

FERRAMENTAS DE RASTREIO E DIAGNÓSTICO PARA O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Clara Lucato dos Santos ⁴, Indyanara Barreto ^{5,6}, Idevaldo Floriano ^{1,5}, Luca Tristão ⁴, Antonio Silvinato ^{1,2,5}, Wanderley Marques Bernardo ^{2,3,7}

¹ Medicina Baseada em Evidências da Unimed Regional da Baixa Mogiana, Mogi-Guaçu (SP), Brasil;

² Medicina Baseada em Evidências da Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP), Brasil;

³ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil;

⁴ Centro Universitário Lusíada, Santos (SP), Brasil;

⁵ Medicina Baseada em Evidências da Unimed Fesp (SP), Brasil;

⁶ Medicina Baseada em Evidências da Unimed Campinas (SP), Brasil;

⁷ Coordenador de Medicina Baseada em Evidências da Unimed Fesp (SP), Brasil

Data de publicação: 27/12/2023

RESUMO

Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um acometimento heterogêneo do neurodesenvolvimento, com manifestações principalmente relacionadas à comunicação, interação social e padrões de comportamento. A ligeira dinâmica de mudança na criança ao longo do tempo requer que o início de manifestações clínicas apresentadas por ela seja mais valorizado, com intuito de estabilizar o quadro. Diante de uma variedade de métodos para realizar o diagnóstico do TEA, questiona-se qual método deve ser empregado. Esta revisão sistemática tem como objetivo recomendar as melhores ferramentas para realizar o rastreamento e diagnóstico.

Metodologia

Essa revisão sistemática seguiu as diretrizes do Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (PRISMA-DTA). Foram acessadas as bases de dados MEDLINE, Embase, CENTRAL (Cochrane) e LILACS e foi realizada a busca cinzenta e manual. A estratégia de busca foi elaborada com termos referentes a autismo e diagnóstico. Os estudos foram avaliados qualitativa e quantitativamente. A análise estatística foi feita por meio do software Meta-DiSc-2.0 e o intervalo de confiança foi de 95%.

Resultados

A ferramenta de rastreio M-CHAT-R/F demonstrou sensibilidade de 78% (IC95%: 0,57 – 0,91) e especificidade de 98% (IC95%: 0,88 – 1,00). As ferramentas de diagnóstico demonstraram sensibilidade e especificidade de: ADOS sensibilidade 87% (IC95%: 0.79 – 0.92), especificidade 75% (IC95%: 0,73 – 0,78); ADI-R sensibilidade de 77% (IC95%: 0.56– 0.90), especificidade 68% (IC95%: 0,52 – 0,81), CARS sensibilidade 89% (IC95%: 0.78– 0.95), especificidade 79% (IC95%: 0.65 – 0.88).

Conclusão

É obrigatória a aplicação de teste de triagem, sendo o mais recomendado o M-CHAT-R/F. Para diagnóstico, CARS e ADOS são as ferramentas mais recomendadas.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um acometimento heterogêneo do neurodesenvolvimento, segundo o DSM-V, que inclui transtorno autístico (autismo); transtorno de Asperger; transtorno desintegrativo da infância; transtorno global ou invasivo do desenvolvimento sem outra especificação [1]. Suas manifestações principais estão relacionadas aos domínios da comunicação e interação social, além de padrões repetitivos de comportamentos. [2]

A prevalência média global do TEA é 65/10.000 [3]. É importante ressaltar que tal valor era muito menor quando os critérios diagnósticos eram outros, evidenciando o impacto da mudança de conceitos e ferramentas diagnósticas na prevalência de patologias [2].

A ligeira dinâmica de mudança na criança ao longo do tempo requer que o início de manifestações clínicas apresentadas por ela seja mais valorizado, com intuito de estabilizar o quadro. O diagnóstico precoce, realizado por uma equipe multidisciplinar [4], faz com que abordagens precoces sejam adotadas, impactando no prognóstico do paciente e na própria integração com a sociedade. [5-8]

Pouco se conhece acerca da complexa fisiopatologia do TEA, de modo que se torne mais difícil realizar um diagnóstico explicativo. Diante disso, deve-se compreender que o diagnóstico do transtorno do espectro do autismo constitui uma descrição e não uma explicação. [4]

O processo de diagnóstico pode envolver todas aquelas atividades realizadas pelo profissional de saúde com o intuito de compreender de forma global a natureza das dificuldades do paciente, incluindo o diagnóstico funcional e nosológico [4]. O TEA é definido com base em comprometimentos da comunicação e social, comportamentos repetitivos e restritivos, e pode ser escalonado em graus. Arelados a prática multidisciplinar de avaliação, os questionários para diagnóstico do TEA adquirem seu protagonismo com objetivo de padronizar as avaliações realizadas.

O diagnóstico médico distingue-se da avaliação comportamental em diversas esferas, partindo

do profissional até os métodos de análise [9, 10]. Diante de um transtorno que se manifesta de diversas maneiras, se restringir a critérios específicos, categoriais e dicotômicos ou dimensionais, o diagnóstico é complexificado e não se estabelece um padrão de alta acurácia.

Com objetivo de realizar o diagnóstico de forma precoce, comumente aplica-se na prática médica ferramentas de screening com a intenção de realizar um rastreamento de risco dentre toda a população. A Academia Americana de Pediatria sugere que a avaliação de rastreio de rotina para TEA seja realizada na consulta entre 18 e 24 meses [11]. No entanto, pode ser realizada em outras etapas da vida. As ferramentas de rastreios foram desenvolvidas com o objetivo de identificar sintomas de forma precoce e promover maior vigilância das crianças com risco elevado [2].

A ferramenta de triagem mais utilizada é o M-CHAT (Tabela 1 – Anexos), uma avaliação em duas etapas que inclui um questionário para os pais com 23 itens e uma entrevista de acompanhamento para alguns casos, com o objetivo de impactar no número de falsos positivos. A Lista de Verificação Modificada para Autismo em Crianças revisada com Acompanhamento (M-CHAT-R/F) tem o mesmo objetivo do M-CHAT, porém foi reformulada e alguns itens foram removidos e novos critérios de pontuação baseados no acompanhamento foram adotados. [12,13]

Uma vez determinado que uma criança está em risco de diagnóstico de TEA, seja por triagem ou vigilância, é indicado um encaminhamento oportuno para avaliação diagnóstica clínica e intervenção precoce ou serviços escolares, dependendo de sua idade [14].

Dentre as ferramentas mais utilizadas para avaliação do diagnóstico (Tabela 1 – Anexos) de autismo estão: os critérios do DSM-V, o questionário ADI-R e ADOS. Esses dois últimos passaram por revisões ao longo do tempo e sofreram pequenas modificações de acordo com sua edição, com o objetivo de tornar-se mais acurado.

O transtorno do espectro autista gera impacto significativo para o paciente e sua família, o que requer atenção especializada e esforços para que ele esteja cada vez mais inserido na sociedade. Desprendimentos econômicos e sociais são necessários para que haja o mínimo de acessibilidade

aos direitos. A primeira etapa para viabilizar o assessoramento adequado é a realização do rastreio e diagnóstico de forma correta e precisa. Deve-se, portanto, buscar por meio de evidências de alta qualidade ferramentas para realizar o diagnóstico da melhor maneira possível.

2. METODOLOGIA

Essa revisão sistemática seguiu as diretrizes do Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (PRISMA-DTA) [15] e os detalhes estão registrados no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). [16]

Foram avaliadas as bases de dados MEDLINE, Embase, CENTRAL (Cochrane) e LILACS, além de buscas manuais. A busca foi realizada entre março e agosto de 2023. As estratégias utilizadas foram:

- MEDLINE (PubMed): (Autism Spectrum Disorder OR Autism Spectrum Disorders OR Autistic Disorder OR Autism) AND Diagnosis/broad[filter];
- Embase: (Autism Spectrum Disorder OR Autism Spectrum Disorders OR Autistic Disorder OR Autism) AND (Diagnosis);
- LILACS: (Autism Spectrum Disorder OR Autism Spectrum Disorders OR Autistic Disorder OR Autism) AND (Diagnosis);
- CENTRAL (Cochrane): (Autism Spectrum Disorder OR Autism Spectrum Disorders OR Autistic Disorder OR Autism) AND (Diagnosis).

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram: (I) idade < 18 anos; (II) avaliação de triagem e/ou diagnóstico por meio de questionários (III) estudos transversais; (IV) sem restrição de período; (VI) sem restrição de idiomas; e (VII) disponíveis em texto completo ou resumo com dados relevantes.

Os títulos e resumos identificados na busca foram avaliados por dois autores de forma inde-

pendente e aqueles que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para revisão. Em caso de discordância, um terceiro autor foi consultado.

Dos estudos selecionados foram extraídos os seguintes dados: nome, ano de publicação, população, descrição do questionário, sensibilidade, especificidade, verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo, falso negativo e prevalência.

O risco de viés será acessado pela ferramenta QUADAS-2 [17] e classificado em baixo, médio e alto.

Análise de dados

Com base nos dados extraídos, uma tabela de contingência 2x2 foi construída para cada estudo, que incluía o número de verdadeiros positivos (VPs), falsos positivos (FPs), falsos negativos (FNs) e verdadeiros negativos (TNs). As principais medidas de acurácia diagnóstica foram sensibilidade e especificidade.

O software Meta-DiSc versão 2.0 (Clinical Biostatistics Unit of the Ramón y Cajal Research Institute, Madrid, Spain) foi utilizado para meta-análises de estudos de Acurácia de Testes Diagnósticos (ATD). [18] O Meta-DiSc 2.0 realizou análises estatísticas usando um modelo de efeitos aleatórios bivariado ou um modelo de efeitos aleatórios univariado para meta-análises com 3 ou menos estudos. As estimativas de acurácia agrupadas, incluindo sensibilidade e especificidade, razões de verossimilhança preditiva positiva e negativa, razão de chances diagnósticas e taxa de falsos positivos juntamente com seus intervalos de confiança de 95% (ICs) foram calculados. Forest plots e curvas Summary Receiver Operating Characteristic (SROC) foram criados pelo software. A heterogeneidade foi avaliada usando variâncias logit de sensibilidade e especificidade, índice bivariado I², área da elipse de previsão de 95%, e razões de chances medianas para sensibilidade e especificidade. [18]

3. RESULTADOS

Um total de 6.324 artigos foram acessados após a remoção das duplicatas. Ao todo, 125 títulos e resumos foram selecionados para avaliação, considerando os critérios de elegibilidade, e 90 para análise de texto completo. Por fim, 19 artigos foram incluídos para metanálise (Figura 11 Anexos – Fluxograma)

Os estudos selecionados possuem amostras que variam de entre 40 e 11.876 pacientes na análise de screening e 45 a 1.039 na análise de diagnóstico. A faixa etária variou de 11 meses a 18 anos (Figuras 14,15). Onze estudos apresentaram moderado risco de viés, enquanto oito apresentaram baixo risco (QUADAS-2) [17], (Figuras 12,13).

3.1. SCREENING

Seis estudos [19-24] avaliaram a ferramenta M-CHAT-R/F para screening. O teste foi aplicado em 10.756 indivíduos, com resultado positivo em 168. A prevalência foi de 2%. A sensibilidade foi de 78% e a especificidade 98%. A razão de verossimilhança positiva é de 35,62 (IC95%: 6,19 – 205,07) e a razão de verossimilhança negativa de 0,225 (IC95%: 0,10 – 0,48).

A probabilidade pós-teste em um contexto de prevalência de 50% foi de 97%. Considerando uma prevalência de 2%, a probabilidade pós-teste foi de 42%.

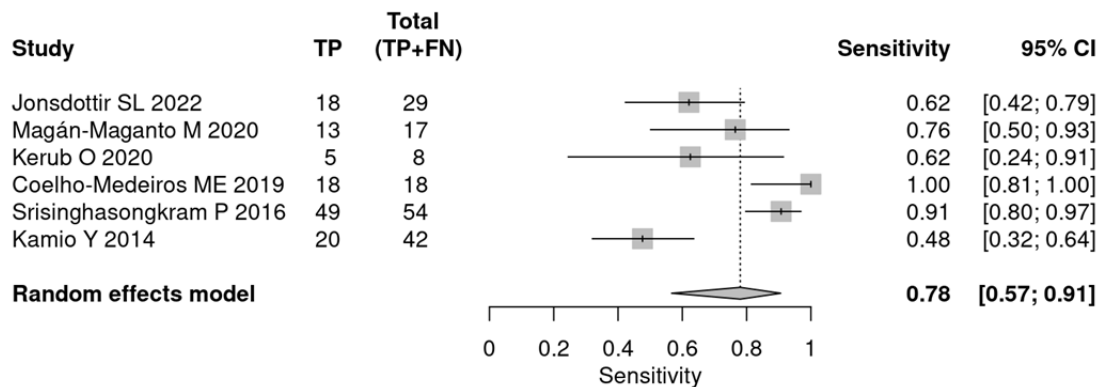


Figura 1. Forest plot da sensibilidade para M-CHAT-R/F - screening

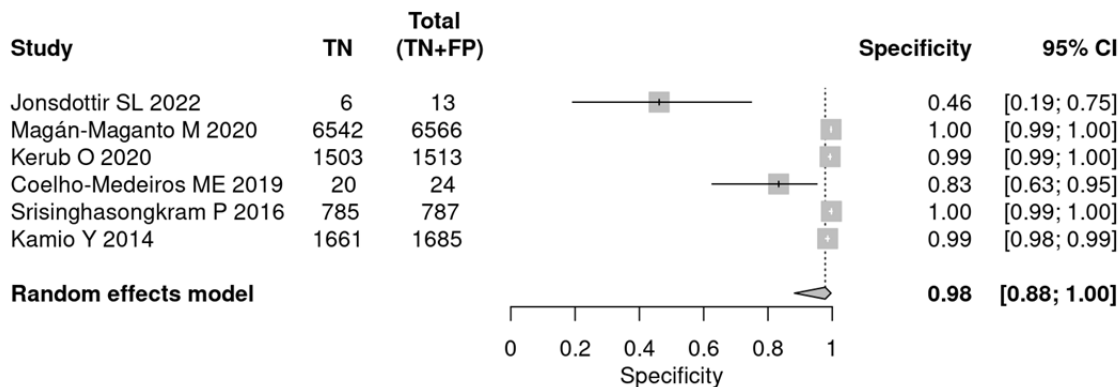


Figura 2. Forest plot da especificidade para M-CHAT-R/F - screening

3.2. DIAGNÓSTICO

3.2.1. ANÁLISE GLOBAL

Quatorze artigos [25-38] utilizaram ferramentas para realizar o diagnóstico de autismo, incluindo ADOS, ADI-R, CARS. Um total de 34.005 pacientes foram avaliados; desses, 5.085 receberam resultado positivo para o teste, indicando uma prevalência de 15%. A sensibilidade dos métodos foi de 90% e a especificidade foi de 86%. A razão de verossimilhança positiva foi de 6,29 (IC95%: 3,74 – 10,58) e a razão de verossimilhança negativa foi de 0,12 (IC95%: 0,07 – 0,19).

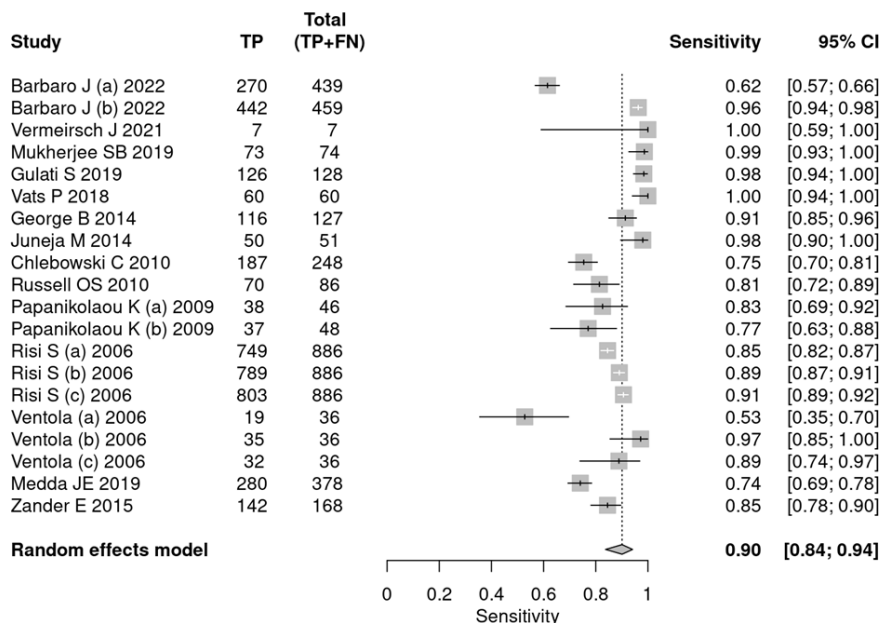


Figura 3. Forest plot da sensibilidade para testes diagnósticos (ADOS, ADI-R, CARS)

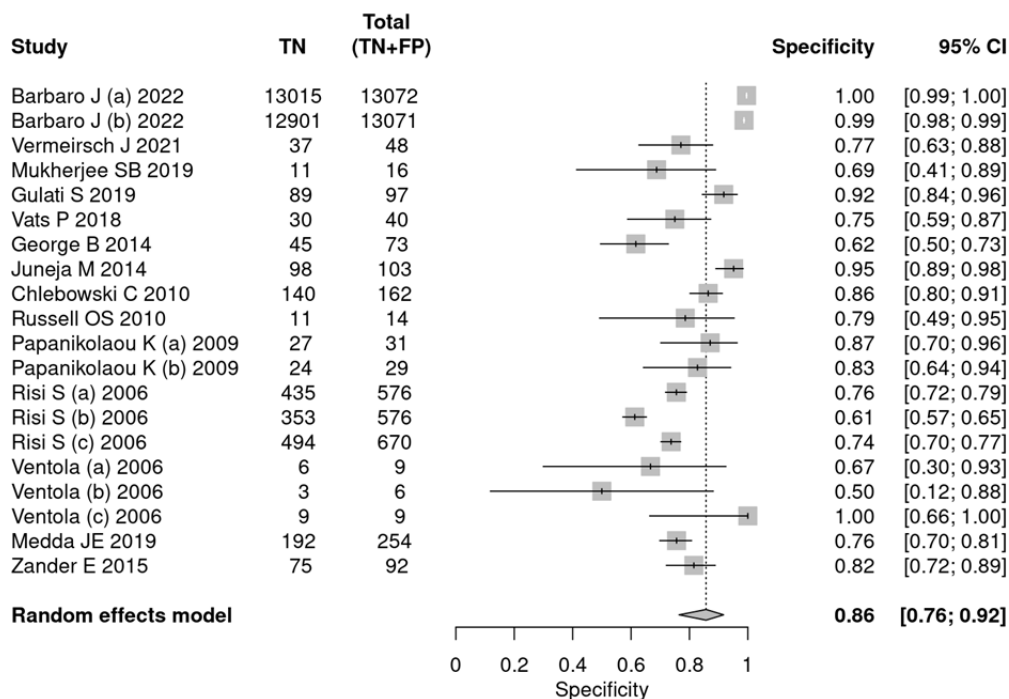


Figura 4. Forest plot da especificidade para testes diagnósticos (ADOS, ADI-R, CARS)

3.2.2. ADOS

Seis artigos [26, 31, 36, 37, 38, 39] aplicaram a ferramenta ADOS para o diagnóstico de autismo. Um total de 2.622 pacientes foram avaliados; desses, 1.521 possuíram teste positivo, indicando

uma prevalência de 58%. A sensibilidade do teste foi de 87% e a especificidade foi de 75%. A razão de verossimilhança positiva foi de 3,52 (IC95%: 3,16 – 3,92) e a razão de verossimilhança negativa de 0,17 (IC95%: 0,11 – 0,28).

Em um cenário de prevalência de 50%, a probabilidade pós-teste foi de 77%. Considerando uma prevalência de 15%, a probabilidade pós-teste foi de 38%. Após o rastreo, em um contexto de prevalência de 42%, a probabilidade pós-teste foi de 71%.

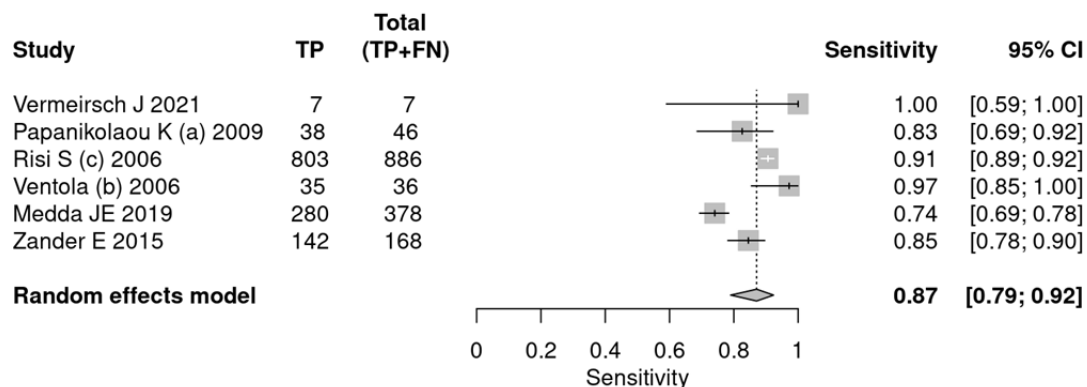


Figura 5. Forest plot da sensibilidade para o teste diagnóstico ADOS

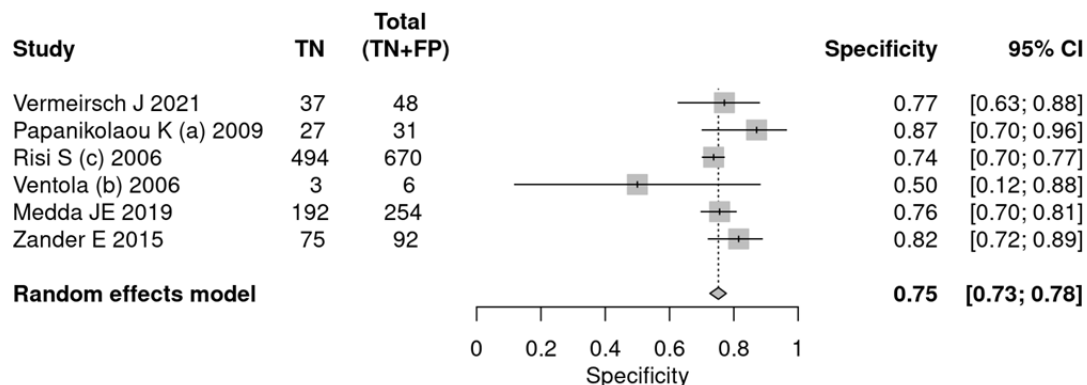


Figura 6. Forest plot para especificidade para o teste diagnóstico ADOS

3.2.3. ADIR-R

Três artigos [36, 37, 38] utilizaram a ferramenta ADI-R como instrumento para o diagnóstico de autismo. Um total de 1.584 indivíduos foram avaliados; desses, 970 receberam resultado positivo para o teste, indicando uma prevalência de 61%. A sensibilidade do teste foi de 77% e a especificidade foi de 68%. A razão de verossimilhança positiva foi de 2,40 (IC95%: 1,44 – 3,99) e a razão de verossimilhança negativa de 0,34 (IC95%: 0,16 – 0,72).

Em um cenário de prevalência de 50%, a probabilidade pós-teste foi de 70%. Quando a prevalência considerada foi de 15%, a probabilidade pós-teste foi de 29%. Após o rastreamento, em um contexto de prevalência de 42%, a probabilidade pós-teste foi de 63%.

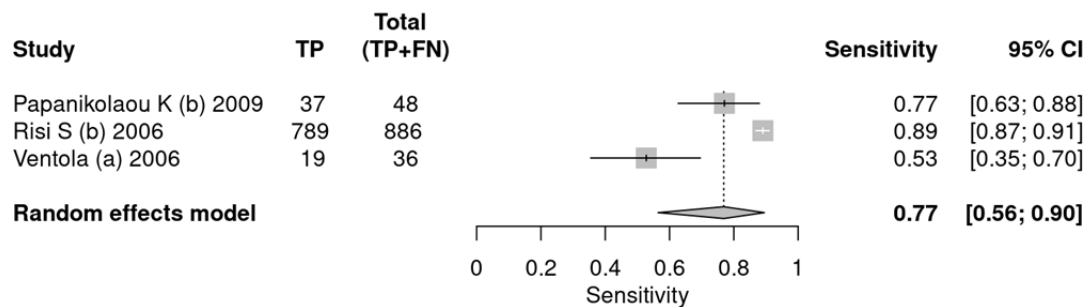


Figura 7. Forest plot da sensibilidade para o teste diagnóstico ADI-R

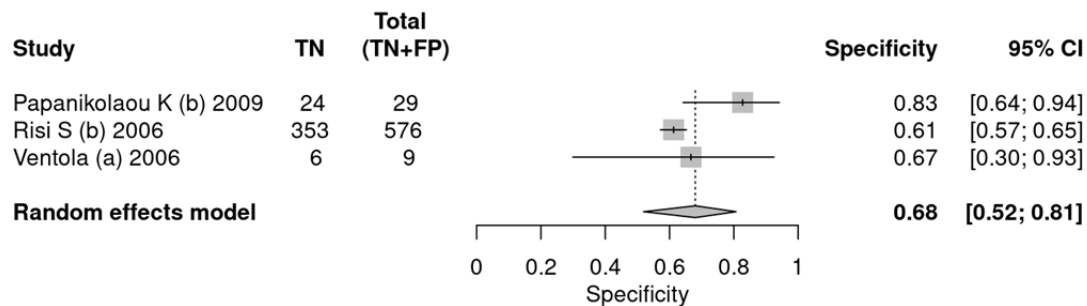


Figura 8. Forest plot da especificidade para o teste diagnóstico ADI-R

3.2.4. CARS

Cinco artigos [27, 32, 35, 38, 40] aplicaram a ferramenta CARS para o diagnóstico de autismo. Um total de 845 foram avaliados; desses, 571 receberam resultado positivo para o teste, indicando uma prevalência de 68%. A sensibilidade do teste foi de 89% e a especificidade foi de 79%. A razão de verossimilhança positiva foi de 3,63 (IC95%: 2,46 – 5,37) e a razão de verossimilhança negativa de 0,15 (IC95%: 0,09 – 0,26).

Em um cenário com prevalência de 50%, a probabilidade pós-teste foi de 78%. Quando a prevalência considerada foi de 15%, a probabilidade pós-teste foi de 38%. Após o rastreo, em um contexto de prevalência de 42%, a probabilidade pós-teste foi de 64%.

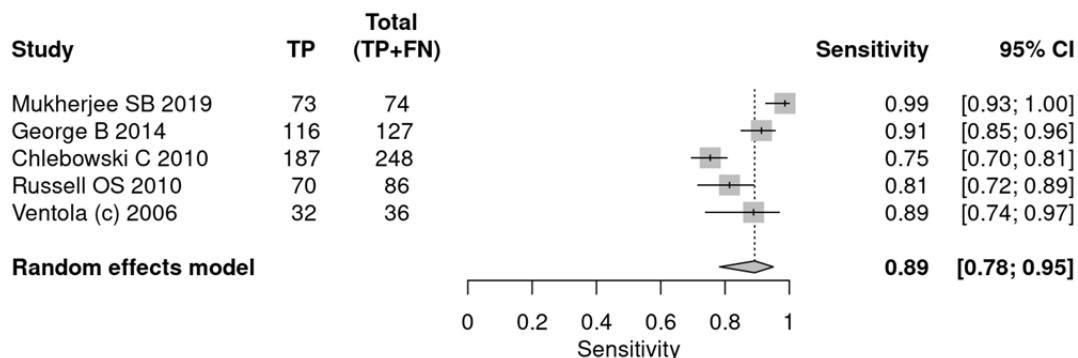


Figura 9. Forest plot da sensibilidade para o teste diagnóstico CARS

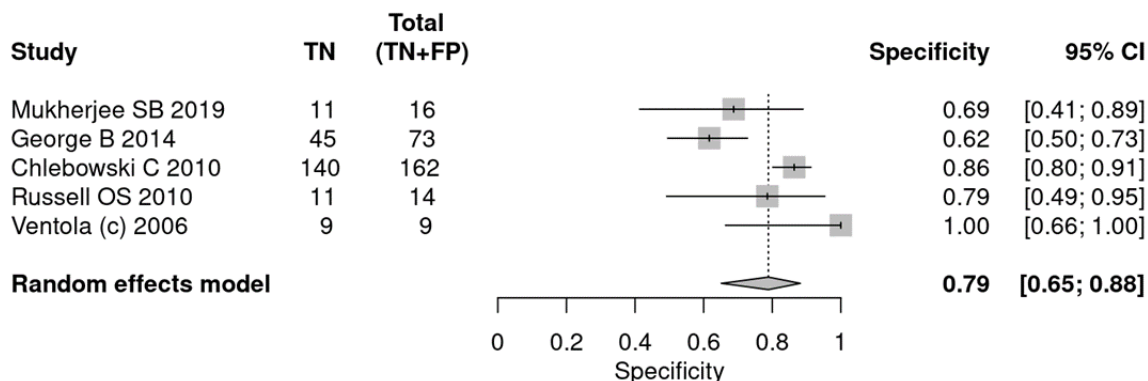


Figura 10. Forest plot da especificidade para o teste diagnóstico CARS

4. DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática com metanálise demonstrou, a partir da probabilidade pós-teste, que a probabilidade de um indivíduo estar acometido pelo TEA e ser identificado, em um contexto de prevalência de 50%, segundo os testes diagnósticos ADOS, ADI-R e CARS, é de 77%, 70%, 78%, respectivamente.

Diante de uma diversidade de ferramentas de rastreio e diagnóstico, torna-se de suma importância entender suas características e critérios avaliados. Dentre as ferramentas disponíveis para screening, a M-CHAT-R/F é a mais utilizada, já para diagnóstico temos ADOS, ADI-R e CARS. Suas descrições podem ser vistas em Anexos – Tabela 1.

Diante de um cenário de incertezas e inseguranças de como realizar o diagnóstico preciso do transtorno do espectro autista, estudos com delineamento inadequado, sem comparação, com

análises imprecisas e delimitando inadequadamente a população estudada fomentam o rastreo e, muitas vezes, o diagnóstico incorreto e impreciso com uma variedade de ferramentas com sensibilidade e especificidade variáveis. Torna-se, portanto, dificultosa a definição precisa do diagnóstico do transtorno do espectro autista. Firmam-se diagnósticos com base em instrumentos inadequados e sem precisão analítica, impactando diretamente nos valores de prevalência, incidência e probabilidade pós-teste. Desse modo, se evidencia a necessidade de estabelecer métodos altamente sensíveis e específicos e destinados para uma faixa etária a fim de rastrear e diagnosticar o TEA.

Limitações

Embora esses resultados sejam relevantes, devem ser analisados com cautela. A elevada heterogeneidade entre as metodologias dos estudos pode ter afetado os resultados. A seleção dos pacientes para avaliação dos instrumentos de diagnóstico geralmente era feita em uma comunidade onde já havia sido aplicado o teste de triagem.

Grande parte dos estudos recuperados possuía como desenho de estudo caso-controle, critério de exclusão dessa revisão, uma vez que a análise de acurácia para ferramentas de rastreo e diagnóstico é por meio de estudos transversais.

Outra limitação enfrentada por essa revisão sistemática é a existência de estudos que aplicam ferramentas de investigação, tanto de rastreo como diagnóstico, mas não utilizam outros testes como referência, impossibilitando a comparação e análise estatística, portanto, sendo excluídos dessa revisão. Além disso, é possível encontrar profissionais que indevidamente aplicam de forma indevida testes de rastreo para firmar diagnóstico.

Estudos futuros

Estudos futuros devem utilizar uma metodologia adequada para corrigir os vieses que encontramos com maior nível de certeza nas evidências. É necessário ter metodologias homogêneas e com padronização de triagem antes que a avaliação diagnóstica fique clara. Além disso, as idades em que cada ferramenta será aplicada devem ser seguidas rigorosamente e as pontuações e os questionários utilizados devem ser padronizados. Com uma metodologia uniforme, os resultados serão mais precisos e confiáveis.

Nesse contexto, torna-se ideal realizar novos estudos com delineamento adequado, transversal, sem uma pré-seleção dos pacientes para executar tanto o rastreio como diagnóstico, com intuito de diminuir o risco de vieses e aumentar a certeza da evidência.

5. CONCLUSÃO

É obrigatória a aplicação de teste de triagem, sendo o mais recomendado o M-CHAT-R/F devido aos valores de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e probabilidade pós-teste. Para diagnóstico, CARS e ADOS são as ferramentas mais recomendadas.

6. REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. (DSM-5). Arlington (VA): American Psychiatric Publishing, 2013
2. Hyman, Susan L., et al. "Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder." *Pediatrics* 145.1 (2020).
3. Zeidan, Jinan, et al. "Global prevalence of autism: a systematic review update." *Autism Research* 15.5 (2022): 778-790.

4. CRESPIAN, G. A clínica precoce: o nascimento do humano. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004. (Coleção Primeira infância).
5. Van't Hof M, Tisseur C, Van Berckeleer-Onnes I, Van Nieuwenhuyzen A, Daniels AM, Deen M, et al. Age at autism spectrum disorder diagnosis: a systematic review and metaanalysis from 2012 to 2019. *Autism* 2021;25(4):862-7
6. Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009260. PMID:29742275 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009260.pub3>
7. Rogers SJ, Estes A, Lord C, et al. Effects of a brief Early Start Denver Model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:1052-65. PMID:23021480 <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.003>
8. Dawson G, Rogers S, Munson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2010;125:e17-23. PMID:19948568 <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0958>
9. Gadia, Carlos A., Roberto Tuchman, and Newra T. Rotta. "Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento." *Jornal de pediatria* 80 (2004): 83-94.
10. Bagaiolo, L. & Guilhardi, C. (2002). Autismo e preocupações educacionais: Um estudo de caso a partir de uma perspectiva comportamental compromissada com a Análise Experimental do Comportamento. In: Guilhardi, H. J., Madi, M.B. P., Queiroz, P. P., Scoz, M. C. (Org.) *Sobre Comportamento e Cognição*. 1ª Ed. Santo André: ESETEC, v. 10, p. 67-82.
11. Johnson, Myers, & American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities, 2007
12. Robins DL, Casagrande K, Barton M, et al. Validation of the modified checklist for Autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*. 2014;133(1):37-45
13. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers:

- An Initial Study Investigating the Early Detection of Autism and Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2001;31:131–44. <https://doi.org/10.1023/A:1010738829569>.
14. Daniels AM, Halladay AK, Shih A, Elder LM, Dawson G. Approaches to enhancing the early detection of autism spectrum disorders: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):141–152.
 15. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM; and the PRISMA-DTA Group. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. *JAMA* 2018 23; 319:388–396. doi: 10.1001/jama.2017.19163. Erratum in: *JAMA*. 2019 26; 322:2026. PMID: 29362800.
 16. University of York. Centre for Reviews and Dissemination. National Institute for Health and Care Research (NIHR). PROSPERO: international prospective register of systematic reviews. York: University of York; [cited 2020 June 1]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/> University of York. Centre for Reviews and Dissemination. National Institute for Health and Care Research (NIHR) PROSPERO: international prospective register of systematic reviews. York: University of York; [cited 2020 June 1].
 17. Whiting, Penny F., et al. "QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies." *Annals of internal medicine* 155.8 (2011): 529–536.
 18. Plana MN, Arevalo-Rodríguez I, Fernández-García S, Soto J, Fabregate M, Pérez T, et al. Meta-DiSc 2.0: a web application for meta-analysis of diagnostic test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2022 28; 22:306. doi: 10.1186/s12874-022-01788-2. PMID: 36443653.
 19. Jonsdottir, Sigridur Loa, et al. "Validation of the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-up in a population sample of 30-month-old children in Iceland: a prospective approach." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 52.4 (2022): 1507–1522.
 20. Magán-Maganto, María, et al. "Spanish cultural validation of the modified checklist for autism

- in toddlers, revised." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 50 (2020): 2412–2423.
21. Kerub, Orly, et al. "A comparison between two screening approaches for ASD among toddlers in Israel." *Journal of autism and developmental disorders* 50 (2020): 1553–1560.
22. Coelho-Medeiros, María Elisa, et al. "M-CHAT-R/F Validation as a screening tool for early detection in children with autism spectrum disorder." *Revista chilena de pediatria* 90.5 (2019): 492–499.
23. Srisinghasongkram, Pornchada, Chandhita Pruksananonda, and Weerasak Chonchaiya. "Two-step screening of the modified checklist for autism in toddlers in Thai children with language delay and typically developing children." *Journal of autism and developmental disorders* 46 (2016): 3317–3329.
24. Kamio, Yoko, et al. "Effectiveness of using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in two-stage screening of autism spectrum disorder at the 18-month health check-up in Japan." *Journal of autism and developmental disorders* 44 (2014): 194–203.
25. Barbaro, Josephine, et al. "Diagnostic accuracy of the social attention and communication Surveillance-Revised with preschool tool for early autism detection in very young children." *JAMA network open* 5.3 (2022): e2146415–e2146415.
26. Vermeirsch, Julie, et al. "Diagnosing autism spectrum disorder in toddlers born very preterm: estimated prevalence and usefulness of screeners and the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 51 (2021): 1508–1527.
27. Mukherjee, Sharmila Banerjee, et al. "Diagnostic accuracy of indian scale for assessment of autism in indian children aged 2–5 years." *Indian Pediatrics* 56 (2019): 831–836.
28. Gulati, Sheffali, et al. "Development and validation of DSM-5 based diagnostic tool for children with Autism Spectrum Disorder." *PloS one* 14.3 (2019): e0213242.
29. Vats, Pallavi, Monica Juneja, and Devendra Mishra. "Diagnostic accuracy of international epidemiology network (INCLen) diagnostic tool for autism spectrum disorder (INDT-ASD) in compa-

- risson with diagnostic and statistical manual of mental disorders-5 (DSM-5)." *Indian Pediatrics* 55 (2018): 485-487.
30. Mazurek, Micah O., et al. "A prospective study of the concordance of DSM-IV and DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder." *Journal of autism and developmental disorders* 47 (2017): 2783-2794.
31. Zander, Eric, Harald Sturm, and Sven Bölte. "The added value of the combined use of the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule: Diagnostic validity in a clinical Swedish sample of toddlers and young preschoolers." *Autism* 19.2 (2015): 187-199.
32. George, Babu, et al. "CDC Kerala 11: diagnosis of autism among children between 2 and 6 y-comparison of CARS against DSM-IV-TR." *The Indian Journal of Pediatrics* 81 (2014): 125-128.
33. Juneja, Monica, et al. "INCLIN diagnostic tool for autism spectrum disorder (INDT-ASD): Development and validation." *Indian pediatrics* 51 (2014): 359-365.
34. Russell, Paul SS, et al. "Diagnostic accuracy, reliability and validity of Childhood Autism Rating Scale in India." *World Journal of Pediatrics* 6 (2010): 141-147.
35. Chlebowski, Colby, et al. "Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders." *Journal of autism and developmental disorders* 40 (2010): 787-799.
36. Papanikolaou, Katerina, et al. "Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic for the diagnosis of autism spectrum disorders in a Greek sample with a wide range of intellectual abilities." *Journal of autism and developmental disorders* 39 (2009): 414-420.
37. Risi, Susan, et al. "Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 45.9 (2006): 1094-1103.
38. Ventola, Pamela E., et al. "Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum

- disorders in toddlers." *Journal of autism and developmental disorders* 36 (2006): 839-847.
39. Medda, Juliane E., Hannah Cholemkery, and Christine M. Freitag. "Sensitivity and specificity of the ADOS-2 algorithm in a large German sample." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 49 (2019): 750-761.
40. Russell, Paul SS, et al. "Diagnostic accuracy, reliability and validity of Childhood Autism Rating Scale in India." *World Journal of Pediatrics* 6 (2010): 141-147.
41. Parikh R, Parikh S, Arun E, Thomas R. Likelihood ratios: clinical application in day-to-day practice. *Indian J Ophthalmol.* 2009 May-Jun;57(3):217-21.
42. Bolin E, Lam W. A review of sensitivity, specificity, and likelihood ratios: evaluating the utility of the electrocardiogram as a screening tool in hypertrophic cardiomyopathy. *Congenit Heart Dis.* 2013 Sep-Oct;8(5):406-10.
43. Glaros AG, Kline RB. Understanding the accuracy of tests with cutting scores: the sensitivity, specificity, and predictive value model. *J Clin Psychol.* 1988 Nov;44(6):1013-23
44. Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord* 1989;19:185-212. <https://doi.org/10.1007/BF02211841>.
45. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Leventhal BL, DiLavore PC, et al. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 2000;30:205-23.
46. Rutter, M., Le Couteur, A., & Lord, C. (2003). ADI-R. Autism Diagnostic Interview Revised Manual. Los Angeles: Western Psychological Services.
47. Allison C, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Charman T, Richler J, Pasco G, et al. The Q-CHAT (Quantitative CHECKlist for Autism in Toddlers): A Normally Distributed Quantitative Measure of Autistic Traits at 18-24 Months of Age: Preliminary Report. *J Autism Dev Disord* 2008;38:1414-25. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0509-7>.

48. Rutter M, Bailey A, Lord C. The Social Communication Questionnaire (SCQ) Manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2003
49. Lemay J-F, Amin P, Langenberger S, McLeod S. Experience with the Rapid Interactive Test for Autism in Toddlers in an Autism Spectrum Disorder Diagnostic Clinic. *J Dev Behav Pediatr* 2020;41:95–103. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000730>.
50. Lord C, Rutter M, DiLavore P, Risi S, Gotham K, Bishop S. Autism diagnostic observation schedule, 2nd edition (ADOS-2) Western Psychological Services; Los Angeles, CA: 2012.
51. Schopler E, Van Bourgondien ME, Wellman GJ, Love SR. The childhood autism rating scale (CARS2) 2nd ed. Western Psychological Services; Los Angeles, CA: 2010.
52. Barbaro J, Dissanayake C. Early markers of autism spectrum disorders in infants and toddlers prospectively identified in the Social Attention and Communication Study. *Autism* 2013;17:64–86. <https://doi.org/10.1177/1362361312442597>.
53. American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association.
54. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association.

ANEXOS

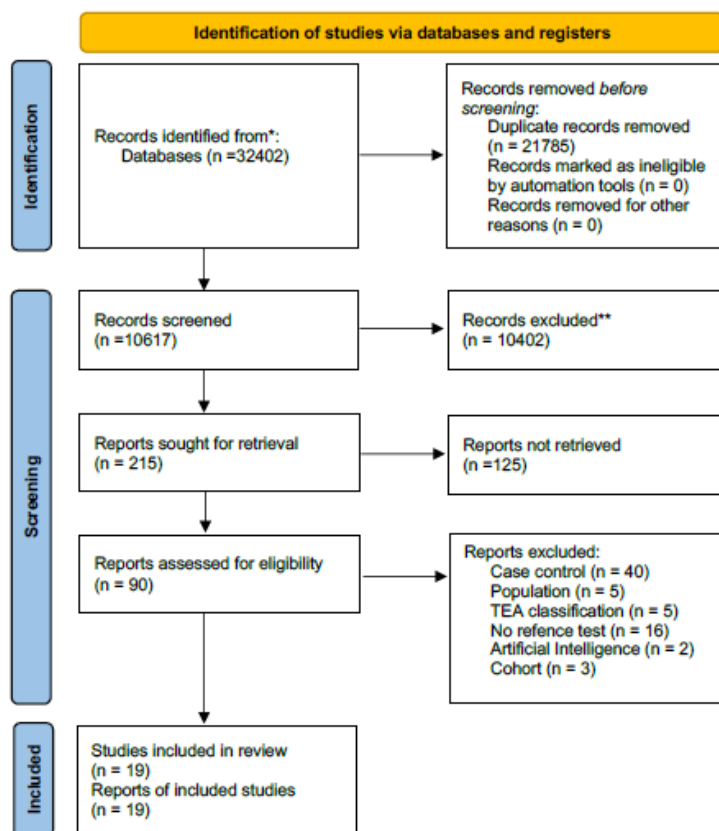


Figura 11. Fluxograma

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

A – RISCO DE VIESES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (QUADAS-2)

QUADAS-2 - SCREENING				
AUTHOR	PATIENT BIAS	INTREPTETION OF INDEX TEST HAVE INTRODUCED BIAS	REFERENCE STANDARD INTRODUCED BIAS	PATIENT FLOW HAVE INTRODUCED BIAS?
Jonsdottir SL	LOW	LOW	HIGH	HIGH
Magán-Maganto M	LOW	LOW	HIGH	LOW
Kerub O	LOW	LOW	HIGH	LOW
Coelho-Medeiros ME	LOW	LOW	HIGH	HIGH
Srisinghasongkram P	LOW	LOW	HIGH	LOW
Kamio Y	LOW	LOW	HIGH	HIGH

Figura 12. *Riscos de vieses para estudos de screening*

QUADAS-2 - DIAGNOSTIC				
AUTHOR	PATIENT BIAS	INTERPRETATION OF INDEX TEST HAVE INTRODUCED BIAS	REFERENCE STANDARD INTRODUCED BIAS	PATIENT FLOW HAVE INTRODUCED BIAS?
Barbaro J	LOW	LOW	LOW	HIGH
Vermeirsch J	LOW	LOW	HIGH	LOW
Mukherjee SB	LOW	LOW	LOW	LOW
Gulati S	LOW	LOW	LOW	LOW
Vats P	LOW	LOW	LOW	LOW
Mazurek MO	LOW	HIGH	HIGH	HIGH
Zander E	LOW	LOW	LOW	LOW
George B	LOW	LOW	LOW	LOW
Juneja M	LOW	HIGH	HIGH	LOW
Chlebowski C	LOW	LOW	LOW	LOW
Russell PS	LOW	HIGH	HIGH	LOW
Papanikolaou K	LOW	LOW	LOW	LOW
Risi S	LOW	LOW	LOW	LOW
Ventola	LOW	LOW	LOW	LOW

Figura 13. Risco de vieses para estudos diagnósticos

B – DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

	PMID	AUTHOR	YEAR	STUDY DESIGN	TEST	AGE (MONTHS)	POPULATION
1	33945117	Jonadotti SL	2022	CROSS-SECTIONAL	M-CHAT-R/F	31.66 (1.72)	1586
2	30328577	Magán-Maganto M	2020	CROSS-SECTIONAL	M-CHAT-R/F	14-22 23-36	14-22: 3529 23-36: 3096
3	30099656	Kerub O	2018	CROSS-SECTIONAL	M-CHAT/F	21.30 (3.45)	1591
4	31859732	Coelho-Medeiros ME	2019	CROSS-SECTIONAL	M-CHAT-R/F	16-30	120
5	27460003	Sriasinghaongkiam P	2016	CROSS-SECTIONAL	M-CHAT-R/F	HR: 30 (26-35) LR: 21 (18-30)	HR: 109 LR: 732
6	23740200	Kamio Y	2014	CROSS-SECTIONAL	M-CHAT-R/F	18	1851

Figura 14. Estudos de screening

Revisão SISTEMÁTICA



	PMID	AUTHOR	YEAR	STUDY DESIGN	TEST	PATIENTS (N)	AGE	POPULATION DETAIL
1	35275169	Barbaro J	2022	CROSS-SECTIONAL	SACS	13511	11-30 months	Symptoms suggestive of autism.
2	32757085	Vermeirsch J	2021	CROSS-SECTIONAL	ADOS - 2	55	3 years	Very preterm <32 weeks gestation.
3	31724540	Mukherjee SB	2019	CROSS-SECTIONAL	CARS2	500	2-5 years	Children with delay or regression of developmental milestones, abnormal language, or age inappropriate understanding, behavior, play and/or social interaction.
4	30865682	Gulati S	2019	CROSS-SECTIONAL	ASD	225	1-14 years	Suspect ASD when one of following features was present: 1. no babbling or pointing or other gesture by 12 months; 2. no single words by 16 months; 3. no 2-word spontaneous (not echolalic) phrases by 24 months; or 4. loss of language or social skills at any age.

Revisão SISTEMÁTICA



5	29978815	Vats P	2018	CROSS-SECTIONAL	ASD	118	2-9 years	Children with symptoms suggestive of ASD (delayed/deviant speech, poor eye contact, poor social skills, repetitive movements, delayed milestones, poor school performance, or hyperactivity).
6	28620892	Mazurek MO	2017	CROSS-SECTIONAL	DSM-5	439	2-17 years	Children referred for autism diagnostic evaluation.
7	24413849	Zander E	2015	CROSS-SECTIONAL	ADI-R, ADOS-2	268	18-47 months	Unclear developmental concerns, for instance, language delay or global developmental delay, interaction difficulties and internalizing or externalizing behavior problems.
8	25428818	George B	2014	CROSS-SECTIONAL	CARS	200	2-6 years	Symptoms suggestive of autism.
9	24953575	Juneja M	2014	CROSS-SECTIONAL	ASD, CARS	154	2-9 years	Symptoms suggestive of autism.

10	20054630	Chlebowski C	2010	CROSS-SECTIONAL	CARS	2 years n=376; 4 years n=230	2 years (21-30 months) 4 years (42-66 months)	Children referred for possible autism, who failed the modified checklist for autism in toddlers (M-CHAT) and a follow up telephone interview (Robins et al. 2001).
11	20490769	Russell PS	2010	CROSS-SECTIONAL	CARS	103	5.10 (2.20)	Children and adolescents suspected of having autism.
12	18752062	Papanikolaou K	2009	CROSS-SECTIONAL	ADOS-G, ADI-R	77	83 (44) months	Referred for clinical assessment to na outpatient PDD clinic. Referral sources included primary care clinical settings, independent professionals, schools and parents.
13	16926617	Risi S	2006	CROSS-SECTIONAL	ADI-R, ADOS	1529	14 months -18 years	Patients with known developmental, cognitive, or behavioral diagnoses.
14	16897398	Ventola	2006	CROSS-SECTIONAL	ADI-R, ADOS, CARS	45	26 (16-30) months	Symptoms suggestive of autism.

Figura 15. Estudos diagnósticos

TABELA 1 - Descrição dos testes de *screening* e diagnóstico aplicados nos estudos incluídos

SCREENING	TABELA 1 - Descrição dos testes de <i>screening</i> e diagnóstico aplicados nos estudos incluídos						
	Tests	Age range	Assessing	Average No. Items	Applied by	Scoring Method	References
	M-CHAT Modified Checklist for Autism in Toddlers	18-24 months	Sensory abnormalities, motor abnormalities, social interchange, early joint attention/theory of mind, early language and communication.	23 items	Parents	Each item is scored as “yes” or “no”. The final score determining whether a child is at risk for autism or not.	12
	M-CHAT-R/F Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up	16-30 months	Sensory abnormalities, motor abnormalities, social interchange, early joint attention/theory of mind, early language and communication.	20 items	Parents + Professional (follow-up)	“yes” or “no” for classifications: low risk (no further evaluation unless other risk factors are present) medium risk (requires administration of the follow-up) high risk (immediate referral for evaluation and intervention).	13
	Q-CHAT Quantitative Checklist for Autism in Toddlers	18-30 months	Social communication, repetitive, stereotyped and sensory behaviours.	25 items	Parents	Items are scored using a 5-point frequency scale ranging from 0 to 4, with higher scores indicating more autistic traits.	44

Revisão SISTEMÁTICA



DIAGNOSTIC	SCQ	Social Communication Questionnaire	≥4 years	Social, communication and repetitive behavior.	40 items	Parents	Each item is scored as “yes” or “no” for lifetime or current form. The final score determining whether a child is at risk for autism or not..	45
	RITA-T	Rapid Interactive Screening Test for Autism in Toddlers	18-36 months	Joint attention, social awareness, reaction to emotion, awareness of human agency, and object permanence.	9 play-based scenarios	Professional	Maximum score is 30, with higher scores reflect more pronounced atypical behavior. The scores are categorized as follows: “low risk”, “medium risk” (indicating a need for further investigation) and “high risk” for a formal diagnosis of ASD.	46
	ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule	5-12 years	Reciprocal social interaction, communication/ language, stereotyped/ restricted behaviors, and mood and nonspecific abnormal behaviors.	8 Tasks	Professional	Scored on a 3-point scale from 0 to 2. The score classifies as diagnostic classifications of “autism,” “non-autism ASD,” and “non-spectrum”.	42, 47

Revisão SISTEMÁTICA



	ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised	≥18 months	Communication, reciprocal social interaction, and restricted, repetitive behaviors and interests.	93 items	Professional	Scored on a 4-point scale from 0 to 3. The score provides three diagnoses: “patient with autism”, “autistic signs without the classic form of the disease” or “patient without autism”.	43
	ADOS-2	Autism diagnostic observation schedule –2nd edition	≥12 months	Social communication skills, restricted interests, and repetitive behaviors.	Tasks	Professional	Scored on a 3-point scale from 0 to 2. The score classifies as diagnostic classifications of “autism,” “non-autism ASD,” and “non-spectrum”.	47

Revisão SISTEMÁTICA



	CARS-2	Childhood Autism Rating Scale, Second Edition	≥2 years	Relationships with People, Imitation, Affect, Use of Body, Relation to Non-human Objects, Adaptation to Environmental Change, Visual Responsiveness, Auditory Responsiveness, Near Receptor Responsiveness, Anxiety Reaction, Verbal Communication, Non-verbal Communication, Activity Level, Intellectual Functioning, and the clinician's general impression.	15 items	Professional	Scored on a 4-point scale from 1 to 4. The score indicates "non-autism", "mild to moderate autism" or "severe autism".	48
	SACS-R	Social Attention and Communication Surveillance-Revised	≥11-30 months	Social attention communication behaviours.	43 items in total (12 month: 12 items; 18 month: 16 items; 24 month: 15 items)	Professional	Each item is classified in presenting with typical or atypical behaviour. Children with atypical behavioral presentation are considered at high likelihood for autism and referred for further assessment.	49

Revisão SISTEMÁTICA



CRITERIAS	DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth edition	-	Social communication and Restricted and Repetitive Behaviors.	7 symptoms	Psychologist	Each symptom is scored as "absent", "present by history" or "currently present". The child is diagnosed with autism spectrum disorder if they meet the criteria.	50
	DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth edition	-	Impairment in social interaction, impairments in communication and restricted, repetitive and stereotyped patterns of behavior, interests and activities.	12 symptoms	Psychologist	Each symptom is scored as "present" or "absent". According to the criteria, the child can be diagnosed with "autistic disorder", "Asperger's disorder", or "pervasive developmental disorder - not otherwise specified" (PDD NOS).	51