

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CAMPUS DE CASCAVEL

Mestrando João Ricardo Yamasita

Transtorno do Espectro Autista (TEA): Abordagem com Nutracêuticos –
Ensaio Randomizado Controlado Duplo Cego

Foz do Iguaçu - PR
(2025)

Transtorno do Espectro Autista (TEA): Abordagem com Nutracêuticos – Ensaio
Randomizado Controlado Duplo Cego

Projeto de pesquisa apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito para avaliação e aprovação ética, como parte do Programa de Pós-Graduação em Biociências da Universidade Federal Latino-Americana – UNILA, para obtenção do título de Mestre.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Jorge Luiz Maria Ruiz – UNILA

Mestrando: João Ricardo Yamasita

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. JUSTIFICATIVA.....	4
2.1. Pergunta Norteadora	5
2.2. Hipótese	5
3. OBJETIVOS	6
GERAL	6
ESPECÍFICO	6
4. METODOLOGIA PROPOSTA.....	7
4.1. TIPO DE ESTUDO	7
4.2. LOCAL DE REALIZAÇÃO	7
4.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO E AMOSTRA	7
Tamanho da Amostra	7
4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	7
4.6. PROCEDIMENTOS - COLETA E ANÁLISE DE DADOS	9
4.6.1. Captação dos Participantes	9
4.6.2. RANDOMIZAÇÃO E FORMAÇÃO DOS GRUPOS	9
4.6.3. INTERVENÇÃO	10
4.6.4. AVALIAÇÃO DE DESFECHOS	10
4.6.5. MONITORAMENTO DE SEGURANÇA	10
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	10
4.8. ASPECTOS ÉTICOS	11
4.9. RISCOS E REAÇÕES ALÉRGICAS	14
4.10. Formulação e Dosagem dos Nutracêuticos	15
Formulações Nutracêuticas Utilizadas na Intervenção.	15
DESFECHOS.....	18
PRIMÁRIOS A mudança média na pontuação total do ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) entre o início da intervenção (baseline) e 60 dias de acompanhamento, comparando o grupo intervenção com o grupo controle, considerando uma diferença mínima clinicamente relevante de 15 pontos.	18
SECUNDÁRIOS	18

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

CRONOGRAMA.....	19
O início das atividades ocorrerá assim que obtiver aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.	19
ORÇAMENTO.....	20
REFERÊNCIAS.....	21
APÊNDICES	26
APÊNDICE 1. Justificativa da Escolha do ATEC – Autism Treatment Evaluation Checklist ...	26
APÊNDICE 2. Questionário ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist)	30
FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ATEC.....	30
SUBESCALA 1: FALA / LINGUAGEM / COMUNICAÇÃO	31
SUBESCALA 2: SOCIABILIDADE	32
SUBESCALA 3: SENSÓRIO / COGNITIVO	33
SUBESCALA 4: SAÚDE FÍSICA / COMPORTAMENTO	34
APÊNDICE 3. TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	36
APÊNDICE 4 – FORMULÁRIO DE MONITORAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS	39
APÊNDICE 5 – Justificativa Farmacotécnica das Dosagens Seleccionadas.....	40

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento com etiologia multifatorial e significativa heterogeneidade clínica. Evidências apontam alterações imunometabólicas e deficiências nutricionais associadas à gravidade dos sintomas. Embora os tratamentos convencionais ofereçam benefícios limitados, a suplementação nutracêutica tem emergido como alternativa promissora, com bons perfis de segurança e potencial terapêutico. Este estudo propõe avaliar os efeitos de uma fórmula abrangente de nutracêuticos em indivíduos com TEA, por meio de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os participantes serão avaliados com o questionário ATEC antes e após a intervenção de 60 dias. O desfecho primário será a variação no escore total do ATEC, e os eventos adversos serão monitorados. Os grupos serão pareados por idade, sexo e gravidade clínica. A pesquisa será conduzida conforme diretrizes éticas e aprovada por Comitê de Ética em Pesquisa. Espera-se evidenciar benefícios clínicos relevantes com a suplementação nutracêutica.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição complexa do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits na comunicação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento, com prevalência crescente em diversos países. Segundo os dados mais recentes do **Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2025)** estima-se que o TEA afete **1 em cada 31 crianças aos 8 anos de idade**, e **1 em cada 10 crianças aos 4 anos**, revelando um crescimento expressivo na prevalência global da condição (Shan et al., 2025), evidenciando seu impacto significativo na saúde pública (Baxter, 2015).

Esse aumento significativo tem despertado crescente interesse da comunidade científica e clínica, não apenas pelo número cada vez maior de diagnósticos anuais, mas também pelas **implicações sociais, emocionais e econômicas** que afetam os indivíduos, suas famílias, instituições educacionais e os sistemas de saúde.

Embora a hipótese genética tenha sido durante décadas o paradigma dominante na etiologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA), **evidências mais recentes apontam para uma origem multifatorial**, envolvendo complexas interações entre fatores genéticos, epigenéticos, ambientais, imunológicos e metabólicos (Gialloreti et al., 2019).

O autismo deve ser compreendido como um distúrbio **multifatorial, altamente heterogêneo**, com contribuições variáveis de **fatores genéticos, epigenéticos, ambientais, imunológicos, metabólicos e microbiológicos**. Em apenas 5% a 25% dos casos encontram-se alterações genéticas claramente causais. Estima-se que aproximadamente 40% a 55% dos quadros estejam mais fortemente associados a fatores ambientais e epigenéticos. Dentre esses, destacam-se: **infecções maternas durante a gestação, doenças autoimunes, exposição fetal a toxinas e poluentes, uso de certos medicamentos, estresse oxidativo intrauterino, nutrição inadequada e idade paterna avançada** (Sala et al., 2020).

Apesar da prevalência crescente, o TEA permanece com opções terapêuticas limitadas em eficácia. Os únicos medicamentos aprovados pelas principais agências regulatórias (FDA, ANVISA) são os antipsicóticos atípicos Risperidona e Aripiprazol, indicados apenas para sintomas secundários como irritabilidade grave e comportamentos agressivos, sem efeito comprovado sobre os sintomas nucleares do transtorno. Seu uso prolongado associa-se a efeitos adversos significativos, incluindo ganho de peso, alterações metabólicas e disfunções

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

mitocondriais, sintomas neurológicos e regressão comportamental (Mortimer et al., 2023; Fieiras et al., 2023).

Embora intervenções comportamentais intensivas, como a Análise do Comportamento Aplicada (ABA), apresentem evidências de eficácia em algumas habilidades adaptativas, diversas revisões críticas destacam limitações quanto ao impacto sobre qualidade de vida, bem-estar emocional e generalização de resultados, especialmente em contextos de recursos limitados (Sandbank et al., 2020; Vivanti, 2020; Bottema-Beutel et al., 2021).

As terapias atuais focam predominantemente na modificação de comportamentos observáveis, sem atuar sobre mecanismos biológicos subjacentes. Este fato evidencia a necessidade de abordagens **multidimensionais e translacionais**, que considerem os aspectos **neurobiológicos, imunológicos, metabólicos e ambientais** do TEA, visando não apenas mitigar sintomas, mas **promover melhora funcional global e qualidade de vida** (Frye et al, 2013).

Diversas alterações biológicas contribuem para o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA), incluindo neuroinflamação persistente (Vargas et al., 2005), estresse oxidativo e deficiência de glutatona (James et al., 2009; Chauhan & Chauhan, 2006), bem como disfunção mitocondrial (Frye et al., 2024; Rossignol & Frye, 2012). A disbiose intestinal e a permeabilidade aumentada da barreira intestinal também favorecem inflamação sistêmica (Alharthi, Amani et al, 2021; Dargenio et al., 2023, Azari et al., 2024). Alterações nas vias de metilação e deficiências nutricionais agravam essas disfunções (Adams, 2011; Rossignol & Frye, 2014). Esses mecanismos inter-relacionados evidenciam o potencial das abordagens terapêuticas nutraceuticas que atuem sobre processos biológicos subjacentes ao TEA.

Nos últimos anos, diferentes nutraceuticos — vitaminas, minerais, antioxidantes e fitocompostos — têm sido investigados como estratégias complementares para atuar sobre os mecanismos biológicos subjacentes a este transtorno, visando modular a inflamação, o estresse oxidativo e apoiar o metabolismo mitocondrial e neuronal no TEA (Adams, 2018; Rossignol & Frye, 2014). Entretanto, muitas dessas evidências derivam de estudos de nutraceuticos isolados ou com limitações metodológicas.

A principal lacuna de conhecimento refere-se à escassez de ensaios clínicos controlados e bem delineados que avaliem de maneira sistemática a eficácia e a segurança de uma formulação nutraceutica combinada no contexto do TEA. Dessa forma, o presente estudo propõe investigar se a administração de um conjunto de nutraceuticos selecionados e otimizados pode promover benefícios clínicos e funcionais em crianças diagnosticadas com TEA, contribuindo para o avanço do conhecimento científico e ampliando as possibilidades terapêuticas seguras e baseadas em evidências.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Os nutracêuticos são compostos bioativos derivados de alimentos com propriedades terapêuticas que podem modular vias metabólicas e processos epigenéticos associados ao TEA (Jayashree et al., 2024; Alanazi, 2013). Sua combinação visa atuar de maneira sinérgica na inflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e barreira intestinal.

Principais Nutraceuticos Seleccionados para o Projeto e Evidências-Chave:

- **Vitamina D3:** Imunomoduladora, regula microbiota intestinal e *tight junctions* (Wang et al.; 2024), associada a menor severidade do TEA. Meta-análises demonstram benefícios clínicos (Wang et al., 2020; Mazur, 2022; Ribeiro et al., 2021; Song et al., 2020; Wang et al., 2022).
- **Vitamina K2 (MK-7):** Neuroprotetora e anti-inflamatória, contribui para homeostase sináptica e plasticidade neuronal (Ferland, 2012; Dong et al., 2021).
- **Melatonina:** Modula ritmo circadiano, neuroinflamação e estresse oxidativo. Metanálises confirmam melhora do sono e comportamento (Nogueira et al., 2023).
- **Ácido folínico (B9 ativo):** Corrige deficiência cerebral de folato e bloqueios epigenéticos frequentes no TEA. Ensaios clínicos relatam melhora em linguagem e comportamento (Frye et al., 2018; Rossignol, 2021).
- **Metilcobalamina (B12 ativa):** Cofator essencial na metilação e síntese de neurotransmissores. Melhora parâmetros bioquímicos e sintomas centrais do TEA (James et al., 2009; Rossignol, 2021).
- **Betaina (TMG):** Doador de grupos metil, apoia normalização da homocisteína e da metilação do DNA (Frye et al., 2013).
- **Colina:** Precursor de acetilcolina e fosfolipídios neuronais, apoia neurodesenvolvimento e sinaptogênese (Zeisel, 2006).
- **Sulforafano:** potente antioxidante e anti-inflamatório, indutor de Nrf2 ativa síntese de defesas antioxidantes, melhora escalas comportamentais (Singh et al., 2014).
- **Quercetina:** Estabiliza mastócitos, reduz neuroinflamação e disbiose intestinal (Savino et al., 2023).
- **Magnésio + B6 (P5P):** Cofatores da síntese de neurotransmissores e modulação glutamatérgica. Ensaios mostram melhora comportamental (Mousain-Bosc et al., 2004; Khan et al., 2021).
- **Zinco bisglicinato:** Essencial às funções do gene SHANK3, sináptica e imunomodulação, associado a melhora comportamental em RCTs (Goyal et al., 2019; Mohamed et al., 2025).
- **Coenzima Q10:** Suporte bioenergético mitocondrial e antioxidante, com benefícios relatados em estudos clínicos (Gvozdjaková et al., 2014).
- **Vitamina A:** Importante para desenvolvimento neural e imunidade. Deficiência associada à maior gravidade do TEA (Cheng et al., 2021).
- **Inulina:** Prebiótico modulador da microbiota e integridade intestinal (Mittal et al., 2024).
- **N-acetilcisteína (NAC):** Precursor da glutathione e modulador glutamatérgico, com evidência de redução de irritabilidade (Hardan et al., 2012).

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Tecnologias de Formulação:

A utilização de tecnologias nano e lipossomais busca potencializar a biodisponibilidade dos compostos (Choi & McClements, 2020; Sercombe et al., 2015).

Segurança:

Os nutraceuticos apresentam bom perfil de tolerância e baixa incidência de efeitos adversos graves (Adams et al., 2011, Frye et al., 2018) quando utilizados nas dosagens usuais, sendo seu uso disseminado na população, com raríssimas intercorrências graves relatadas (Adams et al., 2022).

2. JUSTIFICATIVA

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) representa um dos maiores desafios atuais da medicina do neurodesenvolvimento, com prevalência crescente em nível global e impacto significativo sobre a qualidade de vida das crianças afetadas e de suas famílias. As abordagens terapêuticas convencionais, centradas principalmente em intervenções comportamentais e farmacológicas, apresentam limitações clínicas, elevado custo e, frequentemente, não abordam as disfunções biológicas subjacentes ao transtorno.

Nesse contexto, a suplementação nutracêutica surge como uma estratégia terapêutica promissora, segura e de baixo custo, com base em evidências emergentes que apontam para seu potencial em modular vias inflamatórias, mitocondriais, imunológicas e gastrointestinais frequentemente alteradas em indivíduos com TEA. Trata-se de uma intervenção biologicamente plausível, e com potencial de impacto na melhora global do funcionamento da criança.

Este estudo propõe-se a gerar evidência científica robusta sobre os efeitos clínicos de uma intervenção nutracêutica padronizada em crianças com TEA, contribuindo para o fortalecimento de uma abordagem terapêutica mais abrangente, personalizada e alinhada com os avanços da medicina translacional. Ao fazê-lo, visa-se fomentar um novo paradigma de cuidado, centrado não apenas na modulação comportamental, mas na compreensão e correção das bases fisiopatológicas do transtorno.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

2.1. Pergunta Norteadora

O uso de um conjunto padronizado de nutracêuticos pode promover **melhorias clínicas estatisticamente significativas** em crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA), quando comparado a um grupo controle?

2.2. Hipótese

A suplementação com um conjunto padronizado de nutracêuticos promove **melhora clínica mensurável e estatisticamente significativa** nos sintomas comportamentais e funcionais do TEA, em comparação ao grupo controle placebo, conforme avaliado por instrumento padronizado (ATEC).

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

3. OBJETIVOS

GERAL

Avaliar os efeitos clínicos da suplementação com um conjunto padronizado de nutracêuticos sobre os sintomas do TEA em crianças, com base em parâmetros de avaliação funcional padronizados.

ESPECÍFICO

- Identificar nutracêuticos com **perfil de segurança validado e respaldo científico** quanto à aplicabilidade clínica no TEA;
- Avaliar o **potencial sinérgico da suplementação combinada** em diferentes domínios do ATEC (comunicação, sociabilidade, cognição e saúde geral);
- Determinar a **taxa de respondedores clínicos** ao protocolo nutracêutico, com base em redução ≥ 15 pontos no escore total do ATEC;
- Estimar a **ocorrência de eventos adversos** relacionados ao uso dos nutracêuticos utilizados no estudo.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

4. METODOLOGIA PROPOSTA

4.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um **ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo**, com duração de 60 dias de intervenção.

4.2. LOCAL DE REALIZAÇÃO

O estudo será conduzido nas dependências do Instituto Yamasita de Medicina Consciente e da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), em Foz do Iguaçu – PR.

4.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO E AMOSTRA

A população-alvo será composta por **crianças de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de Transtorno do Espectro Autista (TEA), com idade entre 3 e 7 anos.**

Tamanho da Amostra

O cálculo amostral foi baseado em um delta clínico mínimo de 15 pontos no escore total do ATEC, com desvio-padrão estimado de 25 a 30 pontos, conforme estudos anteriores (Frye et al., 2018), e nível de significância de 5%. Foi adotado um poder estatístico de 75%, compatível com o prazo previsto para execução da pesquisa. Assim, a amostra foi definida em 44 participantes por grupo (total de 88 participantes), incluindo margem para perdas de acompanhamento, com o objetivo de garantir robustez e validade estatística aos resultados do ensaio.

Será realizada **amostragem estratificada proporcional**, considerando a relação média de 4:1 (meninos:meninas) e a faixa etária.

4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico médico confirmado de TEA (CID F84.x), com laudo de profissional habilitado.
 - Idade entre 3 e 7 anos.
 - Residência em Foz do Iguaçu ou municípios próximos.
 - Consentimento dos responsáveis (TCLE assinado).
 - Compromisso da família com o acompanhamento.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

A escolha da faixa etária de **3 a 7 anos** para os participantes deste estudo baseia-se em evidências neurobiológicas, clínicas e metodológicas que indicam ser este período o de maior potencial para obtenção de resultados significativos com intervenções nutraceuticas e terapêuticas no Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Do ponto de vista do desenvolvimento neurológico, essa etapa corresponde à fase de **máxima neuroplasticidade cortical e sináptica**, quando a formação e poda de conexões neuronais, bem como o desenvolvimento funcional das redes cerebrais, ocorrem de maneira intensa e dinâmica (Hensch, 2004). Intervenções precoces durante essa janela crítica têm maior probabilidade de impactar positivamente circuitos cerebrais relacionados a linguagem, cognição social, comportamento adaptativo e regulação emocional (Courchesne et al., 2007).

Além disso, estudos clínicos mostram que crianças com TEA nessa faixa etária apresentam **maior responsividade a intervenções multissistêmicas**, incluindo suplementação nutricional, terapias comportamentais e programas de estimulação precoce (Zwaigenbaum et al., 2015). A efetividade dessas abordagens tende a reduzir progressivamente com o avanço da idade, possivelmente devido à consolidação de padrões sinápticos disfuncionais e maior rigidez comportamental.

Do ponto de vista imunometabólico, o início precoce de estratégias que modulam estresse oxidativo, neuroinflamação e disfunção mitocondrial — componentes centrais da fisiopatologia do TEA — pode atenuar de forma mais robusta processos neurodegenerativos e epigenéticos associados ao transtorno (Rossignol & Frye, 2012). Essas intervenções têm sido mais eficazes quando aplicadas em períodos de desenvolvimento acelerado, em que o organismo apresenta maior capacidade adaptativa e reparadora (James et al., 2009).

Outro aspecto relevante é que, na faixa dos 3 aos 7 anos, a **maioria das crianças já dispõe de diagnóstico clínico consolidado de TEA**, seguindo critérios do DSM-5, ao mesmo tempo em que ainda se encontra em fase pré-escolar ou início da escolarização, o que facilita a uniformização do estágio de desenvolvimento e minimiza heterogeneidade amostral.

Por fim, dados epidemiológicos e observacionais indicam que intervenções iniciadas até os 6–7 anos podem gerar **ganhos mais expressivos e sustentáveis em habilidades adaptativas, comunicação funcional e autonomia**, comparadas a abordagens iniciadas tardiamente (Howlin et al., 2009).

Assim, a seleção da faixa etária entre 3 e 7 anos neste estudo fundamenta-se em:

- Evidências de **maior neuroplasticidade** e potencial de remodelação sináptica;
- Maior **responsividade clínica** às intervenções multimodais;
- Melhor **homogeneidade da amostra** no que se refere ao estágio de desenvolvimento;
- Maior **aderência familiar** e possibilidade de coleta de dados confiáveis;
- Potencial de **impacto clínico superior e duradouro**.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

4.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Síndromes genéticas associadas (ex.: Síndrome de Rett, Síndrome do X Frágil)
- Paralisia cerebral ou doenças neurológicas graves
- Uso atual de anticonvulsivantes.
- Uso prévio de nutracêuticos equivalentes nos últimos 30 dias antes do início (com possibilidade de *washout* de 30 dias).
- Participação em outro ensaio clínico no último trimestre.
- Falta de adesão às orientações do protocolo.
- Algum outro problema de saúde grave, que incorra em risco.
- Alergia conhecida a componentes da fórmula.

4.6. PROCEDIMENTOS - COLETA E ANÁLISE DE DADOS

4.6.1. Captação dos Participantes

A captação será realizada por meio de:

- Divulgação em redes sociais e canais digitais
- Contato com clínicas parceiras e instituições de ensino
- Apresentação do estudo em reuniões de pais

Após manifestação de interesse, os responsáveis serão convidados para entrevista presencial, quando serão explicados os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e solicitado o consentimento formal.

4.6.2. RANDOMIZAÇÃO E FORMAÇÃO DOS GRUPOS

Após elegibilidade e assinatura do TCLE, os participantes serão randomizados em **dois grupos paralelos**:

- Grupo Intervenção (GI): Receberá a suplementação nutracêutica
- Grupo Controle (GC): Receberá placebo idêntico

A randomização será estratificada por idade e gravidade clínica (ATEC). A alocação será feita por software, garantindo sigilo da lista de randomização.

A **Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD)** será rigorosamente observada.

Os dados serão armazenados de forma **confidencial e segura**.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

4.6.3. INTERVENÇÃO

A intervenção consistirá em 3 preparações:

1. Gotas oleosas noturnas
2. Sachê matinal
3. Sachê vespertino

As formulações e doses estão detalhadas no item específico do protocolo (4.10).
A duração da intervenção será de **60 dias**.

4.6.4. AVALIAÇÃO DE DESFECHOS

Será utilizado o **questionário ATEC** aplicado em dois momentos:

- Linha de base (T0)
- Pós-intervenção (T1 – 60 dias)

4.6.5. MONITORAMENTO DE SEGURANÇA

- Haverá contato semanal da equipe com as famílias, e todos os pacientes terão acesso a comunicação com a Equipe do Instituto Yamasita.
- Qualquer evento adverso será prontamente avaliado pela equipe, com encaminhamento imediato para acompanhamento clínico quando necessário.
- Além disso, um **médico pediatra independente** acompanhará os dados de segurança durante o estudo, reforçando a proteção à saúde das crianças.
- Será fornecido **formulário padronizado de eventos adversos (Apêndice 4)**.
- Eventos adversos serão classificados conforme gravidade.
- Qualquer evento significativo poderá levar à suspensão do participante.
- Considerando tratar-se de uma intervenção de baixo risco, não se justifica a criação de um Comitê de Monitoramento formal (DSMB).
- Entretanto, será implementado **monitoramento independente por um médico pediatra não vinculado à equipe de coleta de dados**, que revisará periodicamente os relatos de eventos adversos e poderá recomendar medidas adicionais de segurança, caso necessário, reforçando a proteção à saúde das crianças.

4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados serão organizados em um banco de dados eletrônico, com dupla checagem para assegurar a qualidade e consistência das informações. A análise estatística será realizada utilizando softwares apropriados (ex: SPSS, R ou equivalente). Análise de

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

eficácia (desfecho primário: A principal análise consistirá na comparação da variação da pontuação total da escala ATEC entre o grupo intervenção e o grupo placebo, do momento inicial (T0) ao final da intervenção (T1, após 60 dias). Será aplicada uma ANOVA para medidas repetidas e/ou modelo linear misto (mixed model), considerando o efeito do tempo, do grupo, e da interação grupo x tempo. A significância estatística será considerada para $p < 0,05$. Análise de desfechos secundários: As pontuações dos subdomínios da ATEC (linguagem/comunicação, sociabilidade, cognição/sensoriais, saúde física/comportamental) serão analisadas de modo análogo, utilizando ANOVA para medidas repetidas e/ou modelos mistos. A frequência e o tipo de eventos adversos serão analisados por estatística descritiva e teste qui-quadrado ou exato de Fisher, quando aplicável. A adesão ao protocolo será avaliada de forma descritiva (percentual de adesão), sendo considerada satisfatória quando superior a 80%. População para análise: Será adotada a abordagem Intention-to-Treat (ITT) como análise primária, incluindo todos os participantes randomizados, independentemente de eventuais perdas ou interrupções da intervenção. Caso necessário, também será realizada análise per-protocol (PP), incluindo apenas os participantes que completarem o estudo conforme o protocolo. Controle de potenciais confundidores: Diferenças basais entre os grupos serão testadas; caso variáveis de confusão sejam identificadas, poderão ser incluídas como covariáveis nos modelos analíticos. Gestão de dados faltantes: Dados faltantes serão tratados por métodos apropriados (ex: imputação múltipla, análise de sensibilidade), dependendo do padrão de ausência de dados. Apresentação dos resultados: Os resultados serão apresentados como médias $\pm$ desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), conforme a distribuição dos dados. Gráficos e tabelas serão utilizados para melhor visualização das tendências e diferenças observadas.

Será utilizada **ANOVA de medidas repetidas 2x2 (grupo x tempo)** para avaliar a interação entre grupos e as mudanças ao longo do tempo. Será adotado nível de significância de $p < 0,05$. Testes pós-hoc serão aplicados quando necessários.

4.8. ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa será submetida à Plataforma Brasil e avaliada pelo Comitê de Ética em Pesquisa competente, conforme a Resolução CNS nº 466/2012, devendo os participantes aceitarem os termos do TCLE.

O uso de placebo é considerado ético, visto que não existe terapia padrão estabelecida para a proposta. Caso os resultados demonstrem benefícios clínicos, os participantes do grupo placebo terão direito de receber a formulação ativa por 60 dias, em regime idêntico ao grupo de intervenção. Essa medida visa garantir equidade e acesso justo aos potenciais benefícios da pesquisa.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

A participação é **voluntária** e os responsáveis poderão retirar os participantes a qualquer momento, sem prejuízo ao cuidado habitual.

População vulnerável

A inclusão de crianças com TEA se justifica por serem o público diretamente afetado pela proposta terapêutica, inexistindo alternativa de estudo em outra população.

Medidas adicionais de proteção: acompanhamento clínico pediátrico, suporte multiprofissional e canal aberto para comunicação imediata com a equipe.

Uso de placebo

O uso de placebo é eticamente justificável, pois:

- Não há tratamento padrão nutracêutico estabelecido para TEA.
- Todas as crianças continuarão recebendo seus tratamentos convencionais (psicotrópicos, terapias comportamentais, fonoaudiologia, etc.), sem prejuízo clínico.
- O placebo será idêntico em sabor, cor e aparência, garantindo duplo-cego.
- Caso o estudo demonstre eficácia, o grupo placebo terá acesso posterior à formulação ativa.

Acompanhamento pós-estudo

Previsão de acesso ao suplemento após término, em caso de benefício. Todos os participantes terão seguimento clínico para transição segura após o estudo.

Em caso de benefício clínico comprovado:

- O grupo placebo terá direito a receber a formulação por período equivalente.

CONFIDENCIALIDADE E SIGILO

Os dados serão armazenados de forma **confidencial e segura**. Todas as informações coletadas serão tratadas com estrita confidencialidade. Os dados serão codificados e armazenados em ambiente seguro. Apenas a equipe de pesquisa e os órgãos regulatórios poderão ter acesso, quando necessário. Resultados serão divulgados de forma agregada, sem identificação dos participantes.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

ASSISTÊNCIA EM CASO DE DANOS

Caso ocorra qualquer dano decorrente diretamente da participação, o(a) participante terá direito a **assistência integral, imediata e gratuita**, prestada pela equipe e/ou serviços de saúde designados, sem qualquer ônus.

Além da assinatura do TCLE pelos responsáveis legais, será solicitado o **Termo de Assentimento** às crianças a partir de 7 anos de idade, desde que haja capacidade cognitiva de compreensão, conforme Resolução CNS 466/2012.

Em caso de qualquer intercorrência clínica, o participante terá direito a assistência imediata e integral pela equipe do Instituto Yamasita de Medicina Consciente. Se necessário, haverá cobertura complementar e continuidade do atendimento pela **Secretaria Municipal de Saúde de Foz do Iguaçu**, garantindo assim suporte pleno à saúde dos participantes durante toda a pesquisa.

Conflitos de interesse e financiamento

- O estudo é de **financiamento próprio**, sem patrocínio de indústria.
- Não há vínculo comercial direto dos pesquisadores com a formulação utilizada.
- Em caso de publicação ou futuro desenvolvimento, potenciais conflitos serão declarados.

Estratégia de recrutamento

A divulgação será realizada em redes sociais e mídias de forma ética, sem exposição pública da condição das crianças e sem promessas de benefício. O convite será objetivo, informativo e voltado aos responsáveis, respeitando a autonomia familiar.

CONTATO DO COMITÊ DE ÉTICA

Em caso de dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, entre em contato com o **CEP/Unioeste** – Telefone: (45) 3220-3092; E-mail: cep.prppg@unioeste.br; Endereço: Rua Universitária, 1619, Bairro Universitário, Cascavel-PR, CEP 85819-110.

RECEBIMENTO DA INTERVENÇÃO APÓS TÉRMINO

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Caso os resultados mostrem benefício no grupo intervenção, os participantes que receberam placebo **poderão receber a formulação por 60 dias** ao final do estudo, se desejarem.

4.9. RISCOS E REAÇÕES ALÉRGICAS

Trata-se de uma pesquisa de **risco mínimo**, compatível com o uso habitual de nutracêuticos. Embora os nutracêuticos utilizados tenham histórico de segurança em crianças, podem ocorrer efeitos leves (p.ex., desconforto gastrointestinal leve, alteração de paladar, irritabilidade, reversíveis) e, raramente, reações alérgicas. Qualquer evento será prontamente avaliado; se necessário, a participação será interrompida e o(a) participante receberá o cuidado apropriado. Sobrecarga metabólica ou hipervitaminose: as doses foram cuidadosamente definidas com base na literatura, respeitando margens de segurança e limites superiores toleráveis para a faixa etária. Risco emocional: nenhuma exposição a riscos emocionais ou psicológicos está prevista, visto que o estudo não envolve intervenções comportamentais invasivas nem indução de estresse.

Monitoramento de segurança: durante todo o estudo, os responsáveis legais das crianças serão orientados a monitorar e reportar quaisquer eventos adversos, que serão documentados em formulário específico. A equipe do estudo manterá contato regular com os participantes e terá um canal aberto para comunicação imediata em caso de dúvidas ou efeitos inesperados.

BENEFÍCIOS

Espera-se como benefício potencial a melhora clínica dos participantes e a produção de conhecimento científico relevante para o manejo do TEA.

Embora se trate de um estudo experimental e sem garantia prévia de benefício individual, a proposta de intervenção é fundamentada em evidências científicas e fisiopatológicas que sustentam o potencial de ação dos nutracêuticos sobre os mecanismos imunometabólicos implicados no Transtorno do Espectro Autista (TEA). Assim, os benefícios potenciais para os participantes incluem: melhora clínica global: possível redução da gravidade dos sintomas do TEA, mensurada pela escala ATEC, abrangendo: Comunicação e linguagem; Sociabilidade; Cognição e processamento sensorial; Saúde física e comportamental. Melhora de comorbidades associadas: como distúrbios gastrointestinais, sono, irritabilidade e inflamação de baixo grau, frequentemente presentes em crianças com TEA. Possível

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

melhora da qualidade de vida: tanto das crianças quanto de seus cuidadores, em virtude de uma melhor adaptação funcional. Acesso a uma formulação nutracêutica combinada e otimizada: cuja segurança e potencial eficácia estão sendo sistematicamente avaliadas. Benefícios sociais e científicos: além dos possíveis benefícios individuais, o estudo tem potencial para gerar conhecimento científico relevante e translacional, contribuindo para: o desenvolvimento de novas estratégias complementares no manejo do TEA; a ampliação das opções terapêuticas seguras e acessíveis; a disseminação de práticas baseadas em evidência na Medicina Funcional e Regenerativa.

4.10. Formulação e Dosagem dos Nutracêuticos

A dosagem dos nutracêuticos será ajustada conforme o peso corporal da criança, com divisão padronizada em duas faixas:

- **Faixa 1:** crianças com peso abaixo de 25 kg;
- **Faixa 2:** crianças com peso superior a 25 kg.

Os nutracêuticos fornecidos para cada faixa conterão concentração previamente definida, respeitando margens seguras e evidências de eficácia para cada substância incluída. Essa estratificação visa garantir **adequação da dose à massa corporal**, mantendo a homogeneidade na exposição terapêutica entre os participantes.

Formulações Nutracêuticas Utilizadas na Intervenção.

A intervenção nutracêutica será realizada por meio de três formas farmacêuticas distintas, padronizadas para facilitar a administração em crianças com TEA, visando otimizar a absorção, minimizar efeitos adversos e favorecer a adesão ao protocolo. As três formulações foram organizadas conforme posologia orientada por faixa de peso corporal, dividindo-se em crianças abaixo de 25 kg e crianças com 25 kg ou mais.

A. Gotas oleosas noturnas (base azeite de oliva)

Essa formulação será administrada à noite, com objetivo de fornecer suporte imunoneuroendócrino, antioxidante e auxílio na regulação do sono. Sua base lipofílica com azeite de oliva otimiza a absorção de nutrientes lipossolúveis e melhora a palatabilidade.

Composição por 5 gotas:

- Vitamina D3 – 2.000 UI
- Vitamina K2 (MK-7) – 50 mcg
- Vitamina A – 1.500 UI
- Coenzima Q10 (ubiquinona) – 10 mg
- Melatonina – 0,5 mg

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Modo de uso:

- Crianças < 25 kg: 5 gotas à noite
- Crianças $\geq$ 25 kg: 10 gotas à noite

B. Sachê matinal saborizado (pó para diluição)

Administrado ao acordar, esta formulação visa fornecer suporte à metilação, síntese de neurotransmissores e funções cognitivas, além de atuar no eixo intestino-cérebro.

Composição por sachê:

- Ácido folínico – 17,5 mg
- Metilcobalamina – 500 mcg
- Betaína (TMG) – 250 mg
- Colina bitartarato – 125 mg
- P5P (B6 ativa) – 10 mg
- Magnésio bisglicinato – 75 mg
- Inulina – 500 mg

Modo de uso:

- Crianças < 25 kg: 1 sachê pela manhã
- Crianças $\geq$ 25 kg: 2 sachês pela manhã

C. Sachê vespertino saborizado (pó para diluição)

Esta formulação tem como objetivo a modulação da neuroinflamação, apoio ao sistema antioxidante intracelular e estabilização mastocitária, sendo administrada no período da tarde.

Composição por sachê:

- N-acetilcisteína (NAC) – 300 mg
- Sulforafano ativo – 7,5 mg
- Quercetina fitossomal – 50 mg
- Bromelina – 50 mg
- Zinco bisglicinato – 5 mg

Modo de uso:

- Crianças < 25 kg: 1 sachê à tarde
- Crianças $\geq$ 25 kg: 2 sachês à tarde



Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Recomenda-se diluir em suco natural (ex: maracujá, uva ou laranja) para mascarar o sabor sulfurado da NAC e evitar náuseas relacionadas ao zinco.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

DESFECHOS

PRIMÁRIOS

A mudança média na pontuação total do ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) entre o início da intervenção (baseline) e 60 dias de acompanhamento, comparando o grupo intervenção com o grupo controle, considerando uma diferença mínima clinicamente relevante de 15 pontos.

SECUNDÁRIOS

Mudança nos escores dos subdomínios do ATEC:

- **Fala/Linguagem/Comunicação**
- **Sociabilidade**
- **Sensoriais/Cognitivos**
- **Saúde Física e Comportamento**

Serão analisadas as variações médias entre o baseline (T0) e o pós-intervenção (T1) em cada subdomínio do ATEC, comparando grupos intervenção e controle.

Adesão e aceitabilidade da intervenção nutracêutica, avaliadas por:

- Porcentagem de doses administradas corretamente (registro pelos responsáveis)
- Grau de aceitabilidade (palatabilidade e facilidade de uso) reportado pelos cuidadores

Ocorrência de eventos adversos, classificados em:

- Leves
- Moderados
- Graves

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

CRONOGRAMA

O início das atividades ocorrerá assim que obtiver aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Tabela 1. Cronograma de atividades

Atividade	Previsão para início e término
Aprovação pelo CEP (cerca de 30 dias)	15/08/2025 a outubro/2025
Divulgação e Recrutamento (60 dias)	15/08/2025 até 15/11/2025
Aplicação dos Critérios de Inclusão e Exclusão	15/08/2025 até 30/11/2025
Coleta de dados iniciais (ATEC e dados clínicos)	15/08/2025 até 30/11/2025
Início da intervenção (após aprovação CEP)	15/08/2025 a 30/11/2025
Randomização e Pareamento dos participantes	15/08/2025 até 30/11/2025
Intervenção/Placebo por 60 dias	15/08/2025 até 31/01/2026
Reavaliação Final com ATEC	De 15/10/2025 até 14/02/2026
Análise dos Resultados	De 14/10/2025 até 28/02/2026
Término da pesquisa	De 01/02/2026 a 30/03/2026
Redação do artigo	15/10/2025 a 31/05/2026
Publicação dos Resultados	15/01/2026 a 30/06/2026

Fonte: do autor.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

ORÇAMENTO

Despesas	Custo por unidade	Custo total
Nutracêuticos A + Placebo	40,00	5.000,00
Nutracêuticos B + Placebo	156,00	12.600,00
Nutracêuticos C + Placebo	104,00	12.400,00
Materiais de escritório (papéis, pastas, canetas)	20,00	2.000,00
Equipe (médico, enfermeiro, estagiários, transporte)	10.000,00	10.000,00
Divulgação em mídias	1.000,00	1.000,00
Custo total		43.000,00

Fontes de financiamento: parceria com UNILA + farmácia de manipulação local + recursos próprios

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

REFERÊNCIAS

ADAMS, James B. et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. **BMC pediatrics**, v. 11, p. 1-30, 2011.

ADAMS, James B. et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. **Nutrition & metabolism**, v. 8, p. 1-32, 2011.

ADAMS, James B. et al. Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder—a randomized, controlled 12-month trial. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 369, 2018.

ADAMS, James B. et al. Vitamin/mineral/micronutrient supplement for autism spectrum disorders: a research survey. **BMC pediatrics**, v. 22, n. 1, p. 590, 2022.

ALANAZI, Abdulrahman S. The role of nutraceuticals in the management of autism. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, n. 3, p. 233-243, 2013.

ALHARTHI, Amani et al. The human gut microbiome as a potential factor in autism spectrum disorder. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 3, p. 1363, 2022.

AZARI, Hushyar et al. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Autism Spectrum Disorder. **Review Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 11, n. 3, p. 489-503, 2024.

BAXTER, Amanda J. et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. **Psychological medicine**, v. 45, n. 3, p. 601-613, 2015.

BOTTEMA-BEUTEL, Kristen et al. Adverse event reporting in intervention research for young autistic children. **Autism**, v. 25, n. 2, p. 322-335, 2021.

CHAUHAN, Abha; CHAUHAN, Ved. Oxidative stress in autism. **Pathophysiology**, v. 13, n. 3, p. 171-181, 2006.

CHENG, Boli et al. Vitamin A deficiency increases the risk of gastrointestinal comorbidity and exacerbates core symptoms in children with autism spectrum disorder. **Pediatric research**, v. 89, n. 1, p. 211-216, 2021.

CHOI, Seung Jun; MCCLEMENTS, David Julian. Nanoemulsions as delivery systems for lipophilic nutraceuticals: Strategies for improving their formulation, stability, functionality and bioavailability. **Food science and biotechnology**, v. 29, p. 149-168, 2020.

COURCHESNE, Eric; CAMPBELL, Kathleen; SOLSO, Stephanie. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. **Brain research**, v. 1380, p. 138-145, 2011.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

DARGENIO, Vanessa Nadia et al. Intestinal barrier dysfunction and microbiota–gut–brain axis: Possible implications in the pathogenesis and treatment of autism spectrum disorder. **Nutrients**, v. 15, n. 7, p. 1620, 2023.

DONG, Hanyu et al. Correlation between serum concentrations of menaquinone-4 and developmental quotients in children with autism spectrum disorder. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, p. 748513, 2021.

FERLAND, Guylaine. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. **Advances in nutrition**, v. 3, n. 2, p. 204-212, 2012.

FIEIRAS, Cecilia et al. Risperidone and aripiprazole for autism spectrum disorder in children: an overview of systematic reviews. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 28, n. 1, p. 7-14, 2023.

FRYE, Richard E.; MELNYK, Stepan; MACFABE, Derrick F. Unique acyl-carnitine profiles are potential biomarkers for acquired mitochondrial disease in autism spectrum disorder. **Translational psychiatry**, v. 3, n. 1, p. e220-e220, 2013.

FRYE, R. E. et al. Redox metabolism abnormalities in autistic children associated with mitochondrial disease. **Translational psychiatry**, v. 3, n. 6, p. e273-e273, 2013.

FRYE, R. E. et al. 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, 2018.

FRYE, Richard E. et al. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. **Neurobiology of Disease**, p. 106520, 2024.

GIALLORETI, Leonardo et al. Risk and protective environmental factors associated with autism spectrum disorder: evidence-based principles and recommendations. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 2, p. 217, 2019.

GOYAL, D. K. et al. Zinc deficiency in autism: a controlled study. **Insights Biomed**, v. 4, p. 12, 2019.

GVOZDJÁKOVÁ, Anna et al. Ubiquinol improves symptoms in children with autism. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2014, n. 1, p. 798957, 2014.

HARDAN, Antonio Y. et al. A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. **Biological psychiatry**, v. 71, n. 11, p. 956-961, 2012.

HENSCH, Takao K. Critical period regulation. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 27, n. 1, p. 549-579, 2004.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

HOWLIN, Patricia; MAGIATI, Ilana; CHARMAN, Tony. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. **American journal on intellectual and developmental disabilities**, v. 114, n. 1, p. 23-41, 2009.

JAMES, S. Jill et al. 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, 2009.

JAMES, S. Jill et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 141, n. 8, p. 947-956, 2006.

JAYASHREE, Ragavendran; GAYATHRI, Gopakumar; UDAYAKUMAR, Narasimhan. Nutritional Supplements in Autism Spectrum Disorder: A Scoping Review. **International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases**, v. 14, n. 2, p. 153-156, 2024.

KHAN, Farhana et al. Vitamin B6 and magnesium on neurobehavioral status of autism spectrum disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled study. **Bangladesh Journal of Medicine**, v. 32, n. 1, p. 12-18, 2021.

MAZUR, Artur; FRĄCZEK, Paulina; TABARKIEWICZ, Jacek. Vitamin D as a Nutri-Epigenetic Factor in Autoimmunity—A Review of Current Research and Reports on Vitamin D Deficiency in Autoimmune Diseases. **Nutrients**, v. 14, n. 20, p. 4286, 2022.

MITTAL, L. et al. Inulin or human milk oligosaccharides in the management of gastrointestinal symptoms in children with autism: a randomised comparative trial. **Int J Biomed Investig** 2024; 7 (1): 150. doi: 10.31531/2581-4745.1000150 2 e-ISSN: 2581-4745 Introduction.

MOHAMED, Fathima Raahima Riyas et al. The role of zinc dysregulation in Autism Spectrum Disorder: A systematic review of genetic and environmental influences and therapeutic potential. **Research in Autism**, v. 124, p. 202579, 2025.

MORTIMER, Katherine RH; KATSHU, Mohammed Zia Ul Haq; CHAKRABARTI, Lisa. Second-generation antipsychotics and metabolic syndrome: a role for mitochondria. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, p. 1257460, 2023.

MOUSAIN-BOSC, Marianne et al. Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. **Journal of the American college of nutrition**, v. 23, n. 5, p. 545S-548S, 2004.

NOGUEIRA, Hellen Araujo et al. Melatonin for sleep disorders in people with autism: Systematic review and meta-analysis. **Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry**, v. 123, p. 110695, 2023.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

RIBEIRO, Roberta et al. Impact of vitamin deficiency on microbiota composition and immunomodulation: relevance to autistic spectrum disorders. **Nutritional Neuroscience**, v. 24, n. 8, p. 601-613, 2021.

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, p. 150, 2014.

ROSSIGNOL, D. A.; FRYE, Richard E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. **Molecular psychiatry**, v. 17, n. 3, p. 290-314, 2012.

ROSSIGNOL, Daniel A.; FRYE, Richard E. Cerebral folate deficiency, folate receptor alpha autoantibodies and leucovorin (folinic acid) treatment in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. **Journal of personalized medicine**, v. 11, n. 11, p. 1141, 2021.

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, 2021.

SALA, Regina et al. Bridging the gap between physical health and autism spectrum disorder. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, p. 1605-1618, 2020.

SANDBANK, Micheal et al. Project AIM: Autism intervention meta-analysis for studies of young children. **Psychological bulletin**, v. 146, n. 1, p. 1, 2020.

SAVINO, Rosa et al. The emerging role of flavonoids in autism spectrum disorder: a systematic review. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 10, p. 3520, 2023.

SERCOMBE, Lisa et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. **Frontiers in pharmacology**, v. 6, p. 286, 2015.

SHAW, Kelly A. Prevalence and early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 and 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 Sites, United States, 2022. **MMWR. Surveillance Summaries**, v. 74, 2025.

SINGH, Kanwaljit et al. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD). **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 43, p. 15550-15555, 2014.

SONG, Liyao et al. Vitamin D supplementation is beneficial for children with autism spectrum disorder: a meta-analysis. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 18, n. 2, p. 203, 2020.

VARGAS, Diana L. et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 57, n. 1, p. 67-81, 2005.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

VIVANTI, Giacomo. Ask the editor: What is the most appropriate way to talk about individuals with a diagnosis of autism?. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 50, n. 2, p. 691-693, 2020.

WANG, Jiaxin et al. Contemporary Perspectives on the Role of Vitamin D in Enhancing Gut Health and Its Implications for Preventing and Managing Intestinal Diseases. **Nutrients**, v. 16, n. 14, p. 2352, 2024.

WANG, Jing et al. Research progress on the role of vitamin D in autism spectrum disorder. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 16, p. 859151, 2022.

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. 86, 2020.

ZEISEL, Steven H. Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 26, n. 1, p. 229-250, 2006.

ZWAIGENBAUM, Lonnie et al. Early intervention for children with autism spectrum disorder under 3 years of age: recommendations for practice and research. **Pediatrics**, v. 136, n. Supplement_1, p. S60-S81, 2015.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Justificativa da Escolha do ATEC – Autism Treatment Evaluation Checklist

A “Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo” (ATEC) é uma das ferramentas de avaliação mais amplamente utilizadas na comunidade do autismo. Desenvolvido pelo *Autism Research Institute (ARI)*, o ATEC é aplicado por pais, cuidadores, pesquisadores e clínicas em todo o mundo, tendo sido preenchido mais de um milhão de vezes nas últimas duas décadas (Autism.org), com o objetivo principal de **avaliar a resposta clínica a intervenções terapêuticas** ao longo do tempo, diferenciando-se de outros métodos de avaliação do TEA, como o ADOS e o CARS, que foram criadas com finalidade diagnóstica.

A Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo (ATEC; Rimland & Edelson, 1999) foi desenvolvida para atender à necessidade de um instrumento fácil de administrar, sensível a mudanças e com validade comprovada, desenvolvido especificamente para crianças com transtorno do espectro autista (TEA). A ATEC é uma lista de verificação curta, de uma página, sem direitos autorais, projetada para ser preenchida por pais, professores e/ou cuidadores primários de crianças com TEA. A ATEC é gratuita e pode ser acessada e pontuada online. A escala abrange 77 itens nas áreas de comunicação, sociabilidade, consciência sensorial e cognitiva, saúde e comportamento físico, e também fornece uma pontuação total.

Existem diversas outras ferramentas diagnósticas criadas para diagnosticar o Transtorno do Espectro Autista. Alguns deles possuem reconhecida validação científica, mas necessitam ser aplicadas por profissionais experientes e qualificados. Enquanto escalas como o **ADOS**, **ADI-R** ou **CARS** exigem ambientes estruturados e profissionais altamente capacitados para aplicação e interpretação, o ATEC permite um **acompanhamento longitudinal** baseado em relatos observacionais cotidianos, com alto valor clínico em estudos pragmáticos de intervenção, especialmente quando o foco está na **melhora funcional e global do paciente, como é o caso neste projeto**.

Segue, listados abaixo, as ferramentas diagnósticas mais utilizadas, seguido da explicação de por quê o método não se adequa ao presente ensaio clínico:

1. ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule)

- **Aplicado por:** Profissionais treinados, como psicólogos ou psiquiatras.
- **Por quê:** Requer uma observação estruturada do comportamento e habilidades sociais em diferentes contextos, o que exige experiência e treinamento especializado.

2. ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised)

- **Aplicado por:** Profissionais de saúde mental com treinamento específico.
- **Por quê:** Envolve uma entrevista detalhada com os pais ou cuidadores sobre o desenvolvimento e comportamento da criança, necessitando de habilidades clínicas para interpretar as respostas.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

3. CARS (Childhood Autism Rating Scale)

- **Aplicado por:** Profissionais com experiência clínica.
- **Por quê:** Requer observação e julgamento clínico para avaliar e pontuar os comportamentos da criança em uma escala específica.

4. SRS (Social Responsiveness Scale)

- **Aplicado por:** Pode ser aplicado por profissionais de saúde, mas também pode ser respondido por pais ou professores.
- **Por quê:** É um questionário que avalia a severidade dos sintomas sociais, e embora possa ser preenchido por não-profissionais, a interpretação dos resultados deve ser feita por alguém com experiência clínica.

5. Vineland Adaptive Behavior Scales

- **Aplicado por:** Profissionais treinados.
- **Por quê:** Avalia o comportamento adaptativo através de uma entrevista estruturada com pais ou cuidadores, exigindo habilidades para interpretar os dados coletados.

6. ABC (Autism Behavior Checklist)

- **Aplicado por:** Pais, cuidadores ou professores, com interpretação realizada por profissionais.
- **Por quê:** Embora o checklist possa ser preenchido por não-profissionais, a interpretação correta dos resultados e a formulação de um plano de tratamento dependem de uma análise clínica.

7. ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist)

- **Aplicado por:** Pais, cuidadores, ou profissionais, sem necessidade de treinamento específico.
- **Por quê:** É uma ferramenta simples, de auto-relato, fácil de usar e de interpretar, sendo útil para monitorar o progresso ao longo do tempo.

A escolha do ATEC para o presente estudo, em detrimento dos outros instrumentos citados, está fundamentada em várias razões metodológicas e práticas, enumeradas a seguir:

1. Validade e Confiabilidade

Estudos aplicados a milhares de crianças indicam que o ATEC possui uma boa validação (Jagadeesan et al., 2022), convergente com outros instrumentos diagnósticos, como o CARS (Childhood Autism Rating Scale) e o Mental Synthesis Evaluation Checklist (MSEC) (Netson et al., 2024), e uma confiabilidade interna consistente (Freire et al., 2018a). Além disso, foi demonstrado que o ATEC pode ser uma ferramenta útil para diferenciar entre subtipos de TEA e para monitorar o progresso longitudinalmente, aspectos essenciais para avaliar os efeitos de nutracêuticos ao longo do tempo.

2. Sensibilidade a Mudanças.

Devido à ausência de métodos para avaliar a eficácia terapêutica de intervenções clínicas, o ATEC foi projetado especificamente para avaliar mudanças ao longo do tempo em resposta a intervenções, o que o torna especialmente útil para estudos clínicos que investigam a eficácia de

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

tratamentos, incluindo dietas e nutracêuticos (Acosta et al., 2024). Estudos demonstram que o ATEC tem uma sensibilidade adequada para detectar mudanças em sintomas comportamentais, sociais e de comunicação em indivíduos com TEA, bem como o nível de saúde geral e física, bastante comprometida em indivíduos TEA, o que é fundamental para medir a eficácia de terapias não convencionais como o uso de suplementos nutricionais, que possuem amplo leque de ação (Geier et al., 2013).

3. Facilidade de Aplicação e Custo-efetividade

O ATEC é um questionário de fácil aplicação, que pode ser respondido por pais ou cuidadores, sem a necessidade de treinamento especializado, ao contrário de instrumentos como o CARS, ADOS e outros, que requerem um avaliador treinado e sessões presenciais estruturadas (Chlebowski et al., 2010). Essa simplicidade torna o ATEC uma ferramenta mais prática e econômica, especialmente para estudos com grandes amostras ou em ambientes com recursos limitados.

4. Versatilidade e Abrangência dos Domínios Avaliados

O ATEC avalia quatro domínios principais: Fala/Linguagem/Comunicação, Sociabilidade, Sensoriais/Cognitivos e Saúde/Comportamentos Físicos. Isso permite uma visão abrangente das características essenciais e também da saúde física e geral do TEA, que são particularmente relevantes em estudos que investigam intervenções holísticas como os nutracêuticos, que podem afetar múltiplos aspectos do funcionamento de um indivíduo (Magiati et al., 2011).

5. Validação Intercultural

A facilidade de tradução e aplicação em diferentes idiomas e culturas está bem documentada, mesmo em culturas tão díspares como da Etiópia (Borissov et al., 2022), Sri Lanka (Elvitigala et al., 2024), Arábia Saudita (Borissov et al., 2022) e Irã (Hosseini Memari et al., 2013). A validação para o idioma português também foi documentada (Freire et al., 2018b). O site do Autism Research Institute disponibiliza gratuitamente a versão traduzida em 25 idiomas (autism.org).

6. Avaliação da saúde global do indivíduo autista

Várias escalas foram desenvolvidas para diagnosticar TEA: ADOS – Autism Diagnostic Observation Schedule (considerada atualmente o padrão ouro); CARS - Childhood Autism Rating Scale); ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised); SRS (Social Responsiveness Scale); Vineland Adaptive Behavior Scales, e ABC (Autism Behavior Checklist). No entanto, estes instrumentos focam principalmente nas características neuropsiquiátricas do distúrbio, contendo

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

apenas um pequeno número de medidas que abordam as preocupações quanto a saúde e sistêmicas das crianças com TEA.

Vários tipos de comorbidades coexistem nas crianças com TEA. A ATEC é a única escala de avaliação que aborda estes problemas, não se limitando apenas aos sintomas comportamentais psiquiátricos, mas avaliando também a saúde global do indivíduo, proporcionando uma melhor compreensão de outras questões de saúde e sistêmicas em TEA, como problemas de sono, convulsões, comer, questões gastrointestinais, hiperatividade, autolesões, imunidade e alergias. Mais além, a ATEC avalia a gravidade do comprometimento em diferentes domínios e o progresso em resposta à intervenção precoce e medicamentos, se usados (Backer et al., 2016).

Assim, a escolha do ATEC se justifica não apenas por critérios **logísticos e operacionais**, mas também por sua **validade psicométrica, sensibilidade clínica e aderência ao propósito translacional do estudo**, que busca mensurar os efeitos funcionais de uma intervenção complexa em um transtorno multifacetado como o TEA.

Referências específicas sobre o ATEC:

1. ABAOUD, Abdulrahman Abdullah et al. Psychometric properties of the Autism treatment evaluation checklist in Saudi Arabia. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 76, p. 101604, 2020.
2. ACOSTA, Alexander et al. Dietary factors impact developmental trajectories in young autistic children. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 54, n. 9, p. 3533-3548, 2024.
3. BORISSOV, Anton et al. Adaptation and validation of two autism-related measures of skills and quality of life in Ethiopia. **Autism**, v. 26, n. 6, p. 1409-1422, 2022.
4. CHLEBOWSKI, Colby et al. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 40, p. 787-799, 2010.
5. ELVITIGALA, C. L. A. et al. Validation of the Sinhala version of the Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC). **Sri Lanka Journal of Psychiatry**, v. 15, n. 1, 2024.
6. FREIRE, Marina Horta; ANDRÉ, Aline Moreira; KUMMER, Arthur Melo e. Test-retest reliability and concurrent validity of Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC). **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 67, n. 1, p. 63-64, 2018.
7. 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**, v. 6, n. 4, p. 255-267, 2013.
8. JAGADEESAN, Priyanka; KABBANI, Adam; VYSHEDSKIY, Andrey. Parent-reported assessment scores reflect the ASD severity level in 2-to 7-year-old children. **Children**, v. 9, n. 5, p. 701, 2022.
9. MAGIATI, Iliana et al. Is the Autism Treatment Evaluation Checklist a useful tool for monitoring progress in children with autism spectrum disorders?. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 55, n. 3, p. 302-312, 2011.
10. MEMARI, Amir Hossein et al. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the autism treatment evaluation checklist in Persian. **Iranian journal of pediatrics**, v. 23, n. 3, p. 269, 2013.
11. NETSON, Rebecca et al. A Comparison of Parent Reports, the Mental Synthesis Evaluation Checklist (MSEC) and the Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), with the Childhood Autism Rating Scale (CARS). **Pediatric Reports**, v. 16, n. 1, p. 174-189, 2024.
12. RIMLAND, Bernard; EDELSON, Stephen M. Autism treatment evaluation checklist. **Journal of Intellectual Disability Research**, 1999.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

APÊNDICE 2. Questionário ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist)

Fonte original: Autism Research Institute – www.autism.org

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ATEC

AUTISM TREATMENT EVALUATION CHECKLIST

Checklist de Avaliação do Tratamento no Autismo

(versão adaptada para uso no Brasil — português)

Instruções:

Este formulário deve ser preenchido por um dos pais ou responsável pela criança.

Por favor, leia cada item e marque a resposta que mais corresponde ao comportamento da criança **durante as últimas 4 semanas**.

Use a seguinte **escala de resposta**:

Pontuação	Significado
0	Não acontece
1	Raramente acontece
2	Frequentemente acontece
3	Quase sempre / Sempre acontece

Por favor, responda todos os itens, mesmo que algumas perguntas pareçam não se aplicar diretamente.

Não há respostas "certas" ou "erradas" — o importante é registrar como é o comportamento da criança.

Informações da Criança:

Nome: _____

Data de nascimento: ____ / ____ / ____

Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino

Data do preenchimento: ____ / ____ / ____

Nome do responsável: _____

Relação com a criança: _____

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

SUBESCALA 1: FALA / LINGUAGEM / COMUNICAÇÃO

Nº	Item	0 Não acontece	1 Raramente acontece	2 Frequentemente acontece	3 Quase sempre / Sempre acontece
1	Compreende palavras simples (ex.: "venha aqui", "pegue isso")	☐	☐	☐	☐
2	Compreende frases completas	☐	☐	☐	☐
3	Compreende conceitos de perguntas (ex.: "O que você quer?", "Onde está a mamãe?")	☐	☐	☐	☐
4	Compreende explicações dadas verbalmente	☐	☐	☐	☐
5	Usa palavras para se comunicar (ex.: "mamãe", "água")	☐	☐	☐	☐
6	Usa frases simples de duas ou mais palavras para se comunicar	☐	☐	☐	☐
7	Usa frases completas e complexas (com mais de 4 palavras)	☐	☐	☐	☐
8	Faz perguntas apropriadas	☐	☐	☐	☐
9	Tem uma conversação social com outras pessoas	☐	☐	☐	☐
10	Mantém um discurso coerente e compreensível	☐	☐	☐	☐
11	Sua linguagem é apropriada para a idade	☐	☐	☐	☐
12	Usa linguagem para expressar sentimentos ou ideias	☐	☐	☐	☐

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Nº	Item	0 Não acontece	1 Raramente acontece	2 Frequentemente acontece	3 Quase sempre / Sempre acontece
13	Inicia conversas espontaneamente	☐	☐	☐	☐
14	Responde apropriadamente quando alguém fala com ele(a)	☐	☐	☐	☐

SUBESCALA 2: SOCIABILIDADE

Nº	Item	0 Não acontece	1 Raramente acontece	2 Frequentemente acontece	3 Quase sempre / Sempre acontece
15	Sorri em resposta a outras pessoas	☐	☐	☐	☐
16	Faz contato visual com outras pessoas	☐	☐	☐	☐
17	Olha para as pessoas quando seu nome é chamado	☐	☐	☐	☐
18	Responde apropriadamente a expressões emocionais das outras pessoas (ex.: sorri quando alguém sorri para ele/ela)	☐	☐	☐	☐
19	Inicia interações sociais com outras pessoas	☐	☐	☐	☐
20	Demonstra interesse em outras crianças	☐	☐	☐	☐

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Nº	Item	0 Não acontece	1 Raramente acontece	2 Frequentemente acontece	3 Quase sempre / Sempre acontece
21	Participa de brincadeiras de faz-de-conta (ex.: brincar de casinha, de médico)	☐	☐	☐	☐
22	Compartilha brinquedos ou atividades com outras crianças	☐	☐	☐	☐
23	Demonstra comportamentos apropriados de afeto (ex.: abraçar, beijar)	☐	☐	☐	☐
24	Se mostra receptivo(a) quando outras pessoas tentam interagir com ele(a)	☐	☐	☐	☐

SUBESCALA 3: SENSÓRIO / COGNITIVO

Nº	Item	0 Não acontece	1 Raramente acontece	2 Frequentemente acontece	3 Quase sempre / Sempre acontece
25	Responde adequadamente a sons (não ignora e nem se assusta de forma exagerada)	☐	☐	☐	☐
26	Responde adequadamente ao toque (não se incomoda nem evita o toque)	☐	☐	☐	☐
27	Responde adequadamente a estímulos visuais (não evita olhar nem se fixa excessivamente)	☐	☐	☐	☐

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Nº	Item	0 Não acontece	1 Raramente acontece	2 Frequentemente acontece	3 Quase sempre / Sempre acontece
28	Demonstra consciência de perigos (ex.: rua, objetos quentes)	☐	☐	☐	☐
29	Tem uma boa noção de espaço e coordenação motora	☐	☐	☐	☐
30	Demonstra flexibilidade no comportamento (não é excessivamente rígido(a) ou ritualístico(a))	☐	☐	☐	☐
31	Aprende facilmente novas habilidades	☐	☐	☐	☐
32	Mostra curiosidade em explorar o ambiente	☐	☐	☐	☐
33	Demonstra bom senso em situações do dia a dia	☐	☐	☐	☐
34	Responde apropriadamente a mudanças na rotina	☐	☐	☐	

SUBESCALA 4: SAÚDE FÍSICA / COMPORTAMENTO

Nº	Item	0 Não acontece	1 Raramente acontece	2 Frequentemente acontece	3 Quase sempre / Sempre acontece
35	Apresenta problemas de sono (dificuldade para adormecer ou manter o sono)	☐	☐	☐	☐

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Nº	Item	0 Não acontece	1 Raramente acontece	2 Frequentemente acontece	3 Quase sempre / Sempre acontece
36	Tem dificuldades alimentares (recusa alimentos, seletividade extrema)	☐	☐	☐	☐
37	Apresenta constipação intestinal (intestino preso)	☐	☐	☐	☐
38	Apresenta episódios de diarreia	☐	☐	☐	☐
39	Demonstra comportamento autoagressivo (ex.: se bater, se morder)	☐	☐	☐	☐
40	Demonstra comportamento agressivo contra outras pessoas	☐	☐	☐	☐
41	Demonstra comportamentos repetitivos ou estereotipados (ex.: balançar o corpo, bater as mãos)	☐	☐	☐	☐
42	Tem crises de birra ou acessos de raiva sem causa aparente	☐	☐	☐	☐
43	Demonstra altos níveis de hiperatividade	☐	☐	☐	☐
44	Demonstra períodos prolongados de inatividade ou apatia	☐	☐	☐	

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

APÊNDICE 3. TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O texto está adequado às exigências éticas da **Resolução CNS nº 466/2012** e inclui linguagem acessível, sem omitir informações relevantes sobre riscos, benefícios, voluntariedade e confidencialidade.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título do Projeto: **Transtorno do Espectro Autista (TEA): Abordagem com Nutracêuticos – Ensaio Randomizado Controlado Duplo Cego**

Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – “CAAE” Nº: 90358225.9.0000.0107

Pesquisador para contato: **João Ricardo Yamasita**

Telefone: 45-98804-1344

Endereço de contato (Institucional): Avenida João Paulo II, 1110, Jardim Panorama, Foz do Iguaçu – PR

Você está sendo convidado(a) a autorizar a participação do(a) seu(sua) filho(a) ou dependente legal _____ na pesquisa intitulada “*Abordagem do Transtorno do Espectro Autista com Nutracêuticos – Estudo Clínico Randomizado Duplo-Cego*”, sobre uso de suplementos nutracêuticos (vitaminas, minerais, nutrientes medicinais) no Transtorno do Espectro Autista.

Os objetivos são avaliar os efeitos clínicos de um conjunto de nutracêuticos selecionados em crianças diagnosticadas com Transtorno do Espectro Autista (TEA), com o propósito de avaliar se eles podem ajudar na melhora de sintomas no Autismo,. Se você consentir com a participação, seu(sua) filho(a) será incluído(a) em um dos grupos do estudo (grupo intervenção ou grupo controle), de forma aleatória (sorteio), e administrará ao seu filho(a) ou dependente, por um período de 60 dias, uma fórmula de suplementos ou um placebo, ambos com aparência idêntica. Durante o estudo, serão realizadas duas avaliações clínicas com os responsáveis: uma no início e outra ao final do período de 60 dias, utilizando o questionário ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist), que será preenchido pelos pais ou cuidadores, com o auxílio de nossa equipe.

Caso ao final da pesquisa seja comprovado benefício clínico com os suplementos, os participantes que receberam placebo terão direito a utilizar a formulação ativa por **60 dias**, em regime idêntico ao grupo de intervenção, com acompanhamento da equipe. Dessa forma, todos os participantes terão oportunidade de acesso ao mesmo tratamento.

A participação de seu filho (a) ou dependente poderá trazer importantes contribuições científicas no tratamento do Transtorno do Espectro Autista, podendo beneficiar muitas famílias.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

No entanto, a pesquisa poderá causar a seu filho ou dependente reações adversas leves, como desconforto abdominal, irritabilidade, alterações de apetite ou nas evacuações, ou alergia. Caso qualquer evento adverso ocorra, o(a) participante será prontamente avaliado(a) e poderá ser retirado(a) do estudo a qualquer momento. **TODO PROJETO ENVOLVENDO SERES HUMANOS TEM RISCOS.**

Se ocorrer algum transtorno, decorrente da participação de seu filho (ou dependente) em qualquer etapa desta pesquisa, nós do Instituto Yamasita providenciaremos acompanhamento e assistência imediata, integral e gratuita. Se necessário, contará também com a **Secretaria Municipal de Saúde de Foz do Iguaçu** para continuidade do atendimento. **Todas as despesas médicas decorrentes serão cobertas pelos pesquisadores e instituição**, sem qualquer custo para a família.

Havendo a ocorrência de danos, previstos ou não, mas decorrentes de sua participação nesta pesquisa, caberá a você, na forma da Lei, o direito de solicitar a respectiva indenização.

Também você (e/ou seu filho) poderá a qualquer momento desistir de participar da pesquisa sem qualquer prejuízo. Para que isso ocorra, basta informar, por qualquer modo que lhe seja possível, que deseja deixar de participar da pesquisa e qualquer informação que tenha prestado será retirada do conjunto dos dados que serão utilizados na avaliação dos resultados.

Você não receberá e não pagará nenhum valor para participar deste estudo, no entanto, terá direito ao ressarcimento de despesas decorrentes de sua participação. A pesquisa será custeada integralmente pelo pesquisador responsável. Os suplementos serão produzidos por farmácia de manipulação regularizada, a preço de custo, sem fins comerciais. Não há conflito de interesse.

Nós pesquisadores garantimos a privacidade e o sigilo de sua participação em todas as etapas da pesquisa e de futura publicação dos resultados. O seu nome (e/ou de seu filho), endereço, voz e imagem nunca serão associados aos resultados desta pesquisa, exceto quando você desejar. Nesse caso, você deverá assinar um segundo termo, específico para essa autorização e que deverá ser apresentado separadamente deste.



Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)



As informações que você (e/ou seu filho) fornecerem serão utilizadas exclusivamente nesta pesquisa. Caso as informações fornecidas e obtidas com este consentimento sejam consideradas úteis para outros estudos, você será procurado para autorizar novamente o uso.

Privacidade e uso dos dados: O nome e informações pessoais do(a) participante **não aparecerão** nos resultados da pesquisa. Somente os pesquisadores e autoridades regulatórias (CEP/CONEP) terão acesso aos dados originais. Os registros serão guardados em local seguro por **5 anos** após o fim da pesquisa. Depois desse prazo, os dados serão destruídos ou mantidos de forma anônima para fins científicos.

Este documento que você vai assinar contém (03) páginas. Você deve vistar (rubricar) todas as páginas, exceto a última, onde você assinará. Este documento está sendo apresentado a você em duas vias, sendo que uma via é sua. Sugerimos que guarde a sua via de modo seguro.

Contatos - Em caso de dúvidas, problemas ou emergências, você pode entrar em contato diretamente: **Pesquisador responsável:** Dr. João Ricardo Yamasita – Tel./WhatsApp: (45) 98804-1344 ou 45-99963-9383

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa da Unioeste: Tel.: (45) 3220-3092 e (45) 99113-1149 – WhatsApp. E-mail: cep.prppg@unioeste.br. Caso você precise informar algo decorrente da sua participação na pesquisa e se sentir desconfortável em procurar o pesquisador, você poderá procurar pessoalmente o CEP de segunda a sexta-feira, no horário de 12h30 as 17h30min, na rua Universitária, 1619 – Bairro Universitário, Cascavel – PR. Declaro estar ciente e suficientemente esclarecido sobre os fatos informados neste documento.

Nome do responsável pelo participante na pesquisa:

Assinatura: _____

Eu, João Ricardo Yamasita, declaro que forneci todas as informações sobre este projeto de pesquisa ao responsável pelo participante _____

Assinatura do pesquisador

Foz do Iguaçu, _____ de _____ de 20____.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

APÊNDICE 4 – FORMULÁRIO DE MONITORAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS

Este formulário deve ser preenchido pelos pais ou responsáveis legais da criança participante, semanalmente ou sempre que for observada alguma alteração durante o uso dos nutracêuticos. Assinale os sintomas que ocorreram e descreva, se possível, a intensidade e o momento de início.

Sintoma Observado	Ocorreu mais do que de costume? (Sim/Não)	Intensidade (Leve/Média/Alta)	Comentários / Descrição
Náusea ou enjoo			
Dor abdominal ou desconforto gastrointestinal			
Diarreia ou constipação			
Dor de cabeça			
Insônia ou alteração do sono			
Irritabilidade ou agitação			
Erupções na pele ou coceira			
Outro sintoma inesperado			

Responsável pelo preenchimento: _____

Data: ____ / ____ / ____

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

APÊNDICE 5 – Justificativa Farmacotécnica das Dosagens Selecionadas

A escolha das doses e formas farmacêuticas nesta intervenção foi baseada em evidências científicas quanto à eficácia clínica, segurança pediátrica, biodisponibilidade e relação custo-benefício. Abaixo, destacam-se justificativas técnicas para os principais compostos nutracêuticos utilizados:

Coenzima Q10 (Ubiquinona) – 10 mg lipossomal (ou oleosa)

- Estudos clínicos com 30–60 mg/dia em crianças com TEA demonstraram melhora de parâmetros comportamentais e mitocondriais (Gvozdjaková et al., 2014).
- A formulação oleosa ou lipossomal tem biodisponibilidade aumentada em até 4x, permitindo equivalência clínica com doses menores (Zhou et al., 2020).

Quercetina Fitossomal – 50 mg por sachê (100 mg/dia $\geq$ 25 kg)

- A forma fitossomal aumenta a absorção da quercetina em até 20x comparada à forma convencional (Di Pierro et al., 2019).
- Estudos apontam benefícios na regulação de mastócitos e neuroinflamação (Savino et al., 2023).

Ácido Folínico – 17,5 mg (35 mg para $\geq$ 25 kg)

- Evidências robustas indicam melhora de sintomas clínicos e biomarcadores em TEA com uso de ácido folínico em altas doses (1 mg/kg/dia) (Frye et al., 2018; Rossignol & Frye, 2021).
- A forma ativa contorna polimorfismos de MTHFR e bloqueios de transporte no sistema nervoso central (Hoxha et al., 2021).

N-acetilcisteína (NAC) – 300 mg (600 mg para $\geq$ 25 kg)

- Meta-análises demonstram melhora de sintomas de irritabilidade, comportamento e estresse oxidativo em TEA (Deepmala et al., 2015; Zhou et al., 2021).
- NAC é precursora de glutatona e atua na via da transulfuração e modulação neuroinflamatória.

Sulforafano – 7,5 mg (15 mg para $\geq$ 25 kg)

- Ensaios clínicos randomizados mostraram melhora de comportamentos repetitivos e interação social em TEA (Singh et al., 2014).
- Atua na via Nrf2 e oferece neuroproteção antioxidante.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Referências Bibliográficas específicas:

- MOUSAVINEJAD, Elham et al. 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.
- CUCINOTTA, Francesca et al. Efficacy and safety of Q10 ubiquinol with vitamins B and E in neurodevelopmental disorders: a retrospective chart review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 829516, 2022.
- YUE, Yang et al. The advantages of a novel CoQ10 delivery system in skin photo-protection. **International journal of pharmaceutics**, v. 392, n. 1-2, p. 57-63, 2010.
- RIVA, Antonella et al. Improved oral absorption of quercetin from quercetin phytosome®, a new delivery system based on food grade lecithin. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 44, p. 169-177, 2019.
- FRYE, R. E. et al. 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, 2018.
- ROSSIGNOL, Daniel A.; FRYE, Richard E. Cerebral folate deficiency, folate receptor alpha autoantibodies and leucovorin (folinic acid) treatment in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. **Journal of personalized medicine**, v. 11, n. 11, p. 1141, 2021.
- LIU, Yiyang et al. Antioxidant interventions in autism spectrum disorders: A meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 113, p. 110476, 2022.
- LEE, Tsung-Min et al. 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. 196-206, 2021.
- SINGH, Kanwaljit et al. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD). **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 43, p. 15550-15555, 2014.

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

APÊNDICE 6. TERMO DE ASSENTIMENTO – TA (para crianças a partir de 7 anos)

Título do Projeto: Transtorno do Espectro Autista: Abordagem com Nutracêuticos – Estudo Randomizado Controlado Duplo-Cego

Pesquisador responsável: João Ricardo Yamasita
Fone de contato: 45-99963-9383

O que é este estudo?

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa.
Queremos descobrir se alguns suplementos naturais (vitaminas e nutrientes do bem) podem ajudar crianças com autismo a se sentirem melhor e a se desenvolverem.

O que você vai fazer?

- Você vai tomar, por cerca de 2 meses, **suplementos** ou uma **substância sem efeito (placebo)**, que é parecida mas não tem ação.
- Durante o estudo, vamos conversar com você e com seus pais, fazendo perguntas sobre como você está se sentindo, dormindo, aprendendo e se comportando.

Tem algum risco ou dor?

- Os suplementos são seguros, mas podem dar **algum desconforto no estômago** ou outro efeito pequeno.
- Tudo será sempre contado aos seus pais.
- Se você não quiser continuar, pode parar a qualquer momento, sem problema nenhum.

Quais os benefícios?

- Pode ser que você melhore em coisas como **atenção, comportamento e comunicação**.
- Mas não é certeza.
- Mesmo que você não melhore, sua participação vai ajudar outras crianças no futuro.

Privacidade e respeito

- Seu nome, voz, foto ou endereço **não vão aparecer** nos resultados da pesquisa.



Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

- Se precisarmos usar suas informações em outro estudo, vamos pedir uma nova autorização para você e seus pais.

Dúvidas

Se você ou seus pais tiverem qualquer dúvida, podem ligar para o pesquisador no telefone indicado acima.

Declaração

Eu entendi o que me explicaram e **quero participar** desta pesquisa.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Eu, **Dr. João Ricardo Yamasita**, confirmo que expliquei este estudo de forma clara para o(a) participante e/ou responsável.

Assinatura do pesquisador: _____

Foz do Iguaçu, _____ de _____ de 20____.

Termo de Assentimento conforme Resolução CNS 466/2012. Nos casos em que a criança não tiver capacidade de compreensão, o documento será dispensado.