [IC 95% -11,7 a 3,7]; n = 66, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 11,7 a 3,7 pontos na escala de comportamento adaptativo e social.		O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p=0,66) após 3 meses de tratamento.
--	---	---	---	--	--	--	--	--	--	--

							<p>(0 a 20, quanto maior, melhor) n=45; 1 ECR</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p>0,05).</p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p>0,05).</p>			
<i>Comunicação verbal</i>	Ferramenta VABS – Subescala comunicação	Ferramenta ABC – Subescala Comunicação o inadequada	Checklist Curriculum ESDM – Subescala Comunicação expressiva	NA	Não foram apresentados dados numéricos	Ferramenta VABS-3 Subescala: comunicação	Ferramenta GDS Subescala: linguagem	NA	Ferramenta própria - Subescala Linguagem expressiva	Ferramenta GDS - Subescala Linguagem

<p>(0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p><i>Após 24 meses de tratamento</i></p> <p>DM 12,7 [IC 95% 1,67 a 23,73]; n = 45, 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com aumento de 1,6 a 23,7 pontos na escala de comunicação verbal</p> <p>Ferramenta MSEL – Subescala linguagem expressiva (0 a 50, quanto maior, melhor)</p> <p><i>Após 24 meses de tratamento</i></p>	<p>(0 a 12, quanto menor, melhor)</p> <p>n=35; 1 ECR</p> <p><i>Após 3 meses de intervenção</i></p> <p>Grupo Denver: Mediana de 3(0,6) na escala de comunicação verbal</p> <p>Grupo tratamento usual: Mediana de 3(0,7) na escala de comunicação verbal</p>	<p>(0 a 148, quanto maior, melhor)</p> <p>n=18; 1 ECR</p> <p><i>Após 3 meses de tratamento</i></p> <p>Grupo P-Denver: Mediana de 65 (35–112) no escore de comunicação verbal</p> <p>Grupo tratamento usual: Mediana de 50 (21–95) pontos no escore de comunicação verbal</p> <p>O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p=0,06).</p>		<p>O estudo relata que não houve efeitos principais, efeitos de interação ou covariáveis significativas no modelo de comunicação não verbal avaliado.</p>	<p>(0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>DM 5,25 [IC 95% -5,81 a 16,31]; n = 45, 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 5,81 a aumento de 16,31 pontos na escala de comunicação verbal VABS</p> <p>Ferramenta ELSA-T (Número de palavras produzidas por minuto, quanto maior, melhor)</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>DM -9,44 [IC 95% -</p>	<p>(0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p>n=45; 1 ECR</p> <p>Não foram apresentados dados numéricos</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que houve diferença entre os grupos (p=0,01).</p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p>0,05).</p>		<p><u>Denver 15h/semana vs EIBI 15h/semana</u></p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>DM -0,1 [IC 95% -0,5 a 0,3]; n=43; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 0,5 a aumento de 0,3 pontos na escala de comunicação verbal.</p> <p><i>Após 12 meses do fim do tratamento</i></p> <p>DM -0,1; IC 95% -0,6 a 0,4; n=43; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução</p>	<p>(0 a 100, quanto maior, melhor)</p> <p>n=245; 1 ECR</p> <p>O estudo relata que houve diferença entre os grupos (p<0,0001) após 3 meses de tratamento.</p>
--	--	---	--	---	--	---	--	--	---

	<p>DM 6,6 [IC 95% -0,11 a 13,31]; n = 45, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,11 a 13,3 pontos na escala de comunicação verbal</p>					<p>42,86 a 23,98]; n = 45, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 42,86 a aumento de 23,98 pontos na escala de comunicação verbal ELSA-T</p> <p>Ferramenta própria (Número de palavras produzidas durante o teste, quanto maior, melhor)</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>DM 8,19 [IC 95% -10,25 a 26,63]; n = 45, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 10,25 a</p>	<p>Ferramenta PEP-3 Subescala: linguagem expressiva (0 a 20, quanto maior, melhor) n=45; 1 ECR</p> <p>Não foram apresentados dados numéricos</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p>0,05).</p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que não houve diferença entre os</p>		<p>de 0,6 a aumento de 0,4 pontos na escala de comunicação verbal.</p> <p>Ferramenta própria - Subescala Linguagem expressiva</p> <p><u>Denver 25h/semana vs EIBI 25h/semana</u></p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>DM 0,04 [IC 95% -0,4 a 0,5]; n=44; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,4 a aumento de 0,5 pontos na escala de comunicação verbal.</p>	
--	---	--	--	--	--	---	--	--	---	--

						aumento de 26,63 pontos na escala de comunicação verbal própria adaptada de Bakeman and Adamson's (1984)	grupos (p>0,05).		Após 12 meses <i>do fim do tratamento</i> DM -0,2 [IC 95% -0,8 a 0,4]; n=44; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,8 a aumento de 0,4 pontos na escala de comunicação verbal	
<i>Comunicação não verbal</i>	Ferramenta MSEL – Subescala linguagem receptiva (0 a 48, quanto maior, melhor) <i>Após 24 meses de tratamento</i> DM 8,5 [IC 95% 0,56 a 16,44];	NA	Checklist Curriculum ESDM – Subescala comunicação receptiva (0 a 116, quanto maior, melhor) n=18; 1 ECR <i>Após 3 meses de tratamento</i> Grupo P-Denver:	NA	NA	NA	Ferramenta GDS Subescala: linguagem receptiva (0 a 100, quanto maior, melhor) n=45; 1 ECR Não foram apresentados dados numéricos	NA	Ferramenta própria - subescala habilidades não verbais <u>Denver</u> <u>15h/semana</u> <u>vs EIBI</u> <u>15h/semana</u> <i>Após 12 meses de tratamento</i> DM 0 [IC 95%	NA

	<p>n = 45, 1 ECR IC 95% compatível com aumento de 0,5 a 16,4 pontos na escala de comunicação não verbal</p>		<p>Mediana de 70 (48–113) no escore de comunicação não verbal</p> <p>Grupo tratamento usual: Mediana de 39 (24–105) pontos no escore de comunicação não verbal</p> <p>O estudo relata que houve diferença entre os grupos (p=0,01).</p>				<p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p>0,05).</p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p>0,05).</p>	<p>-0,3 a 0,3]; n=43; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,3 a aumento de 0,3 pontos na escala de comunicação verbal.</p> <p><i>Após 12 meses do fim do tratamento</i></p> <p>DM 0 [IC 95% -0,6 a 0,6]; n=43; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,6 a aumento de 0,6 pontos na escala de comunicação verbal.</p> <p>Ferramenta própria – Subescala</p>	
--	---	--	---	--	--	--	--	--	--

									<p>linguagem receptiva</p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>DM -0,1 [IC 95% -0,4 a 0,3]; n=43; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,4 a aumento de 0,3 pontos na escala de comunicação verbal.</p> <p><i>Após 12 meses <u>do fim</u> do tratamento</i></p> <p>DM -0,1 [IC 95% -0,7 a 0,5]; n=43; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,6 a aumento de</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

									0,5 pontos na escala de comunicação verbal
									<p>Ferramenta própria – Subescala habilidades não verbais</p> <p><u>Denver</u> <u>25h/semana</u> <u>vs EIBI</u> <u>25/semana</u></p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>DM -0,01 [IC 95% -0,4 a 0,4]; n=44; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,4 a aumento de 0,4 pontos na escala de comunicação verbal.</p>

									<p><i>Após 12 meses <u>do fim</u> do tratamento</i></p> <p>DM -0,2 [IC 95% -0,7 a 0,3]; n=44; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,7 a aumento de 0,3 pontos na escala de comunicação verbal.</p> <p>Ferramenta própria – Subescala linguagem receptiva</p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>DM 0,01 [IC 95% -0,5 a 0,5]; n=44; 1 ECR</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

									<p>IC 95% compatível com redução de 0,5 a aumento de 0,5 pontos na escala de comunicação verbal.</p> <p><i>Após 12 meses <u>do fim</u> do tratamento</i></p> <p>DM -0,1 [IC 95% -0,6 a 0,5]; n=44; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 0,6 a aumento de 0,4 pontos na escala de comunicação verbal.</p>	
<i>Habilidade cognitiva</i>	NA	NA	Checklist Curriculum ESDM – Subescala Cognição	NA	NA	NA	Ferramenta PEP-3 Subescala: cognição verbal/pré-verbal	NA	NA	NA

			<p>(0 a 68, quanto maior, melhor) n=18; 1 ECR</p> <p><i>Após 3 meses de tratamento</i></p> <p>Grupo P-Denver: Mediana de 59 (36–112) no escore de habilidade cognitiva</p> <p>Grupo tratamento usual: Mediana de 35 (24–95) pontos no escore de habilidade cognitiva</p> <p>O estudo relata que houve diferença entre os grupos (p=0,01).</p>				<p>(0 a 20, quanto maior, melhor) n=45; 1 ECR</p> <p>Não foram apresentados dados numéricos</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que não houve diferença entre os grupos (p>0,05).</p> <p><i>Após 12 meses de tratamento</i></p> <p>O estudo relata que houve diferença entre os grupos (p=0,021).</p>			
--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

<p><i>Qualquer evento adverso</i></p>	<p>Não foi avaliada a proporção de pacientes que apresentaram pelo menos um evento adverso qualquer. O estudo relata que não houve relato de eventos adversos graves nos 24 meses de tratamento do estudo. n=45; 1 ECR</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>Não foi avaliada a proporção de pacientes que apresentaram pelo menos um evento adverso qualquer. Foi avaliado o número de participantes que saíram do estudo e a porcentagem média de tempo que os profissionais percebem que as crianças ficaram desconfortáveis durante as sessões n=45; 1 ECR</p> <p>Grupo Denver: 2 crianças saíram do estudo (uma não se sentiu confortável no local e</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>
---------------------------------------	--	-----------	-----------	-----------	-----------	--	-----------	-----------	-----------	-----------

						<p>uma por decisão familiar)</p> <p>Grupo tratamento usual: desfecho não avaliado</p> <p>A porcentagem média de tempo que os profissionais percebem que as crianças ficaram desconfortáveis durante as sessões foi de 5% entre todas as crianças, variando de 0 a 19%</p>				
<i>Satisfação e avaliação dos cuidadores</i>	NA	NA	NA	NA	NA	Ferramenta PSOC (6 a 96, quanto maior, melhor)	NA	NA	Ferramenta TADPOLE (0 a 5, quando maior, melhor)	NA

					<p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>DM 6,98 [IC 95% 0,38 a 13,58]; n = 45, 1 ECR IC 95% compatível com aumento de 0,38 a 13,58 pontos na escala de satisfação dos cuidadores</p>			<p><u>Denver</u> <u>15h/semana</u> <u>vs EIBI</u> <u>15h/semana</u></p> <p><i>Momento da avaliação não informado</i></p> <p>DM 0,1 [IC 95% -0,08 a 0,28]; n=não informado; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,08 a aumento de 0,28 pontos na escala de satisfação dos cuidadores</p> <p>Ferramenta TADPOLE (0 a 5, quando maior, melhor)</p> <p><u>Denver</u> <u>25h/semana</u> <u>vs EIBI</u> <u>25h/semana</u></p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

									<p><i>Momento da avaliação não informado</i></p> <p>DM 0 [IC 95% -0,2 a 0,2]; n=não informado; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 0,2 a aumento de 0,2 pontos na escala de satisfação dos cuidadores</p>	
Qualidade de vida	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Ferramenta FQOL (5 a 125, quando maior, melhor)</p> <p><i>Após 6 meses de tratamento</i></p> <p>DM 3,15 [IC 95% -7,29 a 13,59]; n = 45; 1 ECR</p>	NA	NA	NA	NA

						IC 95% compatível com redução de 7,29 a aumento de 13,59 pontos na escala de qualidade de vida				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ANEXO V

Ferramentas utilizadas pelos estudos concluídos avaliados nessa revisão

Ferramenta Nome completo	Definição	Desfechos de interesse para este PTC, avaliados pela ferramenta	Referência
ABC Autism Behavior Checklist	<ul style="list-style-type: none"> • Questionário de 58 itens pontuados de 0 a 3 • Resultado parcial de cada área é somado em uma escala global • Quanto maior o valor, maior a probabilidade da criança ser considerada com autismo <ul style="list-style-type: none"> ▫ Acima de 68: autismo ▫ Entre 54 e 67: probabilidade moderada de autismo; <ul style="list-style-type: none"> ▫ Entre 47 e 53: diagnóstico duvidoso ▫ Abaixo de 47: criança típica. • Avaliação de comportamentos típicos do espectro autista em pacientes com retardo mental moderado a grave. • A ferramenta avalia cinco áreas: irritabilidade, letargia/esquiva social, comportamento estereotipado, hiperatividade/desobediência e fala inadequada. • O preenchimento do formulário precisa ser feito por uma pessoa que conviva com o paciente a pelo menos um mês, podendo ser um dos pais, cuidador ou professor. 	Gravidade dos sintomas Comunicação verbal Comportamento adaptativo e social	Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The Aberrant Behavior Checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. <i>Am J Ment Defic</i> 1985; 89:485-91. Aman, M. G. (1991). Assessing psychopathology and behavior problems in persons with mental retardation: A review of available instruments. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services.
ADOS/ ADOS-2 Autism Diagnostic Observation Schedule	<ul style="list-style-type: none"> • A classificação de cada item é feita considerando-se uma gradação de três pontos (0 a 2) e o resultado final é comparado com os cut-offs estabelecidos em cada módulo. <ul style="list-style-type: none"> ▫ De 0 a 1 é fora do espectro ▫ Até 11(M1)/8 (M2)/ 12 (M3)/ 6 (M4) é PDDNOS ▫ Acima de 13 (M1)/ 21(M2)/ 20(M3)/ 19 (M4) é autista. • Existem quatro módulos (1–4) adaptados a indivíduos de diferentes níveis de desenvolvimento. <ul style="list-style-type: none"> ▫ M1: pré-verbal ou poucas palavras <ul style="list-style-type: none"> ▫ M2: frases flexíveis ▫ M3: criança de fala fluente ▫ M4: adolescentes e adultos com fala fluente 	Gravidade dos sintomas Interação social	Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook Jr, EH, Leventhal, BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. (2000) The Autism Diagnostic Observation Schedule–Generic: A Standard Measure of Social and Communication Deficits Associated with the Spectrum of Autism. <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> , 30(3) 205-223. https://doi.org/0162-3257/00/0600-0205\$18.00/0 McCrimmon A, & Rostad K

			<p>(2014). Test Review: Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) Manual (Part II): Toddler Module. Journal of Psychoeducational Assessment, 32(1), 88-92.</p> <p>https://doi.org/10.1177/0734282913490916</p> <p>Kamp-Becker I., Albertowski K., Becker J. et al. Diagnostic accuracy of the ADOS and ADOS-2 in clinical practice. Eur Child Adolesc Psychiatry 27, 1193–1207 (2018).</p> <p>https://doi.org/10.1007/s00787-018-1143-y</p>
<p>ATEC Autism Treatment Evaluation Checklist</p>	<p>Quanto menor melhor conforme os cut-offs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Escore geral: 0 a 180 ▫ Linguagem: 0 a 28 ▫ Sociabilidade: 0 a 40 ▫ Cognição: 0 a 36 ▫ Comportamento: 0 a 75 <ul style="list-style-type: none"> • Avalia a eficácia dos tratamentos baseado em comunicação, habilidades sociais, consciência sensorial, e outras. • É um formulário com 25 itens para pais ou cuidadores com 4 subtestes: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Linguagem/comunicação ▫ Interação social ▫ Consciência cognitiva ▫ Comportamento e saúde 	<p>Avaliação global dos sintomas</p>	<p>https://autism.org/autism-treatment-evaluation-checklist/interpreting-atec-scores/</p>
<p>CARS Childhood Autism Rating Scale</p>	<ul style="list-style-type: none"> • São 15 itens avaliados em uma escala graduada de 1 a 4 1 = o comportamento da criança está dentro da normalidade para sua idade 2 = levemente anormal 3 = moderadamente anormal 4 = comportamento gravemente anormal 	<p>Avaliação global dos sintomas</p>	<p>Schopler, E., Reichler, R.J., DeVellis, R.F. et al. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). J</p>

	<p>O resultado global é avaliado conforme os cut offs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ 15-30: sem autismo ▫ 30-36: autismo leve-moderado ▫ 36-60: autismo grave <ul style="list-style-type: none"> • Avaliar se a criança tem autismo ou outra deficiência • Consiste em um instrumento que avalia comunicação social e flexibilidade comportamental. • A avaliação é conduzida por um clínico ou outro observador nominalmente treinado, às vezes com a contribuição de um cuidador ou outro informante 		<p>Autism Dev Disord 10, 91–103 (1980). https://doi.org/10.1007/BF02408436</p>
<p>CGI Clinical Global Impression scale</p>	<p>Escala de 7 pontos, sendo valores de 1 (normal, não doente), 2 (doente mental limítrofe), 3 (levemente doente), 4 (moderadamente doente), 5 (marcadamente doente), 6 (gravemente doente) e 7 (entre os pacientes mais gravemente doentes). Avalia a gravidade dos sintomas em indivíduos com transtornos mentais.</p>	<p>Gravidade dos sintomas</p>	<p>Guy, W. (1976). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. US Department of Health, Education, and Welfare Publication (ADM). Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 125-126.</p>
<p>Checklist Curriculum ESDM</p>	<p>Avaliar 466 comportamentos em crianças Para as habilidades completamente adquiridas é atribuída nota 2, para as intermediárias nota 1 e para as ausentes nota 0. Quanto maior, melhor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avalia crianças de 0 a 2 anos nos domínios de comunicação, atenção, habilidades sociais, imitação, cognição, brincadeiras, habilidades motoras, comportamento e independência. • Geralmente, a administração dura entre 1 hora e 1 hora e meia • O nível de participação dos pais é decidido pelo avaliador, que fornece alguns materiais, uma série de modelos para diferentes competências, convida os pais para participar, se for útil, e os questiona sobre a demonstração dessa competência por parte da criança em ambientes naturais. 	<p>Avaliação global dos sintomas Comunicação não-verbal Comunicação verbal Interação social Habilidade cognitiva Comportamento adaptativo e social</p>	<p>Devescovi R, Colonna V, Disegna A, Bresciani G, Carozzi M, Colombi C. Feasibility and Outcomes of the Early Start Denver Model Delivered within the Public Health System of the Friuli Venezia Giulia Italian Region. Brain Sci. 2021 Sep 10;11(9):1191. doi: 10.3390/brainsci11091191. PMID: 34573216; PMCID: PMC8464931.</p>
<p>ELSA-T Eliciting Language Samples for</p>	<p>Avalia a criança durante 20 a 25 minutos em atividades naturalísticas padronizadas no manual. As atividades são gravadas e é feita a contagem de trocas efetivas produzidas pela criança como sílabas, palavras ou frases completas. O resultado é a frequência de declarações por minuto e o número de turnos de conversação por minuto. A frequência de declarações é calculada dividindo o número total de declarações</p>	<p>Comunicação verbal Interação social</p>	<p>Barokova, M. D., La Valle, C., Hassan, S., Lee, C., Xu, M., McKechnie, R., Johnston, E., Krol, M. A., Leano, J., & Tager-Flusberg, H. (2021). Eliciting</p>

<p>Analysis - Toddler</p>	<p>segmentadas do falante pelo comprimento do teste em minutos. Um turno de conversação é definido como um ou mais enunciados(s) consecutivos produzidos pelo mesmo falante.</p>		<p>Language Samples for Analysis (ELSA): A New Protocol for Assessing Expressive Language and Communication in Autism. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research, 14(1), 112–126. https://doi.org/10.1002/aur.2380 Barokova, M. D., La Valle, C., Hassan, S., Lee, C., Xu, M., McKechnie, R., Johnston, E., Krol, M. A., Leano, J., & Tager-Flusberg, H. (2021). Erratum to Eliciting Language Samples for Analysis (ELSA): A New Protocol for Assessing Expressive Language and Communication in Autism. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research, 14(7), 1529. https://doi.org/10.1002/aur.2544 Tager-Flusberg, H. Administration manual: Eliciting Language Samples for Analysis-Toddler. Center for Autism Research Excellence; Boston University</p>
<p>MSEL Mullen Scale of Early Learning</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A avaliação é feita por meio de observação • Cada item é pontuado com o máximo de 5 pontos. <p>• As atividades são ordenadas de forma hierárquica e 3 atividades não concluídas de forma consecutiva encerram o teste. O máximo de cada escala é: ▫ 50 para recepção visual</p>	<p>Comunicação não verbal Comunicação verbal</p>	<p>Staples KL, MacDonald M, Zimmer C. Assessment of motor behavior among children and adolescents with autism spectrum disorder. Int Rev Res in Dev Disabil 2012;42:179-214.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 49 para habilidade motora fina ▫ 48 para linguagem receptiva ▫ 50 para linguagem expressiva <ul style="list-style-type: none"> • Avalia aprendizado e coeficiente do desenvolvimento em crianças 		10.1016/B978-0-12-394284-5.00007-3
VABS/ VABS-2/ VABS-3 Vineland Adaptative Behavior Scale	<ul style="list-style-type: none"> • No domínio de comportamento maladaptativo, valores até 17 são considerados na média, entre 18 e 20 é elevado e acima de 21 é crítico, indicando a necessidade de tratamento. • Para a avaliação global de comportamento adaptativo, e para os demais domínios, o valor total de 100 é considerado típico, acima de 86 adequado, entre 85 e 70 moderado e abaixo de 70 uma deficiência significativa. • Entrevista semiestruturada de relato dos pais para avaliar as habilidades de uma criança em termos de suficiência pessoal e social. • Avalia a capacidade de uma criança em realizar diferentes tarefas nos domínios de comunicação, vida diária, socialização e comportamento motor. <ul style="list-style-type: none"> • Avalia 117 itens/comportamentos 	Comportamento adaptativo e social Interação social Comunicação verbal	Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Balla, D. A. (2005). Vineland adaptive behavior scales: (Vineland II), survey interview form/caregiver rating form. Livonia, MN: Pearson Assessments. Disponível em: https://www.pearsonassessments.com/store/usassessments/en/Store/Professional-Assessments/Behavior/Vineland-Adaptive-Behavior-Scales-%7C-Third-Edition/p/100001622.html . Acessado em 14/06/2024
TADPOLE	<p>Um questionário de 16 itens a ser respondido pelos cuidadores que avalia aceitabilidade do tratamento e da intensidade.</p> <p>A avaliação é feita por uma escala Likert de 5 pontos em que 5 significa altamente satisfeito. Quanto maior o resultado, melhor</p>	Satisfação e avaliação dos cuidadores	Rogers SJ, Yoder P, Estes A, Warren Z, McEachin J, Munson J, Rocha M, Greenson J, Wallace L, Gardner E, Dawson G, Sugar CA, Helleman G, Whelan F. A Multisite Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Intervention Intensity and Intervention Style on Outcomes for Young Children With Autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2021 Jun;60(6):710-722. doi: 10.1016/j.jaac.2020.06.013. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853704; PMCID: PMC8057785.



HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS