



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Sabrina dos Santos Serafim Fogaça

**Suplementos alimentares no manejo de sintomas associados ao Transtorno do
Espectro Autista: uma revisão de escopo**

Florianópolis/SC

2023

Sabrina dos Santos Serafim Fogaça

**Suplementos alimentares no manejo de sintomas associados ao Transtorno do
Espectro Autista: uma revisão de escopo**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof^a Dr^a Marina Raijche Mattozo Rover

Florianópolis/SC

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da
Biblioteca Universitária da UFSC.

Fogaça, Sabrina Suplementos alimentares no manejo de
sintomas associados ao Transtorno do Espectro Autista:
uma revisão de escopo / Sabrina Fogaça; orientadora,
Marina Raijche Mattozo Rover, 2023.
142 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Assistência Farmacêutica, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Assistência Farmacêutica. 2. Transtorno do Espectro Autista.
3. Suplementos alimentares. 4. Revisão de escopo.
5. Cuidado Farmacêutico. I. Raijche Mattozo Rover,
Marina. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica.
III. Título.

Sabrina dos Santos Serafim Fogaça

Suplementos alimentares no manejo de sintomas associados ao Transtorno do Espectro Autista: uma revisão de escopo

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 17 de março de 2023 pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Genival Araújo dos Santos Júnior, Dr.
Universidade Federal do Espírito Santo

Profa Lilian Sibelle Campos Bernardes, Dra
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa Marení Rocha Farias, Dra
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Gestão do Cuidado em Assistência Farmacêutica

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Profa Marina Rajiche Mattozo Rover
Orientadora

Florianópolis, 2023.

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado como um distúrbio do desenvolvimento neurológico, no qual o estresse oxidativo é uma forte hipótese para a fisiopatologia. Os sinais e sintomas podem se apresentar como déficits na linguagem, sensibilidade auditiva e visual, dificuldade de concentração, impulsividade, agitação, agressividade, assim como sintomas decorrentes de comorbidades associadas ao TEA como distúrbio gastrointestinal, distúrbio do sono, Transtorno Obsessivo Compulsivo e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. O tratamento geralmente envolve medicamentos psicotrópicos e terapias complementares. Entretanto, apesar dos benefícios associados a estes medicamentos são importantes causas de efeitos adversos. Neste contexto, substâncias como vitaminas, minerais, antioxidantes e ácidos graxos tem sido alvo de estudos devido os possíveis benefícios nos sintomas do TEA. **Objetivo:** realizar o mapeamento da literatura sobre as substâncias que podem reduzir os sintomas associados ao TEA. **Método:** esta revisão de escopo foi conduzida seguindo as orientações do PRISMA para revisão de escopo e do *Joanna Briggs Institute Manual for Evidence Synthesis*. O mnemônico PCC foi utilizado para a construção da estratégia de busca e pergunta de pesquisa. Os gerenciadores de referências *EndNote Reference Manager* e *Rayyan*, foram utilizados numa primeira etapa para recuperação das referências nas bases de dados e remoção das duplicatas. Para a extração dos dados dos estudos e síntese dos resultados foram desenvolvidas planilhas no Microsoft Excel®, em que foram coletadas as informações sobre as características do estudo, características da população e clínicas. **Resultados:** Foram recuperadas 1935 referências e após a remoção das duplicatas, títulos e resumos de 1230 artigos foram avaliados. Após esta análise 59 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Na sequência foram incluídos 8 artigos na revisão. As substâncias encontradas foram ácido fólico, l-carnitina, l-carnosina, melatonina, metilcobalamina, sulforafano e beta-glucana. Foram observadas melhoras em diferentes sintomas do TEA e/ou das comorbidades associadas. **Conclusão:** A intervenção, mesmo em curto prazo, com vitaminas, aminoácidos e antioxidantes, pode reduzir sintomas, principalmente melhorias na sociabilidade, cognição, linguagem, escore *CARS*, escore *CGI-I* e distúrbios do sono. O TEA é complexo e exige cuidados multidisciplinares. Neste contexto, o conhecimento aqui levantado pode ser utilizado pelos profissionais de saúde, dentre eles o farmacêutico, para a elaboração do plano terapêutico destes pacientes. Como opções de recursos, as substâncias aqui levantadas apresentaram potencial para a redução de sintomas importantes do autismo e para melhora da qualidade de vida desta população.

Palavras-chave: Antioxidantes, Nutracêuticos, Transtorno do Espectro Autista, Vitaminas.

ABSTRACT

Introduction: Autistic Spectrum Disorder (ASD) is characterized as a neurological development disorder, in which oxidative stress is a strong hypothesis for the pathophysiology. Signs and symptoms may present as deficits in language, auditory and visual sensitivity, difficulty concentrating, impulsivity, anguish, aggressiveness, as well as symptoms resulting from comorbidities associated with ASD such as gastrointestinal disorders, sleep disorders, Obsessive Compulsive Disorder and Depression Disorder. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Treatment usually involves psychotropic medications and complementary therapies. However, despite the benefits associated with these drugs, they are important causes of adverse effects. In this context, substances such as vitamins, minerals, antioxidants and fats have been the subject of studies due to their possible benefits in the symptoms of ASD.

Objective: to map the literature on substances that can reduce the symptoms associated with ASD. **Method:** This scoping review was conducted following the PRISMA guidelines for scoping review and the Joanna Briggs Institute Manual for Evidence Synthesis. The PCC mnemonic was used to build the search strategy and research question. EndNote Reference Manager and Rayyan were used in the first step to retrieve references from databases and remove duplicates. In order to monitor the study data and summarize the results, spreadsheets in Microsoft Excel® were monitored, in which information on the characteristics of the study, characteristics of the population and clinics were collected. **Results:** 1935 references were retrieved and after removing duplicates, titles and abstracts of 1230 articles were evaluated. After this analysis, 59 articles were selected for full reading. Then, 8 articles were included in the review. The substances found were folic acid, l-carnitine, l-carnosine, melatonin, methylcobalamin, sulforaphane and beta-glucan. Improvements were observed in different symptoms of ASD and/or associated comorbidities. **Conclusion:** Intervention, even in the short term, with vitamins, amino acids and antioxidants, can reduce symptoms, mainly improvements in sociability, cognition, language, *CARS* score, *CGI-I* score and sleep disturbance. ASD is complex and requires multidisciplinary care. In this context, the knowledge raised here can be used by health professionals, including pharmacists, to prepare the therapeutic plan for these patients. As resource options, the substances maintained here have shown potential for reducing important symptoms of autism and for improving the quality of life of this population.

Keywords: Antioxidants, Nutraceuticals, Autism Spectrum Disorder, Vitamins.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ferramentas de avaliação do paciente com TEA e os valores de p na pontuação total.....	53
Figura 2 - Rede de Atenção Psicossocial e as Ações de Cuidado.....	56
Figura 3 - Sala de atendimento com modelo de Ensino Estruturado - <i>TEACCH</i> ®.....	58
Figura 4 - Processo de cuidado farmacêutico centrado no paciente, família e comunidade	59
Figura 5 - Serviços farmacêuticos correspondentes às necessidades de saúde do paciente, da família e da comunidade	60
Figura 6 - Fluxo de trabalho para inclusão de artigos da revisão de escopo.....	67
Figura 7 - Fluxograma PRISMA de seleção de estudos.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-MTHF 5-metiltetrahydrofolato
6-GSI Índice de gravidade gastrointestinal de 6 itens
ABA Análise do Comportamento Aplicada
ABC Autism Behavior Checklist
ABC Lista de Verificação de Comportamento do Autismo
ACTH Hormônio adrenocorticotrófico
ADI-R Autism Diagnostic Interview-Revised
ADI-R Entrevista de diagnóstico de autismo revisada
ADOS Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic
AEE Atendimento Educacional Especializado
ALT/SGPT Alanina Aminotransferase
ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA Autorização de Prescrição Adicional
ASQ Autism Screening Questionnaire
AST/SGOT Aspartato Aminotransferase
ATA Autistic Traits of Evaluation Scale
ATEC Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo
BEARS B: problemas na cama, E: excessiva sonolência diurna, A: despertares noturnos, R: regularidade e duração do sono, S: roncopatia
CAPS Centros de Atenção Psicossocial
CARS Childhood Autism Rating Scale
CARS-2 Escala de Classificação de Autismo Infantil 2ª Edição
CBCL Lista de Verificação de Comportamento Infantil
CER Centros Especializados em Reabilitação
CFF Conselho Federal de Farmácia
CGI-I Escala de Impressão Clínica Global para melhora
CGI-S Escala de Impressão Clínica Global para gravidade
CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 10ª Edição
CID-11 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 11ª Edição
Ciptea Carteira de Identificação da Pessoa com TEA
CSHQ Questionário de Hábitos de Sono Infantil
DIR/Floortime Modelo de Desenvolvimento Funcional Emocional; Diferenças Individuais e de Relacionamento
DISCO Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders
DSM-IV Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição
DSM-V Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição
EC Estudo clínico

ECR Ensaio clínico randomizado
ESDM Modelo Denver de Intervenção Precoce
EUA Estados Unidos
F Feminino
FDA Food and Drug Administration
FSH Hormônio folículo-estimulante
GARS Gilliam Autism Rating Scale
GITE Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas
GSH Glutaciona reduzida
GSSG Glutaciona oxidada
HCY Homocisteína
IN Instrução Normativa
JBI Joanna Briggs Institute
K-BIT-2 Test- Second Edition
LH Hormônio luteinizante
LMS Laís Moraes Santanna
M Masculino
M-CHAT Modified Checklist for Autism in Toddlers
MIP Medicamento Isento de Prescrição
MRMR Marina Rajiche Mattozo Rover
NA Não apresentavam
NI Não informado
NINV Não investigou
OARS-4 Escala de Avaliação de Autismo da OSU-DSM-IV
PCC População, Conceito e Contexto
PCC População, Conceito, Contexto
PCDT Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDD-BI Inventário Comportamental de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento
PDD-NOS Transtorno Invasivo do Desenvolvimento Sem Outra Especificação
PECS Sistemas de Trocas de Figuras
PEP-3 Perfil Psico-educativo 3ª edição
PGI-2 Impressões Globais Primárias – 2ª Revisão
PGI-R Formulário de Impressões Globais Principais Revisado
PIC Práticas Integrativas e Complementares
PPVT-4 Peabody Picture Vocabulary Test 4
PPVT-III Peabody Picture Vocabulary Test-III
PRISMA-ScR Prisma para Revisões de Escopo
PSI Índice de estresse parental
PSI-SF Formulário Resumido do Índice de Estresse Parental
PTS Projeto Terapêutico Singular
RAPS Rede de Atenção Psicossocial
RAS Redes de Atenção à Saúde

RBS Escala de Comportamento Repetitivo
RBS-R Escala de Comportamento Repetitivo Revisada
RCPD Atenção Especializada da Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência
RDC Resolução de Diretoria Colegiada
RIAS Escala de Avaliação Intelectual Reynolds
SAH S-adenosil- I –homocisteína
SAM/SHA S-adenosilmetionina/s-adenosil- I –homocisteína
SAS-Pro Escala de Gravidade do Autismo - Avaliação Profissional
SI Integração Sensorial
SIA Sistema de Informações Ambulatoriais
SL Latência do sono
SPM Sensory Processing Measure
SRS Escala de Responsividade Social
SRS-2 Social Responsiveness Scale-2
SSP Perfil Sensorial Curto
SSSF Sabrina Santos Serafim Fogaça
SUS Sistema Único de Saúde
TCC Terapia Cognitivo-Comportamental
TDAH Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEA Transtorno do Espectro Autista
TEACCH Programa de Tratamento e Educação para Crianças com Transtornos do Espectro do Autismo
tGSH Glutaciona total reduzida
tGSH/GSSG glutaciona total reduzida/glutaciona oxidada
TOC Transtorno Obsessivo Compulsivo
UFSC Universidade Federal de Santa Catarina
VABS-II Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland II
WISC-IV Versão chinesa da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças

SUMÁRIO

1	HISTÓRICO DA DISSERTAÇÃO.....	18
2	CAPÍTULO 1 – RELATO DE CASO.....	18
3	INTRODUÇÃO.....	31
3.1	HISTÓRICO DO TEA.....	33
3.2	DIAGNÓSTICO DO TEA	38
3.3	MANEJO CLÍNICO DO TEA.....	44
3.3.1	MANEJO FARMACOLÓGICO.....	45
3.3.2	MANEJO PSICOSSOCIAL E EDUCACIONAL.....	47
3.3.3	MANEJO NÃO FARMACOLÓGICO.....	48
3.3.4	SUPLEMENTAÇÃO NO TEA.....	49
3.3.5	MANEJO DO TEA NO SUS.....	54
3.4	CUIDADO FARMACÊUTICO NO TEA.....	58
4	OBJETIVOS.....	65
4.1	Objetivo geral.....	65
4.2	Objetivos específicos.....	65
5	MÉTODO.....	65
5.1	CAPÍTULO 1 - RELATO DE CASO.....	65
5.2	CAPÍTULO 2 - REVISÃO DE ESCOPO.....	65
5.3	PROTOCOLO E REGISTRO.....	68
5.4	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	68
5.5	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	69
5.6	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	70

5.7	EXTRAÇÃO DE DADOS.....	70
5.7.1	SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	71
6	RESULTADOS.....	71
6.1	CAPÍTULO 2 - REVISÃO DE ESCOPO.....	71
6.1.1	ESTUDOS INCLUÍDOS.....	71
6.1.2	CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO E DA POPULAÇÃO.....	72
6.1.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	74
6.1.4	DESFECHOS.....	78
7	DISCUSSÃO.....	87
8	CONCLUSÃO.....	100
	REFERÊNCIAS INTRODUÇÃO.....	101
	REFERÊNCIAS FUNDAMENTAÇÃO DISSERTAÇÃO.....	104
	REFERÊNCIAS RELATO DE CASO.....	136

1. HISTÓRICO DA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação teve como fator motivacional a experiência profissional da autora no acompanhamento e intervenção realizados com um paciente diagnosticado com TEA. Esse trabalho realizado em uma farmácia de manipulação resultou em um relato de caso, no qual se encontra na íntegra no capítulo 1 desta dissertação.

2. CAPÍTULO 1 – RELATO DE CASO

Suplementos nutricionais no Transtorno do Espectro Autista: um relato de caso **Nutritional supplements in Autism Spectrum Disorder: a case report**

Sabrina dos Santos Serafim Fogaça¹

Marina Raijche Mattozo Rover²

¹Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis/SC, Brasil.

²Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis/SC, Brasil.

RESUMO Introdução: Estudos apontaram que o uso de suplementos nutricionais pode trazer grandes benefícios na redução dos sintomas do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Além disso, sabe-se que os medicamentos aprovados para uso no tratamento do TEA proporcionam alívio parcial dos sintomas e podem ocasionar dependência física e/ou psíquica, além de importantes reações adversas. **Objetivos:** Relatar os benefícios da prescrição de suplementos para um paciente pediátrico com TEA, durante intervenção realizada por farmacêutico. **Métodos:** Após consentimento dos responsáveis, os dados registrados no sistema do estabelecimento de saúde foram analisados. Os dados apresentados referem-se ao período de outubro de 2021 até março de 2022. Os principais dados analisados foram: diagnóstico, sintomas, comorbidades associadas e tratamentos realizados. **Resultados:** O caso selecionado refere-se a um paciente de 10 anos de idade diagnosticado com TEA severo há 8 anos. No atendimento farmacêutico as principais intervenções foram: orientações sobre o uso de medicamentos e prescrição de suplementos, como vitaminas, aminoácidos, ácidos graxos, minerais e antioxidantes. Os principais benefícios observados foram: melhora da cognição, interação social e sensibilidade à luz; redução da irritabilidade, agitação, constipação; melhora do sono e no desenvolvimento da fala. Para tal avaliação utilizou-se instrumentos como ferramenta

A TEC e relatos da responsável pelo paciente. **Conclusão:** A suplementação no TEA pode melhorar sintomas como transtornos gastrointestinais, distúrbios do sono e funções cognitivas. Neste relato de caso o paciente apresentou melhoras significativas nos sintomas após intervenção farmacêutica com a prescrição de fórmulas manipuladas.

Palavras-chave: suplementos nutricionais; transtorno do espectro autista; vitaminas; minerais; antioxidantes.

ABSTRACT Introduction: Studies have shown that the use of nutritional supplements can bring great benefits in reducing the symptoms of Autism Spectrum Disorder (ASD). In addition, it is known that the drugs approved for use in the treatment of ASD provide partial relief of symptoms and can cause physical and/or psychological dependence, in addition to important adverse reactions. **Objectives:** To report the benefits of prescribing supplements for a pediatric patient with ASD, during an intervention performed by a pharmacist. **Methods:** After parental consent, the data recorded in the health facility's system were analyzed. The data presented refer to the period from October 2021 to March 2022. The main data analyzed were: diagnosis, symptoms, therapeutic comorbidities and treatments performed. **Results:** The selected case refers to a 10-year-old patient with severe ASD for 8 years. In pharmaceutical care, the main interventions were: guidance on the use of medications and prescription of supplements, such as vitamins, amino acids, fats, minerals and antioxidants. The main benefits observed were: improvement in cognition, social interaction and sensitivity to light; reduced irritability, inspiration, constipation; improved sleep and speech development. For this evaluation, instruments such as the ATEC tool and reports from the person responsible for the patient were used. **Conclusion:** ASD supplementation can improve symptoms such as gastrointestinal disorders, sleep disorders and cognitive functions. In this case report, the patient showed improvement in symptoms after pharmaceutical intervention with the prescription of compounded formulas.

Keywords: nutritional supplements; autism spectrum disorder; vitamins; minerals; antioxidants.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do desenvolvimento neurológico caracterizado por dificuldades de comunicação e interação social além de comportamentos e/ou interesses repetitivos ou restritos, com gravidade variável (CORDIOLI *et al.*, 2014). Segundo a Organização Mundial de Saúde, uma em cada 160 crianças no mundo apresentam o transtorno (BRASIL, 2021).

As causas ainda não são totalmente conhecidas, mas estudos recentes apontam para o estresse oxidativo como o principal agente causador do TEA (CIPOLLA; LODHI, 2017). Também foram observadas em crianças com TEA, alterações na microbiota intestinal, respostas pró-inflamatórias e permeabilidade

intestinal prejudicada, sugerindo que as deficiências gastrointestinais nesses indivíduos estão associadas à disfunção mitocondrial e à microbiota intestinal (ROSE et al., 2017). Isso pode ser explicado pela desregulada disponibilidade de vitaminas e micronutrientes decorrentes de fatores associados a comportamentos alimentares e desequilíbrio metabólico (ADAMS et al., 2018).

Além disso, pessoas com TEA apresentam com frequência comorbidades associadas que podem incluir comprometimento cognitivo, condições médicas e psiquiátricas (KHANNA; JERIWALA, 2012). Cerca de 70% apresenta pelo menos um transtorno mental ou de comportamento associados ao TEA e 40% pelo menos dois transtornos mentais, especialmente ansiedade, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e transtorno desafiador de oposição (TDO) (LOPES, 2017). E essa associação de condições tende a deixar o transtorno mais severo e a prejudicar a sua qualidade de vida. Desse modo, o tratamento deve seguir uma linha multidisciplinar visando a educação, socialização, quadros clínicos bem definidos com prognósticos precisos e abordagens terapêuticas eficazes, a fim de amenizar os sintomas do autismo e suas possíveis comorbidades (BORGES et al., 2019).

Considerando que no manejo do TEA o tratamento farmacológico pode incluir psicoestimulantes, antipsicóticos atípicos, antidepressivos e agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos, medicamentos que proporcionam alívio parcial dos sintomas do TEA (SHARMA; GONDA; TARAZI, 2018) e que podem ocasionar importantes reações adversas (ALMEIDA, 2019), é necessário a busca por outros recursos terapêuticos, como exemplo o uso de suplementos nutricionais. Já há evidências dos benefícios do tratamento com vitaminas, fitoterápicos e suplementos nutricionais na redução dos sintomas do TEA (SHARMA; GONDA; TARAZI, 2018). Também de acordo com a literatura, a efetividade do tratamento do TEA pode ser avaliada por meio de instrumentos como a ATEC. Esta corresponde a um formulário que pode ser preenchido pelos responsáveis ou profissionais para verificar os benefícios obtidos com o tratamento de escolha. O formulário é composto por 4 subtestes: Comunicação de Fala/Linguagem (14 itens), Sociabilidade (20 itens), Consciência Sensorial/Cognitiva (18 itens) e Saúde/Física/Comportamento (25 itens). Além de ser uma ferramenta de fácil acesso, com avaliação quantitativa dos sintomas do autismo, a ATEC pode contribuir para futuras investigações sobre as causas relacionadas às

mudanças na gravidade do TEA. Um estudo recente analisou os dados relatados pelos participantes num período de 4 anos, usando a versão ATEC online e mostrou variáveis que podem alterar a trajetória do desenvolvimento de pessoas com TEA (MAHAPATRA et al., 2018).

No contexto do olhar integral e interdisciplinar, destaca-se a importância do farmacêutico na avaliação e acompanhamento da farmacoterapia, na orientação e prescrição de recursos terapêuticos relacionados ao TEA e no encaminhamento, se necessário, à outros profissionais e serviços (PISACANE; SALVO, 2013). Além disso, o farmacêutico possui condições de auxiliar no acesso, na racionalização dos gastos e na promoção de uma farmacoterapia adequada, proporcionando melhores resultados terapêuticos (BORGES et al., 2019).

Assim, este estudo tem como objetivo relatar os benefícios da prescrição de suplementos nutricionais para um paciente pediátrico com TEA, durante intervenção realizada por farmacêutico.

MÉTODOS

Trata-se de um relato de caso, cujos dados são provenientes dos registros de atendimento farmacêutico em uma farmácia magistral. Os dados dos atendimentos realizados estavam arquivados no sistema específico da farmácia e foram analisados.

A farmácia fica localizada na cidade de Curitiba/PR, com quarenta e sete anos de funcionamento, prestando serviços de manipulação de medicamentos e cuidado farmacêutico. O responsável legal pelo estabelecimento, entrou em contato com os responsáveis legais dos candidatos a participantes da pesquisa, repassou os dados do estudo e de contato das pesquisadoras, para autorização de inclusão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas e Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob o número 5.697.904. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi selecionado um paciente para análise dos dados no prontuário e descrição do caso.

Foram descritos aspectos clínicos como dados da anamnese, laudos, prescrição farmacêutica e evolução clínica.

Para avaliação da evolução do paciente foi utilizado o formulário ATEC, antes do tratamento com suplementação nutricional, após 30 e 60 dias do início deste tratamento. Os sintomas foram monitorados e as melhoras estavam documentadas. Além disso, a evolução do paciente foi avaliada por meio dos relatos do responsável pelo paciente.

Os dados foram analisados e discutidos visando a divulgação de boas práticas na área.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados do primeiro atendimento (10 de fevereiro de 2022)

Paciente sexo masculino, 10 anos de idade, 52kg, diagnosticado desde 2002 com TEA severo, classificado no critério 6A02.5 - TEA com desordem do desenvolvimento intelectual e com ausência de linguagem funcional.

Apresentava irritabilidade, agitação, distúrbio do sono (com dificuldade para dormir e manter o sono), disbiose intestinal, disfunção sensorial da visão (excesso de sensibilidade à luz), Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), déficits persistentes na comunicação e interação social e desenvolvimento restrito da comunicação verbal.

O paciente iniciou a terapia com o método ABA (Análise Aplicada do Comportamento) na cidade de Rio de Janeiro em 2013, com 1 ano e 6 meses de idade. No momento do atendimento estava afastado das terapias por um período de aproximadamente sete dias por motivo de mudança para a cidade de Curitiba/PR. Entretanto, segundo o responsável, o paciente não apresentava evolução significativa, com dificuldades descritas também pelos profissionais terapeutas que o acompanhavam, quanto à socialização, comunicação e irritabilidade.

Em sua primeira consulta com um Neuropediatra, foi prescrito Aripiprazol solução oral 1mg/ml, com posologia de 5ml a cada 12 horas, as 8h e as 20h. Segundo a responsável pelo paciente, o médico explicou que o tratamento do TEA é baseado primeiramente em intervenções comportamentais e que um programa intensivo de reabilitação, envolvendo quatro etapas: psicologia ABA, terapia ocupacional com

integração sensorial, fonoaudiologia para treino de comunicação alternativa e psicopedagogia (para o atraso educacional).

O responsável pelo paciente relatou eventos adversos associados ao uso de Aripiprazol como sonolência, perda de apetite, náusea e tontura.

Em consulta com outro Neuropediatra foi mantido o Aripiprazol e adicionado a Fluoxetina. O responsável optou por não fazer o uso de Fluoxetina e dar continuidade ao tratamento apenas com Aripiprazol. Além disso, o paciente retomou as terapias com o método ABA, Integração Sensorial e Terapia Ocupacional, e iniciou acompanhamento com nutricionista para uma dieta isenta de glúten, lactose e corantes.

O responsável pelo paciente buscou a farmácia com o intuito de solicitar uma ajuda com alternativas de tratamento que pudessem contribuir na redução dos sintomas do TEA e na qualidade de vida do paciente.

Foi realizada consulta farmacêutica na qual foram coletadas informações sobre o paciente, sua condição clínica e tratamento por meio de laudos do médico, laudos das terapias e anamnese. Além disso, no mesmo momento foi realizado junto ao responsável o preenchimento digital da Lista ATEC para acompanhamento da evolução do paciente e solicitado o preenchimento subsequente de novos formulários após 30 e 60 dias de tratamento.

Após atendimento e avaliação de todas as informações coletadas, foi realizada a prescrição farmacêutica de fórmulas personalizadas para 60 dias de tratamento, com a concentração das substâncias de acordo com a idade e peso do paciente (Quadro 2) e de acordo com as melhores evidências disponíveis. As prioridades estabelecidas foram otimizar a nutrição do paciente e potencialmente levar a uma redução da inflamação, com melhora dos sintomas associados.

Quadro 1 – Fórmulas prescritas para manipulação

Fórmula 1 – uso interno	
Substância	Concentração
Magnésio Quelado	100mg
Ácido Alfa Lipóico	200mg
Coenzima Q10	50 mg

L-Carnitina	100 mg
Glutaciona	200 mg
Selênio Quelado	20 mg
Taurina	100 mg
Veículo	q.s.p. 2 ml
Quantidade total	120 ml
Posologia	Administrar via oral 2 ml à noite
Fórmula 2 – uso interno	
Substância	Concentração
Vitamina A oleosa	1000 UI
Vitamina E oleosa	50 UI
Vitamina D oleosa	2000 UI
Óleo de abacate	q.s.p. 1 ml
Quantidade total	60 ml
Posologia	Administrar via oral 1 ml no café da manhã
Fórmula 3 – uso interno	
Substância	Concentração
Ômega 3	2 g
Óleo de abacate	q.s.p. 3 ml
Quantidade total	180 ml
Posologia	Administrar via oral 3 ml no almoço

Fonte: Autor

O paciente iniciou o tratamento com as fórmulas manipuladas em 11/02/2022 e manteve as terapias com método ABA, integração sensorial e terapia ocupacional.

Dados do atendimento (13 de março de 2022)

Após 30 dias do início do uso das fórmulas manipuladas, o paciente já apresentava boa evolução, de acordo com observação dos scores do ATEC (Quadro 2) e relatos do responsável pelo paciente:

“Está mais concentrado realizando tarefas, compreendendo melhor as solicitações (parar, olhar, escutar), participando ativamente das atividades esportivas, aceitando as terapias e interagindo melhor socialmente.”

Quadro 2 – Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo (ATEC) antes do início da suplementação e após 30 dias

Período	Resultados ATEC				
	Subescala I	Subescala II	Subescala III	Subescala IV	Somas
Fevereiro/22	18	29	32	44	123
Março/22	10	12	9	13	44

Fonte: Autor.

Dados do atendimento (12 de abril de 2022)

Após 60 dias do início do uso das fórmulas manipuladas, foi observada uma contínua evolução como apresentado no score do ATEC (Quadro 3) e relatos do responsável pelo paciente:

“Apresenta-se mais calmo, tranquilo, colaborativo em locais amplos, abertos e com bastante luminosidade; expressando frases claras e inteiras, com boa comunicação verbal; mais colaborativo e participativo em atividades cotidianas; dormindo melhor e mantendo o sono durante toda a noite e apresentando melhora da disbiose intestinal, com menor constipação”.

Quadro 3 – Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo (ATEC) antes do início da suplementação e após 60 dias

Período	Resultados ATEC				
	Subescala I	Subescala II	Subescala III	Subescala IV	Somas
Fevereiro/22	18	29	32	44	123
Março/22	10	12	9	13	44
Abril/22	3	5	2	6	16

Fonte: Autor.

Além disso, foi relatado pela responsável que o paciente começou a realizar novas tarefas, ir a locais que não frequentava e nas palavras da responsável: “*está vivendo em sociedade*”.

O TEA é um transtorno complexo que necessita de cuidados multidisciplinares, visando à melhora na qualidade de vida desses pacientes.

De acordo com a literatura, o tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, incluindo psicoterapia, farmacoterapia, dieta e suplementação, avaliando a necessidade de cada indivíduo. A administração de suplementos como aminoácidos, ácidos graxos, vitaminas/minerais e probióticos se mostrou segura para terapia coadjuvante (GOGOU; KOLIOS, 2017) e apresentou resultados bastante positivos.

Na categoria das vitaminas, a vitamina A reduziu os níveis de serotonina (5-HT), associados a comportamentos de automutilação (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ; ANDREO-MARTÍNEZ, 2020), além de aumentar os níveis de CD38 e ROR α mRNA, biomarcadores relacionados às melhorias no comportamento social e na regulação da microbiota (LIU et al., 2017). Já, a vitamina E é capaz de inibir a peroxidação de lipídios e capturar radicais peroxila altamente reativos (PANGRAZZI; BALASCO; BOZZI, 2020). E em associação com Q10-Ubiquinol e vitaminas do complexo B mostrou melhoras nos domínios de cognição, funcionamento adaptativo, capacidade de resposta a estímulos ambientais, interação social e motivação, coordenação motora, atenção seletiva e sustentada, linguagem e habilidades de comunicação (CUCINOTTA et al., 2022). A vitamina D apresentou redução da secreção de Interleucina 6 (IL-6) e TNF- α (MAZAHERY et al., 2016) e ação na regulação da síntese de serotonina, que normalmente se encontra descompensada no autismo, com níveis reduzidos no cérebro e elevados em tecidos fora da barreira hematoencefálica (KEPKA et al., 2021). Além disso, mostrou redução dos sintomas de irritabilidade e hiperatividade (MAZAHERY et al., 2019).

Quanto aos minerais, o magnésio quelado apresentou redução da neuroinflamação e excitotoxicidade (SKALNY et al., 2018; KIRKLAND et al., 2018). E associado com vitamina B6 mostrou melhoras em distúrbios comportamentais (CUCIUREANU; VINK, 2011). O selênio quelado mostrou proteção contra a neuroinflamação, por inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias e aumento

dos sistemas antioxidantes (DOMINIAK et al., 2017) e melhora do comportamento estereotipado e função cognitiva em um modelo animal (WU et al., 2022).

O composto de ácidos graxos ômega 3, apresentou redução dos níveis de Interleucina-2 (KEIM et al., 2022) e melhorias médias na hiperatividade e estatisticamente significativas na letargia e estereotipia (BENT et al., 2014), além de melhora do isolamento social, interesses e comportamentos restritos (ADAMS et al., 2018), melhora na capacidade de concentração, contato visual, habilidades motoras e desenvolvimento da linguagem (DOAEI et al., 2021).

Na categoria dos antioxidantes, o ácido alfa lipóico apresentou efeitos protetores contra a citotoxicidade em células gliais, podendo atenuar distúrbios neuropsiquiátricos (SCUMPIA et al., 2014). Além disso, apresentou redução dos déficits de interação social (NAMVARPOUR et al., 2018). A glutatona e a coenzima Q10 apresentaram ação na desintoxicação de moléculas citotóxicas e ação protetora contra o estresse oxidativo (XUKUN et al., 2022) e a glutatona mostrou redução da hiperatividade e irritabilidade e aumento da consciência social por meio da N-acetilcisteína que pode ser convertida em glutatona (LEE et al., 2021). A coenzima Q10 ainda mostrou melhora nos distúrbios do sono e transtornos gastrointestinais (MOUSAVINEJAD et al., 2018).

Dentre os aminoácidos, a L-carnitina transporta ácidos graxos de cadeia longa do citoplasma para a mitocôndria, impedindo a oxidação anormal dos ácidos graxos observada no TEA (KEPKA et al., 2021). Além disso, mostrou melhorias significativamente maiores nas pontuações da Escala de Avaliação do Autismo Infantil 2 (CARS-2) e das Impressões Clínicas Globais (CGI), e melhorias na cognição e na fala (GEIER et al., 2011). A combinação de L-carnitina com vitaminas, minerais e ácidos graxos essenciais pode ajudar a melhorar as funções mitocondriais com benefícios clínicos (KEPKA et al., 2021). O tratamento com L-carnitina em um paciente mostrou notável evolução com melhor contato visual, maior atenção, consciência e interesse por outras pessoas (MALAGUARNERA; CAULI, 2019). A taurina apresentou ação protetora neural por meio de uma regulação compensatória contra o estresse oxidativo (KUWABARA et al., 2013) e melhora da fala e do comportamento social pelo aumento do fluxo sanguíneo cerebral (BOM., 2011).

Além dos benefícios apresentados sobre os suplementos, sabe-se também, que os medicamentos existentes para o tratamento do TEA, não agem diretamente sobre o transtorno e sim nos sintomas-alvo, devendo-se levar ainda em consideração os eventos adversos que podem causar, os quais impactam negativamente na qualidade de vida destes pacientes. Os psicofármacos disponíveis, como risperidona, aripiprazol, periciazina, fluoxetina, metilfenidato e clozapina, não proporcionam melhora nos sintomas nucleares do TEA (dificuldades de comunicação, sociais, interesses e limitações). Eles atuam em sintomas como condutas agressivas, raiva, inquietude, descontrole e sono (ALMEIDA, 2019).

Em uma revisão que avaliou a segurança e eficácia do aripiprazol durante um período de tratamento de 8 semanas mostrou benefícios, com nível moderado de evidência, para comportamentos repetitivos, melhora da irritabilidade, hiperatividade e fala inadequada. Além de nenhuma evidência na melhora da letargia e comportamento retraído, aumentou o risco de eventos adversos como ganho de peso, sedação e tremores (ARABA; MARRAFA, 2018). Ainda dentre os antipsicóticos atípicos, a risperidona pode ocasionar ganho de peso, tontura, hipotensão e sonolência, e a clozapina pode aumentar o risco de agranulocitose, convulsões e ganho de peso (RANG et al, 2016). Um estudo clínico recente mostrou que na décima semana de tratamento com risperidona e aripiprazol, os pacientes apresentaram um ou mais eventos adversos como enurese noturna, ganho de peso, dores de estômago, aumento da agressividade, taquicardia e tremores, sendo 61% dos pacientes em uso de aripiprazol e 77% em uso de risperidona (DEVANE et al., 2019).

Antidepressivos utilizados no TEA, como a fluoxetina pode ocasionar agitação e hiperatividade. Os antidepressivos normalmente são prescritos para melhora de comportamentos repetitivos e ansiedade. Porém, os dados existentes são insuficientes para apoiar o uso em pessoas com TEA, além de apresentarem elevado risco de eventos adversos (STEPANOVA et al 2017).

Na classe dos psicoestimulantes, o metilfenidato pode ocasionar insônia, agressividade e perda de peso (KIM et al., 2017). Pacientes com TEA em uso de metilfenidato apresentaram baixas taxas de melhoras da hiperatividade e desatenção, e altas taxas de eventos adversos como perda de apetite e insônia (PEARSON et al., 2013).

Assim é importante que os profissionais envolvidos pensem em opções de tratamento que possam substituir ou complementar os habitualmente utilizados para tratamento do TEA, de acordo com as características clínicas do paciente e resposta aos tratamentos já instituídos.

Nesse sentido, o farmacêutico como membro da equipe de saúde pode contribuir para o gerenciamento do tratamento e no delineamento do perfil farmacoterapêutico, possibilitando maior adesão e tratamentos mais efetivos e seguros (SILVA et al., 2022)

Embora isso ainda não seja uma realidade no Brasil, segundo Khanna e Jeriwala (2012), em pesquisa realizada no Mississippi (EUA), o farmacêutico foi o profissional mais próximo dos pacientes e assim, poderia contribuir com o cuidado das pessoas com TEA. E ainda que possam existir barreiras com relação ao conhecimento sobre os sinais, sintomas e tratamento do TEA, estas podem ser superadas com a capacitação profissional, principalmente sobre recursos terapêuticos disponíveis (ALMEIDA et al., 2019). Assim, o farmacêutico pode contribuir muito com a elaboração de um plano terapêutico individualizado às pessoas com TEA.

Apesar de se tratar de um caso específico e com seguimento de curto prazo, foi possível observar os possíveis benefícios da suplementação prescrita. Assim, com a prescrição de vitaminas, aminoácidos, minerais e antioxidantes, observou-se redução dos sintomas relacionados ao autismo, principalmente irritabilidade, agitação, disfunção sensorial da visão, melhora da interação social, comunicação social e desenvolvimento da fala, além de redução dos sintomas relacionados às comorbidades associadas como TDAH, transtornos gastrointestinais e distúrbios do sono.

CONCLUSÃO

O paciente deste relato de caso utilizou fórmulas com substâncias classificadas como antioxidantes, vitaminas, aminoácidos e minerais. As prioridades estabelecidas no tratamento foram pensadas para otimizar a nutrição do paciente e potencialmente levar a uma redução da inflamação.

Com base nas informações obtidas por meio do atendimento do farmacêutico, aplicação do formulário ATEC, relatos do responsável, conhecimento das substâncias e conhecimento farmacotécnico para adequação das fórmulas manipuladas, foi possível colaborar com o plano terapêutico.

Os resultados positivos observados durante o acompanhamento demonstram que o farmacêutico pode contribuir muito no tratamento de pacientes diagnosticados com TEA. Além das orientações farmacêuticas quanto ao uso correto de medicamentos, identificação e/ou manejo de reações adversas, o farmacêutico pode proporcionar por meio de uma prescrição personalizada melhora dos sintomas e da qualidade de vida destes pacientes. Além disso, pode contribuir na capacitação de outros profissionais para o uso dessas substâncias ou na discussão com a equipe para a inclusão no tratamento dos pacientes com TEA.

3. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do desenvolvimento neurológico que se caracteriza por dificuldades de comunicação e interação social além de comportamentos e/ou interesses repetitivos ou restritos, com gravidade variável (CORDIOLI *et al.*, 2014).

A prevalência do TEA pode variar muito entre os estudos, mas estima-se que uma em cada 160 crianças no mundo apresentem o transtorno (ELSABBAGH *et al.*, 2012). Acredita-se que são mais de 50 milhões de casos em todo o mundo, com perda expressiva de anos de vida devido a incapacidade relacionada. De acordo com um estudo recente com dados de 2019 e 2020, a prevalência do autismo nos Estados Unidos era de 1 autista a cada 30 crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos (LI *et al.*, 2022a).

Apesar da escassez de dados sobre o TEA no Brasil, segundo o Censo Escolar da Educação Básica do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (Inep), houve um aumento de cerca de 37% entre os anos 2017 e 2018 no número de alunos com TEA (MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2020). Há estudos que relatam uma prevalência em crianças e adolescentes de 0,3% a 1%, em diferentes municípios e estados brasileiros (ROCHA *et al.*, 2019). É mais comum em meninos, e a idade média de diagnóstico varia entre 31 e 234 meses (LOOMES *et al.*, 2017; DANIELS *et al.*, 2014).

Os sinais clínicos do autismo podem estar bem evidentes entre os 12 e 24 meses de vida. Estes incluem a perda de habilidades já adquiridas, perda de contato visual ou sorriso social, ausência de atenção aos sons do ambiente, maior preferência por objetos do que por pessoas, apresentação de restrita ou nenhuma vocalização, sensibilidade e/ou resistência ao toque, ausência de responsividade ao próprio nome, incômodo incomum com sons altos, distúrbios sono moderado ou grave, ausência de acompanhamento de objetos e pessoas próximas em movimento, restrito engajamento social, irritabilidade no colo e pouca responsividade na amamentação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019). Além disso, podem apresentar músculos frágeis, com dificuldade de segurar objetos mais pesados; seletividade alimentar, selecionando alimentos pela textura, sabor e cheiro; sensibilidade auditiva e

visual, com grande aversão ao excesso de luz e/ou som; e dificuldade de concentração (TOMCHEK *et al.*, 2014).

Pessoas com TEA apresentam sintomas relacionados ao comportamento, capacidade funcional e comunicação, os chamados sintomas nucleares (DAWSON *et al.*, 2010; VIVANTI *et al.*, 2016). Estes podem incluir comportamentos repetitivos como balançar, girar ou bater as mãos e braços, agitar os dedos na frente dos olhos ou ainda girar objetos; comportamentos ritualísticos como repetir os mesmos alimentos em todas as refeições ou assistir os mesmos vídeos repetidas vezes sem aceitar mudança na rotina; dificuldade na comunicação verbal e não-verbal; ausência de contato visual e dificuldade em regular o tom de voz (AUTISM RESEARCH INSTITUTE, c1967-2021). Podem apresentar também sintomas de irritabilidade, impulsividade, agitação, destrutividade, agressividade ou autoagressividade. Além disso, pessoas com TEA podem apresentar comorbidades associadas, as quais podem sobrepor com os demais sintomas e atrasar o diagnóstico de TEA (NIKOLOV *et al.*, 2006).

Dentre essas comorbidades as mais comumente relatadas são ansiedade; distúrbios do sono, com dificuldades de dormir e/ou manter o sono; dificuldade de aprendizagem; transtorno obsessivo compulsivo (TOC); dispraxia; deficiência intelectual; Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), com dificuldades de foco e organização; disfunção sensorial; estereotipias; epilepsia; distúrbios gastrointestinais; distúrbios imunológicos (STYLES *et al.*, 2020) e depressão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019). É comum também crianças apresentarem apneia obstrutiva do sono, incluindo sintomas como ronco alto, excessiva sonolência diurna e alterações na função cognitiva (SAMTAPURAM *et al.*, 2022). Adultos com TEA, especialmente mulheres, são mais propensas a apresentar sensibilidade sensorial e depressão (GRANT *et al.*, 2022).

O manejo do TEA envolve intervenções farmacológicas e não farmacológicas, incluindo medicamentos psicotrópicos; suplementação com vitaminas, aminoácidos, ácidos graxos, minerais e probióticos (GOGOU; KOLIOS, 2017), terapias psicossociais e terapias alternativas e complementares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

No Brasil, o tratamento é ofertado pela Rede de Cuidados à Saúde da Pessoa com Deficiência no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Projeto Terapêutico Singular que consiste em um conjunto de ações, incluindo o diagnóstico, sugestões terapêuticas compartilhadas entre a equipe multidisciplinar e a família, individualização das condutas, atendendo as necessidades, demandas e interesses de cada paciente (BRASIL, 2014a).

Estudos têm apontado benefícios na redução de sintomas com o uso de fitoterápicos e suplementos nutricionais, em conjunto com o tratamento farmacológico e comportamental (SHARMA *et al.*, 2018). Assim como o tratamento do estado antioxidante pode resultar em um melhor prognóstico, pela redução dos danos cerebrais (BJØRKLUND *et al.*, 2020).

Neste cenário, uma equipe multidisciplinar pode contribuir muito para o tratamento das pessoas com TEA, com a prescrição de suplementos nutricionais para complementar a farmacoterapia, como forma de potencializar resultados clínicos de medicamentos, prevenir ou reduzir reações adversas e na melhora da qualidade de vida desses indivíduos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b). Além disso, o farmacêutico pode auxiliar na condução do tratamento farmacológico a fim de evitar interações medicamentosas indesejáveis e problemas relacionados ao uso da ampla farmacoterapia (FERNANDES *et al.*, 2017). O cuidado farmacêutico a pessoas com TEA pode ser exercido desde a construção do perfil farmacoterapêutico, até a colaboração com a equipe na criação do plano de cuidado individualizado e o monitoramento ou acompanhamento do tratamento (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Considerando o anterior, opções terapêuticas vêm sendo estudadas, e substâncias como vitaminas, minerais e antioxidantes têm se mostrado promissoras na melhora dos sintomas. Assim, este trabalho teve como objetivo realizar o mapeamento da literatura sobre as substâncias que reduzem os sintomas de pessoas com TEA.

3.1 HISTÓRICO DO TEA

A história do autismo apresenta relatos de milênios de anos que sugerem que o autismo já estava presente em pessoas que apresentavam distúrbios

neurológicos, com comportamentos tendenciosos à solidão, dificuldade de fala, na coordenação motora e comportamentos repetitivos (DONVAN; ZUCKER, 2017).

Em 1910 o psiquiatra suíço Eugen Bleuler documentou entre alguns pacientes adolescentes e adultos com esquizofrenia, um comportamento semelhante ao que mais tarde se conheceria por autismo, apresentando ausência da interação com o meio ambiente e a característica de se relacionar apenas com uma realidade interior (DONVAN; ZUCKER, 2017).

A palavra autista foi utilizada em 1938 pelo pediatra alemão Hans Asperger para descrever crianças com características distintas, chamando-as de “psicopatas autistas”, termo que inclusive contribuiu com relatos ao longo da história de que Asperger tenha apoiado ativamente o nazismo com a eutanásia infantil (CZECH, 2018).

No entanto, foi o psiquiatra Leo Kanner quem descreveu o autismo como sendo um novo transtorno, semelhante ao autismo dos adultos com esquizofrenia, mas que afetava crianças pequenas e era algo com que elas nasciam (DONVAN; ZUCKER, 2017).

Durante o acompanhamento do paciente Donald Gray Triplett, desde outubro de 1938, e após examinar várias outras crianças com características semelhantes, Kanner reconheceu como um distúrbio não descrito naquele momento por nenhuma literatura, inclusive a psiquiátrica. Ele havia tido contato com outros oito casos parecidos, porém ainda estava guardando essa notícia para ter mais tempo de observação e acompanhamento do desenvolvimento dessas crianças. Assim, Leo Kanner chamou o problema de Donald de distúrbio autista do contato afetivo, caracterizando a ele e outras crianças com comportamento semelhante, pela incapacidade de se relacionar com outras pessoas. Algum tempo depois, Kanner substituiu essa denominação por autismo infantil, se referindo à presença do autismo na primeira infância (DONVAN; ZUCKER, 2017).

Em 1949 a partir de um artigo de Kanner enfatizando as relações familiares de seus pacientes, segundo ele não afetuosas, surgiu a teoria “mãe geladeira” apoiando a ideia que o autismo era causado por mães que não amavam suficientemente seus filhos (LIMA, 2014). Embora publicado por

Kanner, esse foi um termo introduzido pela primeira vez pelo médico Bruno Bettelheim e mesmo sem nenhuma evidência que apoiasse a afirmação, muitos profissionais de saúde em todo mundo aceitaram a ideia, incluindo Kanner (EDELSON, 2014).

As mães realizavam reuniões buscando a recordação de momentos que pudessem ter ocasionado algum dano ao seu filho e conseqüentemente levado ao autismo. Em 1960 houve um esforço lançado por pais para pesquisa direcionada às causas do autismo, não associadas às mães. Foi um grande movimento unindo inúmeras pessoas em busca de apoio emocional e de soluções para os problemas em comum. Buscavam pesquisadores que pudessem ajudar os seus filhos a se comunicar, planejaram mudanças nas leis da educação para que fosse possível a inclusão dessas nas escolas. Mesmo com todo o esforço e mobilização era necessário alguém com credibilidade suficiente para derrubar a teoria da mãe geladeira (DONVAN; ZUCKER, 2017).

A partir disso, Bernard Rimland, doutor em psicologia, que considerava essa ideia absurda, ao observar que nenhum trabalho que tratava das mães geladeira apresentava respaldo científico, passou a estudar genética, bioquímica, neurofisiologia, nutrição e psiquiatria infantil para sustentar ainda mais suas ideias. Com o tempo estabeleceu uma relação mais próxima com Kanner, obtendo seu apoio. Assim, passou a contribuir ainda mais para o entendimento do autismo. Em 1964 publicou um livro que criticava a teoria da “mãe geladeira” e abordava outras questões relevantes no autismo relacionados à genética, diagnóstico, cognição e a possibilidade de um dano neurológico (DONVAN; ZUCKER, 2017). No ano seguinte, após o sucesso com o livro, em 1965, a partir de uma ideia de Rimland, foi criada a *Autism Society of America*, com o propósito de reunir pais de autistas para compartilhar histórias e disseminar informações às famílias sobre o tratamento, especialmente com técnicas comportamentais (EDELSON, 2014).

Alguns anos depois, em 1972, na Carolina do Norte foi aprovado o projeto de lei que autorizava e financiava o programa de Ensino Estruturado TEACCH®, desenvolvido pelo psicólogo Schopler, com o propósito de oferecer serviços de apoio às famílias (MESIBOV; SHEA, 2009).

Em 1975 o termo autismo foi oficialmente categorizado como uma psicose infantil na CID 9 (Classificação Internacional de Doenças). As primeiras edições do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, DSM I (1952) e DSM II (1968) se referiam à esquizofrenia de tipo infantil. Em 1978, Rutter, após uma ampla revisão da literatura, propôs um novo conceito para o autismo, como um transtorno do desenvolvimento e diagnosticado por meio da interação social, comunicação, padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses e atividades (LAMPREIA, 2003).

O ano de 1976 foi marcado com uma importante divulgação em uma Conferência na Suíça sobre a possibilidade genética de manifestação do autismo. O psiquiatra e professor Michael Rutter se dedicou a estudar sobre gêmeos e como o autismo se manifestava em gêmeos idênticos e fraternos. Susan Folstein, estudante de medicina interessada no mesmo assunto de Rutter estudou a lista de gêmeos que ele tinha disponível e juntos concluíram e divulgaram o trabalho. Mostraram então que em gêmeos idênticos, cujo DNA é mais semelhante a probabilidade de as duas crianças terem autismo era maior que em em gêmeos fraternos. Assim a genética passou a ganhar importância no autismo (DONVAN; ZUCKER, 2017). O estudo de Rutter e Folstein possibilitou ampliar o entendimento do autismo e não apenas reconhecer como um distúrbio altamente hereditário (RUTTER, 2011), mas também que fatores genéticos poderiam contribuir para comorbidades associadas ao autismo (LICHTENSTEIN et al., 2010).

Lorna Wing, mãe de uma menina com autismo, buscava incentivar pesquisadores e clínicos a compreender cada vez mais o autismo e realizar o diagnóstico visando o reconhecimento e interpretação das diferenças específicas de cada indivíduo (WING, 2005). Com isso, Wing defendia e disseminava a ideia do espectro do autismo, levando a Associação Americana de Psiquiatria a atualizar o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM). Ela foi então convidada a redigir o primeiro esboço dos critérios revisados para o autismo. Em 1987, quando foi publicada a terceira edição do DSM, foram agrupados os cinco diagnósticos distintos em apenas duas categorias: transtorno autista e Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação. Nesse mesmo ano Wing também apresentou o conceito de

diagnóstico da Síndrome de Asperger em homenagem à Hans Asperger (DONVAN; ZUCKER, 2017).

Em meio a avanços, surge uma ideia devastadora para muitas famílias e a indústria farmacêutica. Em 1998, em Londres, um gastroenterologista, Andrew Wakefield descreveu em seu artigo a associação da vacina tríplice com o aparecimento de sintomas do autismo, incluindo a perda da fala, a qual alguns anos mais tarde foi contestado por meio de provas contrárias (DONVAN; ZUCKER, 2017).

Nos anos 2000 já haviam estudos sobre algumas substâncias capazes de reduzir os sintomas do autismo (DONVAN; ZUCKER, 2017), incluindo a melatonina como auxiliar em distúrbios do sono (MALOW *et al.*, 2012), a risperidona e outros antipsicóticos mostrando melhorias em comportamentos restritos, repetitivos e estereotípias em crianças com autismo (MCDUGLE *et al.*, 2005).

Apenas em 2010, a revista Lancet se retratou do artigo de Andrew Wakefield, derrubando a teoria da vacina como causadora do autismo com esclarecimento sobre o mecanismo de ação da vacina e a revelação de fraude por parte de Wakefield (DONVAN; ZUCKER, 2017). Por meio de entrevistas, documentos e dados obtidos das audiências, em 2011 o jornalista Brian Deer mostrou que os vários dados publicados no artigo de Wakefield foram alterados, especialmente sobre os históricos médicos dos pacientes, para que a sua afirmação sobre a relação da vacina com autismo permeasse (DEER, 2011).

No ano de 2012, no Brasil, foi sancionada a lei nº 12.764 que institui a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista, onde estabelece desenvolvimento de ações, atendimento e atenção integral às necessidades das pessoas com autismo (BRASIL, 2012). Foi batizada de Lei Berenice Piana, em homenagem a uma mãe que luta pelos direitos do filho diagnosticado com autismo (AMARAL, 2016).

O DSM passou por algumas transformações ao longo do tempo e em 2013 foi aprovada a sua última edição (DSM-V), passando a ser utilizada a denominação para autismo de Transtorno do Espectro Autista, localizado no grupo dos transtornos do neurodesenvolvimento (BRASIL, 2015).

No Brasil, em 2015 foi criado o Estatuto da Pessoa com Deficiência pela Lei de Inclusão da Pessoa com Deficiência (13.145/15), aumentando a proteção às pessoas com TEA (BRASIL, 2015). Cinco anos depois, em 2020 entrou em vigor a Lei Romeo Mion (nº 13.977), que cria a Carteira de Identificação da Pessoa com TEA (Ciptea), possibilitando facilitar o acesso a direitos de pessoas com autismo (SILVA, 2022). E mais recente, em 1º de janeiro de 2022 entrou em vigor a nova versão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-11) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022) que passou a seguir a nomenclatura proposta pelo DSM-V, Transtorno do Espectro Autista, sendo identificado pelo código 6A02 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

3.2 DIAGNÓSTICO DO TEA

A classificação do TEA é feita a partir da análise do quadro clínico, que pode variar, tanto em relação à gravidade quanto pelos sintomas (BRASIL, 2022b).

O diagnóstico ocorre, em média, em crianças de quatro ou cinco anos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014; MANDELL et al., 2010; FOUNTAIN et al., 2011) e é baseado em observações das características comportamentais e por meio de informações dos pais e/ou cuidadores, sendo necessária a utilização de instrumentos de triagem, escalas e avaliações padronizadas (MACHADO *et al.*, 2014) (Quadro 1). É importante ressaltar que há casos em que não é possível chegar a um diagnóstico preciso e imediato de acordo com a CID-10; porém, vale lembrar que é sempre importante avaliar o indivíduo como um todo em suas necessidades de saúde, reabilitação e tratamento (BRASIL, 2014a).

Na literatura científica internacional são apresentados os instrumentos de avaliação considerados padrão-ouro para o diagnóstico do TEA: o *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)* e *Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS)* (SILVA *et al.*, 2020).

No Brasil, quanto aos instrumentos de triagem do TEA, destacam-se alguns traduzidos, adaptados e validados: *Autistic Traits of Evaluation*

Scale (ATA); Autism Behavior Checklist (ABC); Childhood Autism Rating Scale (CARS); Autism Screening Questionnaire (ASQ); Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) (MARQUES; BOSA, 2015).

Uma revisão sistemática que comparou a precisão de instrumentos diagnósticos, incluindo *Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R)*, o *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)*, *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*, *Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO)* e *Gilliam Autism Rating Scale (GARS)* verificou que *ADOS*, *ADI-R* e *CARS* apresentaram dados de precisão, sendo que *ADOS* apresentou maior sensibilidade e a especificidade foi semelhante aos demais (RANDALL *et al.*, 2018).

Quadro 1 – Instrumentos diagnósticos do TEA

Instrumento	Características
<i>Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS ou ADOS-2)</i>	Escala padronizada de observação e avaliação dos comportamentos sociais e da comunicação da criança e do adulto com TEA.
<i>Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)</i>	Roteiro para entrevista estruturada, realizada junto aos pais/cuidadores, para avaliar a sintomatologia relacionada ao TEA para o diagnóstico diferencial.
<i>Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)</i>	As respostas aos itens da escala são de acordo com as observações dos pais com relação ao comportamento do filho. As crianças avaliadas são classificadas em três níveis: baixo, moderado e alto risco.
<i>Childhood Autism Rating Scale (CARS)</i>	Administrada na primeira sessão de diagnóstico. É uma escala de observações comportamentais composta por 15 itens, com pontuação variando do normal para gravemente anormal.
<i>Autistic Traits Assessment (ATA)</i>	Composta por 36 itens, pontuados de acordo com a presença ou não de sintomas. Pontua zero se não houver a presença de nenhum sintoma, 1 se houver apenas um sintoma e 2 se houver mais de um sintoma, em cada um dos itens.
<i>Autism Behavior Checklist (ABC)</i>	Questionário composto de 57 itens, elaborados para avaliação de diagnóstico diferencial de autismo. São avaliadas 5 áreas de sintomas: sensorial; relacionamentos; uso do corpo e de objetos; linguagem; habilidades sociais e de autoajuda.
<i>Social Responsiveness Scale-2 (SRS-2)</i>	Mensura sintomas associados ao TEA e classifica em níveis leves, moderados e severos. Avalia crianças a partir de 2 anos e meio, adolescentes e adultos. É utilizada no início do diagnóstico e no planejamento de intervenções clínicas e ocupacionais.
<i>Sensory Processing Measure (SPM)</i>	Avalia crianças entre 5 e 12 anos quanto aos comportamentos e características relacionadas com o processamento sensorial, a práxis e a participação social. A ferramenta está dividida em três classificações

	denominadas formas: casa, sala de aula e ambientes escolares, permitindo por meio dos resultados o planeamento da intervenção de acordo com as necessidades da criança, da família e do professor.
<i>Autism Screening Questionnaire (ASQ)</i>	Questionário composto de 40 questões direcionadas às crianças e extraídas da ADI-R com algumas modificações para facilitar a compreensão dos pais. Aborda questões relacionadas à interação social recíproca, comunicação e linguagem, padrões de comportamento estereotipados e repetitivos, além de questões sobre o funcionamento atual da linguagem.
<i>Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO)</i>	Avalia o comportamento de crianças e adultos de qualquer idade ao longo do tempo através de uma entrevista, detalhando habilidade atuais e o padrão de comportamento da pessoa.
<i>Gilliam Autism Rating Scale (GARS)</i>	Auxilia no diagnóstico de autismo em pessoas de 3 a 22 anos e na estimativa da gravidade em crianças. Composta por 42 itens relacionados aos comportamentos característicos do autismo.

Fonte: ALMEIDA, 2018a. Instrumentos Diagnósticos para Avaliar o Autismo – TEA. Instituto Inclusão Brasil. Disponível em: <https://institutoinclusaobrasil.com.br/instrumentos-diagnosticos-para-avaliar-o-autismo-tea/>. Acesso em junho de 2022. / MARINHO, 2015. Sensory Processing Measure (SPM) – Forma Casa – Estudo dos dados normativos e propriedades psicométricas. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/9744/1/Tese.14.15.pdf>. Acesso em junho de 2022. / NATIONAL AUTISTIC SOCIETY, 2023. DISCO – *Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders*. Disponível em: <https://www.autism.org.uk/what-we-do/diagnostic-services/disco>. Acesso em dezembro de 2022.

Cerca de 70% das pessoas com TEA apresentam manifestações clínicas como diagnóstico para um transtorno mental ou de comportamento e em torno de 40% apresentam especialmente ansiedade, TDAH e Transtorno desafiador de oposição (LORD *et al.*, 2020; STRANG *et al.*, 2012; SIMONOFF *et al.*, 2008). Este último é caracterizado por sintomas de irritabilidade, agressão e automutilação, impactando na qualidade de vida desses indivíduos, seus familiares e pessoas do seu convívio (HILL *et al.*, 2014) e uma das principais causas de hospitalização psiquiátrica (MANDELL *et al.*, 2008). Dentre as manifestações clínicas, as mais comuns são: transtornos da ansiedade, transtornos de separação, TOC, tiques motores (com estereotípias), episódios depressivos e comportamentos autolesivos, TDAH, deficiência intelectual, déficit de linguagem, alterações sensoriais, doenças genéticas, transtornos gastrointestinais e alterações alimentares, distúrbios neurológicos (epilepsia e distúrbios do sono) e comprometimento motor (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

No Brasil, as diretrizes do SUS recomendam políticas de prevenção e intervenções para crianças vulneráveis, em situações que podem prejudicar o seu desenvolvimento, como é o caso de crianças com TEA. E é um dever do Estado a atenção integral, visando a melhora da qualidade de vida dessas pessoas e suas famílias.

Considerando que entre 75 a 88% de crianças com TEA já apresentam sinais indicativos antes dos dois anos de idade, reconhecer sinais típicos associados ao TEA (Quadro 2) precocemente é essencial para a instituição oportuna do tratamento (BRASIL, 2015).

Quadro 2 – Sinais típicos de Crianças com Risco para TEA por faixa etária

6 a 8 meses	12 a 14 meses	Em torno de 18 meses
Não apresentam iniciativas em começar, provocar e sustentar interações com os adultos próximos.	Quando são chamados pelo nome não respondem com clareza.	Não se interessam por jogos de faz-de-conta.
Não se interessam pelo prazer que podem provocar no outro.	Não demonstram atenção compartilhada.	Ausência da fala ou fala sem intenção comunicativa
Manifestações vocais silenciadas, ausência do balbucio especialmente em resposta ao outro.	Ausência do apontar na intenção de mostrar algo a alguém.	Apresentam desinteresse por outras crianças com preferência em ficar sozinhas.
Ausência de movimentos antecipatórios em relação ao outro.	Ausência das primeiras palavras ou os primeiros esboços são de palavras estranhas.	Podem começar a perder a fala e a interação, caso já tenham desenvolvido.
A partir dos 4 meses de vida não se viram na direção da fala.	Não imitam pequenos gestos ou brincadeiras.	Podem ser observados comportamentos repetitivos e interesses restritos e estranhos.
Não estranham pessoas que não são próximas da família.	Não demonstram interesse em chamar atenção das pessoas conhecidas ou lhes provocar gracinhas.	Pode apresentar aumento do seu isolamento.

Fonte: Adaptado de Área Técnica de Saúde Mental, Álcool e outras Drogas/Dapes/SAS/MS (BRASIL, 2015).

Os critérios diagnósticos para TEA apresentaram algumas mudanças ao longo dos anos. O DSM-IV da Associação Americana de Psiquiatria (APA), classificou o autismo em subcategorias: Transtorno Autista, síndrome de Asperger, Transtorno Desintegrativo da Infância e o Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra Especificação. Com a sua atualização para a nova

versão em 2013, o DSM-V passou a utilizar a denominação transtorno do espectro autista, englobando os transtornos antes chamados de Autismo Infantil Precoce, Autismo Infantil, Autismo de Kanner, Autismo de Alto Funcionamento, Autismo Atípico, Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra Especificação, Transtorno Desintegrativo da Infância e Transtorno de Asperger (CORDIOLI *et al.*, 2014), englobando todos os transtornos em apenas um diagnóstico de acordo com o grau de severidade (Quadro 3). A síndrome de Rett passa a não pertencer mais à mesma categoria diagnóstica, mas é considerada uma das causas genéticas do TEA (ALMEIDA *et al.*, 2018b).

Ainda, segundo o DSM-V, alguns critérios caracterizam o TEA: Critério A – prejuízo persistente na comunicação social recíproca e na interação social; Critério B – padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Estes estão presentes desde o início da infância, limitando ou prejudicando o funcionamento diário (CORDIOLI *et al.*, 2014).

Quadro 3 – Diferenças entre os Sistemas de Diagnóstico para o TEA

DSM-IV Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID)	Transtorno Autista Síndrome de Asperger Transtorno Desintegrativo da Infância Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra Especificação
DSM-V Transtorno do Espectro Autista (TEA)	Nível 1 “Exigindo apoio” Nível 2 “Exigindo apoio substancial” Nível 3 “Exigindo apoio muito substancial”
CID-10 F84 – Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID)	F84.0 – Autismo infantil; F84.1 – Autismo atípico; F84.2 – Síndrome de Rett; F84.3 – Outro transtorno desintegrativo da infância; F84.4 – Transtorno com hipercinesia associada a retardo mental e a movimentos estereotipados; F84.5 – Síndrome de Asperger; F84.8 – Outros transtornos globais do desenvolvimento; F84.9 – Transtornos globais não especificados do desenvolvimento.
CID-11 6A02 – Transtorno do Espectro do Autismo (TEA)	6A02.0 – Transtorno do Espectro do Autismo sem deficiência intelectual (DI) e com comprometimento leve ou ausente da linguagem funcional; 6A02.1 – Transtorno do Espectro do Autismo com deficiência intelectual (DI) e com comprometimento leve ou ausente da linguagem funcional; 6A02.2 – Transtorno do Espectro do Autismo sem deficiência intelectual (DI) e com linguagem funcional prejudicada;

	6A02.3 – Transtorno do Espectro do Autismo com deficiência intelectual (DI) e com linguagem funcional prejudicada; 6A02.4 – Transtorno do Espectro do Autismo sem deficiência intelectual (DI) e com ausência de linguagem funcional; 6A02.5 – Transtorno do Espectro do Autismo com deficiência intelectual (DI) e com ausência de linguagem funcional; 6A02.Y – Outro Transtorno do Espectro do Autismo especificado; 6A02.Z – Transtorno do Espectro do Autismo, não especificado.
--	---

Fonte: CORDIOLI *et al.*, 2014 Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5. ed. Disponível em: <http://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>. Acesso em: fev. 2022. / WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics, 2023. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Acesso em: nov. 2022. / WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. 2019. Disponível em: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>. Acesso em: nov. 2022. / ALMEIDA *et al.*, 2018b. Transtorno do Espectro Autista. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/v8s1a12.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

O diagnóstico do TEA somente ocorre quando estão presentes os déficits característicos de comunicação social acompanhados por comportamentos excessivamente repetitivos e interesses restritos. As características clínicas individuais são registradas por meio de especificadores: com ou sem comprometimento intelectual concomitante; com ou sem comprometimento da linguagem concomitante; associado a alguma condição médica ou genética conhecida ou a fator ambiental; e também especificadores relacionados a sintomas: idade da primeira suspeita, ausência ou não da perda de habilidades estabelecidas e gravidade (CORDIOLI *et al.*, 2014).

O DSM-5 determina que pessoas que apresentam déficits na comunicação social, mas que não apresentam outros sintomas que atendam aos critérios de TEA devam ser avaliadas em relação ao transtorno da comunicação social.

Com o diagnóstico deve-se obter as especificações: associado a alguma condição médica ou genética conhecida ou a fator ambiental; associado a outro transtorno do neurodesenvolvimento, mental ou comportamental; a gravidade atual para Critério A e Critério B (Exigindo apoio muito substancial, Exigindo apoio substancial, Exigindo apoio); com ou sem comprometimento intelectual concomitante, com ou sem comprometimento da linguagem concomitante; com catatonia, utilizando o CID adicional correspondente à especificação. Os

especificadores de gravidade, distribuídos em níveis, podem ainda ser utilizados para a descrição da sintomatologia atual: Nível 1, 2 ou 3. O DSM-5 ainda traz que muitas pessoas com TEA podem apresentar sintomas psiquiátricos que não fazem parte dos critérios diagnósticos. Assim, 70% dos indivíduos com TEA podem apresentar algum transtorno mental comórbido e 40% podem ter dois ou mais transtornos mentais comórbidos (CORDIOLI *et al.*, 2014).

3.3 MANEJO CLÍNICO NO TEA

O manejo é específico a cada indivíduo, podendo incluir terapias comportamentais, educacionais, medicamentosas, complementares e alternativas (WEITLAUF *et al.*, 2014), além de suplementação nutricional e dieta saudável. Inclusive, melhorias podem ser observadas também na combinação entre algumas dessas terapias (ADAMS *et al.*, 2018).

O manejo precoce no TEA é fundamental, pois tem o potencial de modificar importantes prejuízos, consequências do transtorno, sobretudo, relacionados aos sintomas nucleares. Há evidências de que intervenções implementadas antes dos quatro anos de idade (DAWSON *et al.*, 2010; VIVANTI *et al.*, 2016) ou até mesmo antes dos dois anos (LANDA *et al.*, 2018) estão associadas a ganhos significativos na cognição, linguagem e comportamento (BRASIL, 2022b).

Além da escolha do tratamento adequado é muito importante o uso de ferramentas específicas que avaliem a resposta do paciente aos tratamentos utilizados. Porém, há uma escassez de instrumentos adequados que medem a eficácia dos tratamentos. Os estudos sobre autismo normalmente avaliam os resultados das intervenções utilizando escalas projetadas para diagnóstico do autismo, como a *CARS*, *GARS* e *ABC*, gerando assim muitas vezes resultados inconclusivos (AUTISM RESEARCH INSTITUTE, c2016).

No entanto, a *Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo (ATEC)* foi desenvolvida e validada para avaliar a eficácia dos tratamentos. Esta corresponde a um formulário que pode ser preenchido pelos responsáveis ou profissionais para verificar os benefícios obtidos com o tratamento de escolha. O formulário é composto por 4 subtestes: Comunicação de Fala/Linguagem (14

itens), Sociabilidade (20 itens), Consciência Sensorial/ Cognitiva (18 itens) e Saúde/Física/Comportamento (25 itens). Além de ser uma ferramenta de fácil acesso, com avaliação quantitativa dos sintomas do autismo, a *ATEC* pode contribuir para futuras investigações sobre as causas relacionadas às mudanças na gravidade do TEA. Um estudo recente analisou os dados relatados pelos participantes num período de 4 anos, usando a versão *ATEC* online e mostrou variáveis que podem alterar a trajetória do desenvolvimento de pessoas com TEA (MAHAPATRA *et al.*, 2018).

Alguns anos mais tarde foi publicado o *Inventário Comportamental de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (PDD-BI)*, uma outra lista validada para avaliar a eficácia do tratamento em crianças com autismo entre 2 e 12 anos de idade. Essa lista fornece medidas de comportamentos e habilidades sociais e de comunicação (AUTISM TODAY-V ANNUAL CONFERENCE, 2012).

3.3.1 MANEJO FARMACOLÓGICO

Dentre os medicamentos utilizados para o tratamento do TEA estão: risperidona, aripiprazol, fluoxetina, citalopram, metilfenidato e clonidina. (ANAGNOSTOU *et al.*, 2014). A escolha deve ser baseada na avaliação dos sintomas e dos efeitos adversos que potencialmente podem ocasionar (LOPES, 2019).

Psicofármacos são necessários, mas podem ocasionar dependência física e/ou psíquica, e estão envolvidos em reações adversas, tais como, vômito, cefaleia e edema. As falhas terapêuticas se devem principalmente a dosagem inadequada, duração insuficiente de tratamento e a falta da adesão ao medicamento (BAHLS, 2002). Sabe-se também, que os psicofármacos disponíveis não proporcionam melhora nos sintomas nucleares, apenas atuam em certos sintomas como condutas agressivas, raiva, inquietude, descontrole e sono (BRASIL, 2015).

Os medicamentos risperidona e aripiprazol são os únicos com indicação da *Food and Drug Administration (FDA)*, para alguns sintomas relacionados ao TEA. Já no Brasil, a Risperidona e a Periciazina são os únicos medicamentos

aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso em pacientes com TEA (BRASIL, 2012; 2014a).

A risperidona é o medicamento de primeira escolha para início da terapia, e apresenta o menor custo, entretanto, em comparação com o aripiprazol, está associado a maior incidência de ganho de peso, efeitos metabólicos, estimulação da prolactina além de possíveis efeitos adversos cardiovasculares e neurológicos (HOEKSTRA *et al.*, 2010; STROUP *et al.*, 2011).

Esses medicamentos, portanto, são eficazes como antipsicóticos de segunda geração, mas apresentam riscos de efeitos adversos importantes, como os já citados, além de síndrome extrapiramidal, diminuição do limiar convulsígeno e raramente a síndrome neuroléptica maligna (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

O antidepressivo citalopram, também utilizado no TEA, mostrou associação com aumento da hiperatividade, impulsividade, estereotipia, diarreia, insônia, prurido e redução da concentração, além de ausência de melhora significativa em comportamentos repetitivos (KING *et al.*, 2009).

Uma revisão sistemática da Cochrane que incluiu estudos com inibidores seletivos da receptação de serotonina, sendo eles fluoxetina, fluvoxamina, fenfluramina e citalopram mostrou que não houve evidências de benefícios para crianças em uso de citalopram e os estudos com os demais medicamentos apresentaram alguma evidência de melhora em comportamentos obsessivo-compulsivos e agressividade (fluvoxamina); e ansiedade (fluoxetina), porém com visível risco de viés (WILLIAMS *et al.*, 2013).

Da classe dos psicoestimulantes, o metilfenidato pode ser benéfico em crianças com TDAH, porém os resultados do tratamento não se mostraram significativos e ainda foram comuns a ocorrência de efeitos adversos (DAVIS; KOLLINS, 2012).

No SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, padronizou a Risperidona solução oral e comprimidos como terapia farmacológica (BRASIL, 2022a). A sua disponibilização ocorre via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2022a).

3.3.2 MANEJO PSICOSSOCIAL E EDUCACIONAL

As intervenções psicossociais podem ser realizadas por meio de programas de educação especial, promoção das habilidades de linguagem/comunicação e interações sociais, além de treinamento dos pais. As intervenções variam com relação ao conceito, procedimentos, repertórios e habilidades (VIRUÉS-ORTEGA *et al.*, 2013).

O método de *Análise do Comportamento Aplicada (ABA)* utiliza princípios e técnicas para avaliar, tratar e prevenir comportamentos desafiadores e promover novos comportamentos desejados de pessoas com TEA. Quando realizada por um longo período de tempo, leva à melhoria da capacidade cognitiva, da linguagem e das habilidades adaptativas (WEITLAUF *et al.*, 2014). As técnicas ABA são também utilizadas como base no *Modelo Denver de Intervenção Precoce (ESDM)* (GITIMOGHADDAM *et al.*, 2022).

O *ESDM* é classificado como uma intervenção comportamental de desenvolvimento naturalista (SCHREIBMAN *et al.*, 2015). Utiliza estratégias envolvendo ambientes e atividades que ocorrem naturalmente, interações responsivas à criança e estratégias da ABA. É aplicado em crianças pequenas e se mostra eficaz na linguagem e cognição (FULLER *et al.*, 2020).

O *Modelo de Desenvolvimento Funcional Emocional; Diferenças Individuais e de Relacionamento (DIR/Floortime)* se mostra eficaz por promover as relações entre os cuidadores e a crianças com TEA (PRAPHATTHANAKUNWONG *et al.*, 2018). De acordo com a literatura, há muitos fatores relacionados aos pais, incluindo pouco conhecimento, motivação, estresse e atitudes que afetam seu envolvimento na terapia. Esse maior envolvimento dos pais contribui na redução de comportamentos, como o hiperfoco em objetos (KASARI *et al.*, 2010).

O método *TEACCH* trabalha o processamento visual da pessoa com TEA, com adaptações do ambiente físico, utilizando estruturas visuais para organizar o espaço e as atividades. Assim, essas adaptações podem proporcionar um impacto favorável no desempenho do indivíduo em tarefas perceptivas e em atividades que exijam coordenação visual e motora (VIRUÉS-ORTEGA *et al.*, 2013).

A terapia de *Integração Sensorial (SI)* apresenta benefícios que incluem melhorias leves a moderadas nos domínios sensoriais e cognitivos, com estímulo do sistema tátil, vestibular e da capacidade de força dos músculos, além de estabilidade emocional (IWANAGA, 2014). É direcionada às crianças com TEA que apresentam alterações no processamento sensorial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

O *Coaching Parental* compreende orientações e treinamentos aos pais e/ou familiares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019) possibilitando maior envolvimento dos cuidadores, utilizando estratégias, como brincadeiras, para melhorar os comportamentos dos filhos. Além disso, as crianças passam a interagir mais, percebendo a presença dos cuidadores, com demonstrações pelo olhar compartilhado, trocas comunicativas intencionais e sorrisos (MALUCELLI *et al.*, 2020).

A *Comunicação Suplementar e Alternativa* permite às crianças expressar as suas necessidades e desejos por meio de Sistemas de Trocas de Figuras (PECS), levando ao processamento de informações de forma visual e auditivo-verbal, facilitando a comunicação. Esse método se mostrou eficaz para crianças com TEA não verbais ou com mínima verbalização (SANTOS *et al.*, 2021).

3.3.3 MANEJO NÃO FARMACOLÓGICO

O manejo não farmacológico inclui intervenção educacional com o intuito de estimular a aquisição da linguagem, melhorar habilidades sociais e minimizar os comportamentos mal adaptativos (SILVA; SOUSA, 2021).

Dentre as intervenções não farmacológicas para o tratamento do TEA destacam-se a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), intervenções comportamentais que envolvem familiares ou responsáveis, intervenções com foco na comunicação, musicoterapia, *Análise do Comportamento Aplicada (ABA)* e o *Programa de Tratamento e Educação para Crianças com Transtornos do Espectro do Autismo (TEACCH)* (SHARMA *et al.*, 2018; SEIDA *et al.*, 2009).

As intervenções psicossociais direcionadas à problemas de comportamento devem incluir comportamentos alvo claramente identificados; direcionamento para desfechos relacionados à qualidade de vida da pessoa com

TEA; a modificação de fatores ambientais que podem contribuir para desencadear ou manter o comportamento; estratégias de intervenção claramente definidas; além do acompanhamento com medidas específicas para verificar se os resultados esperados estão sendo alcançados (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2017; 2021).

Além das intervenções psicossociais, os tratamentos mais comumente usados em crianças com TEA são dietas especiais, incluindo ausência de glúten, caseína e lactose; e suplementos como vitaminas, minerais e ácidos graxos ômega 3. Essas intervenções são utilizadas para sintomas nucleares do autismo e também para dificuldade de concentração, relaxamento, sintomas gastrointestinais e problemas de sono. Normalmente esses tratamentos são escolhidos pelos pais devido à preocupação com os eventos adversos ocasionados pelo tratamento farmacológico (DEFILIPPIS, 2018).

A equitação terapêutica também mostra benefícios no TEA, com redução da irritabilidade e hiperatividade em crianças, e melhora da comunicação (GABRIELS *et al.*, 2015).

Outras estratégias terapêuticas ainda podem ser realizadas por meio de um acompanhamento, com uso das tecnologias (jogos e aplicativos) elaboradas especificamente para o desenvolvimento de habilidades comunicativas (ANAGNOSTOU *et al.*, 2014).

As Práticas Integrativas e Complementares (PIC) também são opções que podem auxiliar no desenvolvimento de habilidades de fala e sociais, como também da coordenação motora, e devem ser escolhidas conforme a necessidade do paciente (QUEIROZ *et al.*, 2021).

3.3.4 SUPLEMENTAÇÃO NO TEA

Crianças com TEA podem apresentar desregulada disponibilidade de vitaminas e micronutrientes decorrentes de fatores associados a comportamentos alimentares e desequilíbrio metabólico (ADAMS *et al.*, 2018).

Dentre as alterações nutricionais, foram observadas redução de antioxidantes exógenos no plasma: vitamina C, vitamina E, vitamina A, e nos eritrócitos: zinco e selênio (CRĂCIUN *et al.*, 2016).

De acordo com a literatura, a suplementação vitamínica oral se mostra eficaz na melhora do estado metabólico e nutricional de crianças com TEA, revelando melhorias significativamente altas, sugerindo assim ser uma terapia adjuvante aceitável para crianças e adultos com TEA (BJØRKLUND *et al.*, 2019).

Segundo Stanger *et al.* (2009), vitaminas do complexo B, como a vitamina B6 (piridoxina), B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina) apresentam uma importante função no desenvolvimento, diferenciação e funcionamento do sistema nervoso central. E foram verificados baixos níveis de vitamina B9 e B12 no sangue de crianças com TEA (CHEN *et al.*, 2021; BALA *et al.*, 2016). A deficiência dessas vitaminas pode ser decorrente da má absorção ou distúrbios intestinais. Isso porque a microbiota intestinal é fundamental na digestão e síntese de vitaminas e cofatores essenciais da dieta (GEVI *et al.*, 2020).

Alguns estudos relataram ainda deficiência de biotina e vitamina K em crianças com TEA, substâncias importantes para o desenvolvimento neural e na redução do estresse oxidativo (JOHNSON *et al.*, 2008; ADAMS *et al.*, 2011; DESOTO, 2016).

A vitamina D também é outra substância que normalmente apresenta baixos níveis em crianças com TEA, pelo fato da seletividade alimentar e a exposição reduzida à radiação solar. Além disso pode estar relacionado a fatores genéticos, uma vez que variantes do gene metabólico e do receptor de vitamina D se mostraram associados ao risco de TEA (WANG *et al.*, 2020).

Probióticos também tem sido associado às necessidades de pessoas com TEA, devido à sua função na restauração da microbiota intestinal e a presença de distúrbios gastrointestinais normalmente observados no autismo, que podem resultar em maior irritabilidade, raiva, comportamentos agressivos e distúrbios do sono (SOCIDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

Adams (2015) mostra que vitaminas e minerais apresentam alta eficácia na melhora de muitos problemas nutricionais e metabólicos, além de melhorias significativas nos sintomas de pessoas com TEA. Os autores recomendam que todas as crianças e adultos com autismo devem considerar um período de tratamento de 2 a 3 meses com vitaminas e minerais, semelhante ao que foi realizado nos estudos conduzidos pelo grupo, considerando o início da terapia com uma dose menor seguido do aumento gradativo.

Outro estudo de Adams (2018) com acompanhamento de 12 meses, mostrou os efeitos benéficos de suplementos nutricionais nesses pacientes, considerando os ajustes de dose de acordo com o peso corporal, e aumento ao longo de 4 semanas para as doses descritas no Quadro 4. Alguns pacientes faziam uso de psicofármacos e receberam outros tratamentos distribuídos em diferentes dias, sendo no dia 0 iniciado a suplementação de vitaminas e minerais, no dia 30 a suplementação de ácidos graxos, no dia 60 banhos de sal Epsom (sulfato de magnésio), no dia 90 a suplementação com carnitina, no dia 180 suplementação de enzimas digestivas e no dia 210 iniciado a dieta sem caseína e sem glúten. No dia 365, contado a partir do início do tratamento, foi realizado a análise da gravidade do autismo e estado geral de funcionamento, conforme análise das ferramentas de avaliação do paciente com TEA, considerando estatisticamente significativo $p = 0,05$ ou inferior a esse valor (Figura 1). Nesse mesmo estudo, as famílias avaliaram o efeito de cada intervenção nos três primeiros meses de tratamento, sendo que os que apresentaram melhores resultados foram: tratamento com suplemento de vitaminas e minerais seguidos de ácidos graxos essenciais.

Quadro 4 – Substâncias e doses utilizadas

Vitaminas, minerais e ácidos graxos	Dosagem
Vitamina A (85% beta caroteno e 15% palmitato)	6500UI
Vitamina C (arcorbato de cálcio)	500mg
Vitamina E (alfa-tocoferol)	150UI
Vitamina K (K1 e K2)	55mcg
Vitamina B1 (cloridrato de tiamina)	20mg
Vitamina B2 (riboflavina)	40mg
Niacina (71% de hexanicotinato de inositol e 29% de niacinamida)	35mg
Vitamina B6 (50% como Piridoxal-5-fosfato e 50% como cloridrato de piridoxina)	40mg
Vitamina D3 (colecalfiferol)	1000UI
Folato (ácido folínico, ácido fólico e L-5-metiltetrahidrofolato)	600mcg
Vitamina B12 (50% metilcobalamina e 50% cianocobalamina)	500mcg
Biotina	225mcg
Ácido pantotênico (D-pantotenato de cálcio)	30mg

Iodo (iodeto de potássio)	100mcg
Lítio	350mcg
Colina (bitartarato de colina)	250mg
Inositol	100mg
Cálcio	70mg
Magnésio (citrato de magnésio)	100mg
Zinco (gluconato de zinco)	15mg
Selênio (seletiomietionina e selenito de sódio)	40mcg
Manganês (quelato)	1mg
Cromo (quelato)	70mcg
Molibidênio (molibdato de sódio dihidratado)	100mcg
Potássio (cloreto de potássio)	50mg
MSM (Metilsulfonilmetano)	500mg
Vitamina E (Tocoferóis mistos)	100mg
Coenzima Q10	50mg
N-acetil-cisteína	45mg
Acetil-L-carnitina	200mg
Vanádio	25mcg
Boro	250mcg
Ácidos graxos essenciais	609 mg de ômega-3 (425 mg de EPA, 110 mg de DHA, 74 mg de outros ácidos graxos ômega-3), 198 mg de ômega-6 (128 mg de GLA) e 15 mg de ômega-9.

Fonte: Adaptado de Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder -A Randomized, Controlled 12-Month Trial. Adams et al., 2018.

Figura 1 – Ferramentas de avaliação do paciente com TEA e os valores de p na pontuação total

Ferramentas	Valor de p
<i>Escala de Avaliação Intelectual Reynolds (RIAS)</i>	$p = 0,009$
<i>Escala de classificação de autismo infantil 2ª edição (CARS-2)</i>	$p = 0,03$
<i>Escala de Gravidade do Autismo - Avaliação Profissional (SAS-Pro)</i>	$p = 0,04$
<i>Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland II (VABS-II)</i>	$p = 0,008$
<i>Inventário Comportamental de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (PDD-BI)</i>	$p = 0,0002$
<i>Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo (ATEC)</i>	$p = 0,00004$
<i>Lista de Verificação de Comportamento do Autismo (ABC)</i>	$p = 0,001$
<i>Escala de Responsividade Social (SRS)</i>	$p = 0,004$
<i>Perfil Sensorial Curto (SSP)</i>	$p = 0,0003$
<i>Impressões globais primárias – 2ª revisão (PGI-2)</i>	$p < 0,00000001$
<i>Índice de gravidade gastrointestinal de 6 itens (6-GSI)</i>	$p = 0,05$

Fonte: Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder - A Randomized, Controlled 12-Month Trial. Adams et al., 2018.

Adams (2018) observou melhoras estatisticamente significativas com todas as ferramentas utilizadas para avaliação dos sintomas. Na escala *RIAS* o grupo tratamento apresentou melhora significativa no teste de QI não-verbal. Na *VABS-II* o grupo de tratamento melhorou significativamente nos Domínios de Comunicação, Habilidades da Vida Diária e Habilidades Sociais; e nas subescalas: Habilidades Escritas, Domésticas, de Enfrentamento, Receptivas, Expressivas, Comunitárias e Relacionamentos Interpessoais. No *PDD-BI* melhoras significativas foram observadas em comportamentos adaptativos. No *ATEC* melhoras significativas nas quatro subescalas: Comunicação verbal, sociabilidade, consciência sensorial/cognitiva e saúde/físico/comportamento. Na *ABC* o grupo tratamento apresentou melhoras significativas em quatro subescalas: irritabilidade, hiperatividade, letargia, estereotipia; na *SRS* nas subescalas: consciência, conhecimento, motivação e comunicação; na *SSP* em cinco subescalas: sensibilidade tátil, sensibilidade ao paladar/cheiro, falta de resposta/sensação de busca, filtragem auditiva e sensibilidade visual/auditiva; na *PGI-2* nas subescalas: linguagem Expressiva/Fala, linguagem Receptiva/Compreensão, Habilidades em jogos, pensamento cognitivo, foco de

atenção, fezes/problemas gastrointestinais, sono, sociabilidade, hiperatividade, birra, contato visual, humor/felicidade, ansiedade, estimulação/preservação, sensibilidade ao som, agressão, autoabusivo; e na 6-GS/ as melhorias significativas na constipação, diarreia e odor das fezes.

3.3.5 MANEJO DO TEA NO SUS

No Brasil foram registrados em 2021, no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) 9,6 milhões de atendimentos a pessoas com autismo. Na Atenção Especializada da Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência (RCPD), para as pessoas com TEA e seus familiares, são disponibilizados 263 Centros Especializados em Reabilitação (CER), responsáveis por diagnóstico, tratamento, concessão, adaptação e manutenção de tecnologia de assistiva (tecnologia de apoio). Além disso, são 282 Centros de Atenção Psicossocial Infantil, 47 oficinas ortopédicas e 2795 Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), com 10,8 mil atendimentos a pessoas com autismo em 2021. Ainda em abril do mesmo ano, o Ministério da Saúde em parceria com o Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, lançou a Linha de Cuidado para Crianças com TEA com o intuito de organizar o fluxo de cuidados e atenção, por meio da promoção, inclusão, tratamento, reabilitação de diferentes níveis de assistência, numa organização da rede de atenção (BRASIL, 2022b).

A Linha de Cuidado para Crianças com TEA é em formato digital e contempla todos os pontos da Rede de Atenção à criança do espectro autista. Proporciona aos profissionais instrumentos para identificação precoce da criança com TEA, para que sejam iniciadas, o quanto antes, as adequadas intervenções e assim possibilitar o seu desenvolvimento e maior inclusão (INSTITUTO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE, 2021).

Prevê também o tratamento, a habilitação e a reabilitação. Para identificação precoce é realizado acompanhamento do desenvolvimento infantil por equipes de saúde e educação; uso de indicadores de desenvolvimento infantil e instrumentos de rastreamento; identificação de sinais de alerta e desenvolvimento de ações de estimulação. Nas ações de tratamento, habilitação e reabilitação ocorre o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS);

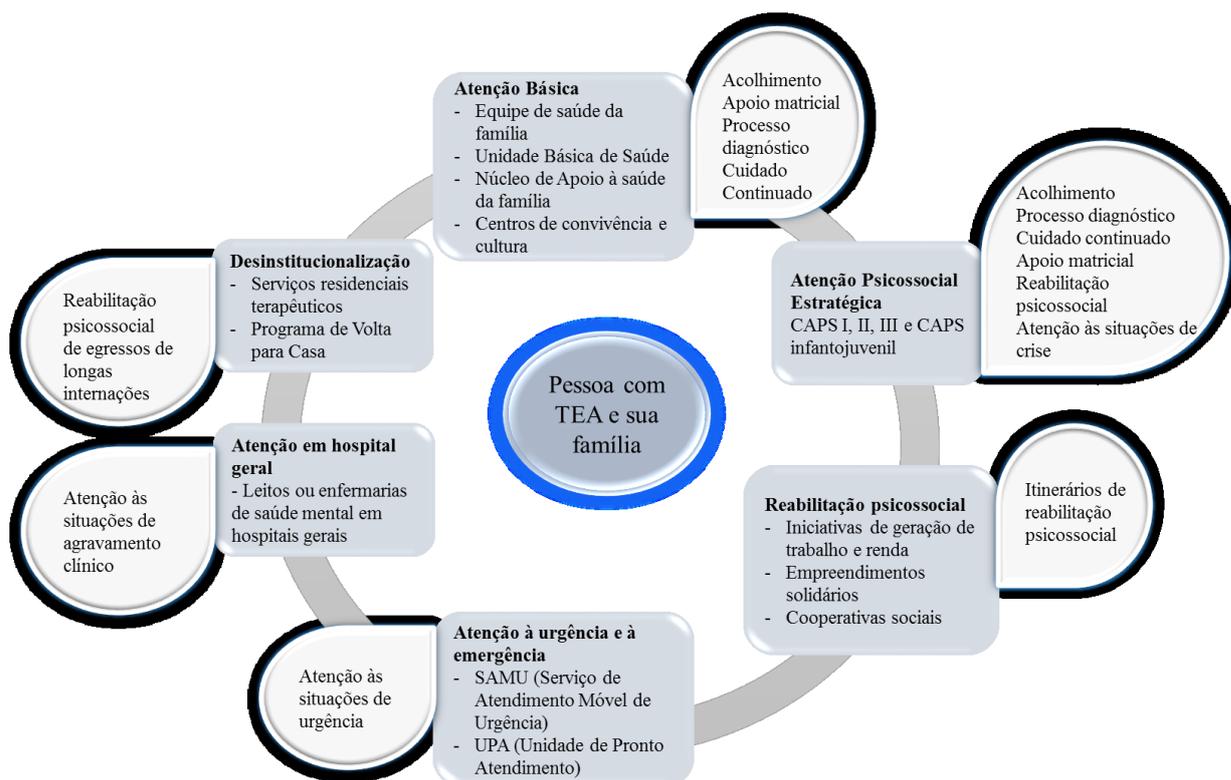
intervenções para os ganhos funcional e de autonomia, principalmente nos aspectos comunicacionais e de linguagem, aspectos da interação social e no desempenho de atividades diárias. A avaliação inicial pode ser feita na Atenção Básica ou o paciente ser encaminhado para avaliação especializada em um dos serviços da RCPD ou da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) (BRASIL, 2014a).

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2015), o PTS deve ser construído pela equipe multiprofissional junto à família e à própria pessoa diagnosticada com TEA. Essa equipe deve estar presente em diversos momentos do atendimento e acompanhamento. Nesse contexto o profissional farmacêutico pode estar envolvido em vários momentos, cooperando com o paciente e outros profissionais tanto na elaboração e no acompanhamento de um plano terapêutico, além da identificação, resolução e prevenção de problemas relacionados a medicamentos (OLIVEIRA *et. al.*, 2015).

A Portaria MS/GM nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010 (BRASIL, 2010), e o Decreto presidencial nº 7.508, de 28 de junho de 2011 (BRASIL, 2011a), possibilitaram ao SUS uma estruturação de Redes de Atenção à Saúde (RAS). Integradas através de sistemas de apoio técnico, logístico e de gestão, as RAS tem o objetivo de promover ações e serviços de saúde de modo contínuo, integral, qualificado, garantindo um sistema de eficácia clínica, sanitária e econômica (BRASIL, 2010; 2011a). As RAS devem seguir o planejamento e organização de acordo com a regionalização, sendo que as Regiões de Saúde devem desenvolver ações de atenção psicossocial (BRASIL, 2015).

A RAPS, foi instituída no final de 2011 pela Portaria nº 3.088 (BRASIL, 2011b). Disponibiliza atenção às pessoas com TEA e suas famílias na Atenção Básica, Atenção Psicossocial Estratégica, Atenção de Urgência e Emergência, Atenção Residencial de Caráter Transitório, Atenção Hospitalar, Estratégias de Desinstitucionalização e Estratégias de Reabilitação Psicossocial (BRASIL, 2015) (Figura 2).

Figura 2 - Rede de Atenção Psicossocial e as Ações e Cuidado



Fonte: Adaptado de Área Técnica de Saúde Mental, Álcool e outras Drogas/Dapes/SAS/MS (BRASIL, 2015).

Embora existam algumas evidências sobre as diversas intervenções no TEA, não existe uma única abordagem para o tratamento, sendo sugerida a escolha de acordo com a singularidade de cada caso (BRASIL, 2015). Dentre as diversas intervenções, no SUS as Práticas Integrativas Complementares (PIC) compreendem ações de cuidado voltadas para a saúde do indivíduo como completo bem-estar físico, mental e social, respeitando os princípios do SUS e atribuindo ao Estado o dever de garantir o acesso. Essas terapias incluem florais de bach, musicoterapia, dançaterapia e fitoterapia e apresentam potencial na melhora da qualidade de vida de pessoas com TEA e (QUEIROZ *et al.*, 2021).

A terapia com floral de Bach foi introduzida à Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) em 2018 (BRASIL, 2018). Um relato de experiência mostrou melhoras em alguns sintomas associados ao TEA após administração de Florais de Bach, mais especificamente Rescue Remedy, Cherry Plum, o White Chestnut e Walnut. Após 14 dias de uso, o paciente apresentou melhoras no sono, ausência de agitação ou agressividade e redução

do comportamento restrito e estereotípias. A continuidade do uso ainda trouxe outros benefícios, incluindo melhora no desempenho escolar, com maior concentração (GAVA; TURRINI, 2019).

A musicoterapia, mostrou resultados positivos especialmente na interação social e comunicação (BRENTANI *et al.*, 2013). Uma revisão sistemática de 2014 verificou efeitos de moderados a grandes em habilidades de interação social não generalizada, habilidades de interação social generalizada, comportamento inicial, reciprocidade socioemocional, alegria e qualidade das relações pais-filhos (GERETSEGGER *et al.*, 2014).

A dançaterapia também apresentou evidências de benefícios. Sabe-se que a dança tem o potencial de induzir plasticidade cerebral, agindo na integração das informações sensoriais e controle motor (REHFELD *et al.*, 2018), com benefícios as pessoas com TEA e suas famílias. Uma recente metanálise mostrou redução significativa de sintomas do TEA, com redução da pontuação na escala CARS ($p = 0,006$) e melhora estatisticamente significativa na interação social ($p < 0,0001$) (CHEN *et al.*, 2022).

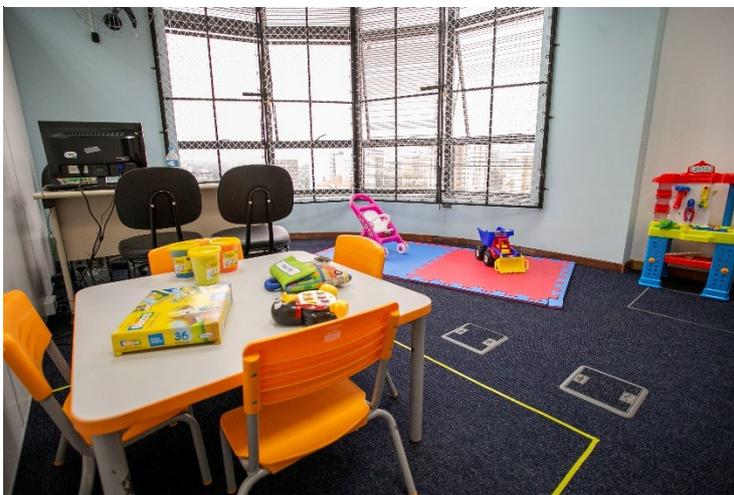
A fitoterapia também demonstrou benefícios no TEA, como a redução de sintomas (URDANETA *et al.*, 2018). O uso de flavonoides como *Ginkgo Biloba* mostrou ligeira melhora nos sintomas da escala ABC, incluindo irritabilidade, hiperatividade, contato visual e fala (NIEDERHOFER, 2009a); do *Hypericum Perforatum*, mais conhecido como Erva de São João apresentou eficácia a curto prazo no tratamento da irritabilidade, além de ligeiras melhoras na estereotípias e fala inapropriada (NIEDERHOFER, 2009b).

Ainda no Brasil, uma iniciativa pioneira foi desenvolvida em 2019, em Curitiba/PR, com a inauguração de um Centro de Ensino Estruturado para Transtorno do Espectro Autista (CEETA). O Público alvo são crianças matriculadas na Rede Regular de Ensino de Curitiba/PR no Infantil I, II e III, diagnosticados com TEA. O Centro conta com 15 profissionais, seis salas de atendimento (estruturadas de acordo com a estratégia de ensino) (Figura 3), além de uma sala de formação e outra da Escola de Pais (SECRETARIA MUNICIPAL DA EDUCAÇÃO, 2021).

O Atendimento Educacional Especializado (AEE) tem como base científica o Ensino Estruturado, objetivando o desenvolvimento da

independência e autonomia do educando com TEA. Nesse contexto, é entendido que a avaliação do educando é parte primordial em todo o processo de intervenção. De acordo com Leon e Moraes (2018) o Ensino Estruturado utiliza duas formas de avaliação: Formal (através de testes validados e padronizados com bases científicas) e Informal (através de protocolos de observação). No CEETA após a entrevista e avaliação é elaborado o Plano de Atendimento Educacional Especializado para a organização e realização da rotina e sistema de trabalho. A estratégia de ensino utilizada é o Programa *TEACCH*®.

Figura 3 – Sala de atendimento com modelo de ensino estruturado – *TEACCH*®



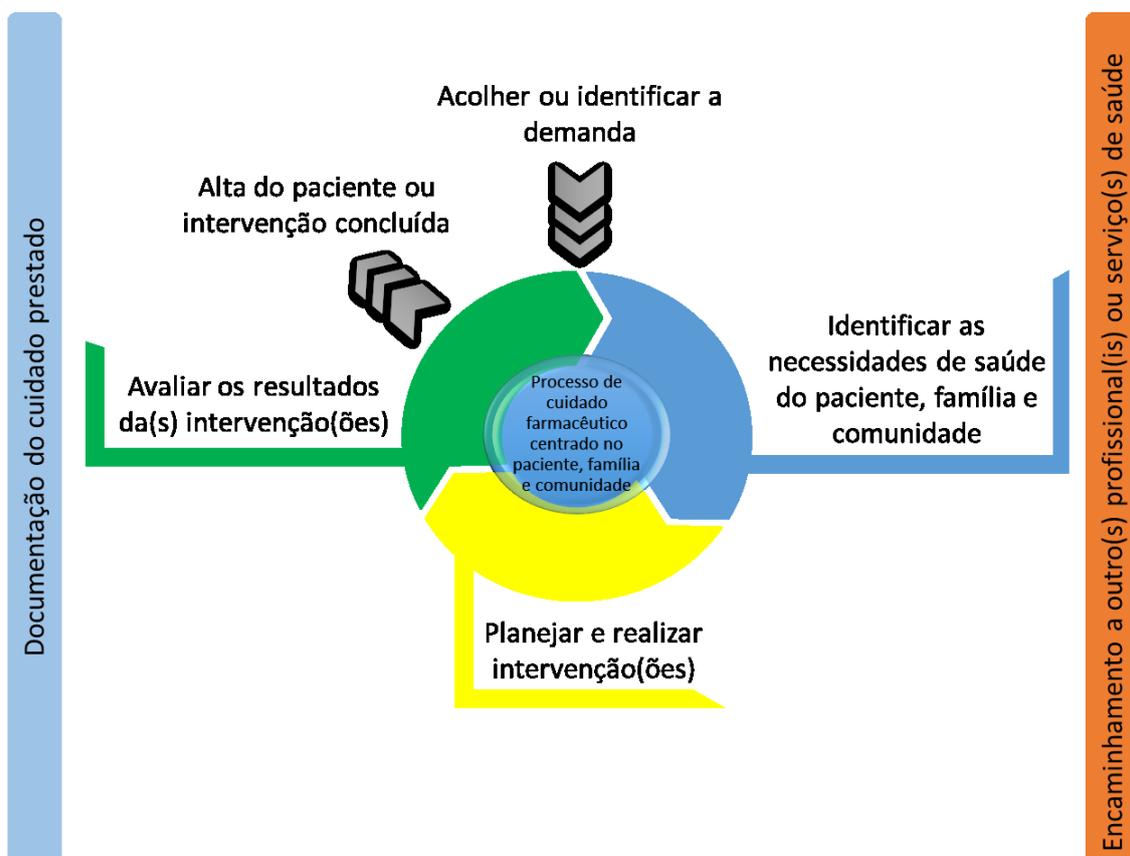
Fonte: <https://www.curitiba.pr.gov.br/>. Acesso em 18 de junho de 2022.

3.4 CUIDADO FARMACÊUTICO NO TEA

O cuidado farmacêutico é composto por atividades assistenciais e técnicopedagógicas, incluindo atividades de educação permanente para a equipe de saúde, atividades de promoção à saúde, além de ações de promoção do uso racional de medicamentos (BRASIL, 2014b).

Nas atividades assistenciais o cuidado farmacêutico deve ser centrado no paciente, na família e na comunidade e compreende diferentes atividades como as apresentadas na Figura 4 (BRASIL, 2013).

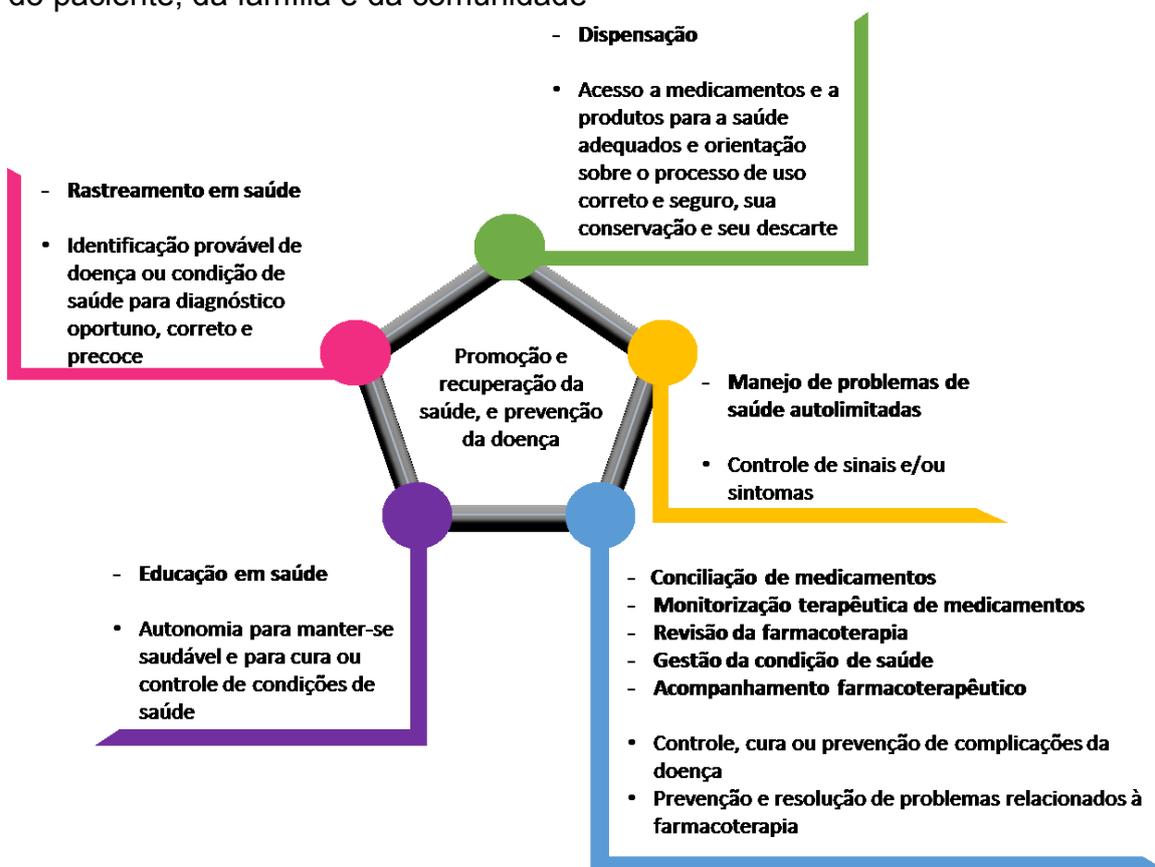
Figura 4 – Processo de cuidado farmacêutico centrado no paciente, família e comunidade



Fonte: Adaptado de serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade contextualização e arcabouço conceitual. Conselho Federal de Farmácia, 2016.

Neste contexto, dentre os serviços que podem ser prestados pelos farmacêuticos, estão incluídos: rastreamento em saúde, educação em saúde, manejo de problemas de saúde autolimitados, dispensação, monitorização terapêutica, conciliação de medicamentos, revisão da farmacoterapia, gestão da condição de saúde e acompanhamento farmacoterapêutico (Figura 5). E mais recentemente, em 2018 também foi incluído aos serviços farmacêuticos a vacinação, atendendo as necessidades de saúde relacionadas à imunização e ao estado vacinal dos indivíduos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018a).

Figura 5 – Serviços farmacêuticos correspondentes às necessidades de saúde do paciente, da família e da comunidade



Fonte: Adaptado de serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade contextualização e arcabouço conceitual. Conselho Federal de Farmácia, 2016.

No Brasil, essas atividades avançaram nas últimas décadas com as regulamentações (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013a) que possibilitaram ao farmacêutico exercer as atividades de cuidado direto ao paciente em diversos âmbitos (CORRER; OTUKI, 2013). Dentro destas atividades está inserida a prescrição farmacêutica, que apresenta evidências crescentes quanto aos seus benefícios. Uma revisão Cochrane de 46 estudos (37.337 participantes) que avaliou prescrições por farmacêuticos e enfermeiros, comparativamente a prescrições médicas, concluiu que eles foram tão eficazes quanto os médicos para uma série de condições agudas e crônicas (WEEKS *et al.*, 2016).

De acordo com a literatura nacional, e a título de exemplo, a implantação do Programa Qualificação de Serviços Farmacêuticos em Curitiba-PR, levou a

um aumento do número de atendimentos realizado pelo farmacêutico, de 439 em 2012 para 5.145 em 2015 (LOPES, 2017).

Reconhecido pelo seu conhecimento sobre medicamentos, o farmacêutico possui condições de auxiliar no acesso, na racionalização dos gastos e na promoção de uma farmacoterapia adequada, proporcionando melhores resultados terapêuticos (LOPES, 2017). Além disso, nas diversas condições clínicas, a presença do farmacêutico nas farmácias comunitárias e o seu contato rotineiro com os pacientes, possibilita também, a identificação de casos suspeitos e o encaminhamento para serviços de saúde, contribuindo para o diagnóstico precoce (LULECI *et al.*, 2016)

Assim, o cuidado farmacêutico pode também contribuir no TEA, desde o cuidado inicial, no que se refere ao delineamento do perfil farmacoterapêutico, a colaboração com a equipe na criação do plano de cuidado individualizado até o monitoramento ou acompanhamento do tratamento (OLIVEIRA *et al.*, 2015), proporcionando a evolução clínica positiva e qualidade de vida para essas pessoas (BORGES *et al.*, 2019).

Considerando que a prescrição é uma das ações incluídas no cuidado, e que, as substâncias aqui estudadas são passíveis de prescrição por farmacêuticos, foi apresentado neste item um resumo da história da prescrição farmacêutica em diversos países, incluindo o Brasil.

A necessidade de reavaliação da prestação de cuidados de saúde, em alguns países, resultou em legislações que ampliaram as ações permitidas para outros profissionais, como a prescrição de medicamentos, visando melhorar o acesso aos serviços, utilizar melhor as habilidades dos profissionais e reduzir a sobrecarga de trabalho dos médicos (LATTER; BLENKINSOPP, 2011; BHANBHRO *et al.*, 2011).

Com isso, países como Canadá, Nova Zelândia, EUA e Reino Unido passaram a adotar a prescrição farmacêutica como um ato legal (TONNA, 2007, EMMERTON, 2005). Nesse cenário, surgiram nas últimas duas décadas vários modelos de prescrição farmacêutica: prescrição independente e diferentes formas de prescrição dependente, como prescrição por protocolo, formulário, prescrição repetida ou modelos de prescrição colaborativa (EMMERTON, *et al.*, 2005).

Mais de 75% dos estados pertencentes aos EUA possuíam programas colaborativos de gerenciamento de terapia medicamentosa, permitindo que farmacêuticos qualificados trabalhassem dentro de protocolos definidos (NISSEN, 2011). Um acordo de prática colaborativa entre médicos e farmacêuticos, em que farmacêuticos a partir de um protocolo definido podem também: avaliar pacientes, solicitar exames laboratoriais relacionados às terapias medicamentosas, administrar medicamentos, além de monitorar, acompanhar e ajustar, se necessário, esquemas terapêuticos (AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY *et al.* 2012; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

No Reino Unido, em 2003, foi aprovada a prescrição suplementar farmacêutica, uma forma de prescrição dependente, que permite aos farmacêuticos prescrever qualquer medicamento listado em um plano de gerenciamento clínico desenvolvido com um outro prescritor (TONNA *et al.*, 2007). Em 2006, com a exigência de treinamento, teste e certificação, foi aprovada a prescrição farmacêutica independente (HOTI *et al.*, 2011). A prescrição por farmacêutico avançou mais na Escócia, onde aproximadamente 40% dos farmacêuticos em 2017 eram prescritores registrados no General Pharmaceutical Council ou estavam realizando um programa de treinamento aprovado para tal (HEALTHIER SCOTLAND, 2017). O prescritor independente pode atuar avaliando e gerenciando pacientes que tenham condições diagnosticadas ou não. Pode ser prescrito qualquer tipo de medicamento (STEWART *et al.*, 2012, ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY, 2016).

Na Nova Zelândia, os farmacêuticos iniciaram com as prescrições dependentes (por meio de protocolos, por exemplo) e em seguida foi aprovada a prática da prescrição independente para farmacêuticos clínicos qualificados e atuantes em locais de trabalho com equipe colaborativa (HOTI *et al.*, 2011). De acordo com o Pharmacy Council of New Zealand (2017) os prescritores farmacêuticos exercem seu trabalho em um ambiente de saúde colaborativo e que os farmacêuticos são autorizados a prescrever para pacientes que estão sob seus cuidados, iniciando ou modificando uma terapia (incluindo descontinuação ou manutenção da terapia iniciada por outro prescritor). Além disso, também podem realizar intervenções de avaliação e tratamento, solicitar e interpretar

exames laboratoriais ou outros meios de investigação de desordens do organismo, avaliação e monitorização da resposta de um paciente à terapia medicamentosa, fornecimento de educação e aconselhamento aos pacientes sobre sua terapia.

Em 2007, no Canadá, Alberta foi a primeira província a aprovar legislação para permitir a prescrição de farmacêuticos, e desde então, várias outras províncias legitimaram esta atividade (YUKSEL *et al.*, 2008). O serviço de saúde de Alberta trabalhou para instituir uma estrutura política que apoie a prescrição farmacêutica, tanto na prática de internação quanto no atendimento ambulatorial e proporcionar recursos para que os farmacêuticos adquiram a “autorização de prescrição adicional” (APA), a qual permite aos farmacêuticos prescrever e gerenciar de forma independente a terapia medicamentosa. No entanto, a prática da prescrição difere de uma província da outra, em que farmacêuticos que possuem treinamento podem prescrever qualquer medicamento, exceto aqueles sob a Lei de Medicamentos e Substâncias Controladas. Apenas em Alberta podem alterar a prescrição original de outro prescritor de forma independente e em outras províncias podem alterar sob um acordo de colaboração. Os farmacêuticos podem também alterar a dosagem, formulação ou regime de um medicamento em todo país, exceto nos Territórios do Noroeste, Yukon e Nunavut. Em Alberta, Manitoba, Quebec e Nova Escócia, os farmacêuticos podem também solicitar e interpretar exames laboratoriais (CANADIAN PHARMACISTS ASSOCIATION, 2023).

No Brasil, é permitido ao farmacêutico a prescrição de tecnologias e práticas que visem a promoção, proteção e recuperação da saúde, além da prevenção de doenças e outros problemas de saúde. A prescrição pode envolver terapias farmacológicas, não farmacológicas e outras intervenções relativas ao cuidado à saúde do paciente (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013b).

Segundo o Art. 5º da Resolução nº 586 de 2013 do Conselho Federal de Farmácia (CFF), o farmacêutico poderá realizar a prescrição de medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica, incluindo medicamentos industrializados e preparações magistrais (alopáticos ou dinamizados), plantas medicinais, drogas vegetais e outras categorias ou relações de medicamentos que venham a ser aprovadas

pelo órgão sanitário federal para prescrição do farmacêutico (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013b).

A lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE), existente no Brasil, determina quais categorias de fármacos são isentas de prescrição médica. Essa lista faz parte da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 138 de 2003, da Anvisa, que determina as regras para que o medicamento se torne um MIP (Medicamento Isento de Prescrição) (BRASIL, 2004). Além dessa lista, existe a Instrução Normativa (IN) nº 86, de 12 de março de 2021, que define a lista de MIP, incluindo medicamentos sintéticos, específicos, biológicos e fitoterápicos (BRASIL, 2021).

O farmacêutico deve também se atentar para as etapas do processo de prescrição: identificação das necessidades do paciente relacionadas à saúde; definição do objetivo terapêutico; seleção da terapia ou intervenções, com base nas melhores evidências, segurança, eficácia, custo e conveniência, dentro do plano de cuidado; orientação ao paciente; avaliação dos resultados e documentação do processo (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013b).

Ainda, na Resolução nº 661 de 25 de outubro de 2018, que dispõe sobre o cuidado farmacêutico relacionado a suplementos alimentares e demais categorias de alimentos ficou estabelecido que a prescrição farmacêutica de suplementos alimentares é parte do processo de cuidado à saúde. Ainda, que o farmacêutico pode prescrever suplementos alimentares, alimentos para fins especiais, chás, produtos apícolas, alimentos com alegações de propriedade funcional ou de saúde, MIP e as preparações magistrais formuladas com nutrientes, compostos bioativos isolados de alimentos, probióticos e enzimas, considerando as citadas finalidades. Entre elas citam-se: prevenção de problemas de saúde; recuperação da saúde; otimização do desempenho físico e mental; para potencializar resultados clínicos de medicamentos ou ainda prevenir ou reduzir reações adversas; e na manutenção ou melhora da qualidade de vida (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b).

Conforme relatado, a literatura já discute benefícios de substâncias como aminoácidos, vitaminas, minerais, antioxidantes e ácidos graxos nos sintomas associados ao TEA. E inclusive, o papel do farmacêutico no acompanhamento multidisciplinar.

4. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar os suplementos alimentares utilizados no manejo de sintomas associados ao TEA.

2.1.1 Objetivos específicos

- 1) Relatar o uso de suplementos nutricionais prescritos por uma farmacêutica para um paciente pediátrico com TEA - capítulo 1 - Relato de caso
- 2) Realizar o mapeamento da literatura sobre os suplementos nutricionais que podem reduzir os sintomas associados ao TEA. - capítulo 2

5. MÉTODO

5.1 CAPÍTULO 1 – RELATO DE CASO

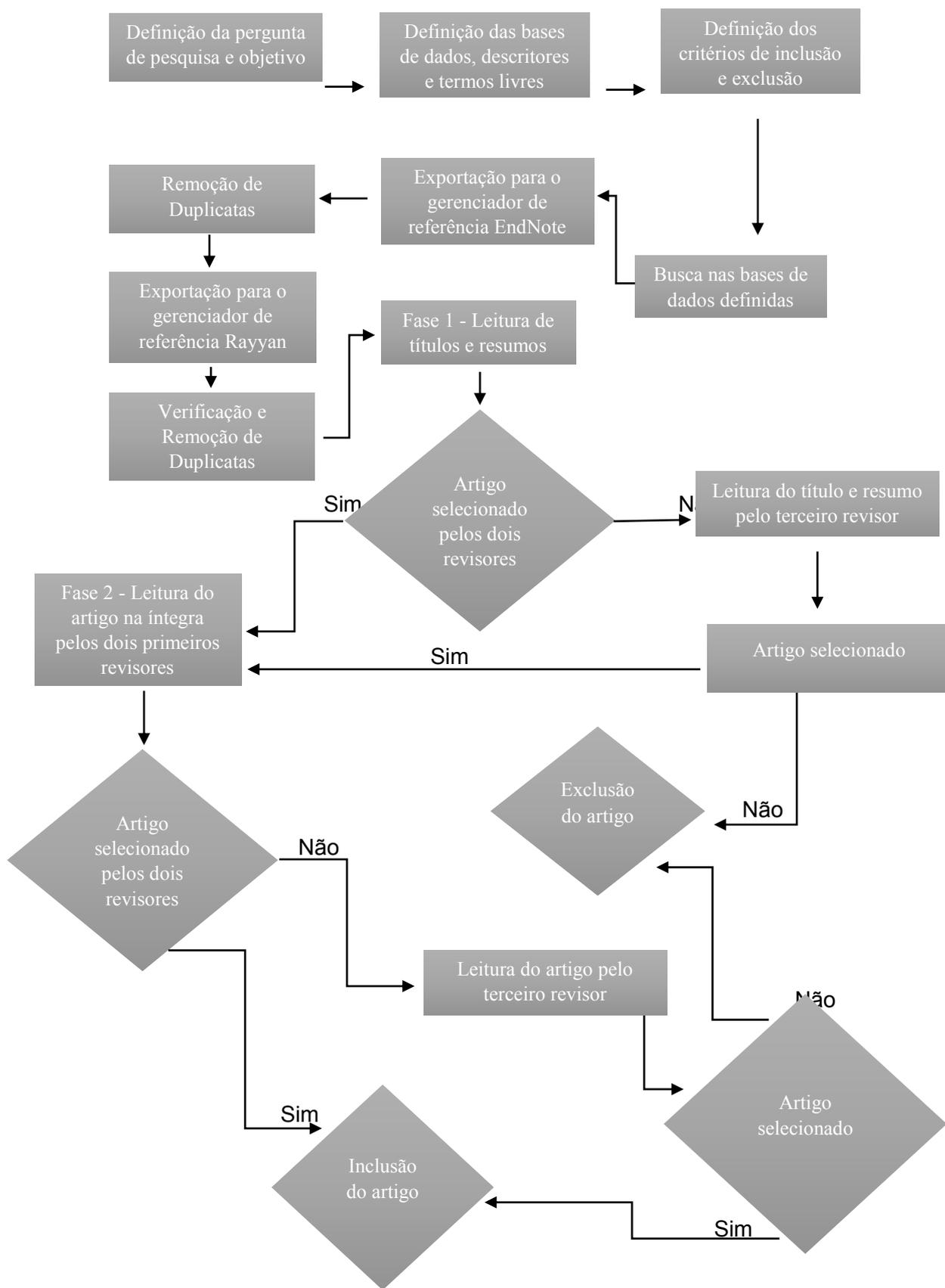
Foi redigido um artigo no formato relato de caso, relacionado a experiência profissional de acompanhamento de um paciente com TEA em uma farmácia, com os suplementos prescritos e os resultados alcançados. Esta experiência foi um dos motivadores para o desenvolvimento dessa dissertação. O artigo foi submetido para a Revista Brasileira Multidisciplinar (ISSN: 1415-3580 / e-ISSN: 2527-2675) em 07/01/2023.

5.2 CAPÍTULO 2 – REVISÃO DE ESCOPO

Foi realizada uma revisão de escopo. Este tipo de revisão permite, entre outros, realizar o mapeamento da literatura de determinada área de conhecimento com a finalidade de identificar os tipos de evidências disponíveis, identificar e analisar eventuais lacunas de conhecimento e ainda identificar as principais características relacionadas a um conceito (PETERS et al., 2020).

Seguindo o PRISMA-ScR (Prisma para Revisões de Escopo) e Joanna Briggs Institute (JBI) Manual for Evidence Synthesis, foram estabelecidas etapas para a realização do trabalho (Figura 6).

Figura 6 - Fluxo de trabalho para inclusão de artigos na revisão de escopo



Fonte: Autor

5.3 PROTOCOLO E REGISTRO

O protocolo de pesquisa foi registrado no Open Science Framework (OSF) em junho de 2022, e se encontra disponível em https://osf.io/2ejhk/?view_only=5efcb283f7d340738945b5afda9c677a.

5.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A questão de pesquisa foi formulada de acordo com o mnemônico PCC para revisão de escopo (P: população, C: conceito e C: Contexto) (Quadro 5).

Quadro 5 - Estratégia PCC e critérios de Elegibilidade

PCC	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
População	Estudos com pessoas diagnosticadas com TEA	Estudos que associem pacientes não diagnosticados com TEA. Estudos que não utilizaram ferramentas padronizadas para diagnóstico do TEA.
Conceito	Estudos com substâncias que podem reduzir os sintomas de pessoas com TEA.	Estudos em que estejam associadas ou isoladas substâncias psicotrópicas (portaria 344). Estudos que não especifiquem a dose e posologia utilizada para a substância investigada. Estudos que não avaliem a melhora dos sintomas. Estudos que não informem presença ou ausência de efeitos adversos.
Contexto	Tratamento dos sintomas associados ao TEA	Estudos que não realizem intervenção e investigação da melhora de sintomas em pacientes com TEA. Estudos que não informem o tempo de tratamento.
Tipos de estudos incluídos	Estudos primários sobre substâncias que podem reduzir os sintomas de pessoas com TEA.	Estudos sem desfecho de interesse; Estudos não realizados com humanos; Estudos que o texto completo não esteja disponível; Estudos não clínicos; Autorrelatos, estudos de revisão, diretrizes, cartas, editoriais, comentários, notícias, resumos de conferências, teses e dissertações.
Pergunta de Pesquisa	Quais substâncias podem reduzir os sintomas associados ao Transtorno do Espectro Autista?	

Fonte: Baseado no mnemônico PCC (Peters et al., 2020).

5.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, EMBASE, Scopus, *Web of Science*, LILACS e Google Scholar em setembro de 2022. Não foram restringidas as pesquisas por data ou idioma.

Foi solicitado auxílio na Biblioteca Universitária da UFSC para definição da estratégia de busca. Na base de dados Pubmed a estratégia de busca incluiu descritores ou termos livres usando os operadores booleanos (Quadro 6).

Quadro 6 – Estratégia de busca aplicada nas bases de dados selecionadas

Base de Dados	Estratégia de Busca
PubMed	(("Substance"[All Fields] OR "Substances"[All Fields] OR "Pharmaceutical Preparations"[MeSH Terms] OR "Pharmaceutical Preparations"[All Fields] OR "Pharmaceutical Preparation"[All Fields] OR "Pharmaceutical Product"[All Fields] OR "Pharmaceutical Products"[All Fields] OR "Vitamins"[MeSH Terms] OR "Vitamin"[All Fields] OR "Vitamins"[All Fields] OR "Minerals"[MeSH Terms] OR "Mineral"[All Fields] OR "Minerals"[All Fields] OR "Antioxidants"[MeSH Terms] OR "Antioxidant"[All Fields] OR "Antioxidants"[All Fields] OR "Probiotics"[MeSH Terms] OR "Probiotics"[All Fields] OR "Probiotic"[All Fields] OR "Prebiotics"[MeSH Terms] OR "Prebiotics"[All Fields] OR "Prebiotic"[All Fields] OR "Dietary Supplements"[MeSH Terms] OR "Dietary Supplements"[All Fields] OR "Nutraceutical"[All Fields] OR "Nutraceuticals"[All Fields]) AND ("Autism Spectrum Disorder"[MeSH Terms] OR "Autism Spectrum Disorder"[All Fields])) AND ((ffrft[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter])
Embase	"Pharmaceutical Preparations" OR "Pharmaceutical Preparation" OR "Pharmaceutical Product" OR "Pharmaceutical Products" OR Vitamin OR Vitamins OR Mineral OR Minerals OR Antioxidant OR Antioxidants OR Probiotics OR Probiotic OR Prebiotics OR Prebiotic OR "Dietary Supplements" OR Nutraceutical OR Nutraceuticals AND "Autism Spectrum Disorder"
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Pharmaceutical Preparations" OR "Pharmaceutical Preparation" OR "Pharmaceutical Product" OR "Pharmaceutical Products" OR vitamin OR vitamins OR mineral OR minerals OR antioxidant OR antioxidants OR probiotics OR probiotic OR prebiotics OR prebiotic OR "Dietary Supplements" OR nutraceutical OR nutraceuticals) AND TITLE-ABS-KEY ("Autism Spectrum Disorder")

Web of Science	"Pharmaceutical Preparations" OR "Pharmaceutical Preparation" OR "Pharmaceutical Product" OR "Pharmaceutical Products" OR Vitamin OR Vitamins OR Mineral OR Minerals OR Antioxidant OR Antioxidants OR Probiotics OR Probiotic OR Prebiotics OR Prebiotic OR "Dietary Supplements" OR Nutraceutical OR Nutraceuticals AND "Autism Spectrum Disorder"
Lilacs	(Vitaminas OR Vitamins OR Vitamina OR Minerais OR Minerals OR Minerale OR Mineral OR Antioxidantes OR Antioxidants OR Probióticos OR Probiotics OR Probiótico OR Prebióticos OR Prebiotics OR Suplementos Nutricionais OR "Dietary Supplements" OR "Suplementos Dietéticos" OR "Suplementação Nutricional") AND ("Transtorno do Espectro Autista" OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Trastorno del Espectro Autista")
Google Scholar	"Pharmaceutical Preparations" OR "Pharmaceutical Products" OR Vitamins OR Minerals OR Antioxidants OR Probiotics OR Prebiotics OR "Dietary Supplements" OR Nutraceuticals AND "Autism Spectrum Disorder"

Fonte: Autor

5.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificados os estudos sobre o tema proposto, de acordo com o anteriormente apontado.

O *EndNote Reference Manager* e *Rayyan QCRI Web* foram usados para organizar a seleção do estudo e remoção das duplicatas, as quais foram removidas por meio da verificação de título, autor e ano de publicação, por um dos revisores (SSSF).

Na fase 1 da seleção dos estudos, dois autores (SSSF, LMS) determinaram de forma independente e cega a elegibilidade pela leitura do título e resumo de cada estudo identificado. Os estudos que não satisfizeram os critérios de inclusão foram excluídos.

Na fase 2, dois revisores (SSSF, LMS) realizaram a leitura profunda dos artigos incluídos para a extração dos dados. As controvérsias foram resolvidas pela análise de um terceiro autor (MRMR).

5.7 EXTRAÇÃO DE DADOS

Para extração dos dados foi desenvolvida uma planilha no Microsoft Excel®, com as variáveis de interesse.

Dois revisores (SSSF, LMS) extrairam os dados de forma independente. Foram incluídas as seguintes informações:

- Substâncias investigadas na redução dos sintomas do TEA;
- Características dos estudos (título, autor, país, ano de publicação, tipo de estudo, objetivo, duração e número de participantes);
- Características demográficas da população (sexo e idade);
- Características clínicas dos participantes (comorbidades associadas, tempo de tratamento, intervenção não farmacológica associada e biomarcadores avaliados);
- Desfechos (redução de sintomas e efeitos adversos), incluindo as medidas de avaliação.

5.7.1 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Em uma planilha desenvolvida no Microsoft Excel® os estudos foram agrupados pelo tipo de substância investigada, descrevendo em cada grupo: as características do estudo; características da população e clínicas.

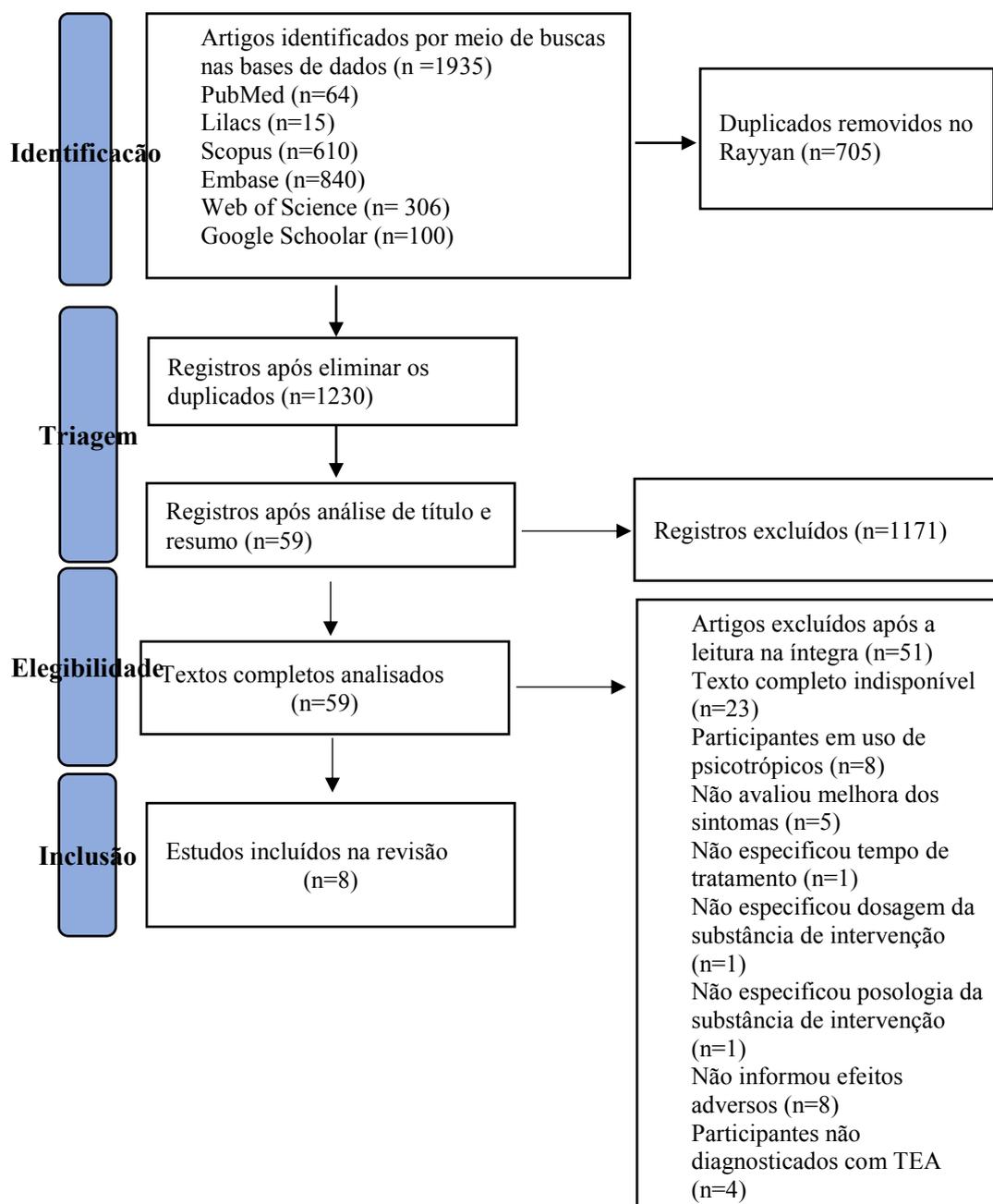
6. RESULTADOS

6.1 CAPÍTULO 2 – REVISÃO DE ESCOPO

6.1.1 ESTUDOS INCLUÍDOS

A busca recuperou 1935 referências. Após exclusão das duplicatas, no gerenciador de referência *Rayyan*, obteve-se 1230 artigos para avaliação de títulos e resumos. Após essa avaliação foram excluídos 1171 artigos e definidos 59 artigos para leitura na íntegra (Figura 7).

Figura 7 – Fluxograma PRISMA de seleção de estudos



Fonte: Autor

6.1.2 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

As informações referentes às características do estudo estão descritas no quadro 7.

Quadro 7 – Características do estudo

	Substância						
	Ácido fólico	L- carnitina	L-carnosina	Melatonina	Metilcobalamina	Sulforafano	L-carnosina + Beta-glucana
Autor	Caihong Sun et al	David A. Geier et al	Debi Ann Abraham et al	Beth Malow et al	1) Adela Čorejová et al 2) Robert L. Hendren et al	Jianjun Ou et al	Kadalraja Raghavan et al
País	China	EUA	Índia	EUA	1) Eslováquia 2) EUA	China	Japão
Ano	2016	2011	2020	2012	1) 2022 2) 2016	2020	2021
Tipo de estudo	EC aberto	ECR prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo	ECR prospectivo, aberto e de grupos paralelos	EC controlado	1) EC 2) ECR controlado por placebo	ECR multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo	ECR piloto de grupos paralelos e múltiplos braços
Objetivo	Determinar se a intervenção pode ou não ser eficaz na melhora dos sintomas centrais do autismo durante o ensino estruturado	Avaliar se um regime de tratamento padronizado administrado a pacientes com TEA resultaria em melhora do comportamento, cognição, socialização e saúde/ características físicas associadas	Investigar a eficácia da l-carnosina como terapia adjuvante no tratamento do TEA	Avaliar a eficácia, doses, tempo para melhora do sono, segurança e tolerabilidade	1) Testar a a eficiência de uma forma de xarope de metilcobalamina no tratamento do autismo 2) Determinar se o metil B12, poderia melhorar os sintomas do TEA	Examinar o efeito do sulforafano em uma faixa etária mais ampla de crianças e adolescentes com TEA	Avaliar a CARS e os níveis de alfa-sinucleína após a suplementação com beta-glucano
Duração do Estudo	15 meses	3 meses	6 meses	17 semanas	1) 200 dias 2) 2 anos	2 anos e 9 meses	90 dias
Nº participantes	66	30	63	24	1) 25 2) 57	108	13
Sexo e idade	F/M 57,23 ± 15,06 meses	F/M 3-10 anos	F/M 3 - 6 anos	NI 3-10 anos	1) F/M 4-20 anos 2) F e M 3-7 anos	M 3-15 anos	F/M 3-18 anos

Fonte: Autor. **EC**: Estudo clínico. **ECR**: Ensaio clínico randomizado. **F**: feminino. **M**: masculino.

Os estudos foram realizados em 5 diferentes países, sendo 3 deles nos EUA. Envolveram participantes crianças e adultos jovens, de ambos os sexos, com predomínio do sexo masculino. O estudo de Jianjun Ou e colaboradores (2020) que investigou a substância sulforafano foi o estudo mais longo (2 anos e 9 meses) e que envolveu o maior número de participantes (108).

Alguns dos estudos incluídos são recentes, sendo os mais atuais o estudo Čorejová e colaboradores (2022), que investigou metilcobalamina; de Raghavan e colaboradores (2021), com a associação das substâncias l-carnosina + beta-glucana; Jianjun Ou e colaboradores (2020), com investigação de sulforafano e Abraham e colaboradores (2020), com a l-carnosina.

6.1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As informações referentes às características clínicas dos estudos incluídos estão descritas no quadro 8.

Quadro 8 – Características clínicas dos estudos incluídos

	Substância						
	Ácido fólico	L- carnitina	L-carnosina	Melatonina	Metilcobalamina	Sulforafano	L-carnosina + Beta glucana
Autor	Caihong Sun et al	David A. Geier et al	Debi Ann Abraham et al	Beth Malow et al	1) Adela Čorejová et al 2) Robert L. Hendren et al	Jianjun Ou et al	Kadalraja Raghavan et al
Método Diagnóstico	DSM-IV	NI	CARS	DSM-IV, ADOS	1) ADI-R e CARS 2) ADI-R	DSM-V, ADI-R e ADOS	CARS
Ferramentas para medida de eficácia do tratamento	ABC, CARS, ATEC e PEP-3	CARS, ATEC, CGI-I e a força muscular da mão	CARS, ATEC, 6-GSI, ferramenta de triagem do sono BEARS	SL, CSHQ, a CBCL, RBS-R, PSI-SF, PPVT-III, K-BIT-2	1) ADI-R, CARS e Escala de avaliação específica 2) CGI-I, ABC, SRS	WISC-IV, o PPVT-4, SRS, CGI-I, CGI-S, RBS-R, o ABC, a OARS-4	CARS
Dose e posologia	400 µg duas vezes ao dia	50 mg de L-carnitina/kg de peso corporal/dia (metade da dose total administrada pela manhã e metade à noite)	10-15 mg/kg administrada em duas doses divididas por dia	1 mg, 3 mg e 6 mg	1) 500mcg/5ml diariamente pela manhã após a primeira refeição 2) Metil B12 75mcg/kg subcutânea a cada 3 dias	2 comprimidos/dia para 4,5–13 kg e 3 comprimidos/dia para 13–22 kg, com uma distribuição estimada de aproximadamente 4, 6, 8, 13, 15 e 17 mg de sulforafano/dia	500 mg por dia de L-carnosina 0,5 g duas vezes ao dia de Nichi Glucan (Beta-glucana)
Comorbidades associadas	NA	NI	Transtornos gastrointestinais e distúrbios do sono	Distúrbios do sono	1) NA 2) NI	NI	NI
Tempo de tratamento	3 meses	3 meses	2 meses	14 semanas	1) 200 dias 2) 8 semanas	12 semanas	90 dias
Intervenção não farmacológica	TEACCH	NI	Terapia fonoaudiológica e terapia ocupacional	NI	1) NI 2) NI	NI	Terapias comportamentais corretivas
Biomarcadores investigados	Ácido fólico, hcy e metabólitos redox da glutaciona	Carnitina, leucócitos, hemáceas, plaquetas, creatinina, uréia, fosfatase alcalina, AST/SGOT, ALT/SGPT e glicose	NI	Hemograma, perfil metabólico incluindo função hepática e renal, ACTH, cortisol, estrogênio, testosterona, FSH, LH ou prolactina	1) GSH, GSSG, vitamina B12, homocisteína e cisteína 2) Metionina, S-adenosil- l - homocisteína (SAH) e S-adenosilmetionina (SAM)	NINV	Alfa-sinucleína

Fonte: Autor. **ABC**: Lista de verificação do comportamento do autismo. **ACTH**: hormônio adrenocorticotrófico. **ADI-R**: Entrevista de diagnóstico de autismo

revisada. **ADOS**: Escala de Observação para o Diagnóstico do Autismo. **ALT/SGPT**: Alanina Aminotransferase. **AST/SGOT**: Aspartato Aminotransferase. **ATEC**: Lista de verificação de avaliação do tratamento do autismo. **BEARS**: B = problemas na cama, E = excessiva sonolência diurna, A = despertares noturnos, R = regularidade e duração do sono, S = roncopatia. **CARS**: Escala de Avaliação do Autismo na Infância. **CGI-I**: Escala de Impressão Clínica Global para melhora. **CBCL**: Lista de Verificação de Comportamento Infantil. **CGI-S**: Escala de Impressão Clínica Global para gravidade. **CID-10**: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde 10ª Edição. **CSHQ**: Questionário de Hábitos de Sono Infantil. **DSM-IV**: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição. **DSM-V**: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição. **FSH**: hormônio folículo-estimulante. **GSH**: glutatona reduzida. **GSSG**: glutatona oxidada. **HCY**: homocisteína. **LH**: hormônio luteinizante. **K-BIT-2**: Test- Second Edition. **NA**: não apresentavam. **NI**: não informado. **NINV**: não investigou. **OARS-4**: Escala de Avaliação de Autismo da OSU-DSM-IV. **PEP-3**: Perfil Psico-educativo 3ª edição. **PSI-SF**: Formulário Resumido do Índice de Estresse Parental. **PPVT-III**: Peabody Picture Vocabulary Test-III. **PPVT-4**: Peabody Picture Vocabulary Test 4. **RBS-R**: Escala de Comportamento Repetitivo Revisada. **SL**: Latência do sono. **SRS**: Escala de Responsividade Social. **TAH**: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **TEACCH**: Tratamento em Educação para Autista e Crianças com Deficiências Relacionadas à Comunicação. **WISC-IV**: versão chinesa da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças. **6-GSI**: Índice de gravidade gastrointestinal de 6 itens.

A substância identificada em mais de um estudo foi a metilcobalamina. Apenas um estudo associou duas substâncias, Raghavan e colaboradores (2021) que utilizou no grupo tratamento l-carnosina + beta-glucana.

Os métodos diagnósticos do TEA mais utilizados nos estudos foram: o *DSM-IV* e *ADI-R*.

As ferramentas, para medida de eficácia do tratamento, mais utilizadas foram: *CARS*, *ATEC* e *ABC*. Alguns estudos utilizaram outras ferramentas para avaliação de desempenho e de sintomas relacionados às comorbidades associadas ao TEA, incluindo o estudo de Abraham e colaboradores (2020), que utilizou a ferramenta *6-GSI*, para avaliar sintomas gastrointestinais; o estudo de Malow e colaboradores (2012) com o *Questionário de Hábitos de Sono Infantil (CSHQ)* para avaliar distúrbios do sono; e o estudo de Čorejová e colaboradores (2022) que desenvolveu uma escala de avaliação específica para abordar os principais aspectos sociais (13 itens), comunicação (10 itens), comportamentais (14 itens) e recursos cognitivos (17 itens).

A maioria dos estudos não informou a presença de comorbidades associadas ao TEA, no entanto distúrbios do sono estavam presentes nos estudos de Abraham e colaboradores (2020) e Malow e colaboradores (2012).

O tempo de tratamento variou entre os estudos, com uma média de aproximadamente 13 semanas. Sendo que o estudo com menor tempo de tratamento foi de Hendren e colaboradores (2016) com 8 semanas de intervenção.

Praticamente todos os estudos não informaram se os participantes realizavam alguma intervenção não farmacológica ou qual método realizavam, com exceção do estudo de Abraham e colaboradores (2020), em que os participantes tiveram acesso à terapia fonoaudiológica e terapia ocupacional associadas à l-carnosina; o estudo de Raghavan e colaboradores (2021), que associou às substâncias l-carnosina e beta-glucana à intervenção com terapias comportamentais; e o estudo de Sun e colaboradores (2016) que associou o método de ensino estruturado *TEACCH* à suplementação com ácido fólico.

Apenas 2 estudos não investigaram ou não informaram sobre a medida de biomarcadores no sangue ou plasma dos participantes. Sendo que nos

demais estudos os biomarcadores mais investigados foram homocisteína e glutathiona.

6.1.4 DESFECHOS

As informações referentes à redução de sintomas, efeitos adversos e medidas de avaliação estão descritas no quadro 9.

Quadro 9 – Desfechos dos estudos incluídos

Substância							
	Ácido fólico	L- carnitina	L-carnosina	Melatonina	Metilcobalamina	Sulforafano	L-carnosina + Beta glucana
Autor	Caihong Sun et al	David A. Geier et al	Debi Ann Abraham et al	Beth Malow et al	1) Adela Čorejová et al 2) Robert L. Hendren et al	Jianjun Ou et al	Kadalraja Raghavan et al
Significância estatística	$p < 0,05$	$p \leq 0,05$	$p < 0,05$	- Parâmetros do sono ($p = 0,006$) - CSHQ ($p < 0,0056$) - CBCL ($p = 0,0071$) - RBS ($p = 0,0083$) - PSI ($p = 0,0017$)	1) $p < 0,05$ 2) $p \leq 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Efeitos adversos	NA	NA	NA	Fezes amolecidas	1) Aspectos psicológicos e comportamentais ligeiramente piores em alguns pacientes 2) NA	Dificuldade de concentração e disfasia	Aumento dos movimentos intestinais
Desfecho	Melhora em: - sociabilidade ($p = 0,020$) - domínio cognitivo verbal/pré-verbal ($p = 0,020$) - linguagem receptiva ($p = 0,027$) - expressão afetiva ($p = 0,047$) - comunicação ($p = 0,037$)	Melhora em: - Escore total CARS ($p = 0,02$) - Escore total CGI-I ($p = 0,03$) - Subescala Consciência sensorial/Cognitiva ($p = 0,09$) - Subescala Comunicação de	Melhora em: - Resposta intelectual ($p = 0,03$)	Melhora em: - latência do sono ($p < 0,0001$) - atraso no início do sono ($p < 0,0001$) - duração do sono ($p < 0,0001$) - sono total ($p < 0,0001$) - subescala Retraído ($p < 0,0001$) - subescala Afetivo (p	1) Melhora em: - Características Sociais ($p < 0,0001$) - Características Cognitivas ($p < 0,0001$) - Características comportamentais ($p = 0,0045$) - Características de Comunicação ($p < 0,0001$)	Melhora em: - Escala CGI-I ($p < 0,001$) - Escala OARS-4 ($p = 0,002$) - Subescala Interação social prejudicada ($p < 0,001$) - Subescala Barreiras de comunicação ($p = 0,002$)	Melhora em: - Escala CARS ($p = 0,034$)

		fala/Linguagem ($p = 0,009$)		$<0,0001$ - Atenção/Déficit Hiperatividade ($p = 0,006$) - Estereotipia ($p = 0,008$) - Compulsividade ($p < 0,0001$) - subescala Criança Difícil ($p = 0,003$)	2) Melhora em: - Escala CGI-I ($p = 0,005$)		
--	--	--------------------------------	--	---	---	--	--

Fonte: Autor. **ABC:** Lista de verificação do comportamento do autismo. **ATEC:** Lista de verificação de avaliação do tratamento do autismo. **BEARS:** B = problemas na cama, E = excessiva sonolência diurna, A = despertares noturnos, R = regularidade e duração do sono, S = roncopatia. **CARS:** Escala de Avaliação do Autismo na Infância. **CGI modificada:** Escala de Impressão Clínica Global modificada. **CGI-I:** Escala de Impressão Clínica Global para melhora. **PEP-3:** Perfil Psico-educativo 3ª edição. **NA:** não apresentaram. **DAH:** Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.

Sun e colaboradores (2016) dividiram o estudo em duas etapas. Na primeira parte do estudo foi suplementado ácido fólico em crianças que participaram do ensino estruturado *TEACCH* (grupo intervenção) e o grupo controle incluiu as crianças que participaram do *TEACCH* mas não foram suplementadas. A segunda etapa do estudo correspondeu à coleta de sangue para avaliação de biomarcadores. Foi realizado antes e após os três meses de intervenção, das crianças diagnosticadas com TEA da primeira etapa do estudo e de outras crianças recrutadas não diagnosticadas com TEA.

Após três meses de ensino estruturado não foram observadas mudanças significativas no grupo intervenção (ácido fólico + *TEACCH*) nas escalas *ABC* e *CARS*. E o grupo controle, que realizou apenas o *TEACCH* mostrou melhoras significativas nos escores da *ABC* ($p < 0,001$) e *CARS* ($p = 0,001$). No entanto, o grupo intervenção apresentou melhoras nos escores do *ATEC* para a subescala de Sociabilidade e o grupo controle apresentou melhoras nas subescalas Comunicação de fala/Linguagem, Consciência sensorial/Cognitiva e Saúde/Físico/Comportamento. Na escala *PEP-3* o grupo intervenção apresentou melhoras significativas nos domínios cognitivo verbal/pré-verbal, linguagem receptiva, expressão afetiva e comunicação, mas não apresentou melhoras significativas para os demais domínios (SUN et al., 2016).

Ainda para a escala *PEP-3* o grupo controle apresentou melhoras significativas para os domínios linguagem expressiva ($p < 0,001$), habilidade motora fina ($p < 0,001$), habilidade motora grossa ($p = 0,001$), imitação visual motora ($p < 0,010$), reciprocidade social ($p < 0,001$), comportamentos verbais característicos ($p = 0,001$), comportamentos adaptativos ($p = 0,010$) e comportamentos motores ($p < 0,001$) e desadaptativos ($p = 0,001$). Quanto aos biomarcadores investigados na segunda etapa do estudo, houve diferenças significativas no grupo TEA suplementado, com redução significativa nas concentrações de Homocisteína (Hcy) ($p < 0,001$); aumento significativo de glutathiona total reduzida (tGSH) ($p < 0,001$); redução significativa de dissulfeto de glutathiona oxidada (GSSG) ($p = 0,009$) e aumento na relação tGSH/GSSG ($p < 0,001$), porém não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações de vitamina B12 entre os grupos de participantes com e sem autismo (SUN et al., 2016).

No estudo de Geier e colaboradores (2011) houve melhorias significativas nos resultados clínicos do escore total da *CARS* e da *CGI-I* entre os indivíduos que receberam l-carnitina (grupo tratamento) em comparação com o grupo placebo. Para o *ATEC*, que foi preenchido pelos pais dos participantes do estudo, o grupo tratamento apresentou melhorias significativas nas subescalas de Consciência sensorial/cognitiva e Comunicação de fala/Linguagem. Para o teste do músculo da mão não houve melhoria estatisticamente significativa. Quanto aos biomarcadores, houve uma correlação positiva significativa ($p = 0,046$) entre o aumento da força muscular da mão e o aumento dos níveis séricos de carnitina livre. Além disso, houve correlações significativas entre o aumento dos níveis séricos de carnitina livre e a diminuição (melhora) das pontuações na subescala Consciência sensorial/Cognitiva no *ATEC* ($p = 0,019$) e pontuações *CARS* ($p = 0,047$).

No estudo de Abraham e colaboradores (2020) as crianças foram alocadas em dois braços de tratamento: padrão e intervenção. O braço de tratamento padrão envolveu terapia ocupacional e fonoaudiológica, enquanto o braço de tratamento de intervenção envolveu a administração de l-carnosina associada às terapias ocupacional e fonoaudiológica. Não houve mudanças significativas para a maioria das medidas da escala *CARS* para as crianças que receberam l-carnosina por 2 meses, exceto na resposta intelectual. Nenhuma mudança significativa foi observada no *ATEC*, tanto no escore total quanto nas pontuações das subescalas Consciência sensorial/cognitiva, Sociabilidade, Saúde/Físico/Comportamento e Comunicação de fala/Linguagem. Também não houve diferença estatisticamente significativa nos escores das variáveis *BEARS* (problemas na hora de dormir, sonolência diurna excessiva, despertar durante a noite, regularidade e duração do sono, ronco) e no escore total da *6-GSI* e de suas variáveis (constipação, diarreia, consistência média das fezes, cheiro das fezes, flatulência, dor abdominal), em que todas as pontuações permaneceram inalteradas no braço de tratamento de intervenção e nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada.

Malow e colaboradores (2012) pretendiam determinar a menor dose possível eficaz e bem tolerada de melatonina para crianças. Foi utilizada melatonina líquida em um esquema de dosagens de acordo com a resposta dos

participantes. Inicialmente 1mg por 3 semanas, sendo que se ocorresse uma resposta satisfatória em pelo menos uma das semanas essa dose era mantida até as 14 semanas. Porém, se não ocorresse uma resposta satisfatória a dose era aumentada para 3mg por 3 semanas. Do mesmo modo, se não houvesse uma resposta satisfatória, a melatonina era aumentada para 6mg por 3 semanas e se ainda com essa dose a resposta não fosse satisfatória, era aumentada para 9mg. Foram avaliados os parâmetros do sono: latência do sono, eficiência do sono, hora de despertar após o início do sono e tempo total de sono e os questionários preenchidos pelos responsáveis pelo participante: *Questionário de Hábitos de Sono para Crianças (CSQH)*, *Lista de Verificação do Comportamento Infantil (CBCL)*, *Escala de Comportamento Repetitivo (RBS)* e *Índice de estresse parental (PSI)*. A maioria das crianças obteve uma resposta satisfatória com a dose de 3 mg de melatonina, com médias de idade e peso de 5,9 anos e 25,4 kg.

A significância estatística foi determinada considerando todos os itens das subescalas dos questionários aplicados ou dos parâmetros de sono, considerando a seguinte fórmula: $p = 0,05/\text{número de testes}$. Desse modo, como foram realizados um total de 8 testes para os parâmetros do sono foi considerado valor de $p = 0,05/8$. Assim como para os formulários de pesquisa preenchidos pelos pais: para o *CSHQ* ($p = 0,05/9$ testes), para o *CBCL* ($p = 0,05/7$ testes), para o *RBS* ($p = 0,05/6$ testes) e para o *PSI* ($p = 0,05/3$ testes). O tratamento com melatonina mostrou mudança na latência do sono (medida por actigrafia) com redução estatisticamente significativa. Nos períodos de dosagem de 1 e 3 mg a resposta foi satisfatória para a latência do sono já na primeira semana de tratamento. As variáveis eficiência do sono, hora de acordar após o início do sono (minutos) e tempo total de sono (minutos) não apresentaram resultados estatisticamente significativos. No *CSHQ* os resultados foram estatisticamente significativos para as variáveis atraso no início do sono, duração do sono, e sono total. Na *CBCL*, houve melhora significativa nas subescalas Retraído, Afetivo e Atenção/Déficit Hiperatividade. Na *RBS*, as subescalas Estereotipia e Compulsividade melhoraram significativamente. No *PSI* a subescala Criança Difícil apresentou melhora estatisticamente significativa.

O estudo de Čorejová e colaboradores (2022) avaliou a suplementação de metilcobalamina em diferentes períodos (d0 - antes do tratamento, d100 - no dia 100, d200 - no dia 200 do tratamento). Foi relatado pelos pais e pelo psiquiatra examinador do estudo uma melhora em características clínicas e psicológicas após avaliação da escala desenvolvida e validada especificamente para esse estudo. Foram observadas mudanças estatisticamente significativas nos valores totais da escala e em cada período analisado. O maior aumento nos valores absolutos de progresso bem como em cada período foi predominante nos domínios de Características Sociais 0–100 dias ($p < 0,0001$), 100–200 dias ($p = 0,0369$), 0–200 dias ($p < 0,0001$); seguido pelas Características Cognitivas 0–100 dias ($p = 0,00082$), 100–200 dias ($p = 0,0140$), 0–200 dias ($p < 0,0001$); pelas Características Comportamentais 0–100 dias ($p = 0,3221$), 100–200 dias ($p = 0,0014$), 0–200 dias ($p = 0,0010$); e Características de Comunicação 0–100 dias ($p = 0,0002$); 100–200 dias ($p = 0,1091$), 0–200 dias ($p < 0,0001$). Mais da metade dos participantes tiveram melhoras em algumas categorias de Características Sociais, incluindo a motivação para verbalização, feedback sobre informações de outra pessoa e respeito ao parceiro de comunicação. Cerca de 40% dos participantes apresentaram melhoras em outras categorias de Características sociais: interesse em contato físico, interesse ativo em colegas, redução da destrutividade social e interesse em jogo cooperativo; em Características Comportamentais: destrutividade e sensibilidade psicomotora; Características Cognitivas: comportamentos simbólicos simples, reação a estímulos de outra pessoa, sensibilidade a sons, habilidades acadêmicas, uso do conhecimento, imitação; e Características de Comunicação: apropriação do uso de verbalização.

Alguns participantes regrediram em determinado período do tratamento, sendo que em Características Comportamentais todas as categorias registraram alguma regressão com uma média de 16% dos participantes. E cerca de 30% regrediu em: reação ao comportamento emocional de outra pessoa, em Características de Comunicação; fascinação por estímulos/objetos e problemas para desviar a atenção de estímulos, ambos em Características Cognitivas.

Quanto à análise bioquímica, os níveis de glutathiona reduzida (GSH) aumentaram significativamente, com predomínio no d200 ($p < 0,0001$). Não

houve alteração nos níveis de glutathiona oxidada (GSSG) em 200 dias, apenas um ligeiro aumento em d100 ($p = 0,0209$). Mas aumentou significativamente a relação GSH/GSSG especialmente no d200 ($p = 0,0004$); Os níveis de cisteína apresentaram aumento significativo no d200 ($p = 0,0002$). Apenas para homocisteína não foi observado alterações estatisticamente significativas. Quando associados esses parâmetros bioquímicos com os dados psicológicos ou clínicos, o estudo mostrou que o aumento da glutathiona reduzida (GSH) foi o parâmetro que apresentou maior correlação com as melhoras nas Características Social ($p = 0,0002$), Comportamental ($p = 0,0381$), Comunicação ($p = 0,0091$) e Cognitiva ($p = 0,0002$), seguido do aumento da relação GSH/GSSG correlacionado com as melhoras significativas nas Características Social ($p = 0,0023$), Comportamental ($p = 0,0055$) e Cognitiva ($p = 0,0025$), exceto Comunicação.

O estudo de Hendren e colaboradores (2016) apresentaram como medida de desfecho primário a melhora geral nos sintomas do TEA e o escore da *Escala de Impressão Clínica Global para Melhora (CGI-I)*; e como medidas de resultados secundários incluíram mudanças na *Lista de Verificação de Comportamento Aberrante (ABC)* e na *Escala de Responsividade Social (SRS)*. No desfecho primário, a pontuação na *CGI-I* foi menor no grupo suplementado com metilcobalamina comparado ao placebo, apresentando melhorias estatisticamente significativas. Nos resultados secundários não houve melhorias estatisticamente significativas no grupo suplementado, apenas no placebo. Quanto às análises laboratoriais, o aumento de metionina ($p = 0,05$), diminuição na s-adenosil- I –homocisteína (SAH) ($p = 0,007$) e melhorias na razão s-adenosilmetionina/s-adenosil- I –homocisteína (SAM/SHA) ($p = 0,007$) apresentaram uma correlação estatisticamente significativa com as melhoras clínicas avaliadas por exames laboratoriais e pela *Escala de Impressão Clínica Global de Melhora CGI-I* ($p = 0,005$). Os participantes que apresentaram maior resposta à metilcobalamina tiveram valores de metionina significativamente menores ($p = 0,006$).

No estudo de Ou e colaboradores (2020) os participantes foram divididos em grupo tratamento, que recebeu sulforafano em comprimidos e grupo placebo que recebeu comprimidos de amido. Foram avaliadas as medidas de eficácia no

início do estudo e nas semanas 4, 8 e 12. Como medida de resultado primário foi avaliada a mudança na *Escala de Responsividade Social (SRS)* e como medidas de resultados secundários as mudanças nas *Escalas de Impressão Clínica Global para melhora e para gravidade (CGI-I e CGI-S)*, na *Escala de Comportamento Repetitivo-Revisada (RBS-R)*, na *Lista de Verificação do Comportamento do Autismo (ABC)* e na *Escala de Avaliação de Autismo da OSU-DSM-IV (OARS-4)*.

Os participantes que receberam sulforafano (grupo tratamento) apresentaram melhorias significativas na escala de *Impressões Clínicas Globais-Melhora (CGI-I)*, no escore total da *Escala de Avaliação do Autismo OSU-DSM-IV (OARS-4)*, e nas subescalas: Interação social prejudicada e Barreiras de comunicação. Esses resultados foram observados nas semanas 8 e 12 de tratamento, sendo que os maiores efeitos foram observados com o maior tempo de tratamento (12 semanas). No entanto, para o grupo tratamento, os resultados não foram estatisticamente significativos na *SRS*, na *RBS-R*, na *ABC* e na subescala de Comportamentos estereotipados da escala *OARS-4*. Além disso na *RBS-R* para a subescala de comportamento perseverativo o resultado foi estatisticamente significativo para o grupo placebo ($p = 0,018$). Para a análise de correlação com QI, os participantes com maior grau de comprometimento (QI < 60) apresentaram melhora mais acentuada que aqueles com menor grau de comprometimento, com redução na pontuação total da escala *OARS-4* ($p = 0,003$), nas subescalas de interação social prejudicada ($p = 0,001$) e barreiras de comunicação ($p = 0,006$); e na escala *CGI-I* ($p < 0,001$).

Em Raghavan e colaboradores (2021) os participantes foram divididos em dois grupos, um que utilizou Nichi Glucan (beta-glucana) associado à l-carnitina (grupo tratamento) e outro que utilizou apenas l-carnitina (grupo controle). O estudo iniciou com 18 pacientes que foram incluídos na primeira análise de resultados, sendo 6 do grupo controle e 12 do grupo tratamento. Foram realizadas duas análises, a primeira sendo a análise de intenção de tratar que considerou todos os participantes incluídos no estudo ($n = 18$) e em seguida a análise por protocolo que foi realizada para os indivíduos que completaram o estudo sem desistir ($n = 13$). Foi considerado como ponto final de melhora na escala *CARS* um valor de pelo menos 4,5 pontos. Em ambas as análises, cerca

de 4 indivíduos atingiram o ponto final de melhoria na escala *CARS* e o grupo tratamento se mostrou significativamente melhor do que o controle.

Na análise secundária, para todos os participantes que completaram o estudo, foi verificado uma melhora em média de 3 pontos na escala *CARS* no grupo tratamento, enquanto que no grupo controle a melhora na pontuação na escala *CARS* ficou quase nula, com uma média de 0,75 pontos. Ainda na escala *CARS* alguns parâmetros mostraram melhoras mais acentuadas no grupo intervenção, incluindo os parâmetros de resposta emocional, prevalecendo na maioria dos participantes a redução da irritabilidade e raiva e melhora do sono, seguido da melhora nas características da fala (especialmente no apontar o dedo e na complexidade de sílabas e palavras extensas), e melhores respostas com relação ao cuidador das crianças. Após intervenção os níveis de alfa-sinucleína foram maiores no grupo tratamento, atingindo uma média de 26,72 ng/dl, enquanto que no grupo controle foi de 10,56 ng/dl.

7. DISCUSSÃO

Os estudos incluídos na revisão, todos ensaios clínicos investigaram os efeitos terapêuticos e adversos de 7 diferentes substâncias utilizadas para o tratamento de sintomas associados ao TEA. De modo geral, foram observadas melhoras em diferentes sintomas e/ou comorbidades associadas, com leve ou nenhum efeito adverso. Apesar de o desenho metodológico ser o indicado para a avaliação da eficácia e/ou segurança de recursos terapêuticos, outros aspectos precisam ser ponderados como o tempo de seguimento, o número de participantes e qualidade metodológica (WANG; JI, 2020). Ainda é importante destacar, a variabilidade de sintomas e comorbidades apresentadas por estes pacientes e a carência de estudos, possivelmente justificada pela faixa etária de diagnóstico (LOOMES *et al.*, 2017; TOMCHEK *et al.*, 2014; SAMTAPURAM *et al.*, 2022).

Entre os estudos incluídos, a escolha dos instrumentos utilizados para diagnóstico do TEA foi bastante variada. De acordo com a literatura podem ser associados dois ou mais métodos, porém os custos, tempo para aplicação e treinamentos tornam essa prática clínica mais restrita (LEFORT-BESNARD *et al.*,

2020). Apenas no estudo de Ou e colaboradores (2020) dois métodos diagnósticos foram associados, incluindo *ADI-R* e *ADOS* (KIM *et al.*, 2011).

Os estudos de Sun e colaboradores (2016) e Malow e colaboradores (2012) utilizaram a quarta edição do *DSM* como instrumento diagnóstico. Ainda que não seja a última versão publicada, lista características importantes contribuindo, assim, para a mudança de estigmas criados pela incompreensão sobre o autismo. Além disso, já contribuía para a redução de diagnósticos inapropriados (como de esquizofrenia) e com termos pejorativos para descrever alguns comportamentos (MATOS *et al.*, 2005). Entretanto, é essencial que sejam avaliados outros aspectos para o diagnóstico, incluindo investigação clínica e entrevista com os pais. Devido à diversidade das características envolvidas, o autismo não pode ser entendido de forma linear, com sinais e sintomas comuns a todos os indivíduos, mas sim por meio de muitos aspectos que interagem entre si (BURTET *et al.*, 2017).

A escala *CARS* utilizada em pelo menos três estudos, passou também por atualizações no momento de transição do *DSM*, e além de ser uma das ferramentas mais utilizadas em estudos de pesquisa (DAWKINS *et al.*, 2016) é recomendado que seja usada com outras ferramentas confirmatórias (MOON *et al.*, 2019).

Já para a avaliação das intervenções, com o intuito de obter informações mais precisas sobre a evolução do indivíduo, são utilizados diversos tipos de ferramentas que avaliam a melhora dos sintomas. O formulário *ATEC*, utilizado em três estudos, foi desenvolvido especificamente para avaliar a eficácia do tratamento. Os resultados obtidos a partir da aplicação desse formulário fornecem informações claras e objetivas se a intervenção realmente teve utilidade para o paciente (AUTISM RESEARCH INSTITUTE, c2016). O *ATEC* é o único instrumento que aborda características de natureza mais física e sistêmica, incluindo sintomas relacionados às comorbidades, além das questões de prejuízo qualitativo na interação social; na comunicação; e padrões repetitivos e estereotipados restritos de comportamento, interesses e atividades. Assim é possível aplicar o *ATEC* também para entender melhor sobre as comorbidades que podem estar associadas ao TEA. Porém, ainda que o *ATEC* seja o instrumento específico de avaliação de intervenção, outras ferramentas são

utilizadas para essa finalidade, tanto de forma isolada quanto associadas ao *ATEC* (GEIER *et al.*, 2013).

Entretanto, dos estudos incluídos 5 utilizaram como ferramenta de avaliação dos sintomas a escala *CARS*. Embora utilizada no acompanhamento das intervenções, a *CARS* é uma ferramenta validada de triagem do autismo, que utiliza uma escala de avaliação de comportamentos relacionados ao autismo e sua gravidade (RAPIN; GOLDMAN, 2008). A escolha desse instrumento como acompanhamento de tratamento ainda não está clara na literatura. Geier (2013) comparou a escala *CARS* com o formulário *ATEC* e mostrou uma correlação significativa entre pontuações obtidas nos dois instrumentos. Já, Backer (2016) mostrou que não há correlação estatística significativa entre os escores das duas ferramentas e não recomenda substituir *ATEC* pela *CARS*. No entanto, os estudos avaliaram o uso das ferramentas em um único momento e não como acompanhamento ao longo do tempo, sendo necessária a investigação em momentos diferentes.

A pesquisa de biomarcadores pode ser outra estratégia para acompanhamento da evolução do paciente e de resposta a uma intervenção. Alterações fisiológicas que caracterizam o TEA, como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e desregulação/inflamação imunológica foram descritas em estudos de biomarcadores periféricos (sangue e urina) (ROSSIGNOL; FRYE, 2014). Além disso, estudos descrevem que a diminuição na relação GSH/GSSH (característico de estresse oxidativo) está presente em distúrbios neurocomportamentais, inclusive autismo (FRYE; ROSIGNOL, 2014; ROSE *et al.*, 2012).

Dentre esses biomarcadores, a glutatona é uma substância envolvida na neuroproteção contra o estresse oxidativo e neuroinflamação no TEA (GHANIZADEH *et al.*, 2012). Crianças diagnosticadas com TEA apresentam baixos níveis plasmáticos e reduzidas reservas de glutatona, estando assim, mais vulneráveis ao estresse oxidativo (JAMES *et al.*, 2006; ROSE *et al.*, 2016), além disso apresentam redução da capacidade de reserva dessa substância (BJORKLUND *et al.*, 2020). Desse modo é essencial pensar em um tratamento que contribua no aumento desses níveis de glutatona, a fim de reduzir a expressão de espécies reativas de oxigênio, evitar o processo inflamatório a

nível cerebral e contribuir na melhora de sintomas.

Esses benefícios foram apresentados no estudo de Čorejová e colaboradores (2022) com a suplementação de metilcobalamina, que mostrou um aumento significativo nos níveis de glutatona reduzida (GSH) e na relação GSH/GSSG com a associação dos níveis desses biomarcadores às melhoras nos perfis clínicos e psicológicos dos participantes do estudo.

Outro biomarcador importante no TEA é a homocisteína, que participa do metabolismo de folato e vitamina B12. Um nível aumentado de homocisteína foi associado ao TEA, sendo considerado um novo biomarcador de diagnóstico para TEA (LI *et al.*, 2022b). Essa informação corrobora com os achados de Sun e colaboradores (2016) que encontrou redução significativa nas concentrações de homocisteína após tratamento com ácido fólico e melhoras nos sintomas do autismo. Hendren e colaboradores (2016) também mostraram uma correlação dos níveis reduzidos de homocisteína com melhoras clínicas dos participantes após tratamento com metilcobalamina. Os participantes apresentaram também aumentos significativos na metionina plasmática, reduções na S-adenosil-1-homocisteína e melhorias na proporção de S-adenosilmetionina. Como a homocisteína necessita da cobalamina para conversão em metionina (CRUZ *et al.*, 2021), a suplementação com metilcobalamina possibilita aumentar os níveis de metionina e reduzir homocisteína por esse sistema de conversão.

É importante destacar, que entre as intervenções estudadas, algumas foram associadas a terapias psicossociais e educacionais. Estas são consideradas intervenções primordiais no tratamento do TEA, e quando iniciadas precocemente proporcionam maior qualidade de vida aos pacientes (OLIVEIRA, 2017). Isso porque o sistema nervoso central de crianças mais novas é mais apto a aprendizagem de novos comportamentos (BASTOS *et al.*, 2017).

Dentre essas intervenções o método *TEACCH*, composto por princípios de adaptação melhorada, ensino estruturada e aprimoramento de habilidades (VIRUÉS-ORTEGA *et al.*, 2013), busca por meio da adaptação do indivíduo ao ambiente, com a organização de uma rotina visual, desenvolver habilidades de fala, coordenação visual e motora. Sun e colaboradores (2016) mostraram que os participantes que realizaram o programa *TEACCH* associado ou não à suplementação de ácido fólico apresentaram melhoras significativas,

de modo geral, na sociabilidade, comunicação, comportamentos sociais, verbais, motores, adaptativos, desadaptativos; habilidades motoras e linguagem. Resultados semelhantes foram mostrados em uma metanálise em que a aplicação do ensino estruturado *TEACCH* resultou em pequenos efeitos nas habilidades perceptivas, motoras, verbais e cognitivas e efeitos maiores no comportamento social e desadaptativo. (VIRUÉS-ORTEGA *et al.*, 2013).

As terapias fonoaudiológica e ocupacional também mostraram resultados favoráveis quando associadas à suplementação de l-carnosina no estudo de Abraham e colaboradores (2020), em que os participantes mostraram melhoras na resposta intelectual, especialmente na atenção. A contribuição da terapia fonoaudiológica no resultado desse estudo pode ser devido à sua aplicação não se restringir apenas no estímulo de habilidades de comunicação verbal e não verbal, mas também em distúrbios de aprendizagem, contribuindo em resultados positivos na resposta intelectual (ARAÚJO *et al.*, 2021). Quanto à terapia ocupacional, um trabalho desenvolvido através do estímulo adequado às crianças, pode repercutir também em melhoras na resposta intelectual. É relatado na literatura que a presença do terapeuta ocupacional nas escolas realizando um trabalho em conjunto com as famílias e professores, contribui para a permanência da criança na escola e a facilitação do seu aprendizado (BARBA *et al.*, 2013).

Outro tipo de terapia bastante utilizada é a terapia comportamental. O estudo de Raghavan e colaboradores (2021) mostra resultados favoráveis quando associado esse tipo de terapia à suplementação de l-carnosina + beta-glucana, em que os participantes do grupo intervenção apresentaram redução da irritabilidade e raiva, melhora do sono e das características da fala. Alguns desses sintomas podem inclusive ser decorrentes de uma associação com a ansiedade, muitas vezes presente no TEA. Uma metanálise mostrou que esses sintomas podem ser melhor controlados quando realizada a terapia comportamental cognitiva por meio de auto-relatos das próprias crianças. Por ser uma intervenção focada e conduzida com a criança, esses auto-relatos provavelmente contribuiriam mais para o sucesso do tratamento (SUKHODOLSKY *et al.*, 2013). Um outro estudo que utilizou a intervenção comportamental precoce *ESDM* mostrou que os participantes apresentaram

aumento nas pontuações de QI, além de ganhos na linguagem e comportamento adaptativo (DAWSON *et al.*, 2010), o que corrobora com os achados de Raghavam e colaboradores (2021), especialmente com a melhora nas características da fala.

Em relação a suplementação no TEA, os folatos são vitaminas que podem trazer benefícios para esses indivíduos por apresentarem alteração do metabolismo de folato ou metionina e essa relação folato-metionina pode desempenhar um papel fundamental na etiologia do autismo. Reduzidos níveis de folatos pode influenciar na metilação do DNA e isso afetar o desenvolvimento cerebral e resultar em várias condições neuropsiquiátricas (NEGGERS, 2014).

Os folatos apresentam-se de formas quimicamente distintas, sendo o ácido fólico uma forma sintética que necessita da enzima dihidrofolato redutase para conversão na sua forma ativa, a 5-metiltetrahydrofolato (5-MTHF) e o ácido folínico, outra forma sintética de folato que é facilmente convertido em 5-MTHF sem a necessidade da enzima conversora (MENEZO *et al.*, 2022). As duas substâncias podem assim apresentar resultados diferentes em pessoas com TEA, já que a atividade da enzima dihidrofolato redutase pode estar reduzida no autismo e como consequência levar à redução também da forma ativa 5-MTHF (KLENGEL *et al.*, 2014).

Sun e colaboradores (2016) mostrou que uma dose de ácido fólico 400 mcg, administrada duas vezes ao dia (um total de 800 mcg/dia) e associado ao programa *TEACCH* por 3 meses, traz benefícios importantes ao paciente com TEA. Foi possível verificar melhoras na sociabilidade, domínios cognitivos, linguagem receptiva, expressão afetiva e comunicação. Além do mais, os benefícios foram apresentados sem nenhum efeito adverso relatado pelos participantes do estudo.

Outros benefícios foram relatados no estudo de Frye e colaboradores (2016). Nesse estudo os participantes receberam ácido folínico e permaneceram em uso de medicamentos como, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, antiepiléticos, antimicrobianos e imunomoduladores. Ácido folínico em altas doses foi prescrito (2 mg/kg, até o máximo 50 mg/dia) por 12 semanas, e resultou em melhora na comunicação verbal, habilidades de vida diária, irritabilidade, letargia, comportamento estereotipado, hiperatividade, fala

inadequada, pontuação total da *ABC* e problemas de internalização. Os efeitos adversos relatados foram, principalmente, agitação, insônia, aumento da atividade motora, inquietação, boca seca, constipação, ganho de peso e dor de cabeça. Estes podem estar relacionados aos medicamentos utilizados em associação, visto que no estudo anterior, com a suplementação apenas, não se observaram efeitos adversos. Também o maior benefício pode ser decorrente do ácido folínico não necessitar da enzima conversora para ser convertido na sua forma ativa.

Quanto a l-carnitina sabe-se que esta age como um antioxidante, além de inibir a produção de radicais livres (CZECZOT; ŚCIBIOR, 2005), atividades importantes na atuação da fisiopatologia do TEA. Além disso, contribui para o metabolismo de energia celular através do transporte de ácidos graxos de cadeia longa para a matriz mitocondrial, impedindo assim a oxidação anormal desses ácidos graxos, fato normalmente observado em pessoas com TEA (KEPKA *et al.*, 2011).

Geier e colaboradores (2011) mostraram que os pacientes suplementados com 50 mg de l-carnitina/kg de peso corporal/dia apresentaram melhoras na cognição e na fala na escala *ATEC*; em resultados clínicos verificados através da melhora no escore total *CGI-I* e escore total *CARS* sem a presença de efeitos adversos. A mesma dosagem de 50 mg/kg/dia foi utilizada no estudo de Adams (2018), com a suplementação de acetil-l-carnitina associada a outras vitaminas, minerais, ácidos graxos, anticonvulsivantes, ansiolíticos e psicotrópicos; e resultou em melhoras no QI não-verbal, comunicação, habilidades de vida diária, habilidades sociais, irritabilidade, letargia, estereotipia, hiperatividade, processamento sensorial e distúrbios gastrointestinais. Nesse estudo alguns efeitos adversos foram relatados como náusea e fezes amolecidas.

Outros benefícios foram relatados em um estudo que investigou acetil-l-carnitina para o tratamento de TDAH em pessoas com síndrome do X frágil, com dosagens de 20 a 50 mg/kg/dia, e mostrou ser uma terapia segura com melhoras na sociabilidade e hiperatividade (TORRIOLI *et al.*, 2008). Outro estudo ainda mostrou que a suplementação com l-carnitina associada ao selênio em pacientes com fenilcetonúria foi capaz de normalizar os níveis de glutatona reduzida, possibilitando a redução do estresse oxidativo e de sintomas neurológicos

(SITTA *et al.*, 2010), que podem estar presentes no autismo.

A l-carnosina é um aminoácido com características neuroprotetoras e antioxidantes (PROKOPIEVA *et al.*, 2016), podendo assim beneficiar crianças com TEA. Além das suas propriedades, foi relatado uma menor concentração de l-carnosina em pacientes com TEA, o que pode levar a uma necessidade de suplementação (BALA *et al.*, 2016).

Abraham e colaboradores (2020) avaliaram os efeitos da l-carnosina na dosagem de 10-15 mg/kg (150 a 230 mg de l-carnosina) administrada em duas doses ao dia por 2 meses. Os pacientes realizaram junto à suplementação a terapia fonoaudiológica e terapia ocupacional e obtiveram melhoras na resposta intelectual de acordo com as pontuações na escala *CARS* sem efeitos adversos. Nesse estudo foi selecionado uma dose mais baixa para os participantes pelo conhecimento de efeitos adversos de hiperatividade com o uso de l-carnosina. Assim, doses maiores podem ser necessárias para melhores resultados.

Um outro estudo, mostrou que doses de 500 mg por dia de l-carnosina associadas a risperidona e ritalina resultou em melhoras nos distúrbios do sono, especialmente em parassonias e na duração do sono, porém não apresentaram melhoras em sintomas nucleares relacionados ao comportamento, interação social e linguagem (MEHRAZAD-SABER *et al.*, 2018).

A associação de l-carnosina à beta-glucana mostrou benefícios nos sintomas do TEA sem relatos de grandes efeitos adversos. Foi demonstrado por Raghavan e colaboradores (2021) que a associação de l-carnosina 500 mg por dia e Nichi Glucan (beta-glucana) 0,5 g duas vezes ao dia junto a terapias comportamentais levou à redução da irritabilidade e raiva, melhora do sono e características da fala. Esse tratamento foi realizado por 90 dias e foi relatado apenas um efeito adverso por um dos participantes, aumento dos movimentos intestinais após uma semana de suplementação. Além dos benefícios relatados a suplementação das duas substâncias levou ao aumento dos níveis plasmáticos de alfa-sinucleína. Por se tratar de uma proteína que apresenta baixos níveis em pessoas com TEA (SRIWIMOL *et al.*, 2018) e que regula a atividade sináptica e de neurotransmissores (AL-MAZIDI; AL-AYADHI, 2020) elevar os seus níveis pode resultar em melhora dos sintomas.

Crianças com TEA podem apresentar distúrbios do sono como uma

comorbidade relacionada. A melatonina, mais conhecida como hormônio do sono, é muito utilizada para tratar esses distúrbios (LALANNE et al., 2021) e já foram demonstrados benefícios com seu uso também em outros sintomas do TEA.

Malow e colaboradores (2012) avaliaram o uso de melatonina líquida de liberação imediata, durante 14 semanas, em pessoas com TEA com distúrbios do sono. A administração ocorreu em doses escalonadas iniciando com 1 mg e conforme a evolução ou não dos participantes a dose era aumentada para 3, 6 e 9 mg. Os participantes apresentaram melhora (redução) na latência do sono, no atraso do sono, na duração do sono e sono total, na retração, na afetividade, no TDAH, nas estereotipias e compulsividade. Apresentaram como efeito adverso fezes amolecidas, que provavelmente ocorreu pelo aumento das doses.

Outro estudo, de Yuge (2020) também utilizou melatonina de liberação imediata, porém em concentrações menores, de 1, 2 ou 4 mg, por um tempo maior (26 semanas) em pessoas diagnosticadas com TEA e outras desordens neurodegenerativas e mostrou que a suplementação associada a intervenções de higiene do sono resultam em melhoras na deficiência intelectual, distúrbios motores, aspectos relacionados ao comportamento, incluindo a recusa em ir para a cama na hora de dormir pré-especificada, de temperamento ao acordar e de intensidade da sonolência após o despertar, no tempo de adormecer além de melhora na irritabilidade, hiperatividade e fala inadequada na escala *ABC*. Foram relatados efeitos adversos leves a moderados, porém alguns não estavam relacionados ao uso de melatonina.

Já, no estudo de Schroder (2019) melatonina comprimido de liberação prolongada nas dosagens 2 e 5 mg foram utilizadas por pacientes com TEA e Síndrome de Smith-Magenis, com e sem TDAH, por 13 semanas e mostrou melhoras no sono, hiperatividade, além de melhora na qualidade de vida do cuidador, com efeito adverso de sonolência em alguns participantes.

É importante ressaltar que a variabilidade nas doses utilizadas pelos estudos era esperada, pois não há um consenso sobre a dose ideal diária de melatonina para distúrbios do sono em crianças com TEA (LALANNE et al., 2021). Além disso, as diferenças entre o tempo e resultados dos estudos também pode ter relação com a forma de liberação - prolongada ou imediata (YUGE et

al., 2020). Portanto é necessário avaliar a segurança, doses e formas farmacêuticas utilizadas para a escolha do tratamento mais adequado.

Outro aspecto apontado na literatura é sobre o potencial da metilcobalamina no tratamento de anormalidades bioquímicas presentes no TEA. Devido o prejuízo na capacidade de metilação e sulfatação, além da baixa capacidade redox da glutathione (ROSSIGNOL; FRYE, 2021), a metilcobalamina pode levar à melhor metilação do DNA e por consequência aumento da glutathione (JAMES *et al.*, 2008) e redução do estresse oxidativo.

A vitamina B12 também vem apresentado benefícios em diferentes doses e formas farmacêuticas, tanto pela via sublingual, quanto injetável e oral (KILIÇ *et al.*, 2021).

Čorejová e colaboradores (2022) mostraram que a metilcobalamina em xarope com uma dosagem de 500mcg/5ml diariamente pela manhã após a primeira refeição, durante 200 dias, resultou em melhoras nas características sociais, habilidades cognitivas, de comunicação e comportamentais. Os participantes não apresentaram efeitos adversos graves, foram relatadas apenas características psicológicas e comportamentais ligeiramente piores em alguns pacientes quatro a seis semanas após o início do tratamento, porém não exigiram a interrupção. Um outro estudo de Čorejová e colaboradores (2015), com essa mesma substância, via de administração e dose, por 230 dias, mostrou melhoras na enurese noturna e na relação redox da glutathione (GSH/GSSG) de um paciente de 18 anos com TEA.

A suplementação com metilcobalamina injetável também apresenta benefícios. Hendren e colaboradores (2016) mostrou que a aplicação de metilcobalamina 75mcg/kg subcutânea a cada 3 dias por 8 semanas, resultou em melhoras nos exames laboratoriais e redução na pontuação da *CGI-I*. Antes da suplementação, os participantes dos grupos tratamento e placebo apresentaram pontuação 5,1 na *CGI-S* (indicativo de gravidade) e após a suplementação o grupo tratamento apresentou melhoras significativas em sintomas gerais, representadas pela redução no escore da *CGI-I*. Além disso, a melhora na *CGI-I* foi significativamente correlacionada com aumento da metionina, redução da SAH e melhorias na relação SAM/SAH. Ainda os participantes com maior resposta à metilcobalamina eram aqueles que tinham

níveis mais baixos de metionina e com isso possivelmente uma capacidade de metilação prejudicada. Esses achados corroboram com a literatura, já que crianças com TEA apresentam níveis reduzidos de metionina, aumento de SAH e desregulação na proporção SAM/SAH, característicos de problemas de metilação (JAMES *et al.*, 2006). Nenhum efeito adverso foi relatado entre os participantes.

Um estudo de relato de caso com metilcobalamina injetável, porém via intramuscular, na dose de 1000 mcg diariamente por 5 dias, depois semanalmente, por 8 semanas, em associação com vitamina C, E e complexo B resultou em melhora no contato visual, comportamento no andar sem rumo, na fala, redução nas atividades repetitivas e na ecolalia (repetir palavras ou frases) (MALHOTRA *et al.*, 2013). Os resultados podem ter sido potencializados pela associação com outras vitaminas com características antioxidantes e possíveis atividades no estresse oxidativo.

Por fim, o sulforafano é um fitoquímico derivado de extratos de brotos de brócolis, que apresenta potente atividade antioxidante e anti-inflamatória (JUGE *et al.*, 2007).

Um estudo recente de Ou e colaboradores (2022) mostrou que os participantes que utilizaram dois comprimidos/dia para 4,5–13 kg, três comprimidos/dia para 13–22 kg, com uma distribuição estimada de aproximadamente 4, 6, 8, 13, 15 e 17 mg de sulforafano diariamente apresentaram melhora geral dos sintomas, na interação social, comunicação e melhora da capacidade intelectual naqueles com maior grau de comprometimento. Foram relatados dois efeitos adversos, incluindo disfasia e dificuldade de concentração.

O estudo de Momtazmanesh (2020) utilizou dosagens maiores de sulforafano e associado a risperidona, com o seguinte esquema: 10 mg/dia em crianças com peso < 45 kg e 20 mg/dia para 45–90 kg, associado a risperidona com dose inicial de 0,25 mg/dia em crianças com peso < 20 kg e 0,5 mg para ≥ 20 kg. A dose foi aumentada gradualmente atingindo dose máxima de 1 mg para crianças com peso < 20 kg, 2,5 mg para aquelas com peso de 20–45 kg e 3,5 mg para aquelas com peso > 45 kg. O estudo mostrou que os participantes apresentaram melhora na irritabilidade e hiperatividade, na escala ABC. Foram

observados alguns efeitos adversos, sendo os mais comuns, aumento de apetite e dores de cabeça, os quais podem ser decorrentes da risperidona.

Outro estudo ainda investigou o uso de sulforafano na esquizofrenia, associando outros medicamentos psicotrópicos como aripiprazol, olanzapina, paliperidona e quetiapina. Os participantes receberam 30 mg por dia de sulforafano durante 8 semanas e ao final do estudo verificaram que houve melhora na função cognitiva avaliada por meio de uma ferramenta para verificação de comprometimento cognitivo (SHIINA *et al.*, 2015). É importante ressaltar que esses resultados podem ser observados em pessoas com TEA, já que a esquizofrenia pode ser uma comorbidade associada ao autismo, que apresentam características semelhantes, inclusive tratamento voltado à redução do estresse oxidativo e neuroinflamação.

Como descrito anteriormente alguns estudos associaram a suplementação à terapia psicossocial e educacional. Por ser o tratamento de primeira escolha, dificilmente os pacientes já diagnosticados com TEA não estarão realizando alguma dessas terapias, visto os benefícios nos aspectos comportamentais, linguagem, habilidades sociais e comunicativas (NIKOLOV *et al.*, 2006). Além disso, assim como a suplementação demonstram ser intervenções eficazes e seguras.

Um estudo que incluiu participantes diagnosticados com TEA, com e sem TDAH, e síndrome de Smith-Magenis, que não apresentaram melhora do sono com a terapia comportamental isolada, mostrou que a associação da terapia com melatonina foi segura e eficaz no tratamento da insônia (GRINGRAS *et al.*, 2017). Isso porque essas intervenções se complementam. Além de suprir as necessidades nutricionais, a suplementação tem se mostrado atuar em marcadores bioquímicos e reduzir o estresse oxidativo, relacionados inclusive a problemas cognitivos (LIU *et al.*, 2022). Enquanto que as terapias psicossociais e educacionais abrangem estratégias comportamentais e habilitativas (MYERS; JOHNSON, 2007).

Já, os psicofármacos apresentam problemas quanto à intervenção precoce, pois alguns dos principais medicamentos utilizados no autismo são proibidos antes dos 5 e 6 anos (MURRAY *et al.*, 2014; PRINGSHEIM, 2016). Além disso, não está comprovado que melhoram sintomas nucleares e, portanto

não devem ser a primeira escolha de tratamento (MYERS; JOHNSON, 2007). Nesse contexto, foram excluídos estudos que associavam medicamentos psicotrópicos. Além, também dos fatores de confusão, alguns estudos mostraram maior presença de efeitos adversos e; redução da eficácia do tratamento.

Em Adams (2011) os participantes que faziam uso de risperidona, clonidina, metilfenidato e anticonvulsivantes durante a intervenção com vitaminas e minerais quando comparados aos que não faziam uso, apresentaram piores resultados em três subescalas do *Formulário de Impressões Globais Principais Revisado (PGI-R)*, incluindo linguagem expressiva, brincadeira e sociabilidade.

Outro estudo de Adams (2018) que utilizou como intervenção vitaminas, minerais e ácidos graxos associados à anticonvulsivantes, ansiolíticos e/ou psicotrópicos, relatou que por se tratar de uma intervenção com muitas substâncias em associação, impossibilitou prever quais substâncias resultaram nos benefícios para os indivíduos.

Ainda em Mazahery (2019) os autores ponderam sobre o potencial fator de confusão e modificador do efeito investigado devido as associações entre terapias como risperidona, fluoxetina, metilfenidato e/ou clonidina com DHA, vitamina D3 ou ambos.

Essa revisão apresentou algumas limitações. Dentre elas, o tempo para o diagnóstico e para o início do tratamento, que não foram descritos, e são fatores importantes para a resposta terapêutica e evolução do TEA; a maioria dos estudos também não informou a presença de comorbidades, que necessitam de intervenções por serem bastante comuns em pessoas com TEA e por acarretarem em diversos sintomas importantes. Praticamente todos os estudos não informaram se os participantes realizavam alguma intervenção não farmacológica ou qual método realizavam, o que pode interferir nos resultados, já que as intervenções psicossociais e educacionais devem ser realizadas precocemente, imediatamente após o diagnóstico do TEA ou ainda quando há a suspeita. Além disso, as formas farmacêuticas e o modo de administração das substâncias podem impactar na absorção e resultados. Por exemplo, o ácido fólico necessita ser convertido na forma ativa, cuja enzima responsável pode

estar reduzida em pessoas com TEA. Além disso, a melatonina de liberação prolongada é mais eficaz na manutenção do sono quando comparada à melatonina de liberação imediata.

Outro fator importante é que o TEA é complexo e pode exigir ajustes de doses individualizadas para melhores resultados. Porém, como normalmente os estudos são realizados com crianças e considerando também a condição do espectro autista, tornam-se mais difíceis de serem conduzidos. Portanto há lacunas de conhecimento identificadas nos poucos números de estudos sobre as substâncias para esta população.

8. CONCLUSÃO

As substâncias ácido fólico, l-carnitina, l-carnosina, melatonina, metilcobalamina, sulforafano e beta-glucana levantadas neste estudo apresentaram algum potencial na melhora de sintomas associados ao TEA, com leve ou nenhum efeito adverso.

Dentre os sintomas, observaram-se, principalmente, melhorias na sociabilidade, cognição, linguagem, escore *CARS*, escore *CGI-I* e distúrbios do sono.

Assim, as intervenções, mesmo em curto prazo, com vitaminas, aminoácidos e antioxidantes mostraram benefícios, os quais foram avaliados por escalas padronizadas e/ou biomarcadores. Entretanto, o TEA é complexo e assim, exige diferentes cuidados, como as terapias psicossociais e educacionais, as quais foram associadas à suplementação em alguns dos estudos.

Ainda que haja a necessidade de mais estudos que investiguem essas e outras substâncias que podem ser utilizadas no tratamento do TEA, as já conhecidas e descritas na literatura apresentam potencial para uso na prática clínica, podendo ser uma ótima alternativa para redução de sintomas do autismo ou relacionados às comorbidades associadas, de forma mais segura.

Neste contexto, o conhecimento aqui levantado pode ser utilizado pelos profissionais de saúde, dentre eles o farmacêutico, para a elaboração do plano terapêutico destes pacientes, incluindo substâncias com potencial para a redução de sintomas e melhora da qualidade de vida desta população.

REFERÊNCIAS INTRODUÇÃO DISSERTAÇÃO

AUTISM RESEARCH INSTITUTE. **Symptoms of Autism**. c1967-2021. Disponível em: <https://www.autism.org/symptoms-of-autism/>. Acesso em: 14 set. 2022.

BJØRKLUND, Geir; MEGUID, Nagwa A.; EL-BANA, Mona A.; TINKOV, Alexey A.; SAAD, Khaled; DADAR, Maryam; HEMIMI, Maha; SKALNY, Anatoly V.; HOSNEDLOVÁ, Božena; KIZEK, Rene; OSREDKAR, Joško; URBINA, Mauricio A.; FABJAN, Teja; EL-HOUFEY, Amira A.; KAŁUŻNA-CZAPLIŃSKA, Joanna; GAȚAREK, Paulina; CHIRUMBOLO, Salvatore. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 5, p. 2314–2332, 5 fev. 2020. DOI <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01742-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-019-01742-2>. Acesso em: 10 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA)**, Brasil, p. 1-86, 2014a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf. Acesso em: 12 abr. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 661, de 25 de outubro de 2018**. Dispõe sobre o cuidado farmacêutico relacionado a suplementos alimentares e demais categorias de alimentos na farmácia comunitária, consultório farmacêutico e estabelecimentos comerciais de alimentos e dá outras providências. RESOLUÇÃO Nº 661, DE 25 DE OUTUBRO DE 2018, Brasil, p. 1-5, 31 out. 2018. Disponível em: https://www.poderesaude.com.br/novosite/images/Oficial_-_31.10.18_-_XV.pdf. Acesso em: 10 abr. 2022.

CORDIOLI, Av; KIELING, C; SILVA, Ctb; PASSOS, Ic; BARCELOS, Mt. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-V**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. 848 p.

DANIELS, Amy M; MANDELL, David S. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: A critical review. **Author manuscript**, Nova York, v. 18, n. 5, p. 583-597, jul. 2014. DOI 10.1177/1362361313480277. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4775077/pdf/nihms760959.pdf>. Acesso em: 3 jun. 2022.

DAWSON, Geraldine; ROGERS, Sally; MUNSON, Jeffrey; SMITH, Milani; WINTER, Jamie; GREENSON, Jessica; DONALDSON, Amy; VARLEY, Jennifer. Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. **Pediatrics**, v. 125, n. 1, p. 17-23, jan. 2010. DOI 10.1542/peds.2009-0958. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4951085/pdf/nihms797407.pdf>. Acesso em: 15 maio 2022.

ELSABBAGH, Mayada; DIVAN, Gauri; KOH, Yun-Joo; KIM, Young Shin; KAUCHALI, Shuaib; MARCÍN, Carlos; MONTIEL-NAVA, Cecilia; PATEL, Vikram; PAULA, Cristiane S.; WANG, Chongying; YASAMY, Taghi Mohammad; FOMBONNE, Eric. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. **Autism Research**, Califórnia, v. 5, n. 3, p. 160-179, 11 abr. 2012. DOI 10.1002/aur.239. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763210/pdf/aur0005-0160.pdf>. Acesso em: 13 set. 2022.

FERNANDES, Livia; PORTELA, Fernanda Santos; MOREIRA, Pablo Maciel Brasil; FERNANDES, Mauro Teles. Perfil do uso de Medicamentos em Pacientes Autistas Acompanhados na APAE de um Município do Interior da Bahia. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**. Vitória da Conquista, v. 11, n. 35, p. 301-316, 1 maio 2017. DOI <https://doi.org/10.14295/idonline.v11i35.735>. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/735>. Acesso em: 20 fev. 2022.

GOGOU, Maria; KOLIOS, George. The effect of dietary supplements on clinical aspects of autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. **Brain and Development**, v. 39, n. 7, p. 656-664, 21 abr. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.03.029>. Disponível em: [https://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604\(17\)30113-4/fulltext](https://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604(17)30113-4/fulltext). Acesso em: 20 jan. 2023.

GRANT, Sarah; NORTON, Sam; WEILAND, Ricarda F.; SCHEEREN, Anke M.; BEGEER, Sander; HOEKSTRA, Rosa A. Autism and chronic ill health: an observational study of symptoms and diagnoses of central sensitivity syndromes in autistic adults. **Molecular Autism**, v. 13, n. 7, p. 1-16, 14 fev. 2022. DOI <https://doi.org/10.1186/s13229-022-00486-6>. Disponível em: <https://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13229-022-00486-6#citeas>. Acesso em: 10 set. 2022.

LI, Qian; LI, Yanmei; LIU, Buyun. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children and Adolescents in the United States From 2019 to 2020. **JAMA Pediatrics**, v. 176, n. 9, p. 943–945, 5 jul. 2022a. DOI 10.1001/jamapediatrics.2022.1846. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2793939?guestAccessKey=e014e9ee-c3c5-48a1-af14-58a30ca676cc&utm_source=For_The_Media&utm_medium=referral&utm_campaign=ftm_links&utm_content=tf1&utm_term=070522. Acesso em: 8 jan. 2023.

LOOMES, Rachel; HULL, Laura; MANDY, William Polmear Locke. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 56, n. 6, p. 466-474, 4 abr. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>. Disponível em: [https://www.jaacap.org/article/S0890-8567\(17\)30152-1/fulltext](https://www.jaacap.org/article/S0890-8567(17)30152-1/fulltext). Acesso em: 10 abr. 2022.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO (Brasil). **Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira**. 2020. CENSO DA EDUCAÇÃO BÁSICA 2019: Resumo técnico, Brasília, p. 1-94. Disponível em: https://download.inep.gov.br/publicacoes/institucionais/estatisticas_e_indicadores/resumo_tecnico_censo_da_educacao_basica_2019.pdf. Acesso em: 13 maio 2022.

NIKOLOV, Roumen; JONKER, Jacob; SCAHILL, Lawrence. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 28, n. 1, p. 39-46, maio 2006. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000500006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/mQqCJBBZj3kmG7cZy85dB7s/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 8 jan. 2023.

OLIVEIRA, Fádua Camila de Almeida; BARROS, Karla Bruna Nogueira Torres; SATURNO, Rafael dos Santos; LUZ, Maria Natália Campos; VASCONCELOS, Leina Mércia de Oliveira. Perfil farmacoterapêutico de crianças autistas de uma clínica para reabilitação no estado do Ceará. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 3, p. 43-49, 1 set. 2015. Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/view/3878/2895>. Acesso em: 22 maio 2022.

ROCHA, Carla Cecília; DE SOUZA, Sara Mariane Velsques; COSTA, André Felipe; PORTES, João Rodrigue Maciel. O perfil da população infantil com suspeita de diagnóstico de transtorno do espectro autista atendida por um Centro Especializado em Reabilitação de uma cidade do Sul do Brasil. **Tema Livre**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 4, p. 1-20, 5 ago. 2019. DOI <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312019290412>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/nfN4dx9HgDcSXCyjSjqb4SF/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 abr. 2022.

SAMTAPURAM, Pooja; CHEN, Heidi; WEITLAUF, Amy S.; GHANI, Muhammad Owais A.; WHIGHAM, Amy S. Investigating differences in symptomatology and age at diagnosis of obstructive sleep apnea in children with and without autism. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 158, jul. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2022.111191>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165587622001525?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jan. 2023.

SHARMA, Samata R.; GONDA, Xenia; TARAZI, Frank I. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 190, p. 91-104, 1 out. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725818300871>. Acesso em: 2 maio 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento científico de pediatria do desenvolvimento e comportamento. **Manual de orientação**. Transtorno do Espectro do Autismo, p. 1-24, 5 abr. 2019. Disponível em:

https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21775c-MO_-_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf. Acesso em: 14 mar. 2022.

STYLES, Meghan; ALSHARSHANI, Dalal; SAMARA, Muthanna; ALSHARSHANI, Mohammed; KHATTAB, Azhar; QORONFLEH, M Walid; AL-DEWIK, Nader. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, Doha, v. 25, n. 9, p. 1682–1717, 1 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.2741/4873>. Disponível em: <https://www.imrpress.com/journal/FBL/25/9/10.2741/4873/htm>. Acesso em: 2 fev. 2023.

TOMCHEK, Scott D; HUEBNER, Ruth A; DUNN, Winnie. Patterns of sensory processing in children with an autism spectrum disorder. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 8, n. 9, p. 1214-1224, set. 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.06.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S175094671400141X?via%3Dihub>. Acesso em: 2 fev. 2023.

VIVANTI, Giacomo; DISSANAYAKE, Cheryl; THE VICTORIAN ASELCC TEAM. Outcome for Children Receiving the Early Start Denver Model Before and After 48 Months. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 46, p. 2441-2449, 28 mar. 2016. DOI <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2777-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-016-2777-6#citeas>. Acesso em: 20 jan. 2023.

REFERÊNCIAS FUNDAMENTAÇÃO DISSERTAÇÃO

ABRAHAM, Debi Ann; NARASIMHAN, Udayakumar; CHRISTY, Senta; GANESAN, Rajanandh Muhasaparur. Effect of L-Carnosine as adjunctive therapy in the management of children with autism spectrum disorder: a randomized controlled study. **Amino Acids**, v. 52, n. 11-12, p. 1521-1528, 10 nov. 2020. DOI <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02909-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00726-020-02909-1>. Acesso em: 20 nov. 2022.

ABRAHAM, Debi Ann; UNDELA, Krishna; NARASIMHAN, Udayakumar; RAJANANDH, M G. Effect of L-Carnosine in children with autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Amino Acids**, v. 53, n. 4, p. 575–585, 11 mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.1007/s00726-021-02960-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00726-021-02960-6>. Acesso em: 9 jan. 2022.

ADAMS, James B. Vitamin/Mineral Supplements for Children and Adults with Autism. **Vitamins & Minerals**, v. 4, n. 1, p. 1-4, jan. 2015. DOI 10.4172/2376-1318.1000127. Disponível em: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/vitaminmineral-supplements-for-children-and-adults-with-autism-2376-1318.1000127.pdf>. Acesso em: 2 abr. 2022.

ADAMS, James B.; AUDHYA , Tapan; GEIS , Elizabeth; GEHN, Eva; FIMBRES , Valeria; POLLARD, Elena L.; MITCHELL, Jessica; INGRAM, Julie; HELLMERS , Robert; LAAKE , Dana; MATTHEWS, Julie S.; LI , Kefeng; NAVIAUX, Jane C.; NAVIAUX, Robert K.; ADAMS , Rebecca L.; COLEMAN, Devon M.; QUIG , David W. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder—A Randomized, Controlled 12-Month Trial. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 1-43, 17 mar. 2018. DOI <https://doi.org/10.3390/nu10030369>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872787/pdf/nutrients-10-00369.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2022.

ADAMS, James B; AUDHYA, Tapan; MCDONOUGH-MEANS, Sharon; RUBIN, Robert A; QUIG, David; GEIS, Elizabeth; GEHN, Eva; LORESTO, Melissa; MITCHELL, Jessica; ATWOOD, Sharon; BARNHOUSE, Suzanne; LEE, Wondra. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. **BMC Pediatrics**, v. 11, n. 111, p. 1-30, 12 dez. 2011. DOI 10.1186/1471-2431-11-111. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266205/pdf/1471-2431-11-111.pdf>. Acesso em: 12 maio 2022.

AL-MAZIDI, Sarah; AL-AYADHI, Laila Y. Plasma Levels of Alpha and Gamma Synucleins in Autism Spectrum Disorder: An Indicator of Severity. **Medical Principles and Practice**, v. 30, n. 2, p. 160-167, 21 dez. 2020. DOI 10.1159/000513935. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8114064/pdf/mpp-0030-0160.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2023.

ALMEIDA, Marina S. R. Instituto inclusão Brasil. **INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS PARA AVALIAR O AUTISMO – TEA**. 16 out. 2018a. Disponível em: <https://institutoinclusaobrasil.com.br/instrumentos-diagnosticos-para-avaliar-o-autismo-tea/>. Acesso em: 4 jun. 2022.

ALMEIDA, Simone Saraiva de Abreu; MAZETE, Bianca Pollyanna Gobira Souza; BRITO, Adriana Rocha; VASCONCELOS, Marcio Moacyr. Transtorno do Espectro Autista. **Residência Pediátrica**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p. 72-78, 19 jul. 2018b. DOI 10.25060/residpediatr-2018.v8s1-12. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatria.com.br/pdf/v8s1a12.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2022.

AMARAL, Carlos Eduardo Rios do. **Lei nº 12.764/2012: Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista**. In: Lei nº 12.764/2012: Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista. 18 abr. 2016. Disponível em: <https://jus.com.br/artigos/48333/lei-n-12-764-2012-direitos-da-pessoa-com-transtorno-do-espectro-autista>. Acesso em: 13 jan. 2023.

AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY; HAMMOND, Raymond W.; SCHWARTZ , Amy H.; CAMPBELL, Marla J.; REMINGTON, Tami L.; CHUCK , Susan; BLAIR, Melissa M.; VASSEY, Ann M.; ROSPOND, Raylene M.; HERNER, Sheryl J.; WEBB, C. Edwin. Collaborative Drug Therapy Management by Pharmacists—2003. **Pharmacotherapy**, v. 23, n. 9, p. 1210-1225, 16 jan.

2012. DOI <https://doi.org/10.1592/phco.23.10.1210.32752>. Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1592/phco.23.10.1210.32752>. Acesso em: 2 jun. 2022.

ANAGNOSTOU, Evdokia; ZWAIGENBAUM, Lonnie; SZATMARI, Peter; FOMBONNE, Eric; FERNANDEZ, Bridget A.; WOODBURY-SMITH, Marc; BRIAN, Jessica; BRYSON, Susan; SMITH, Isabel M.; DRMIC, Irene; BUCHANAN, Janet A.; ROBERTS, Wendy; SCHERER, Stephen W. Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice. **Canadian Medical Association Journal**, v. 186, n. 7, p. 509-519, 15 abr. 2014. DOI 10.1503/cmaj.121756. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986314/pdf/1860509.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2022.

ARABA, Biola; MARRAFA, Catherine. Short-term aripiprazole therapy for autism spectrum disorder. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 54, n. 12, p. 1389-1391. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.14268>. Acesso em: 15 de dez. de 2022.

ARAÚJO, Jessé Lincoln Oliveira; SOUSA, Cláudia Catão de Aguiar; DE FARIAS, Ruth Raquel Soares. Benefícios da intervenção fonoaudiológica no transtorno do espectro autista: Revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. 1-10, 8 jun. 2021. DOI <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.155501>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15550/14345>. Acesso em: 10 jan. 2023.

AUTISM RESEARCH INSTITUTE. **Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC)**. San Diego, c2016. Disponível em: <https://www.autism.org/autism-treatment-evaluation-checklist/>. Acesso em: 20 out. 2022.

AUTISM RESEARCH INSTITUTE. **Symptoms of Autism**. c1967-2021. Disponível em: <https://www.autism.org/symptoms-of-autism/>. Acesso em: 14 set. 2022.

AUTISM TODAY - V ANNUAL CONFERENCE, 2012, Roma. **The PDD Behavior Inventory (PDDBI): A New Assessment Tool for Clinicians and Researchers**. Roma, 2012. 58 p. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/268215766_I_L_Cohen_The_PDD_Behavior_Inventory_PDDBI_A_new_assessment_tool_for_clinicians_and_researchers. Acesso em: 13 jan. 2023.

BACKER, Nouf Backer Al. Correlation between Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) and Childhood Autism Rating Scale (CARS) in the evaluation of autism spectrum disorder. **Sudanese Journal of Paediatrics**, v. 16, n. 1, p. 17-22, 1 jan. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025928/pdf/sjp-16-17.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2022.

BAHLS, Saint-Clair. Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan e Sadock. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, n. 2, p. 103-104, 1 jun. 2002. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-44462002000200015>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/SLjCrbDkGqSgx8TPvmTdX7B/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 out. 2022.

BALA, K.A.; DOĞAN, M.; MUTLUER, T.; KABA, S.; ASLAN, O.; BALAHOROĞLU, R.; ÇOKLUK4, E.; ÜSTYOL, L.; KOCAMAN, S. Plasma amino acid profile in autism spectrum disorder (ASD). **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 5, p. 923-929, 2016. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/923-929.pdf>. Acesso em: 12 maio. 2022.

BALA, K.A.; DOĞAN, M.; MUTLUER, T.; KABA, S.; ASLAN, O.; BALAHOROĞLU, R.; ÇOKLUK4, E.; ÜSTYOL, L.; KOCAMAN, S. Plasma amino acid profile in autism spectrum disorder (ASD). **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 5, p. 923-929, 1 jan. 2016. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/923-929.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2023.

BARBA, Patrícia Carla de Souza Della; MINATEL, Martha Morais. Contribuições da Terapia Ocupacional para a inclusão escolar de crianças com autismo. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional - UFSCar**, São Carlos, v. 21, n. 3, p. 601-608, 2013. DOI <http://dx.doi.org/10.4322/cto.2013.062>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/305379201_Contribuicoes_da_Terapia_Ocupacional_para_a_inclusao_escolar_de_crianças_com_autismo_Relato_de_experiencia. Acesso em: 13 jan. 2023.

BASTOS, Jessica Ohrana Façanha; OLIVEIRA, Maria da Conceição Barros; SILVA, Danylo Rafael Costa; SILVA, Janaína de Moraes. Relação ambiente terapêutico e neuroplasticidade: uma revisão de literatura. **Revista Interdisciplinar Ciências e Saúde**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2017. Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/rics/article/%20view/4337/3887>. Acesso em: 12 jan. 2023.

BHANBHRO, Sadiq; DRENNAN, Vari M; GRANT, Robert; HARRIS, Ruth. Assessing the contribution of prescribing in primary care by nurses and professionals allied to medicine: a systematic review of literature. **BMC Health Services Research**, v. 11, n. 330, p. 1-10, 2 dez. 2011. DOI 10.1186/1472-6963-11-330. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3248914/pdf/1472-6963-11-330.pdf>. Acesso em: 2 maio 2022.

BJØRKLUND, Geir; MEGUID, Nagwa A.; EL-BANA, Mona A.; TINKOV, Alexey A.; SAAD, Khaled; DADAR, Maryam; HEMIMI, Maha; SKALNY, Anatoly V.; HOSNEDLOVÁ, Božena; KIZEK, Rene; OSREDKAR, Joško; URBINA, Mauricio A.; FABJAN, Teja; EL-HOUFEY, Amira A.; KAŁUŻNA-CZAPLIŃSKA, Joanna; GAȚAREK, Paulina; CHIRUMBOLO, Salvatore. Oxidative Stress in Autism

Spectrum Disorder. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 5, p. 2314–2332, 5 fev. 2020. DOI <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01742-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-019-01742-2>. Acesso em: 10 abr. 2022.

BJØRKLUND, Geir; WALY, Mostafa I.; AL-FARSI, Yahya; SAAD, Khaled; DADAR, Maryam; RAHMAN, Md. Mostafizur; ELHOUEY, Amira; CHIRUMBOLO, Salvatore; JÓŻWIK-PRUSKA, Jagoda; KAŁUŻNA-CZAPLIŃSKA, Joanna. The Role of Vitamins in Autism Spectrum Disorder: What Do We Know? **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 67, p. 373–387, 3 jan. 2019. DOI <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1237-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12031-018-1237-5>. Acesso em: 23 mar. 2022.

BORGES, Bárbara Kellen Antunes; FONSECA, Bhrenda Souza Lima; SILVA, Jecyca Faustina Da; COSTA, Victória Ruas Freire; SOARES, Wellington Danilo. Farmacoterapia em crianças e adolescentes portadores de Transtorno do Espectro Autista - TEA. **Revista Bionorte**, v. 28, n. 2, p. 11-21, jul. 2019. Disponível em: https://www.revistabionorte.com.br/arquivos_up/artigos/a155.pdf. Acesso em: 12 jun. 2022.

BRENTANI, Helena; PAULA, Cristiane Silvestre de; BORDINI, Daniela; ROLIM, Deborah; SATO, Fabio; PORTOLESE, Joana; PACIFICO, Maria Clara; MCCRACKEN, James T. Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. 1, p. 62-72, 2013. DOI <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-S104>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/GXxmGC7gqrG8FMhzLB5RcLw/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 12 jun. 2022.

BRASIL. Portaria. 14/12/2022. **Risperidona: Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo**. Portaria Conjunta SAES/SCTIES/MS nº 07, de 12 de abril de 2022, p. 1-3, 12 abr. 2022a. Disponível em: https://saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/cidadao/acesso-rapido/medicamentos/relacao-estadual-de-medicamentos-do-componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica/consulta-por-medicamento/cartilhas-medicamentos/265_risperidona_transtornoespectroautismo_v13_12_22.pdf. Acesso em: 22 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo**, Brasília, p. 1-115, fev. 2022b. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220425_pcdt_comportamento_agressivo_no_tea_final.pdf. Acesso em: 4 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Acolhimento à demanda espontânea: Cadernos de Atenção Básica**. 28. ed. rev. e atual. Brasília, 2013. 62 p. v. 1. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_cab28v1.pdf. Acesso em: 10 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica**: Caderno 1: Serviços Farmacêuticos na Atenção Básica à Saúde. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. 108 p. ISBN 978-85-334-2196-7. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/servicos_farmaceuticos_atencao_basica_saude.pdf. Acesso em: 10 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA)**, Brasil, p. 1-86, 2014a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf. Acesso em: 12 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **LINHA DE CUIDADO PARA A ATENÇÃO ÀS PESSOAS COM TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO E SUAS FAMÍLIAS NA REDE DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. ISBN 978-85-334-2108-0. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf. Acesso em: 2 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instrução Normativa nº 86, de 12 de março de 2021**. Define a Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição. Instrução Normativa IN nº 86, de 12 de março de 2021, Brasília, p. 251, 17 mar. 2021. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=17/03/2021&jornal=515&pagina=251>. Acesso em: 2 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 179, de maio de 2012. Nota Técnica. **Nota Técnica nº 179/2012**, Brasília, p. 1-8, maio 2012. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/conjur/demandas-judiciais/notas-tecnicas/notas-tecnicas-medicamentos/notas-tecnicas/p/periciazina-atualizada-em-29-10-2013.pdf>. Acesso em: 22 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.088, de 23 de dezembro de 2011. Institui a Rede de Atenção Psicossocial para pessoas com sofrimento ou transtorno mental e com necessidades decorrentes do uso de crack, álcool e outras drogas, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **PORTARIA Nº 3.088, DE 23 DE DEZEMBRO DE 2011**, Brasília, 23 dez. 2011b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt3088_23_12_2011_rep.html. Acesso em: 13 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010. Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **PORTARIA Nº 4.279, DE 30 DE DEZEMBRO DE 2010**, Brasília, 30 dez. 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt4279_30_12_2010.html. Acesso em: 12 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 702, de 21 de março de 2018. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC. **PORTARIA Nº 702, DE 21 DE MARÇO DE 2018**, Brasília, 21 mar. 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702_22_03_2018.html. Acesso em: 14 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. **Resolução-RDC nº 138, de 29 de maio de 2003**, Brasília, p. 28, 6 jan. 2004. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=06/01/2004&jornal=1&pagina=56&totalArquivos=64>. Acesso em: 4 jun. 2022.

BRASIL. Presidência Da República Casa Civil. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. **DECRETO Nº 7.508, DE 28 DE JUNHO DE 2011**, Brasília, 28 jun. 2011a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7508.htm. Acesso em: 12 jun. 2022.

BURTET, Karine Souza; GODINHO, Lúcia Belina Rech. Envolvimento familiar na clínica do Autismo. **CIPPUS Revista de Iniciação Científica**, Canoas, v. 5, n. 2, p. 29-44, 1 nov. 2017. DOI <http://dx.doi.org/10.18316/cippus.v5i2.3263>. Disponível em: <https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/Cippus/article/view/3263/2023>. Acesso em: 18 dez. 2022.

CANADIAN PHARMACISTS ASSOCIATION. **Professional Practice & Advocacy**, 3 jan. 2023. Disponível em: <https://www.pharmacists.ca/advocacy/scope-of-practice/>. Acesso em: 15 jan. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (EUA). National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. **Collaborative Practice Agreements and Pharmacists' Patient Care Services: A Resource for Pharmacists**, p. 1-8, out. 2013. Disponível em: https://www.cdc.gov/dhdsp/pubs/docs/Translational_Tools_Pharmacists.pdf. Acesso em: 12 jun. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**, 28 mar. 2014. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6302a1.htm>. Acesso em: 4 maio 2022.

CHEN, Lei; SHI, Xiao-Jie; LIU, Hua; MAO, Xiao; GUI, Lue-Ning; WANG, Hua; CHENG, Yong. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N = 9109). **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 5 jan. 2021. DOI 10.1038/s41398-020-01135-3. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7791110/pdf/41398_2020_Article_1135.pdf. Acesso em: 12 maio. 2022.

CHEN, Tingting; WEN, Rou; LIU, Haoqiang; ZHONG, Xiaoke; JIANG, Changhao. Dance intervention for negative symptoms in individuals with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 47, p. 1-10, maio 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2022.101565>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744388122000330?via%3Dihub>. Acesso em: 12 nov. 2022.

CONGRESSO NACIONAL. Lei nº 12.764, de 27 de dezembro de 2012. Institui a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista; e altera o § 3º do art. 98 da Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990. **LEI Nº 12.764, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2012**, Brasília, 27 dez. 2012. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12764.htm. Acesso em: 13 dez. 2022.

CONGRESSO NACIONAL. Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015. Institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência). **LEI Nº 13.146, DE 6 DE JULHO DE 2015**, Brasília, 6 jul. 2015. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/lei/l13146.htm. Acesso em: 24 set. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual**. Brasília, 2016. 200 p. ISBN 978-85-89924-20-7. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf. Acesso em: 12 dez. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 654, de 22 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre os requisitos necessários à prestação do serviço de vacinação pelo farmacêutico e dá outras providências. **RESOLUÇÃO Nº 654, DE 22 DE FEVEREIRO DE 2018**, Brasília, 27 fev. 2018a. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=27/02/2018&jornal=515&pagina=78&totalArquivos=86>. Acesso em: 20 abr. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. **RESOLUÇÃO Nº 585 DE 29 DE AGOSTO DE 2013**, Brasília, p. 1-11, 29 ago. 2013a. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>. Acesso em: 10 maio 2022.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 586, de 29 de agosto de 2013. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. **RESOLUÇÃO Nº 586 DE 29 DE AGOSTO DE 2013**, Brasília, p. 1-12, 29 ago. 2013a. Disponível em:

https://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolu%C3%A7%C3%A3o586_13.pdf. Acesso em: 10 maio 2022.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 661, de 25 de outubro de 2018. Dispõe sobre o cuidado farmacêutico relacionado a suplementos alimentares e demais categorias de alimentos na farmácia comunitária, consultório farmacêutico e estabelecimentos comerciais de alimentos e dá outras providências. **RESOLUÇÃO Nº 661, DE 25 DE OUTUBRO DE 2018**, Brasil, p. 1-5, 31 out. 2018b. Disponível em: https://www.poderesaude.com.br/novosite/images/Oficial_-_31.10.18_-_XV.pdf. Acesso em: 10 abr. 2022.

CORDIOLI, Av; KIELING, C; SILVA, Ctb; PASSOS, Ic; BARCELOS, Mt. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-V**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. 848 p.

ČOREJOVÁ, Adela; FAZEKAŠ, Tomáš; JÁNOŠÍKOVÁ, Daniela; REPISKÝ, Juraj; POSPÍŠILOVÁ, Veronika; MIKOVÁ, Maria; RAUOVÁ, Drahomíra; OSTATNÍKOVÁ, Daniela; KYSELOVIČ, Ján; HRABOVSKÁ, Anna. Improvement of the Clinical and Psychological Profile of Patients with Autism after Methylcobalamin Syrup Administration. **Nutrients**, v. 14, n. 10, p. 2035, 12 maio 2022. DOI 10.3390/nu14102035. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9144375/pdf/nutrients-14-02035.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2022.

ČOREJOVÁ, Adela; JÁNOŠÍKOVÁ, Daniela; POSPÍŠILOVÁ, Veronika; RAUOVÁ, Drahomíra; KYSELOVIČ, Jan; HRABOVSKÁ, Anna. Cessation of Nocturnal Enuresis After Intervention with Methylcobalamin in an 18-Year-Old Patient with Autism. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 25, n. 10, p. 821-823, 1 dez. 2015. DOI 10.1089/cap.2014.0023. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/267046342_Cessation_of_Nocturnal_Enuresis_After_Intervention_with_Methylcobalamin_in_an_18-Year-Old_Patient_with_Autism. Acesso em: 20 dez. 2022.

CORRER, Cassyano J; OTUKI, Michel F. **A prática farmacêutica na farmácia comunitária**. 1. ed. Artmed, 2013. 454 p. ISBN 9788565852821.

CRĂCIUN, Elena Cristina; BJØRKLUND, Geir; TINKOV, Alexey A.; URBINA, Mauricio A.; SKALNY, Anatoly V.; RAD, Florina; DRONCA, Eleonora. Evaluation of whole blood zinc and copper levels in children with autism spectrum disorder. **Metabolic Brain Disease**, v. 31, p. 887–890, 8 abr. 2016. DOI <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9823-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11011-016-9823-0>. Acesso em: 12 maio 2022.

CRUZ, Isabela Chaves Lira; SOUSA, Brunna Michelly da Silva; PEREIRA, Tamyres Borges; SOUZA, Irlane Moraes Vasconcelos; MACHADO, Fernanda de Melo Franco. Is the development of Autistic Spectrum Disorder related to the supplementation of high doses of folic acid in the periconceptional period? **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, p. 1-10, 7 dez. 2021. DOI <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23392>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23392/20753>. Acesso em: 12 jan. 2023.

CZECH, Herwig. Hans Asperger, National Socialism, and “race hygiene” in Nazi-era Vienna. **Molecular Autism**, Vienna, v. 9, n. 29, p. 1-43, 19 abr. 2018. DOI <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0208-6>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5907291/pdf/13229_2018_Article_208.pdf. Acesso em: 12 fev. 2023.

CZECZOT, Hanna; ŚCIBIOR, Dorota. Role of L-carnitine in metabolism, nutrition and therapy. **Postepy Hig Med Dosw**, v. 59, p. 9-19, 2 fev. 2005. Disponível em: <https://iloveco.pl/wp-content/uploads/2019/10/rola-l-karnityny-w-przemianach-zywienia-i-terapii.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2022.

DANIELS, Amy M; MANDELL, David S. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: A critical review. **Author manuscript**, Nova York, v. 18, n. 5, p. 583-597, jul. 2014. DOI 10.1177/1362361313480277. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4775077/pdf/nihms760959.pdf>. Acesso em: 3 jun. 2022.

DAVIS , Naomi Ornstein; KOLLINS, Scott H. Treatment for Co-Occurring Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder. **Neurotherapeutics**, v. 9, p. 518-530, 8 jun. 2012. DOI https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3441928/pdf/13311_2012_Article_126.pdf. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3441928/pdf/13311_2012_Article_126.pdf. Acesso em: 4 dez. 2022.

DAWKINS, Tamara; MEYER , Allison T.; BOURGONDIEN , Mary E. Van. The Relationship Between the Childhood Autism Rating Scale: Second Edition and Clinical Diagnosis Utilizing the DSM-IV-TR and the DSM-5. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 46, p. 3361-3368, 15 jul. 2016. DOI <https://doi.org/10.1111/dmcn.14246>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-016-2860-z>. Acesso em: 15 jan. 2023.

DAWSON, Geraldine; ROGERS, Sally; MUNSON, Jeffrey; SMITH, Milani; WINTER, Jamie; GREENSON, Jessica; DONALDSON, Amy; VARLEY, Jennifer. Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. **Pediatrics**, v. 125, n. 1, p. 17-23, jan. 2010. DOI 10.1542/peds.2009-0958. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4951085/pdf/nihms797407.pdf>. Acesso em: 15 maio 2022.

DEER, Brian. How the case against the MMR vaccine was fixed. **The BMJ**, Londres, p. 342-347, 6 jan. 2011. DOI <https://doi.org/10.1136/bmj.c5347>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/342/bmj.c5347>. Acesso em: 12 jan. 2023.

DEFILIPPIS, Melissa. The Use of Complementary Alternative Medicine in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 48, n. 1, p. 40-63, 15 jan. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765434/pdf/PB-48-1-40.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2023.

DESOTO, M.C. Speculations on vitamin K, VKORC1 genotype and autism. **Medical Hypotheses**, p. 1-4, 21 set. 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/308578174_Speculations_on_vitamin_K_VKORC1_genotype_and_autism. Acesso em: 21 abr. 2022.

DEVANE, C. Lindsay; CHARLES, Jane M; ABRAMSON, Ruth K.; WILLIAMS, John E.; CARPENTER, Laura A.; RAVEN, Sarah; GWYNETTE, Frampton; STUCK, Craig A.; GEESEY, Mark E.; BRADLEY, Catherine; DONOVAN, Jennifer L; HALL, Alicia G; SHERK, Shelley T.; POWERS, Nancy R.; SPRATT, Eve; KINSMAN, Anne; KRUESI, Markus J; JR, John E. Bragg. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. **Pharmacotherapy**, v 39, n 6, p. 626-635. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555676/pdf/nihms-1028157.pdf>. Acesso em 15 de nov. de 2022.

DONVAN, John; ZUCKER, Caren. Outra sintonia: A história do autismo. 1. ed. São Paulo: Schwarcz s.a., 2017. 704 p. ISBN 978-85-359-2901-0.

EDELSON, Stephen M. **Bernard Rimland's "Infantile Autism": The book that changed autism**. 2014. Disponível em: <https://www.autism.org/bernard-rimlands-infantile-autism/>. Acesso em: 20 jan. 2023.

ELSABBAGH, Mayada; DIVAN, Gauri; KOH, Yun-Joo; KIM, Young Shin; KAUCHALI, Shuaib; MARCÍN, Carlos; MONTIEL-NAVA, Cecilia; PATEL, Vikram; PAULA, Cristiane S.; WANG, Chongying; YASAMY, Taghi Mohammad; FOMBONNE, Eric. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. **Autism Research**, Califórnia, v. 5, n. 3, p. 160-179, 11 abr. 2012. DOI 10.1002/aur.239. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763210/pdf/aur0005-0160.pdf>. Acesso em: 13 set. 2022.

EMMERTON, Lynne; MARRIOTT, Jennifer; BESSELL, Tracey; NISSEN, Lisa; DEAN, Laura. Pharmacists and Prescribing Rights: Review of International Developments. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 2, p. 217-225, abr. 2005. Disponível em:

[https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS8\(2\)/L.Emmerton/pharmacists.htm](https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS8(2)/L.Emmerton/pharmacists.htm). Acesso em: 21 maio 2022.

FERNANDES, Livia; PORTELA, Fernanda Santos; MOREIRA, Pablo Maciel Brasil; FERNANDES, Mauro Teles. Perfil do uso de Medicamentos em Pacientes Autistas Acompanhados na APAE de um Município do Interior da Bahia. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**. Vitória da Conquista, v. 11, n. 35, p. 301-316, 1 maio 2017. DOI <https://doi.org/10.14295/idonline.v11i35.735>. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/735>. Acesso em: 20 fev. 2022.

FOUNTAIN, Christine; KING, Marissa D; BEARMAN, Peter S. Age of diagnosis for autism: individual and community factors across 10 birth cohorts. **Journal of Epidemiology and Community Health**, Nova York, v. 65, n. 6, p. 503-510, jun. 2011. DOI 10.1136/jech.2009.104588. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3039707/pdf/nihms-248291.pdf>. Acesso em: 3 maio 2022.

FRYE, R E; SLATTERY, J; DELHEY, L; FURGERSON, B; STRICKLAND, T; TIPPETT, M; SAILEY, A; WYNNE, R; ROSE, S; MELNYK, S; JAMES, S Jill; SEQUEIRA, JM; QUADROS, EV. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Molecular Psychiatry**, v. 23, n. 2, p. 247–256, 18 out. 2016. DOI 10.1038/mp.2016.168. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794882/pdf/mp2016168a.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2023.

FRYE, Richard Eugene; ROSSIGNOL, Daniel A. Treatments for Biomedical Abnormalities Associated with Autism Spectrum Disorder. **Frontiers in Pediatrics**, v. 2, n. 66, p. 1-8, 27 jun. 2014. DOI 10.3389/fped.2014.00066. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073259/pdf/fped-02-00066.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2023.

FULLER, Elizabeth A; OLIVER, Kelsey; VEJNOSKA, Sarah F; ROGERS, Sally J. The Effects of the Early Start Denver Model for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. **Brain Sciences**, v. 10, n. 368, p. 1-17, 12 jun. 2020. DOI 10.3390/brainsci10060368. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349854/pdf/brainsci-10-00368.pdf>. Acesso em: 12 set. 2022.

GABRIELS, Robin L.; PAN, Zhaoxing; DECHANT, Briar; AGNEW, John A.; BRIM, Natalie; MESIBOV, Gary. Randomized Controlled Trial of Therapeutic Horseback Riding in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 54, n. 7, p. 541–549, 5 maio 2015. DOI 10.1016/j.jaac.2015.04.007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475278/pdf/nihms696091.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2023.

GAVA, Fabiana Gonçalves Seki; TURRINI, Ruth Natalia Teresa. O uso de Florais de Bach para manejo dos sintomas de Autismo Infantil: Relato de Experiência. **Revista Paulista de Enfermagem**, v. 30, p. 1-8, 2019. DOI 10.33159/25959484. [repen.2019v30a6](https://repen.com.br/revista/wp-content/uploads/2019/11/REPEEn_2019_v30_O-uso-de-Florais-de-Bach-para-manejo-dos-sintomas-de-Autismo-Infantil.pdf). Disponível em: https://repen.com.br/revista/wp-content/uploads/2019/11/REPEEn_2019_v30_O-uso-de-Florais-de-Bach-para-manejo-dos-sintomas-de-Autismo-Infantil.pdf. Acesso em: 12 set. 2022.

GEIER, David A; KERN, Janet K; DAVIS, Georgia; KING, Paul G; ADAMS, James B; YOUNG, John L; GEIER, Mark R. A prospective double-blind, randomized clinical trial of levocarnitine to treat autism spectrum disorders. **Medical Science Monitor**, v. 17, n. 6, p. 15-23, 1 jun. 2011. DOI 10.12659/MSM.881792. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539542/pdf/medscimonit-17-6-pi15.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2022.

GEIER, David A; KERN, Janet K; GEIER, Mark R. A Comparison of the Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) and the Childhood Autism Rating Scale (CARS) for the Quantitative Evaluation of Autism. **Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities**, n. 6, p. 255-267, 2013. DOI 10.1080/19315864.2012.681340. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3725669/pdf/umid6_255.pdf. Acesso em: 20 nov. 2022.

GERETSEGGER, Monika; ELEFANT, Cochavit; MÖSSLER, Karin A; GOLD, Christian; COCHRANE DEVELOPMENTAL, PSYCHOSOCIAL AND LEARNING PROBLEMS GROUP. Music therapy for people with autism spectrum disorder. **Cochrane database of systematic reviews**, p. 1-56, 17 jun. 2014. DOI 10.1002/14651858.CD004381.pub3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6956617/pdf/CD004381.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2023.

GEVI, Federica; BELARDO, Antonio; ZOLLA, Lello. A metabolomics approach to investigate urine levels of neurotransmitters and related metabolites in autistic children. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 10, p. 1-9, out. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165859>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443920302064>. Acesso em: 12 maio 2022.

GHANIZADEH, A; AKHONDZADEH, S; HORMOZI, M; MAKAREM, A; ABOTORABI-ZARCHI, M; FIROOZABADI, A. Glutathione-related factors and oxidative stress in autism, a review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 23, p. 4000-4005, 2012. DOI 10.2174/092986712802002572. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/44606>. Acesso em: 5 dez. 2022.

GITIMOGHADDAM, Mojgan; CHICHKINE, Natalia; MCARTHUR, Laura; SANGHA, Sarabjit S.; SYMINGTON, Vivien. Applied Behavior Analysis in Children and Youth with Autism Spectrum Disorders: A Scoping

Review. **Perspectives on Behavior Science**, v. 45, p. 521–557, 18 maio 2022. <https://doi.org/10.1007/s40614-022-00338-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40614-022-00338-x>. Acesso em: 12 jan. 2023.

GOGOU, Maria; KOLIOS, George. The effect of dietary supplements on clinical aspects of autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. **Brain and Development**, v. 39, n. 7, p. 656-664, 21 abr. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.03.029>. Disponível em: [https://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604\(17\)30113-4/fulltext](https://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604(17)30113-4/fulltext). Acesso em: 20 jan. 2023.

GRANT, Sarah; NORTON, Sam; WEILAND, Ricarda F.; SCHEEREN, Anke M.; BEGEER, Sander; HOEKSTRA, Rosa A. Autism and chronic ill health: an observational study of symptoms and diagnoses of central sensitivity syndromes in autistic adults. **Molecular Autism**, v. 13, n. 7, p. 1-16, 14 fev. 2022. DOI <https://doi.org/10.1186/s13229-022-00486-6>. Disponível em: <https://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13229-022-00486-6#citeas>. Acesso em: 10 set. 2022.

GRINGRAS, Paul; NIR, Tali; BREDDY, John; FRYDMAN-MAROM, Anat; FINDLING, Robert L. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 56, n. 11, p. 948-957, 18 set. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.414>. Disponível em: <https://www.jaacap.org/action/showPdf?pii=S0890-8567%2817%2931672-6>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HEALTHIER SCOTLAND. Scottish Government. **Achieving Excellence in Pharmaceutical Care: A Strategy for Scotland**. 08 2017. 60 p. ISBN 978-1-78851-156-8. Disponível em: <https://www.gov.scot/binaries/content/documents/govscot/publications/strategy-plan/2017/08/achieving-excellence-pharmaceutical-care-strategy-scotland/documents/00523589-pdf/00523589-pdf/govscot%3Adocument/00523589.pdf>. Acesso em: 12 maio 2022.

HENDREN, Robert L.; JAMES, S. Jill; WIDJAJA, Felicia; LAWTON, Brittany; ROSENBLATT, Abram; BENT, Stephen. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Methyl B12 for Children with Autism. **Journal of child and adolescent Psychopharmacology**, v. 26, n. 9, p. 1-10, 1 nov. 2016. DOI [10.1089/cap.2015.0159](https://doi.org/10.1089/cap.2015.0159). Disponível em: <https://escholarship.org/uc/item/19c7q92b>. Acesso em: 18 nov. 2022.

HILL, Alison Presmanes; ZUCKERMAN, Katharine E.; HAGEN, Arlene D.; KRIZ, Daniel J.; DUVALL, Susanne W.; SANTEN, Jan van; NIGG, Joel; FAIR, Damien; FOMBONNEB, Eric. Aggressive Behavior Problems in Children with Autism Spectrum Disorders: Prevalence and Correlates in a Large Clinical Sample. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 8, n. 9, p. 1121–1133, 1 set. 2014. DOI [10.1016/j.rasd.2014.05.006](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.05.006). Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4160737/pdf/nihms601469.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2022.

HOEKSTRA, Pieter J.; TROOST, Pieter W.; LAHUIS, Bertine E.; MULDER, Hans; MULDER, Erik J.; FRANKE, Barbara; BUITELAAR, Jan K.; ANDERSON, George M.; SCAHILL, Lawrence; MINDERAA, Ruud B. Risperidone-Induced Weight Gain in Referred Children with Autism Spectrum Disorders Is Associated with a Common Polymorphism in the 5-Hydroxytryptamine 2C Receptor Gene. **Journal of child and adolescent Psychopharmacology**, v. 20, n. 6, p. 473-477, 2010. DOI 10.1089/cap.2009.0071. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003450/pdf/cap.2009.0071.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2022.

HOTI, Kreshnik; HUGHES, Jeffery; SUNDERLAND, Bruce. An expanded prescribing role for pharmacists – an Australian perspective. **Australasian Medical Journal**, v. 4, n. 4, p. 236-242, 2011. DOI 10.4066/AMJ.2011.694. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3562903/pdf/AMJ-04-236.pdf>. Acesso em: 2 jun. 2022.

INSTITUTO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE. **Linha de Cuidado do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança é disponibilizada pelo Ministério da Saúde**. 5 maio 2021. Disponível em: <https://www.iats.com.br/linha-de-cuidado-do-transtorno-do-espectro-autista-tea-na-crianca-e-disponibilizada-pelo-ministerio-da-saude/>. Acesso em: 13 jan. 2023.

IWANAGA, Ryoichiro; HONDA, Sumihisa; NAKANE, Hideyuki; TANAKA, Koji; TOEDA, Haruka; TANAKA, Goro. Pilot study: efficacy of sensory integration therapy for Japanese children with high-functioning autism spectrum disorder. **Occupational Therapy International**, v. 21, n. 1, p. 4-11, 1 mar. 2014. DOI 10.1002/oti.1357. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/oti.1357>. Acesso em: 12 jan. 2023.

JAMES, S Jill; MELNYK, Stepan; FUCHS, George; REID, Tyra; JERNIGAN, Stefanie; PAVLIV, Oleksandra; HUBANKS, Amanda; GAYLOR, David W. Efficacy of methylcobalamin and folinic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n. 1, p. 425-430, 3 dez. 2008. DOI 10.3945/ajcn.2008.26615. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647708/pdf/ajcn89425.pdf>. Acesso em: 4 jan. 2023.

JAMES, S. Jill; MELNYK, Stepan; JERNIGAN, Stefanie; CLEVES, Mario A.; HALSTED, Charles H.; WONG, Donna H.; CUTLER, Paul; BOCK, Kenneth; BORIS, Marvin; BRADSTREET, J. Jeffrey; BAKER, Sidney M.; GAYLOR, David W. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. **American Journal of Medical Genetics**, v. 141B, n. 8, p. 947-956, 5 dez. 2006. DOI 10.1002/ajmg.b.30366. Disponível

em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2610366/pdf/nihms68264.pdf>.
Acesso em: 13 dez. 2022.

JOHNSON, Cynthia R.; HANDEN, Benjamin L.; MAYER-COSTA, Meg; SACCO, Kelley. Eating Habits and Dietary Status in Young Children with Autism. **Journal of Developmental and Physical Disabilities**, v. 20, p. 437–448, 17 jun. 2008. DOI <https://doi.org/10.1007/s10882-008-9111-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10882-008-9111-y>. Acesso em: 18 maio 2022.

JUGE, N.; MITHEN, R. F.; TRAKA, M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 64, n. 1105, 31 mar. 2007. DOI <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-007-6484-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-007-6484-5>. Acesso em: 10 jan. 2023.

KASARI, Connie; GULSRUD, Amanda C; WONG, Connie; KWON, Susan; LOCKE, Jill. Randomized controlled caregiver mediated joint engagement intervention for toddlers with autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 40, n. 9, p. 1045–1056, 10 fev. 2010. DOI [10.1007/s10803-010-0955-5](https://doi.org/10.1007/s10803-010-0955-5). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922697/pdf/10803_2010_Article_955.pdf. Acesso em: 12 nov. 2022

KĘPKA, Alina; SZAJDA, Sławomir; WASZKIEWICZ, Napoleon; PŁUDOWSKI, Paweł; CHOJNOWSKA, Sylwia; RUDY, Michał; SZULC, Agata; ŁADNY, Jerzy; ZWIERSZ, Krzysztof. Carnitine: function, metabolism and value in hepatic failure during chronic alcohol intoxication. **Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej**, v. 65, p. 645-653, 7 out. 2011. DOI [10.5604/17322693.962226](https://doi.org/10.5604/17322693.962226). Disponível em: <https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=52013&language=en>. Acesso em: 10 jan. 2022.

KILIÇ, Betül Orhan; KILIÇ, Serhat; EROĞLU, Elif Şahin; GÜLBAND, Eylem; APAK, Fatma Burcu Belen. Sublingual methylcobalamin treatment is as effective as intramuscular and peroral cyanocobalamin in children age 0–3 years. **Hematology**, v. 26, n. 1, p. 1013-1017, 6 dez. 2021. DOI <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.2010877>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/16078454.2021.2010877?needAccess=true&role=button>. Acesso em: 8 jan. 2023.

KIM, So Hyun; LORD, Catherine. Combining Information from Multiple Sources for the Diagnosis of Autism Spectrum Disorders for Toddlers and Young Preschoolers from 12 to 47 Months of Age. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 53, n. 2, p. 143-151, 1 set. 2011. DOI [10.1111/j.1469-7610.2011.02458.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02458.x). Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3235227/pdf/nihms315154.pdf>.
Acesso em: 22 dez. 2022.

KING, Bryan H.; HOLLANDER, Eric; SIKICH, Linmarie; MCCRACKEN, James T.; SCAHILL, Lawrence; BREGMAN, Joel D.; DONNELLY, Craig L.; ANAGNOSTOU, Evdokia; DUKES, Kimberly; SULLIVAN, Lisa; HIRTZ, Deborah; WAGNER, Ann; RITZ, Louise; STAART PSYCHOPHARMACOLOGY NETWORK. Lack of Efficacy of Citalopram in Children With Autism Spectrum Disorders and High Levels of Repetitive Behavior: Citalopram Ineffective in Children With Autism. *Archives Of General Psychiatry*, v. 66, n. 6, p. 583–590, jun. 2009. DOI 10.1001/archgenpsychiatry.2009.30. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112556/pdf/nihms573851.pdf>. Acesso em: 22 maio 2022.

KLENGEL, Torsten; PAPE, Julius; BINDER, Elisabeth B.; MEHTA, Divya. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology*, v. 80, p. 115-132, 1 maio 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.01.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390814000203?via%3Dihub>. Acesso em: 12 jan. 2023.

LALANNE, Sébastien; FOUGEROU-LEURENT, Claire; ANDERSON, George M.; SCHRODER, Carmen M.; NIR, Tali; CHOKRON, Sylvie; DELORME, Richard; CLAUSTRAT, Bruno; BELLISSANT, Eric; KERMARREC, Solenn; FRANCO, Patricia; DENIS, Laure; TORDJMAN, Sylvie. Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 3, p. 1490, 2 fev. 2021. DOI 10.3390/ijms22031490. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7867370/pdf/ijms-22-01490.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LAMPREIA, Carolina. AVALIAÇÕES QUANTITATIVA E QUALITATIVA DE UM MENINO AUTISTA: UMA ANÁLISE CRÍTICA. *Psicologia em Estudo*, Maringá, v. 8, n. 1, p. 57-65, 1 jun. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pe/a/bxbGSsQ7QyB5Tj7Vf3LGPYJ/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

LANDA, Rebecca J. Efficacy of early interventions for infants and young children with, and at risk for, autism spectrum disorders. *International Review of Psychiatry*, v. 30, n. 1, p. 25-39, fev. 2018. DOI 10.1080/09540261.2018.1432574. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034700/pdf/nihms467487.pdf>. Acesso em: 22 maio 2022

LATTER, Sue; BLENKINSOPP, Alison. Non-medical prescribing: current and future contribution of pharmacists and nurses. *International Journal of Pharmacy Practice*, v. 19, p. 381-382, 1 jan. 2011. DOI 10.1111/j.2042-7174.2011.00183.x. Disponível em:

<https://academic.oup.com/ijpp/article/19/6/381/6130380>. Acesso em: 12 maio 2022.

LEFORT-BESNARD, Jérémy; VOGLEY, Kai; SCHILBACH, Leonhard; VAROQUAUX, Gaël; THIRION, Bertrand; DUMAS, Guillaume; BZDOK, Danilo. Patterns of autism symptoms: hidden structure in the ADOS and ADI-R instruments. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 257, 30 jul. 2020. DOI 10.1038/s41398-020-00946-8. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7393151/pdf/41398_2020_Article_946.pdf. Acesso em: 6 jan. 2023.

LEON, Viviane Costa; MORAES, Claudia. **Portfólio de atividades para ensino estruturado**. Memnon, 2008. 64 p. ISBN 978-85-7954-137-7.

LI, Bingbing; XU, Yiran; PANG, Dizhou; ZHAO, Qiang; ZHANG, Lingling; LI, Ming; LI, Wenhua; DUAN, Guiqin; ZHU, Changlian. Interrelation between homocysteine metabolism and the development of autism spectrum disorder in children. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 15, p. 1-16, 15 ago. 2022b. DOI <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.947513>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9421079/pdf/fnmol-15-947513.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2022.

LI, Qian; LI, Yanmei; LIU, Buyun. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children and Adolescents in the United States From 2019 to 2020. **JAMA Pediatrics**, v. 176, n. 9, p. 943–945, 5 jul. 2022a. DOI 10.1001/jamapediatrics.2022.1846. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2793939?guestAccessKey=e014e9ee-c3c5-48a1-af14-58a30ca676cc&utm_source=For_The_Media&utm_medium=referral&utm_campaign=ftm_links&utm_content=tf1&utm_term=070522. Acesso em: 8 jan. 2023.

LICHTENSTEIN, Paul; CARLSTRÖM, Eva; RÅSTAM, Maria; GILLBERG, Christopher; ANCKARSÄTER, Henrik. The Genetics of Autism Spectrum Disorders and Related Neuropsychiatric Disorders in Childhood. **American Journal of Psychiatry**, v. 167, n. 11, p. 1357–1363, nov. 2010. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.2010.10020223>. Acesso em: 12 fev. 2023.

LIMA, Rossano Cabral. A construção histórica do autismo (1943-1983). **Ciências Humanas e Sociais em Revista**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 1, p. 115-129, jul. 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Rossano-Lima/publication/348169211_A_construcao_historica_do_autismo_1943-1983_The_historical_construction_of_autism_1943-1983/links/5ff214d392851c13fee75773/A-construcao-historica-do-autismo-1943-1983-The-historical-construction-of-autism-1943-1983.pdf. Acesso em: 5 fev. 2023.

LIU, Xukun; LIN, Jing; ZHANG, Huajie; KHAN, Naseer Ullah; ZHANG, Jun; TANG, Xiaoxiao; CAO, Xueshan; SHEN, Liming. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder—Current Progress of Mechanisms and Biomarkers. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, n. 2022, 1 mar. 2022. DOI <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.813304>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.813304/full>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LOOMES, Rachel; HULL, Laura; MANDY, William Polmear Locke. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 56, n. 6, p. 466-474, 4 abr. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>. Disponível em: [https://www.jaacap.org/article/S0890-8567\(17\)30152-1/fulltext](https://www.jaacap.org/article/S0890-8567(17)30152-1/fulltext). Acesso em: 10 abr. 2022.

LOPES, Ana Maria Costa da Silva. O autismo e suas conexões: qual medicação para o autista? **Psicologia em Revista**, Belo Horizonte, v. 25, n. 3, p. 1343-1352, 1 dez. 2019. DOI 10.5752/P.1678-9563.2019v25n3p1343-1352. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/per/v25n3/v25n3a26.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2023.

LOPES, Denise Aparecida Moreira Gollner. Atenção Farmacêutica e Consultórios Farmacêuticos. **Revista acadêmica Oswaldo Cruz**, p. 1-9, 2017. Disponível em: https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/pdf/Edicao_16_LOPES_Denise_Aparecida_Moreira_Gollner.pdf. Acesso em: 10 maio 2022.

LORD, Catherine; BRUGHA, Traolach S.; CHARMAN, Tony; CUSACK, James Cusack; DUMAS, Guillaume; FRAZIER, Thomas; JONES, Emily J. H.; JONES, Rebecca M.; PICKLES, Andrew; STATE, Matthew W.; TAYLOR, Julie Lounds; VEENSTRA-VANDERWEELE, Jeremy. Autism spectrum disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 1-53, 16 fev. 2020. DOI 10.1038/s41572-019-0138-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8900942/pdf/nihms-1779949.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2022.

LULECI, Nimet Emel; HIDIROGLU, Seyhan; KARAVUS, Melda; KARAVUS, Ahmet; SANVER, Furkan Fatih; OZGUR, Fatih; CELIK, Mehmedhan; CELIK, Samed Cihad. The pharmacists' awareness, knowledge and attitude about childhood autism in Istanbul. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 38, p. 1477–1482, 5 nov. 2016. DOI 1477–1482. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-016-0394-2>. Acesso em: 13 jun. 2022.

MACHADO, Fernanda Prada; LERNER, Rogerio; NOVAES, Beatriz Cavalcanti de Albuquerque Caiuby; PALLADINO, Ruth Ramalho Ruivo; CUNHA, Maria Claudia. Questionário de indicadores clínicos de risco para o desenvolvimento infantil: avaliação da sensibilidade para transtornos do espectro do autismo. **Audiology Communication Research**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 345-

351, dez. 2014. DOI <https://doi.org/10.1590/S2317-64312014000300001392>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/acr/a/3zrpkY8KQTMW68fMpTvwXnL/?lang=pt>. Acesso em: 20 maio 2022.

MAHAPATRA, Shreyas; KHOKHLOVICH, Edward; MARTINEZ, Samantha; KANNEL, Benjamin; EDELSON, Stephen M.; VYSHEDSKIY, Andrey. Longitudinal Epidemiological Study of Autism Subgroups Using Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) Score. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 50, p. 1497–1508, 30 jul. 2018. DOI <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3699-2>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211200/pdf/10803_2018_Article_3699.pdf. Acesso em: 23 out. 2022.

MALHOTRA, Savita; SUBODH, B. N.; PARAKH, Preeti; LAHARIYA, Sanjay. Brief Report: Childhood Disintegrative Disorder as a Likely Manifestation of Vitamin B12 Deficiency. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 43, p. 2207–2210, 20 jan. 2013. DOI <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1762-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-013-1762-6>. Acesso em: 21 dez. 2023.

MALOW, Beth A.; ADKINS, Karen W.; MCGREW, Susan G.; WANG, Lily; GOLDMAN, Suzanne E.; FAWKES, Diane; BURNETTE, Courtney. Melatonin for Sleep in Children with Autism: A Controlled Trial Examining Dose, Tolerability, and Outcomes. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, Nashville, v. 42, n. 8, p. 1729–1737, ago. 2012. DOI [10.1007/s10803-011-1418-3](https://doi.org/10.1007/s10803-011-1418-3). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368078/pdf/nihms344586.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2022.

MALUCELLI, Edilici R.S.; ANTONIUK, Sérgio Antônio; CARVALHO, Nicole Oliveira. The effectiveness of early parental coaching in the autism spectrum disorder. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 4, p. 453-458, 15 out. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.09.004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/C8QN9KZJ8P6gDXSLvDwDs8d/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 13 dez. 2022.

MANDELL, David S. Psychiatric Hospitalization Among Children with Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 38, n. 6, p. 1059–1065, 1 jul. 2008. DOI [10.1007/s10803-007-0481-2](https://doi.org/10.1007/s10803-007-0481-2). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2862976/pdf/nihms196329.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2022.

MANDELL, David S.; MORALES, Knashawn H.; XIE, Ming; LAWER, Lindsay J.; STAHLER, Aubyn C.; MARCUS, Steven C. Age of Diagnosis Among Medicaid-Enrolled Children With Autism, 2001–2004. **Psychiatric Services**, v. 61, n. 8, p. 822-829, ago. 2010. DOI [doi:10.1176/appi.ps.61.8.822](https://doi.org/10.1176/appi.ps.61.8.822). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2966012/pdf/nihms244993.pdf>. Acesso em: 3 maio 2022.

MARINHO, Isabel Oliveira. **Sensory Processing Measure (SPM) – Forma Casa Estudo dos dados normativos e propriedades psicométricas**. 2015. 53 p. Dissertação (Mestrado em Terapia Ocupacional, na Especialização de Integração Sensorial) - Escola Superior de Saúde do Alcoitão Santa Casa de Misericórdia de Lisboa. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/9744/1/Tese.14.15.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2022.

MARQUES, Daniela Fernandes; BOSA, Cleonice Alves. Protocolo de Avaliação de Crianças com Autismo: Evidências de Validade de Critério. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 31, n. 1, p. 43-51, mar. 2015. DOI <https://doi.org/10.1590/0102-37722015011085043051>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ptp/a/mpRb7qhdwHdKQds4ddgLQsD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 28 mar. 2022.

MATOS, Evandro Gomes de; MATOS, Thania Mello Gomes de; MATOS, Gustavo Mello Gomes de. A importância e as limitações do uso do DSM-IV na prática clínica. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 27, n. 3, p. 312-318, 1 ago. 2005. DOI <https://doi.org/10.1590/S0101-81082005000300010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rprs/a/J5mjsvvBYCx69rd3RhGHZxh/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 dez. 2022.

MCDUGLE, Christopher J.; SCAHILL, Lawrence; AMAN, Michael G.; MCCracken, James T.; TIERNEY, Elaine; DAVIES, Mark; ARNOLD, L. Eugene; POSEY, David J.; MARTIN, Andrès; GHUMAN, Jaswinder K.; SHAH, Bhavik; CHUANG, Shirley Z.; SWIEZY, Naomi B.; GONZALEZ, Nilda M. Risperidone for the Core Symptom Domains of Autism: Results From the Study by the Autism Network of the Research Units on Pediatric Psychopharmacology. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 6, p. 1142–1148, 1 jun. 2005. DOI <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.6.1142>. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/appi.ajp.162.6.1142>. Acesso em: 12 dez. 2022.

MEHRAZAD-SABER, Zahra; KHEIROURI, Sorayya; NOORAZAR, Seyyed-Gholamreza. Effects of L-Carnosine Supplementation on Sleep Disorders and Disease Severity in Autistic Children: A Randomized, Controlled Clinical Trial. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 123, n. 1, p. 72-77, 11 fev. 2018. DOI [10.1111/bcpt.12979](https://doi.org/10.1111/bcpt.12979). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcpt.12979>. Acesso em: 12 jan. 2023.

MENEZO, Yves; ELDER, Kay; CLEMENT, Arthur; CLEMENT, Patrice. Folic Acid, Folinic Acid, 5 Methyl TetraHydroFolate Supplementation for Mutations That Affect Epigenesis through the Folate and One-Carbon Cycles. **Biomolecules**, v. 12, n. 2, p. 197, 24 jan. 2022. DOI [10.3390/biom12020197](https://doi.org/10.3390/biom12020197). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8961567/pdf/biomolecules-12-00197.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2023.

MESIBOV, Gary B.; SHEA, Victoria. The TEACCH Program in the Era of Evidence-Based Practice. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 40, p. 570-579, 24 nov. 2009. DOI <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0901-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-009-0901-6#citeas>. Acesso em: 20 jan. 2023.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO (Brasil). Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira . 2020. **CENSO DA EDUCAÇÃO BÁSICA 2019**: Resumo técnico, Brasília, p. 1-94. Disponível em: https://download.inep.gov.br/publicacoes/institucionais/estatisticas_e_indicadores/resumo_tecnico_censo_da_educacao_basica_2019.pdf. Acesso em: 13 maio 2022.

MOMTAZMANESH, Sara; AMIRIMOGHADDAM-YAZDI, Zeinab; MOGHADDAM, Hossein Sanjari; MOHAMMADI, Mohammad Reza; AKHONDZADEH, Shahin. Sulforaphane as an adjunctive treatment for irritability in children with autism spectrum disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 74, n. 7, p. 398-405, 20 abr. 2020. DOI <https://doi.org/10.1111/pcn.13016>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pcn.13016>. Acesso em: 18 dez. 2022.

MOON, Sun Jae; HWANG, Jin Seub; SHIN, Ah Lahm; KIM, Jae Yup; BAE, Seung Min; SHEEHY-KNIGHT, Jennifer; KIM, Jung W. Accuracy of the Childhood Autism Rating Scale: a systematic review and meta-analysis. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 61, n. 9, p. 1030-1038, 11 abr. 2019. DOI <https://doi.org/10.1111/dmcn.14246>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14246>. Acesso em: 15 fev. 2023.

MURRAY, Macey L.; HSIA, Yingfen; GLASER, Karen; SIMONOFF, Emily; MURPHY, Declan G. M.; ASHERSON, Philip J.; EKLUND, Hanna; WONG, C. K. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 6, p. 1011-1021, 17 maio 2013. DOI [10.1007/s00213-013-3140-7](https://doi.org/10.1007/s00213-013-3140-7). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3932167/pdf/213_2013_Article_3140.pdf. Acesso em: 12 jan. 2023.

MYERS, Scott M.; JOHNSON, Chris Plauché; COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES. Management of Children With Autism Spectrum Disorders. **Pediatrics**, v. 120, n. 5, p. 1162-1182, 1 nov. 2007. DOI <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2362>. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/120/5/1162/71080/Management-of-Children-With-Autism-Spectrum?autologincheck=redirected>. Acesso em: 13 jan. 2023.

NATIONAL AUTISTIC SOCIETY. **DISCO Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders framework**. 2023. Disponível em:

<https://www.autism.org.uk/what-we-do/diagnosticservices/disco>. Acesso em: 22 jan. 2023.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Guideline. **Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management**, p. 1-46, 20 dez. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg142/resources/autism-spectrum-disorder-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109567475909>. Acesso em: 15 jan. 2023.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Guideline. **Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis**, p. 1-42, 20 dez. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg128/resources/autism-spectrum-disorder-in-under-19s-recognition-referral-and-diagnosis-pdf-35109456621253>. Acesso em: 12 jan. 2023.

NEGGERS, Yasmin. The Relationship between Folic Acid and Risk of Autism Spectrum Disorders. **Healthcare (Basel)**, v. 2, n. 4, p. 429–444, 23 out. 2014. DOI 10.3390/healthcare2040429. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4934568/pdf/healthcare-02-00429.pdf>. Acesso em: 5 jan. 2023.

NIEDERHOFER, Helmut. First preliminary results of an observation of Ginkgo Biloba treating patients with autistic disorder. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 11, p. 1645-1646, 23 out. 2009. DOI <https://doi.org/10.1002/ptr.2778>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.2778>. Acesso em: 12 out. 2022.

NIEDERHOFER, Helmut. St John's Wort treating patients with autistic disorder. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 11, p. 1521-1523, 23 out. 2009. DOI <https://doi.org/10.1002/ptr.2580>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.2580>. Acesso em: 12 out. 2022.

NIKOLOV, Roumen; JONKER, Jacob; SCAHILL, Lawrence. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 28, n. 1, p. 39-46, maio 2006. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000500006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/mQqCJBBZj3kmG7cZy85dB7s/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 8 jan. 2023.

NISSEN, Lisa. Pharmacist prescribing: What are the next steps? **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 68, p. 2357-2361, 15 dez. 2011. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/89%20-%20NISSEN%20%20L%20Pharmacist%20prescribing%20What%20are%20the%20next%20steps.pdf>. Acesso em: 21 maio 2022.

OLIVEIRA, Bruno Diniz Castro de; FELDMAN, Clara; COUTO, Maria Cristina Ventura; LIMA, Rossano Cabral. Políticas para o autismo no Brasil: entre a atenção psicossocial e a reabilitação. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio

de Janeiro, v. 27, n. 3, p. 707-726, set. 2017. DOI <https://doi.org/10.1590/S0103-73312017000300017>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/BnZ6sVKbWM8j55qnQWskNmd/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 jan. 2023.

OLIVEIRA, Fádua Camila de Almeida; BARROS, Karla Bruna Nogueira Torres; SATURNO, Rafael dos Santos; LUZ, Maria Natália Campos; VASCONCELOS, Leina Mércia de Oliveira. Perfil farmacoterapêutico de crianças autistas de uma clínica para reabilitação no estado do Ceará. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 3, p. 43-49, 1 set. 2015. Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/view/3878/2895>. Acesso em: 22 maio 2022.

OU, Jianjun; SMITH, Robert C.; TOBE, Russell H.; LIN, Jingjing; ARRIAZA, Jen; FAHEY, Jed W.; LIU, Ruiting; ZENG, Ying; LIU, Yanan; HUANG, Lian; SHEN, Yidong; LI, Yamin; CHENG, Daomeng; CORNBLATT, Brian; DAVIS, John M.; ZHAO, Jingping; WU, Renrong; JIN, Hua. Efficacy of Sulforaphane in Treatment of Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Multi-center Trial. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, p. 1-14, 24 nov. 2022. DOI <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05784-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-022-05784-9>. Acesso em: 20 nov. 2022.

OUZZANI, Mourad; HAMMADY, Hossam; FEDOROWICZ, Zbys; ELMAGARMID, Ahmed. **Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews**. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

PEARSON, Deborah A.; SANTOS, Cynthia W.; AMAN, Michael G.; ARNOLD, L. Eugene; CASAT, Charles D.; MANSOUR, Rosleen; LANE, David M.; LOVELAND, Katherine A.; BUKSTEIN, Oscar G.; JERGER, Susan W.; FACTOR, Perry; VANWOERDEN, Salome; PEREZ, Evelyn; CLEVELAND, Lynne A. Effects of Extended Release Methylphenidate Treatment on Ratings of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Associated Behavior in Children with Autism Spectrum Disorders and ADHD Symptoms. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 23, n. 5, p. 337-351. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3689935/pdf/cap.2012.0096.pdf>. Acesso em: 21 de dez. de 2022.

PETERS, Micah DJ; GODFREY, Christina; MCINERNEY, Patricia; MUNN, Zachary; TRICCO, Andrea C.; KHALIL, Hanan. **JBI Manual for Evidence Synthesis**. 2020. ISBN 978-0-6488488-0-6. DOI <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>. Disponível em: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL>. Acesso em: 2 mar. 2022.

PHARMACY COUNCIL (New Zealand). **Pharmacist Prescriber Scope of Practice**, out. 2017. Disponível em: <https://pharmacycouncil.org.nz/wp-content/uploads/2021/04/Pharmacist-Prescriber-Scope-of-Practice-reviewed-Oct-17.pdf>. Acesso em: 2 jun. 2022.

PRAPHATTHANAKUNWONG, Nattakit; KIATRUNGKIT, Komsan; HONGSANGUANSRI, Sirichai; NOPMANEEJUMRUSLERS, Kaewta. Factors associated with parent engagement in DIR/Floortime for treatment of children with autism spectrum disorder. **BMJ**, v. 31, p. 1-9, 24 maio 2018. DOI 10.1136/gpsych-2018-000009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/328645424_Factors_associated_with_parent_engagement_in_DIRFloortime_for_treatment_of_children_with_autism_spectrum_disorder. Acesso em: 11 nov. 2022.

PRINGSHEIM, Tamara. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). **Cochrane database of systematic reviews**, v. 2016, n. 6, p. 1-45, 26 jun. 2016. DOI 10.1002/14651858.CD009043.pub3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7120220/pdf/CD009043.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2023.

PROKOPIEVA, V. D.; YARYGINA, E. G.; BOKHAN, N. A.; IVANOVA, S. A. Use of Carnosine for Oxidative Stress Reduction in Different Pathologies. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, n. 2939087, p. 1-8, 24 jan. 2016. DOI <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2939087>. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/omcl/2016/2939087.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2022.

QUEIROZ, Mariana Santos Franco de; MARTINS, Maria Júlia Mendonça Lemos; PAIXÃO, Juliana Azevedo da. Práticas Integrativas e Complementares (PIC) em crianças com Transtorno Espectro Autista (TEA) no Sistema Único de Saúde (SUS): uma revisão de literatura. **Acervo+ Index base**, v. 29, p. 1-8, jun. 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/7726/4989>. Acesso em: 21 nov. 2022

RAGHAVAN, Kadalraja; DEDEEPIYA, Vidyasagar Devaprasad; IKEWAKI, Nobunao; IKEWAKI, Nobunao; SONODA, Tohru; IWASAKI, Masaru; PREETHY, Senthilkumar; ABRAHAM, Samuel Jk. Improvement of behavioural pattern and alpha-synuclein levels in autism spectrum disorder after consumption of a beta-glucan food supplement in a randomised, parallel-group pilot clinical study. **BMJ Neurology Open**, v. 4, n. 1, p. e000203, 18 jan. 2022. DOI 10.1136/bmjno-2021-000203. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8768910/pdf/bmjno-2021-000203.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2022.

RANDALL, Melinda; EGBERTS, Kristine J; SAMTANI, Aarti; SCHOLTEN, Rob JPM; HOOFT, Lotty; LIVINGSTONE, Nuala; STERLING-LEVIS, Katy; WOOLFENDEN, Susan; WILLIAMS, Katrina; COCHRANE DEVELOPMENTAL, PSYCHOSOCIAL AND LEARNING PROBLEMS GROUP. Diagnostic tests for autism spectrum disorder (ASD) in preschool children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, p. 1-103, 24 jul. 2018. DOI 10.1002/14651858.CD009044.pub2. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513463/pdf/CD009044.pdf>.
Acesso em: 24 jan. 2023.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**, 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. 1939 p. Disponível em: <https://cssjd.org.br/imagens/editor/files/2019/Abril/Farmacologia.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2022.

RAPIN, Isabelle; GOLDMAN, Sylvie. A escala CARS brasileira: uma ferramenta de triagem padronizada para o autismo. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, p. 473-475, dez. 2008. DOI <https://doi.org/10.1590/S0021-75572008000700001>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/3bMdRWRV33YgZTB8ZJTMjDJ/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 13 jan. 2023.

REHFELD, Kathrin; LÜDERS, Angie; HÖKELMANN, Anita; LESSMANN, Volkmar; KAUFMANN, Joern; BRIGADSKI, Tanja; MÜLLER, Patrick; MÜLLER, Notger G. Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. 1-15, 11 jul. 2018. DOI [10.1371/journal.pone.0196636](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196636). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040685/pdf/pone.0196636.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2022.

ROCHA, Carla Cecília; DE SOUZA, Sara Mariane Velsques; COSTA, André Felipe; PORTES, João Rodrigue Maciel. O perfil da população infantil com suspeita de diagnóstico de transtorno do espectro autista atendida por um Centro Especializado em Reabilitação de uma cidade do Sul do Brasil. **Tema Livre**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 4, p. 1-20, 5 ago. 2019. DOI <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312019290412>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/nfN4dx9HgDcSXCyjSjqb4SF/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 abr. 2022.

ROSE, S; MELNYK, S; PAVLIV, O; BAI, S; NICK, TG; FRYE , RE; JAMES, SJ. Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. **Translational Psychiatry**, v. 2, n. 7, p. 134, 10 jul. 2012. DOI [10.1038/tp.2012.61](https://doi.org/10.1038/tp.2012.61). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410618/pdf/tp201261a.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2023.

ROSE, Shannon; BENNURI, Sirish C.; WYNNE, Rebecca; MELNYK, Stepan; JAMES, S. Jill; FRYE, Richard E. Mitochondrial and redox abnormalities in autism lymphoblastoid cells: a sibling control study. **The FASEB Journal**, v. 31, n. 3, p. 904-909, 18 nov. 2016. DOI [10.1096/fj.201601004R](https://doi.org/10.1096/fj.201601004R). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354548/>. Acesso em: 15 dez. 2022.

ROSSIGNOL, Daniel A.; FRYE , Richard E. The Effectiveness of Cobalamin (B12) Treatment for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 8, p. 784, 11 ago. 2021.

DOI <https://doi.org/10.3390/jpm11080784>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/8/784>. Acesso em: 7 jan. 2023.

ROSSIGNOL, Daniel A.; FRYE, Richard E. Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. **Frontiers in Physiology**, v. 5, n. 150, p. 1-15, 22 abr. 2014. DOI <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00150>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2014.00150/full>. Acesso em: 4 dez. 2022.

ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY. Purpose and uses of the Framework. **A Competency Framework for all Prescribers**, p. 1-29, jul. 2016. Disponível em: <https://www.communitypharmacy.scot.nhs.uk/media/4116/prescribing-competency-framework.pdf>. Acesso em: 2 jun. 2022.

RUTTER, Michael L. Progress in Understanding Autism: 2007–2010. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 41, p. 395-404, 12 fev. 2011. DOI <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1184-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-011-1184-2>. Acesso em: 14 jan. 2023.

SAMTAPURAM, Pooja; CHEN, Heidi; WEITLAUF, Amy S.; GHANI, Muhammad Owais A.; WHIGHAM, Amy S. Investigating differences in symptomatology and age at diagnosis of obstructive sleep apnea in children with and without autism. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 158, jul. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2022.111191>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165587622001525?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jan. 2023.

SANTOS, Patricia de Almeida; BORDINI, Daniela; SCATTOLIN, Monica; ASEVEDO, Graciele Rodrigues da Cunha; CAETANO, Sheila Cavalcante; PAULA, Cristiane Silvestre; PERISSINOTO, Jacy; TAMANAHA, Ana Carina. O impacto da implementação do Picture Exchange Communication System - PECS na compreensão de instruções em crianças com Transtorno do Espectro do Autismo. **Communication Disorders, Audiology and Swallowing**, v. 33, n. 2, p. 1-5, 18 maio 2021. DOI <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20202020041>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/codas/a/szd53kdzcjVsFj8Gps9nY5S/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 jan. 2023.

SCHREIBMAN, Laura; DAWSON, Geraldine; STAHLER, Aubyn C; LANDA, Rebecca; ROGERS, Sally J.; MCGEE, Gail G.; KASARI, Connie; INGERSOLL, Brooke; KAISER, Ann P.; BRUINSMA, Yvonne; MCNERNEY, Erin; WETHERBY, Amy; HALLADAY, Alycia. Naturalistic Developmental Behavioral Interventions: Empirically Validated Treatments for Autism Spectrum Disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 45, n. 8, p. 2411–2428, 4 mar. 2015. DOI [10.1007/s10803-015-2407-8](https://doi.org/10.1007/s10803-015-2407-8). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4513196/pdf/10803_2015_Article_2407.pdf. Acesso em: 13 nov. 2022.

SCHRODER, Carmen M.; MALOW, Beth A.; MARAS, Athanasios; MELMED, Raun D.; FINDLING, Robert L.; BREDDY, John; NIR, Tali; SHAHMOON, Shiri; ZISAPEL, Nava; GRINGRAS, Paul. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 49, n. 8, p. 3218–3230, 11 maio 2019. DOI 10.1007/s10803-019-04046-5. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6647439/pdf/10803_2019_Article_4046.pdf. Acesso em: 20 dez. 2022.

SECRETARIA MUNICIPAL DA EDUCAÇÃO (Curitiba/PR). **CEETEA - Centro de Ensino Estruturado para o Transtorno do Espectro Autista**. 2021. Disponível em: <https://educacao.curitiba.pr.gov.br/conteudo/projeto-pedagogico-cmaee-ceetea-centro-de-ensino-estruturado-para-o-transtorno-do-espectro-autista/11626>. Acesso em: 18 jun. 2022.

SEIDA, Jennifer Krebs; OSPINA, Maria B; KARKHANEH, Mohammad; HARTLING, Lisa; SMITH, Veronica; CLARK, Brenda. Systematic reviews of psychosocial interventions for autism: an umbrella review. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 51, n. 2, p. 95-104, 15 jan. 2009. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03211.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1469-8749.2008.03211.x>. Acesso em: 23 out. 2022.

SHARMA, Samata R.; GONDA, Xenia; TARAZI, Frank I. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 190, p. 91-104, 1 out. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725818300871>. Acesso em: 2 maio 2022.

SHIINA, Akihiro; KANAHARA, Nobuhisa; SASAKI, Tsuyoshi; ODA, Yasunori; HASHIMOTO, Tasuku; HASEGAWA, Tadashi; YOSHIDA, Taisuke; IYO, Masaomi; HASHIMOTO, Kenji. An Open Study of Sulforaphane-rich Broccoli Sprout Extract in Patients with Schizophrenia. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 13, n. 1, p. 62-67, 30 abr. 2015. DOI <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.1.62>. Disponível em: <https://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758/cpn.2015.13.1.62>. Acesso em: 12 fev. 2023.

SILVA, Camila Costa e; ELIAS, Luciana Carla dos Santos. Instrumentos de Avaliação no Transtorno do Espectro Autista: Uma Revisão Sistemática. **Avaliação Psicológica**, v. 19, n. 2, p. 189-197, jun. 2020. DOI <http://dx.doi.org/10.15689/ap.2020.1902.09>. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712020000200010. Acesso em: 12 dez. 2022.

SILVA, Isabel Fiuza Menezes da; SOUSA, Milena Nunes Alves de. Tratamento medicamentoso e não medicamentoso em pacientes com transtorno do espectro

autista: percepção de cuidadores. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. 1-16, 10 ago. 2021. DOI <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18857/16844>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18857/16844>. Acesso em: 2 maio 2022.

SILVA, Samyres de Nardo da; ALMEIDA, Magna Avelina dos Santos Xavier de; ABREU, Clezio Rodrigues de Carvalho. A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA NOS CUIDADOS A PACIENTES PORTADORES DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA). **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, ano 5, v. 5, n. 10, p. 16-28, 28 jan. 2022. DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.5915050>. Disponível em: <http://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/331/412>. Acesso em: 25 out. 2022.

SIMONOFF, Emily; PICKLES, Andrew; CHARMAN, Tony; CHANDLER, Susie; LOUCAS, Tom; BAIRD, Gillian. Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 47, n. 8, p. 921-929, ago. 2008. DOI <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318179964f>. Disponível em: [https://www.jaacap.org/article/S0890-8567\(08\)60059-3/fulltext](https://www.jaacap.org/article/S0890-8567(08)60059-3/fulltext). Acesso em: 23 abr. 2022.

SINGH, Kanwaljit; CONNORS, Susan L.; MACKLIN, Eric A.; SMITH, Kirby D.; FAHEY, Jed W.; TALALAYE, Paul; ZIMMERMAN, Andrew W. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD). **PNAS Science Sessions**, v. 111, n. 43, p. 15550–15555, 28 out. 2014. DOI <https://doi.org/10.1073/pnas.141694011>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4217462/pdf/pnas.201416940.pdf>. Acesso em: 19 dez. 2022.

SITTA, A.; VANZIN, C. S.; BIANCINI, G. B.; MANFREDINI, V.; OLIVEIRA, A. B. de; WAYHS, C. A. Y.; RIBAS, G. O. S.; GIUGLIANI, L.; SCHWARTZ, I. V. D.; BOHRER, D.; GARCIA, S. C.; WAJNER, M.; VARGAS, C. R. Evidence that L-Carnitine and Selenium Supplementation Reduces Oxidative Stress in Phenylketonuric Patients. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 31, p. 429-436, 30 dez. 2010. DOI <https://doi.org/10.1007/s10571-010-9636-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-010-9636-3#Sec16>. Acesso em: 8 jan. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento científico de pediatria do desenvolvimento e comportamento. Manual de orientação. **Transtorno do Espectro do Autismo**, p. 1-24, 5 abr. 2019. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21775c-MO_-_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf. Acesso em: 14 mar. 2022.

SRIWIMOL, Wilaiwan; LIMPRASERT, Pornprot. Significant Changes in Plasma Alpha-Synuclein and Beta-Synuclein Levels in Male Children with Autism Spectrum Disorder. **BioMed Research International**, p. 1-7, 8 abr. 2018. DOI

10.1155/2018/4503871. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5911343/pdf/BMRI2018-4503871.pdf>. Acesso em: 8 jan. 2023.

STEPANOVA, Ekaterina; DOWLING, Susannah; PHELPS, Molly; FINDLING, Robert L. Pharmacotherapy of emotional and behavioral symptoms associated with autism spectrum disorder in children and adolescents. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 19, n. 4, p. 395-402. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789216/pdf/DialoguesClinNeurosci-19-395.pdf>. Acesso em: 04 de dez. de 2022.

STEWART, Derek; MACLURE, Katie; GEORGE, Johnson. Educating non-medical prescribers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 74, n. 4, p. 662–667, 2 fev. 2012. DOI 10.1111/j.1365-2125.2012.04204.x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3477334/pdf/bcp0074-0662.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2022.

STRANG, John F.; KENWORTHY, Lauren; DANIOLOS, Peter; CASE, Laura; WILLS, Meagan C.; MARTIN, Alex; WALLACE, Gregory L. Depression and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders without Intellectual Disability. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 6, n. 1, p. 406–412, mar. 2012. DOI 10.1016/j.rasd.2011.06.015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3355529/pdf/nihms317219.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2022.

STROUP, T. Scott; MCEVOY, Joseph P.; RING, Kimberly D.; HAMER, Robert H.; LAVANGE, Lisa M.; SWARTZ, Marvin S.; ROSENHECK, Robert A.; PERKINS, Diana O.; NUSSBAUM, Abraham M.; LIEBERMAN, Jeffrey A. Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems (CAMP): A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk. **The American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 9, p. 947–956, set. 2009. DOI 10.1176/appi.ajp.2011.10111609. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3773729/pdf/nihms487739.pdf>. Acesso em: 23 set. 2022.

STYLES, Meghan; ALSHARSHANI, Dalal; SAMARA, Muthanna; ALSHARSHANI, Mohammed; KHATTAB, Azhar; QORONFLEH, M Walid; AL-DEWIK, Nader. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, Doha, v. 25, n. 9, p. 1682–1717, 1 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.2741/4873>. Disponível em: <https://www.imrpess.com/journal/FBL/25/9/10.2741/4873/htm>. Acesso em: 2 fev. 2023.

SUKHODOLSKY, Denis G; BLOCH, Michael H; PANZA, Kaitlyn E; REICHOW, Brian. Cognitive-Behavioral Therapy for Anxiety in Children With High-Functioning Autism: A Meta-analysis. **Pediatrics**, v. 132, n. 5, p. 1341-1350, nov. 2013. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813396/pdf/peds.2013-1193.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2023.

SUN, Caihong; ZOU, Mingyang; ZHAO, Dong; XIA, Wei; WU, Lijie. Efficacy of Folic Acid Supplementation in Autistic Children Participating in Structured Teaching: An Open-Label Trial. **Nutrients**, v. 8, n. 6, p. 337, 7 jun. 2016. DOI 10.3390/nu8060337. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924178/pdf/nutrients-08-00337.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2022.

TOMCHEK, Scott D; HUEBNER, Ruth A; DUNN, Winnie. Patterns of sensory processing in children with an autism spectrum disorder. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 8, n. 9, p. 1214-1224, set. 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.06.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S175094671400141X?via%3Dihub>. Acesso em: 2 fev. 2023.

TONNA, A. P.; STEWART, D.; WEST, B.; MCCAIG, D. Pharmacist prescribing in the UK – a literature review of current practice and research. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 32, n. 6, p. 545-556, 15 nov. 2007. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00867.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2710.2007.00867.x>. Acesso em: 22 maio 2022.

TORRIOLI, M. Giulia; VERNACOTOLA, Silvia; PERUZZI, Laura; TABOLACCI, Elisabetta; MILA, Montserrat; MILITERNI, Roberto; MUSUMECI, Sebastiano; RAMOS, Feliciano J.; FRONTERA, Maria; SORGE, Giovanni; MARZULLO, Elisabetta; ROMEO, Giusi; VALLEE, Louis; VENESELLI, Edvige; COCCHI, Elena; GARBARINO, Eleonora; MOSCATO, Umberto; CHIURAZZI, Pietro; D'IDDIO, Stefania; CALVANI, Menotti; NERI, Giovanni. A double-blind, parallel, multicenter comparison of L-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys. **American Journal of Medical Genetics**, v. 146A, n. 7, p. 803-812, 19 fev. 2008. DOI <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32268>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajmg.a.32268>. Acesso em: 10 jan. 2023.

URDANETA, Kendy Eduardo; CASTILLO, María Andrea; MONTIEL, Nola; SEMPRÚN-HERNÁNDEZ, Neomar; ANTONUCCI, Nicola; SINISCALCO, Dario. Autism Spectrum Disorders: Potential Neuro-Psychopharmacotherapeutic Plant-Based Drugs. **ASSAY and Drug Development Technologies**, v. 16, n. 8, p. 433-444, 8 dez. 2018. DOI <https://doi.org/10.1089/adt.2018.848>. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/epdf/10.1089/adt.2018.848>. Acesso em: 15 out. 2022.

VIRUÉS-ORTEGA, Javier; JULIO, Flávia M.; PASTOR-BARRIUSO, Roberto. The TEACCH program for children and adults with autism: A meta-analysis of intervention studies. **Clinical Psychology Review**, v. 33, n. 8, p. 940-953, 1 dez. 2013. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.07.005>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735813000937?via%3Di> hub. Acesso em: 23 out. 2022.

VIVANTI, Giacomo; DISSANAYAKE, Cheryl; THE VICTORIAN ASELCC TEAM. Outcome for Children Receiving the Early Start Denver Model Before and After 48 Months. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 46, p. 2441-2449, 28 mar. 2016. DOI <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2777-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-016-2777-6#citeas>. Acesso em: 20 jan. 2023.

WANG, Zuqun; DING, Rui; WANG, Juan. The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 1-14, 29 dez. 2020. DOI <https://doi.org/10.3390/nu13010086>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824115/pdf/nutrients-13-00086.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2022.

WANG, Xiaofeng; JI, Xinge. Sample Size Estimation in Clinical Research From Randomized Controlled Trials to Observational Studies. **Chest Journal**, v. 158, n. 1, p. 12-20, jul. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.010>. Disponível em: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(20\)30458-X/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)30458-X/fulltext). Acesso em: 12 jan. 2023.

WEEKS, Greg; GEORGE, Johnson; MACLURE, Katie; STEWART, Derek. Non-medical prescribing versus medical prescribing for acute and chronic disease management in primary and secondary care. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 22 nov. 2016. DOI <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011227.pub2>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011227.pub2/abstract>. Acesso em: 12 abr. 2022.

WEITLAUF, Amy S.; MCPHEETERS, Melissa L.; PETERS, Brittany; SATHE, Nila; TRAVIS, Rebekah; AIELLO, Rachel; WILLIAMSON, Edwin; VEENSTRA-VANDERWEELE, Jeremy; KRISHNASWAMI, Shanthi; JEROME, Rebecca; WARREN, Zachary. **Therapies for Children With Autism Spectrum Disorder: Behavioral Interventions Update**. 137. ed. Rockville, 08/2014. 519 p. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK241444/pdf/Bookshelf_NBK241444.pdf. Acesso em: 13 abr. 2022.

WILLIAMS, Katrina; BRIGNELL, Amanda; RANDALL, Melinda; SILOVE, Natalie; HAZELL, Philip. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, p. 1-47, 20 ago. 2013. DOI <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004677.pub3>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004677.pub3/pdf/ful>. Acesso em: 3 abr. 2022.

WING, Lorna. Reflections on Opening Pandora's Box. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 35, p. 197-203, abr. 2005. DOI <https://doi.org/10.1007/s10803-004-1998-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-004-1998-2>. Acesso em: 24 jan. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICD-11 is now officially in effect for the national and international recording and reporting of causes of illness, death - and more. In: **ICD-11 2022 release**, 11 fev. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/11-02-2022-icd-11-2022-release>. Acesso em: 18 nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics**. 1 jan. 2023. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Acesso em: 18 nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision**. 2019. Disponível em: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>. Acesso em: 18 nov. 2022.

YUGE, Kotaro; NAGAMITSU, Shinichiro; ISHIKAWA, Yuko; HAMADA, Izumi; TAKAHASHI, Hiroyuki; SUGIOKA, Hideyuki; YOTSUYA, Osamu; MISHIMA, Kazuo; HAYASHI, Masaharu; YAMASHITA, Yushiro. Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders. **BMC Psychiatry**, v. 20, n. 445, 10 set. 2020. DOI <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02847-y>. Disponível em: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-020-02847-y>. Acesso em: 18 dez. 2022.

YUKSEL, Nese; EBERHART, Greg; BUNGARD, Tammy J. Prescribing by pharmacists in Alberta. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 65, n. 22, p. 2126-2132, 15 nov. 2008. DOI 10.2146/ajhp080247. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/23461681_Prescribing_by_pharmacists_in_Alberta. Acesso em: 2 jun. 2022.

REFERÊNCIAS ARTIGO

ADAMS, Jb; AUDHYA, T; GEIS, E; GEHN, E; FIMBRES, V; POLLARD, Ei; MITCHELL, J; INGRAM, J; HELLMERS, R; LAAKE, D; MATTHEWS, Js; LI, K; NAVIAUX, Jc; NAVIAUX, Rk; ADAMS, Ri; COLEMAN, Dm; QUIG, Dw. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 1-43, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872787/pdf/nutrients-10-00369.pdf>. Acesso em: 05 de out. de 2022.

ARABA, B; MARRAFA, C. Short-term aripiprazole therapy for autism spectrum disorder. **Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD)**. **Journal of**

Paediatrics and Child Health, v. 54, n. 12, p. 1389-1391. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.14268>. Acesso em: 15 de dez. de 2022.

AUTISM TREATMENT EVALUATION CHECKLIST (ATEC). Disponível em: <https://www.autism.org/autism-treatment-evaluation-checklist>. Acesso em: 09 de out. 2022.

BENT, S; HENDREN, RI; ZANDI, T; LAW, K; CHOI, J-e; WIDJAJA, F; KALB, L; NESTLE, J; LAW, P. Internet-Based, Randomized Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Hyperactivity in Autism. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 53, n. 6, p. 658-666. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4076340/pdf/nihms587642.pdf>. Acesso em: 06 de nov. de 2022.

BORGES, Bka; FONSECA, Bsl; SILVA, Jf; COSTA, Vrf; SOARES, Wd. Farmacoterapia em crianças e adolescentes portadores de Transtorno do Espectro Autista - TEA. **Revista Bionorte**, v. 8, n. 2, p. 11-21. 2019. Disponível em: https://www.revistabionorte.com.br/arquivos_up/artigos/a155.pdf. Acesso em 02 de out. de 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. Brasília-DF, 2021. 104 p.

CIPOLLA, Cm; LODHI, Ij. Peroxisomal Dysfunction in Age-Related Diseases. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 28, n. 4, p.: 297–308, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5366081/pdf/nihms837298.pdf>. Acesso em: 12 de out. de 2022.

CORDIOLI, Av; KIELING, C; SILVA, Ctb; PASSOS, Ic; BARCELOS, Mt. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-V**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. 848 p.

CUCINOTTA, F; RICCIARDELLO, A; TURRIZIANI, L; MANCINI, A; KELLER, R; SACCO, R; PERSICO, Am. Efficacy and Safety of Q10 Ubiquinol With Vitamins B and E in Neurodevelopmental Disorders: A Retrospective Chart Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 1-10. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.829516/full>. Acesso em: 16 de dez. de 2022.

CUCIUREANU Md; VINK, R. **Magnesium in the Central Nervous System**. Magnesium and stress. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. 46 p. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507250/>. Acesso em 18 de dez. de 2022.

DEVANE, Ci; CHARLES, Jm; ABRAMSON, Rk; WILLIAMS, Je; CARPENTER, La; RAVEN, S; GWYNETTE, F; STUCK, Ca; GEESEY, Me; BRADLEY, C; DONOVAN, JI; HALL, Ag; SHERK, St; POWERS, Nr; SPRATT, E; KINSMAN, A; KRUESI, Mj; JR, Jeb. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results

from the Randomized BAART Clinical Trial. **Pharmacotherapy**, v 39, n 6, p. 626-635. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555676/pdf/nihms-1028157.pdf>. Acesso em 15 de nov. de 2022.

DOAEI, S; BOURBOUR, F; TEYMOORI, Z; JAFARI, F; KALANTARI, N; TORKI, Sa; ASHOORI, N; GORGANI, Sn; GHOLAMALIZADEH, M. The effect of omega-3 fatty acids supplementation on social and behavioral disorders of children with autism: a randomized clinical trial. **Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism**, v. 25, n. 1, p. 12–18. 2021. Disponível em: <https://www.termedia.pl/The-effect-of-omega-3-fatty-acids-supplementation-on-social-and-behavioral-disorders-of-children-with-autism-a-randomized-clinical-trial,138,42737,1,1.html>. Acesso em: 10 de out. de 2022.

DOMINIAK, A; WILKANIEC, A; JEŚKO, H; CZAPSKI, A; LENKIEWICZ, Am; KUREK, E; WROCZYŃSKI, P; ADAMCZYK, A. Selol, an organic selenium donor, prevents lipopolysaccharide-induced oxidative stress and inflammatory reaction in the rat brain. **Neurochemistry International**, v 108, p. 66-77. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019701861630331X?via%3Dihub>. Acesso em: 26 de out. de 2022.

GEIER, Da; KERN, Jk; DAVIS, G; KING, Pg; ADAMS, Jb; YOUNG, JI; GEIER, Mr. A prospective double-blind, randomized clinical trial of levocarnitine to treat autism spectrum disorders. **Medical Science Monitor**, v. 17, n. 6, p. 15-23. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539542/pdf/medscimonit-17-6-pi15.pdf>. Acesso em: 21 de nov. de 2022.

GOGOOU, M; KOLIOS, G. The effect of dietary supplements on clinical aspects of autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. **Brain & Development**, v 39, n 8, p. 656–664. 2017. Disponível em: [https://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604\(17\)30113-4/fulltext](https://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604(17)30113-4/fulltext). Acesso em: 04 de dez. de 2022.

KEIM, As; JUDE, A; SMITH, K; KHAN, Aq; COURRY, DI; RAUSCH, J; UDAIPURIA, S; NORRIS, M; BARTRAM, Lr; NARAYANAN, A; ROGERS, Lk. Randomized Controlled Trial of Omega-3 and -6 Fatty Acid Supplementation to Reduce Inflammatory Markers in Children with Autism Spectrum. **Journal of Autism and Developmental**, v. 52, p. 5342–5355. 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10803-021-05396-9.pdf?pdf=button>. Acesso em 04 de dez. de 2022.

KEPKA, A; OCHOCIŃSKA, A; CHOJNOWSKA, S; BORZYM-KLUCZYK, M; SKORUPA, E; KNAŚ, M; WASZKIEWICZ, N. Potential Role of L-Carnitine in Autism Spectrum Disorder. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, p. 1-26. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8000371/pdf/jcm-10-01202.pdf>. Acesso em: 21 de nov. de 2022.

KEPKA, A; OCHOCIŃSKA, A; CHOJNOWSKA, S; BORZYM-KLUCZYK, M;

KHANNA, R; JARIWALA, K. Awareness and knowledge of autism among pharmacists. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 8, n. 5, p. 464-471, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/research-in-social-and-administrative-pharmacy/vol/8/issue/5>. Acesso em: 02 de out. de 2022.

KIM, S.-J; SHONKA, S; FRENCH, Wp; STRICKLAND, J; MILLER, L; STEIN, Ma. Dose-response effects of long-acting liquid methylphenidate in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD): a pilot study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 47, n. 8, p. 2307-2313. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10803-017-3125-1>. Acesso em: 25 de nov. de 2022.

KIRKLAND, Ae; SARLO, Gi; HOLTON, Kf. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. **Nutrients**, v. 10, p. 1-23. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024559/pdf/nutrients-10-00730.pdf>. Acesso em: 17 de dez. de 2022.

KUWABARA, H; YAMASSUE, H; KOIKE, S; INOUE, H; KAWAKUBO, Y; KURODA, M; TAKANO, Y; IWASHIRO, N; NATSUBORI, T; AOKI, Y; KANO, Y; KASAI, K. Altered Metabolites in the Plasma of Autism Spectrum Disorder: A Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectroscopy Study. **Plos One**, v. 8, n. 9, p. 1-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3776798/pdf/pone.0073814.pdf>. Acesso em: 20 de dez. de 2022.

LEE, T-m; LEE, K-m; LEE, C-y; LEE, H-c; TAM, K-w; LO, E-w. Effectiveness of N-acetylcysteine in autism spectrum disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 55, n. 2, p. 1-11. 2021. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0004867420952540>. Acesso em 14 de dez. de 2022.

LIU, J; LIU, X; XIONG, X-Q; YANG, T; CUI, T; HOU, N-L; LAI, X; LIU, S; GUO, M; LIANG, X-H; CHENG, Q; CHEN, J; LI, T-Y. Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders - a pilot study. **BMC Microbiology**, v 17, p. 1-14. 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610466/pdf/12866_2017_Article_1096.pdf. Acesso em: 05 de dez. de 2022.

LIU, X; LIN, J; ZHANG, H; KHAN, Nu; ZHANG, J; TANG, X; CAO, X; SHEN, L. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder—Current Progress of Mechanisms and Biomarkers. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 1-20. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8921264/pdf/fpsy-13-813304.pdf>. Acesso em: 20 de nov. de 2022.

LOPES Damg. Atenção farmacêutica e consultórios farmacêuticos. **Revista acadêmica Faculdades Oswaldo Cruz**, n. 16 p. 1-9. 2017. Disponível em:

https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/pdf/Edicao_16_LOPES_Denise_Aparecida_Moreira_Gollner.pdf. Acesso em: 09 jun 2022.

MAHAPATRA, S; KHOKHLOVICH, E; MARTINEZ, S; KANNEL, B; EDELSON, Sm; VYSHEDSKIY, A. Longitudinal Epidemiological Study of Autism Subgroups Using Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) Score. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 50, n. 5, p. 1497–1508. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211200/pdf/10803_2018_Article_3699.pdf. Acesso em: 20 de dez. de 2022.

MALAGUARNERA, M; CAULI, O. Effects of L-Carnitine in Patients with Autism Spectrum Disorders: Review of Clinical Studies. **Molecules**, v 24, p. 1-10. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6930613/pdf/molecules-24-04262.pdf>. Acesso em: 12 de out. de 2022.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, Ae; ANDREO-MARTÍNEZ, P. Prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation in autism: A systematic review. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)**, v 13, n 3, p. 150-164. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1888989120300719>. Acesso em: 03 de dez. de 2022.

MAZAHERY, H; CONLON, Ca; BECK, KI; MUGRIDGE, O; KRUGER, Mc; STONEHOUSE, W; JR, Cac; MEYER, Bj; TSANG, B; JONES, B; HURST, Prv. A randomised controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of irritability and hyperactivity among children with autism spectrum disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v 49, p. 1778-1794. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10803-018-3860-y.pdf?pdf=button>. Acesso em: 13 de dez. de 2022.

MAZAHERY, H; JR, Cac; CONLON, C; BECK, KI; KRUGER, Mc; HURSY, Prv. Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. **Nutrients**, v. 8, n. 4, p. 1-35. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848704/pdf/nutrients-08-00236.pdf>. Acesso em: 18 de out. de 2022.

MOUSAVINEJAD, E; GHAFARI, Ma; RIAHI, F; HAJMOHAMMADI, M; TYZNOBEYK, Z; MOUSAVINEJAD, M. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and decreases antioxidant enzyme activity in children with autism spectrum disorders. **Psychiatry Research**, v. 265, p. 62-69. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178117317869?via%3Dihub>. Acesso em 20 de nov. de 2022.

NAMVARPOUR, Z; NASEHI, M; AMINI, A; ZARRINDAST, Mr. Protective role of alpha-lipoic acid in impairments of social and stereotyped behaviors induced by early postnatal administration of thimerosal in male rat. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 67, p. 1-9. 2018. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892036217300867?via%3Dihub>. Acesso em: 21 de nov. de 2022.

PANGRAZZI, L; BALASCO, L; BOZZI, Y. Natural Antioxidants: A Novel Therapeutic Approach to Autism Spectrum Disorders? **Antioxidants**, v. 9, p. 1-17. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7761361/pdf/antioxidants-09-01186.pdf>. Acesso em: 15 de dez. de 2022.

PEARSON, Da; SANTOS, Cw; AMAN, Mg; ARNOLD, Le; CASAT, Cd; MANSOUR, R; LANE, Dm; LOVELAND, Ka; BUKSTEIN, Og; JERGER, Sw; FACTOR, P; VANWOERDEN, S; PEREZ, E; CLEVELAND, La. Effects of Extended Release Methylphenidate Treatment on Ratings of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Associated Behavior in Children with Autism Spectrum Disorders and ADHD Symptoms. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 23, n. 5, p. 337-351. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3689935/pdf/cap.2012.0096.pdf>. Acesso em: 21 de dez. de 2022.

PISACANE, R; SALVO, M. Pharmaceutical update on autism and its management. **U.S. Pharmacist**, v. 38, n. 1, p. 19-22, 2013. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/pharmacist-update-on-autism-and-itsmanagement>. Acesso em: 10 de out. de 2022.

RANG, Hp; RITTER, Jm; FLOWER, Rj; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**, 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. 1939 p.

ROSE, S; BENNURI, Sc; MURRAY Kf; BUIE, T; WINTER, H; FRYE, Re. Mitochondrial dysfunction in the gastrointestinal mucosa of children with autism: A blinded case-control study. **Plos one**, v. 12, n. 10, p. 1-19, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640251/pdf/pone.0186377.pdf>. Acesso em: 02 de out. 2022.

SHARMA, Sr; GONDA, X; TARAZI, Fi. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 190, p. 91-104, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/pharmacology-and-therapeutics/vol/190/suppl/C>. Acesso em: 30 de set. de 2022.

SKALNY, Av; SIMASHKOVA, Nv; SKALNAYA, Aa; KLYUSHNIK, Tp; ZHEGALOVA, Iv; GRABEKLIS, Ar; SKALNAYA, Mg; TINKOV, Aa. Trace element levels are associated with neuroinflammatory markers in children with autistic spectrum disorder. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 50, p. 622–628. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0946672X18300324?via%3Dihub>. Acesso em: 17 de dez. de 2021.

SKORUPA, E; KNAŚ, M; WASZKIEWICZ, N. Potential Role of L-Carnitine in Autism Spectrum Disorder. **Journal of Clinical Medicine**, v 10, p. 1-26. 2021.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8000371/pdf/jcm-10-01202.pdf>. Acesso em: 12 de out. de 2022.

STEPANOVA, E; DOWLING, S; PHELPS, M; FINDLING, RI. Pharmacotherapy of emotional and behavioral symptoms associated with autism spectrum disorder in children and adolescents. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 19, n. 4, p. 395-402. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789216/pdf/DialoguesClinNeurosci-19-395.pdf>. Acesso em: 04 de dez. de 2022.

WU, H; ZHAO, G; LIU, S; ZHANG, Q; WANG, P; CAO, Y; WU, L. Supplementation with selenium attenuates autism-like behaviors and improves oxidative stress, inflammation and related gene expression in an autism disease model. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 107, p. 1-13. 2022. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S095528632200105X?token=A3FE74FCA03076092E12E19EDD45946E5280F4D5A91C292594D53DBD7409CF7EF0298FB9271BB8FE6B60BCA1513BAE99&originRegion=us-east-1&originCreation=20230106191515>. Acesso em: 14 de dez. de 2022.