

UNIVERSIDADE VILA VELHA – ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**MISTURA PROBIÓTICA DERIVADA DE KEFIR EM CRIANÇAS COM
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: ESTUDO RANDOMIZADO,
DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO**

SARHA ANDRADE LOBO DE QUEIROZ

VILA VELHA - ES
AGOSTO / 2025

UNIVERSIDADE VILA VELHA – ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**MISTURA PROBIÓTICA DERIVADA DE KEFIR EM CRIANÇAS COM
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: ESTUDO RANDOMIZADO,
DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO**

Tese apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

SARHA ANDRADE LOBO DE QUEIROZ

VILA VELHA - ES
AGOSTO / 2025

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

Q3m

Queiroz, Sarha Andrade Lobo

Mistura probiótica derivada de kefir em crianças com transtorno do espectro autista : estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo / Sarha Andrade Lobo Queiroz – 2025.

167 f. : il.

Orientador: Elisardo Corral Vasquez.

Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Vila Velha, 2025.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Autismo. 3. Probióticos. 4. Kefir.
I. Vasquez, Elisardo Corral. II. Universidade Vila Velha.
III. Título.

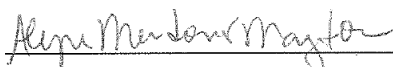
SARHA ANDRADE LOBO DE QUEIROZ

**MISTURA PROBIÓTICA DERIVADA DE KEFIR EM CRIANÇAS
COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: ESTUDO
RANDOMIZADO, DUPLO- CEGO E CONTROLADO POR
PLACEBO**

Tese apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 01 de agosto de 2025,

Banca Examinadora:



Dra. Aline Mendonça Marques Ton (Externo- TON)



Dra. Girlandia Alexandre Brasil Amorim (UVV)



Dra. Glaucimeire Rocha Carvalho (UVV)

ASSINADO DIGITALMENTE
FABIO DA SILVA PIMENTA

A conformidade com a assinatura pode ser verificada em:
<http://serpro.gov.br/assinador-digital>



Dr. Fábio da Silva Pimenta (COOPLASTES)



Dr. Elisardo Corral Vasquez (UVV)

Orientador

Dedico este trabalho às crianças que, com sua sensibilidade única, nos desafiam a repensar o que é desenvolvimento, comunicação e presença no mundo. À ciência — que, mesmo quando não cura, ilumina caminhos, transforma narrativas e nos permite enxergar esperança onde antes havia incertezas. E a todos os que acreditam que é possível integrar o conhecimento com o cuidado, a pesquisa com a escuta, e a microbiota com o afeto. Que este estudo seja semente de novas possibilidades, sem jamais apagar o valor do que já é.

AGRADECIMENTOS

A construção deste trabalho foi uma travessia longa, feita de dúvidas e descobertas. Nada do que foi alcançado seria possível sem a presença visível ou silenciosa de pessoas que marcaram essa caminhada com generosidade, apoio e confiança. Agradeço a Deus, fonte da vida, da sabedoria e da coragem. A Ele, dedico o que há de mais verdadeiro neste trabalho: a intenção de cuidar.

Expresso minha gratidão ao meu marido, Diogo Lobo de Queiroz, que caminhou ao meu lado em cada etapa, oferecendo amor, escuta e fortaleza. Aos meus pais, Maria Jussara Santos Andrade e Delmar Santos Andrade, por me ensinarem a pensar com sensibilidade, a agir com ética, a respeitar o outro em sua totalidade. Esses princípios estão em cada escolha, em cada pergunta e nos limites éticos que atravessam esta pesquisa. Agradeço também aos amigos e familiares por trazerem leveza aos meus dias e por me fazer compreender que afetos profundos e significativos são igualmente importantes.

Ao professor Elisardo Corral Vasquez, por sua orientação atenta e inspiradora. Sua escuta cuidadosa, suas provocações intelectuais e sua confiança na minha autonomia foram fundamentais não somente para o desenvolvimento desta pesquisa, mas também para o ser humano e profissional em formação que sou.

À Alyne Mendonça Marques Ton, uma referência de sensibilidade e excelência, que me deu coragem de ocupar espaços que eu não achava que me pertenciam.

À Universidade Vila Velha (UVV), aos professores e colaboradores que viabilizaram este estudo com cada ensinamento, comprometimento e profissionalismo. Aos estudantes de medicina pela seriedade com que se colocaram a serviço de um projeto que exigia atenção ao detalhe e sensibilidade ao contexto.

À empresa GON1, pelo apoio financeiro e por confiar em uma proposta que envolve ciência, cuidado e inovação. O suporte oferecido em todas as fases do projeto demonstra que ainda é possível unir pesquisa e propósito. E, por fim, às crianças e famílias que participaram desta pesquisa. A confiança de vocês foi o que tornou tudo isso possível. Que este trabalho possa, de alguma forma, retribuir a generosidade com que me permitiram entrar em suas rotinas, histórias e possibilidades.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XII
RESUMO.....	XIII
ABSTRACT.....	XIV
1.INTRODUÇÃO.	15
2. OBJETIVOS	24
2.1 Objetivos Gerais	24
2.2 Objetivos Específicos	24
3. MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1 Tamanho da Amostra.....	25
3.2 Seleção da Amostra	25
3.3 Desenho do Estudo	27
3.4 Intervenção	29
3.5 Vineland-3	31
3.6 ADOS-2.....	32
3.7 CARS	33
3.8 Análises laboratoriais	35

3.9 Análises microbiológicas.....	35
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.	36
5. RESULTADOS.....	37
5.1 Dados sociodemográficos e antropométricos.....	37
5.2 Vineland-3	40
5.3 ADOS-2.....	42
5.4 CARS	43
5.5 Análises laboratoriais	44
5.6 Análises microbiológicas.....	47
6. DISCUSSÃO.	49
7. CONCLUSÃO.	58
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	60
9. ANEXOS	74
A. QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO.....	74
B. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).	75
C. TERMO DE ASSENTIMENTO.....	79
D. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	81
E. RELATÓRIO DE SEGURANÇA BIOHALL PESQUISA E INOVAÇÃO	85
F. <i>AUTISM DIAGNOSTIC OBSERVATION SCHEDULE (ADOS-2)</i>	96
G. <i>CHILDHOOD AUTISM RATING SCALE (CARS)</i>	164

H. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – VERSÃO

PROFESSORES	165
--------------------------	------------

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Ilustração esquemática do eixo intestino-cérebro no contexto do TEA, evidenciando os mecanismos microbianos, metabólicos, imunológicos, hormonais e neurológicos envolvidos.
- Figura 2:** Fluxograma de progresso no ensaio clínico randomizado controlado por placebo.
- Figura 3:** Gráfico ilustrando os resultados dos grupos placebo, K11 e K11-TMAX em relação à pontuação total ADOS-2 no dia 45 e no dia 90 de suas respectivas linhas de base.
- Figura 4:** Efeito da intervenção simbiótica na pontuação total da escala CARS em crianças com TEA nos dias 0 e 45.
- Figura 5:** Achados microbiológicos dos grupos avaliados no dia 0 (linha de base) e no dia 90.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização sociodemográfica e antropométrica da amostra.

Tabela 2: Análise dos resultados para o grupo probiótico e o grupo placebo no início do estudo, no dia 45 e no dia 90.

Tabela 3: Resultados dos testes laboratoriais em crianças com TEA nos três grupos (placebo, K11 e K11-TMAX) nos três momentos (linha de base, dia 45 e dia 90).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC-T – *Autism Behavior Checklist-versão Taiwan*

ADOS-2 – *Autism Diagnostic Observation Schedule*

AGCC – Ácidos Graxos de Cadeia Curta

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BHE – Barreira Hematoencefálica

CARS – *Childhood Autism Rating Scale*

CCA – Composto de Comportamento Adaptativo

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

DP – Desvio Padrão

DSM-5TR – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético

HPA – Hipotálamo-hipófise-adrenal

IMC – Índice de Massa Corporal

ISRS – Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

LPS – Lipopolissacarídeos

PCR – Proteína C-Reativa

SNC – Sistema Nervoso Central

SRS – *Social Responsiveness Scale*

TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

TEA – Transtorno do Espectro Autista

UFC – Unidades Formadoras de Colônias

Vineland-3 – Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland, Terceira Edição

RESUMO

QUEIROZ, SARHA ANDRADE LOBO, M. Sc, Universidade Vila Velha – ES, agosto de 2025. **Mistura probiótica derivada de kefir em crianças com Transtorno do Espectro Autista: estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.** Orientador: Elisardo Corral Vasquez.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizado por prejuízo nas interações sociais e padrões de comportamento restritos. Evidências recentes apontam a microbiota intestinal como moduladora de aspectos neurocomportamentais e inflamatórios relacionados ao TEA, fomentando o interesse por intervenções probióticas e simbióticas. Este estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou os efeitos de uma mistura probiótica derivada de kefir (K11) e uma formulação enriquecida com vitaminas, aminoácidos e minerais (K11-TMAX) em crianças com TEA. Um total de 182 crianças de 3 a 11 anos foram designadas a três grupos: placebo, K11 e K11-TMAX, com avaliações conduzidas na linha de base, 45 e 90 dias. O desfecho primário foi o Composto de Comportamento Adaptativo (CCA) da escala Vineland-3. Os resultados secundários incluíram os demais subdomínios da escala Vineland-3, o escore do *Autism Diagnostic Observation Schedule – Second Edition* (ADOS-2), da *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) além de marcadores inflamatórios e metabólicos. Após 90 dias, os grupos K11 e K11-TMAX apresentaram melhorias significativas ($p < 0,05$) no CCA, nos subdomínios de comunicação, habilidades de vida diária, habilidades motoras e comportamentos internalizantes e externalizantes. O grupo K11 também mostrou melhora significativa na socialização. As avaliações pelo ADOS-2 demonstraram reduções estatisticamente significativas nos sintomas nucleares do TEA nos dois grupos de intervenção, enquanto a CARS aplicada por professores revelou diminuição da gravidade clínica no contexto escolar. As análises bioquímicas revelaram níveis significativamente reduzidos de insulina e Proteína C-Reativa nos grupos K11 e K11-TMAX, juntamente com uma redução significativa nos níveis de calprotectina fecal no grupo K11-TMAX. Houve redução significativa nos níveis de cortisol sérico nos grupos de intervenção simbiótica no dia 45, sugerindo melhora no perfil inflamatório sistêmico. A análise da microbiota indicou um aumento significativo na contagem de *Lactobacillus* e uma redução de *Escherichia coli* nos grupos probióticos. Tais alterações estão associadas à restauração da eubiose e ao potencial incremento na produção de metabólitos neuro ativos e anti-inflamatórios. Os resultados indicam que K11 e K11-TMAX são seguros e capazes de gerar benefícios clínicos, metabólicos e microbiológicos em crianças com TEA, alinhando-se à hipótese do eixo intestino-cérebro e configurando-se como intervenções adjuvantes promissoras no manejo multidimensional.

Palavras-chave: Autismo; Biomarcadores; Inflamação; Probióticos; Kefir; Microbiota intestinal.

ABSTRACT

QUEIROZ, SARHA ANDRADE LOBO, M.Sc., Vila Velha University – ES, agosto 2025.
Kefir-Derived Probiotic Mix in children with Autism Spectrum Disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Advisor: Elisardo Corral Vasquez.

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition characterized by impairments in social interactions and restricted patterns of behavior. Recent evidence has identified the gut microbiota as a modulator of neurobehavioral and inflammatory aspects related to ASD, fostering interest in probiotic and symbiotic interventions. This randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluated the effects of a kefir-derived probiotic formulation (K11) and a version enriched with vitamins, amino acids, and minerals (K11-TMAX) in children with ASD. A total of 182 children aged 3 to 11 years were assigned to three groups: placebo, K11, and K11-TMAX, with assessments conducted at baseline, 45, and 90 days. The primary endpoint was the Adaptive Behavior Composite (ABC) score of the Vineland Adaptive Behavior Scales – Third Edition (Vineland-3). Secondary outcomes included other Vineland-3 subdomains, scores from the Autism Diagnostic Observation Schedule – Second Edition (ADOS-2), and the Childhood Autism Rating Scale (CARS), as well as inflammatory and metabolic biomarkers. After 90 days, the K11 and K11-TMAX groups showed significant improvements ($p < 0.05$) in ABC scores, as well as in the communication, daily living skills, motor skills, and internalizing/externalizing behavior subdomains. The K11 group also showed a significant improvement in socialization. ADOS-2 assessments demonstrated statistically significant reductions in core ASD symptoms in both intervention groups, while CARS scores, as rated by teachers, revealed a reduction in clinical severity within the school context. Biochemical analyses revealed significantly reduced serum insulin and C-reactive protein levels in the K11 and K11-TMAX groups, along with a significant reduction in fecal calprotectin levels in the K11-TMAX group. There was a significant reduction in serum cortisol levels in the symbiotic intervention groups at day 45, suggesting an improvement in the systemic inflammatory profile. Microbiota analysis indicated a significant increase in *Lactobacillus* counts and a reduction in *Escherichia coli* in the probiotic groups. Such changes are associated with the restoration of eubiosis and the potential increase in the production of neuroactive and anti-inflammatory metabolites. The results indicate that K11 and K11-TMAX are safe and capable of producing clinical, metabolic, and microbiological benefits in children with ASD, aligning with the gut–brain axis hypothesis and representing promising adjuvant interventions in the multidimensional management of the condition.

Keywords: Autism; Biomarkers; Inflammation; Probiotics; Kefir; Gut Microbiota.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Panorama histórico do Transtorno do Espectro Autista

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição complexa e multifacetada do neurodesenvolvimento cuja compreensão tem se ampliado consideravelmente desde sua descrição inicial. Em 1943, Kanner caracterizou o autismo como uma condição marcada por dificuldades na formação de vínculos afetivos, ausência de interesse por interações sociais, uso limitado da linguagem para comunicação e comportamentos repetitivos e ritualísticos (1).

No ano seguinte, Asperger reconheceu que algumas crianças com traços autistas apresentavam habilidades cognitivas e talentos específicos, como memória superior, aptidão para cálculos matemáticos e interesses restritos e intensos (2), contribuindo para a concepção do autismo como um espectro (3). Essas descrições iniciais, embora relevantes historicamente, não representam a totalidade da diversidade presente no espectro autista, nem refletem o entendimento atual sobre o potencial de conexão, comunicação e desenvolvimento de pessoas com TEA.

A noção do autismo como um continuum foi consolidada em 1998 e ressaltou a variabilidade individual de sintomas, habilidades e necessidades de suporte (4). Atualmente, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5TR) classifica o TEA como um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits na comunicação e interação social (critério A) e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (critério B) (5).

O Critério A engloba prejuízos que se expressam em diferentes contextos e que não podem ser atribuídos unicamente a atrasos globais do desenvolvimento. Esses déficits incluem alterações na reciprocidade socioemocional, tais como dificuldade em iniciar ou manter interações, ausência de compartilhamento espontâneo de interesses e respostas sociais inapropriadas; limitações no uso de comportamentos comunicativos não verbais, a exemplo de contato visual escasso, gestos restritos ou descoordenados e expressões faciais pouco moduladas; e dificuldades no desenvolvimento e manutenção de relacionamentos, que se manifestam na incapacidade de ajustar o comportamento a diferentes contextos ou na ausência de interesse por interações com pares (4, 5). Tais características podem se apresentar, por exemplo, na criança que não responde ao chamado pelo nome,

evita olhar nos olhos, não participa de jogos imaginativos ou demonstra dificuldade em compreender regras sociais implícitas.

O Critério B, por sua vez, abrange padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Essa categoria contempla movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados, como agitar repetidamente as mãos, alinhar brinquedos ou repetir frases de forma não funcional (ecolalia); insistência e adesão inflexível a rotinas, exemplificada por reações desproporcionais a pequenas mudanças no ambiente ou no trajeto habitual; interesses altamente restritos e fixos, muitas vezes desproporcionais em intensidade ou foco, como fascínio exclusivo por mapas, aparelhos eletrodomésticos ou horários de transporte; e padrões atípicos de responsividade sensorial, como hipersensibilidade a sons comuns, busca excessiva por estímulos visuais ou táteis e interesse incomum por cheiros ou texturas (5).

A presença combinada desses critérios, com início precoce no desenvolvimento e impacto clinicamente significativo no funcionamento social e escolar sustenta o diagnóstico de TEA e orienta a definição do nível de suporte necessário a cada indivíduo. Essa classificação funcional é estratificada em três graus: nível 1, que corresponde à necessidade de suporte; nível 2, que requer suporte substancial; e nível 3, que demanda suporte muito substancial. Essa abordagem permite descrever de forma mais precisa a gravidade clínica, integrando a avaliação dos sintomas nucleares ao grau de auxílio indispensável para a adaptação do indivíduo às demandas cotidianas (6).

A consolidação da visão espectral representa mais que uma mudança terminológica: reflete o reconhecimento da enorme variabilidade de sintomas, trajetórias de desenvolvimento e respostas às intervenções (6). Essa visão mais abrangente possibilitou o desenvolvimento de protocolos diagnósticos mais sensíveis e específicos, além de ter fomentado a pesquisa de biomarcadores, intervenções precoces e terapias personalizadas. Também abriu espaço para abordagens menos estigmatizantes, alinhadas a uma perspectiva de neurodiversidade, na qual as diferenças no desenvolvimento neurológico são entendidas como parte da variabilidade humana e não apenas como “déficits” a serem corrigidos (7).

1.2 Epidemiologia e impacto socioeconômico

Nos últimos 30 anos, observou-se um aumento de duas vezes na prevalência do TEA, atingindo mais de 2% nos Estados Unidos. De acordo com Maenner et al. (8), em 2000, 1 em cada 150 crianças de oito anos foi diagnosticada com TEA e, em 2023, esse número saltou para 1 em cada 36 crianças de oito anos. No Brasil, dados recentes do Censo Demográfico 2022 apontam que 2,4 milhões de pessoas receberam diagnóstico de TEA, correspondendo a 1,2% da população nacional. A prevalência foi maior entre homens (1,5%) do que entre mulheres (0,9%), totalizando aproximadamente 1,4 milhão de homens e 1,0 milhão de mulheres diagnosticados por profissionais de saúde. Entre os grupos etários, a maior prevalência foi observada em crianças de 5 a 9 anos (2,6%) (9).

Esse crescimento tem implicações diretas na saúde pública, especialmente no que se refere à esfera econômica. Estimativas apontam que o custo anual com intervenções comportamentais varia de US\$ 55.000 a US\$ 82.000 por criança, enquanto o custo médico médio anual para suporte clínico gira em torno de US\$ 11.453. Ao longo da vida, os gastos totais por indivíduo podem ultrapassar US\$ 1,6 milhão (10). Esse cenário reforça a necessidade de políticas públicas eficazes e de investimento contínuo em pesquisas voltadas a intervenções terapêuticas custo-efetivas (11). Iniciativas bem-sucedidas foram implementadas em países como França, Canadá e algumas regiões da África, melhorando o diagnóstico precoce e o acesso a serviços especializados (12, 13, 14).

Nos últimos anos, a ampliação dos recursos diagnósticos e o refinamento dos critérios clínicos transformaram profundamente a detecção do TEA. Ferramentas e protocolos de rastreamento mais sensíveis, permitiram identificar sinais precoces e formas mais sutis de apresentação (15). Esse avanço se deve não apenas ao desenvolvimento tecnológico, mas também ao treinamento direcionado de profissionais de saúde, educação e assistência social, que passaram a reconhecer manifestações antes negligenciadas (16).

Outro elemento determinante para esse cenário é a consolidação do conceito de espectro no DSM-5-TR, que incorporou apresentações mais heterogêneas do transtorno (5). Essa abordagem abrange desde indivíduos com comprometimento intelectual severo até aqueles com habilidades cognitivas preservadas ou acima da média, rompendo com a subdivisão anterior em categorias distintas, como a Síndrome

de Asperger e o Transtorno Invasivo do Desenvolvimento sem outra especificação. Ao mesmo tempo, a valorização de manifestações sensoriais e comportamentais atípicas, agora reconhecidas como parte integrante do fenótipo autista, contribuiu para ampliar a abrangência diagnóstica (15, 16).

Apesar desses avanços conceituais e metodológicos, o crescimento da prevalência não pode ser explicado exclusivamente por fatores diagnósticos ou de conscientização. Evidências recentes apontam que a interação entre predisposição genética e influências externas pode desempenhar papel relevante na etiologia do TEA (17). Nesse contexto, elementos ambientais como poluentes atmosféricos, pesticidas organofosforados e metais pesados, quando presentes no período pré-natal ou na primeira infância, têm sido associados a alterações epigenéticas, incluindo metilação do DNA e modificações de histonas, capazes de modular a expressão de genes relacionados ao neurodesenvolvimento e à regulação imunológica (18).

Essa hipótese, cada vez mais explorada pela literatura, reforça a necessidade de compreender o TEA a partir de um modelo multifatorial que una genética, ambiente e neuroplasticidade (19, 20). Estudos populacionais sugerem que a interação entre vulnerabilidade genética e ambiente pode não apenas influenciar a ocorrência do TEA, mas também modificar seu curso clínico e gravidade, reforçando a importância de abordagens integradas para compreender sua etiologia.

1.3 O eixo intestine-cérebro no TEA

Nesse cenário multifatorial, ganha destaque uma linha de investigação que integra aspectos genéticos, ambientais e fisiológicos: o eixo intestino-cérebro. Trata-se de uma via bidirecional de comunicação entre o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal, mediada por mecanismos neurais, hormonais, imunológicos e metabólicos. Essa conexão permite que alterações na microbiota intestinal influenciem processos neurobiológicos fundamentais, modulando respostas inflamatórias, neurotransmissão e plasticidade sináptica. Evidências crescentes indicam que a disbiose intestinal — caracterizada por um desequilíbrio na composição e função da microbiota — pode desempenhar papel central na fisiopatologia do TEA, repercutindo desde o comportamento social até aspectos cognitivos e emocionais (21, 22).

Embora o perfil microbiano no TEA ainda não esteja completamente elucidado, estudos apontam um desequilíbrio recorrente entre bactérias comensais benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e microrganismos potencialmente patogênicos, como *Escherichia coli*, *Ruminococcus*, *Candida* e *Clostridium spp.* (23, 24, 25). Esse desequilíbrio compromete a homeostase intestinal e altera a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), especialmente butirato, acetato e propionato (26).

O butirato, produzido por bactérias fermentadoras de fibras no cólon, constitui a principal fonte energética dos colonócitos, promovendo sua sobrevivência, a coesão das junções epiteliais e a integridade da barreira intestinal (26). No intestino delgado, os enterócitos dependem predominantemente da glutamina como substrato metabólico para manutenção da estrutura epitelial, síntese de proteínas e reparo mucoso (26). A redução do butirato e o comprometimento do metabolismo da glutamina podem fragilizar a mucosa intestinal, favorecendo o aumento da permeabilidade e a translocação de endotoxinas, fenômenos frequentemente descritos em indivíduos com TEA e potencialmente relacionados à ativação do eixo intestino-cérebro (27).

Apesar dessas evidências fisiopatológicas, ainda são escassos os ensaios clínicos randomizados que avaliem formulações probióticas específicas, idealmente associadas a micronutrientes ou substratos metabólicos, com foco conjunto em desfechos clínicos e biomarcadores inflamatórios no TEA. Estudos robustos, com amostras representativas e acompanhamento prolongado, são essenciais para determinar não apenas a eficácia, mas também a segurança e a sustentabilidade dos efeitos dessas intervenções ao longo do tempo. Além disso, a padronização de cepas, doses e protocolos metodológicos é fundamental para permitir comparações entre pesquisas e facilitar a translação dos achados para a prática clínica.

Cepas agressivas de *Candida spp.* foram identificadas nas fezes de até 57% das crianças com TEA, enquanto estavam ausentes em controles saudáveis da mesma faixa etária (23). A presença de fungos patogênicos como *Candida* pode agravar a inflamação local e favorecer a translocação de metabólitos tóxicos e antígenos bacterianos para a corrente sanguínea (23 - 25). A concomitante redução nos níveis de *Lactobacillus* e *Clostridium spp.* reforça o padrão de disbiose intestinal observado nesses pacientes (25 - 27).

A disbiose intestinal não apenas afeta a composição microbiana, mas também compromete a integridade da mucosa intestinal, aumentando sua permeabilidade. Esse estado, conhecido como “intestino permeável” (*leaky gut*), facilita a passagem de metabólitos bacterianos, como lipopolissacarídeos (LPS), para a circulação sistêmica, onde ativam receptores do tipo Toll-like e desencadeiam respostas inflamatórias sistêmicas (28). Esses mediadores pró-inflamatórios ou complexos imunes ativados alcançam centros cerebrais superiores através da corrente sanguínea e uma barreira hematoencefálica permissiva contribui ainda mais para eventos neuro inflamatórios persistentes (29, 30).

Evidências neuropatológicas sustentam esse modelo: análises post-mortem de cérebros de indivíduos com TEA revelaram expressão alterada de proteínas de junção como claudina, que regula a permeabilidade da BHE, além de aumento da ativação microglial, marcador reconhecido de neuroinflamação e disfunção sináptica (31, 32). A Figura 1 ilustra a esquemática do eixo-intestino-cérebro no contexto do TEA, evidenciando os mecanismos microbianos, metabólicos, imunológicos e neurológicos propostos pela literatura vigente.

Nesse contexto, a modulação da microbiota intestinal por meio de probióticos tem se destacado como uma estratégia terapêutica promissora. Estudos pré-clínicos conduzidos por Hsiao et al. (33) demonstraram que a administração oral de *Bacteroides fragilis* melhorou a permeabilidade intestinal e reduziu fenótipos comportamentais associados ao TEA em um modelo animal. Ensaios clínicos em humanos reforçam os achados: Liu et al. (34) relataram que uma administração de quatro semanas de *Lactobacillus plantarum* PS128 reduziu significativamente o comportamento disruptivo e a hiperatividade/impulsividade. Da mesma forma, Shaaban et al. (35) descobriram que uma suplementação de três meses com *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium longum* em crianças autistas de 5 a 9 anos melhorou significativamente os domínios da fala, linguagem e comunicação.

Essas descobertas reforçam o papel da microbiota intestinal na fisiopatologia do TEA e destacam os probióticos como uma abordagem terapêutica promissora para o gerenciamento clínico. No entanto, lacunas de pesquisa permanecem: são necessários estudos com maior tempo de intervenção, amostras mais representativas, ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, além da avaliação de

biomarcadores inflamatórios e fisiológicos que sustentem os mecanismos propostos. A sustentabilidade dos efeitos terapêuticos dos probióticos e sua tradução clínica para o manejo do TEA requerem investigações mais robustas e bem delineadas.

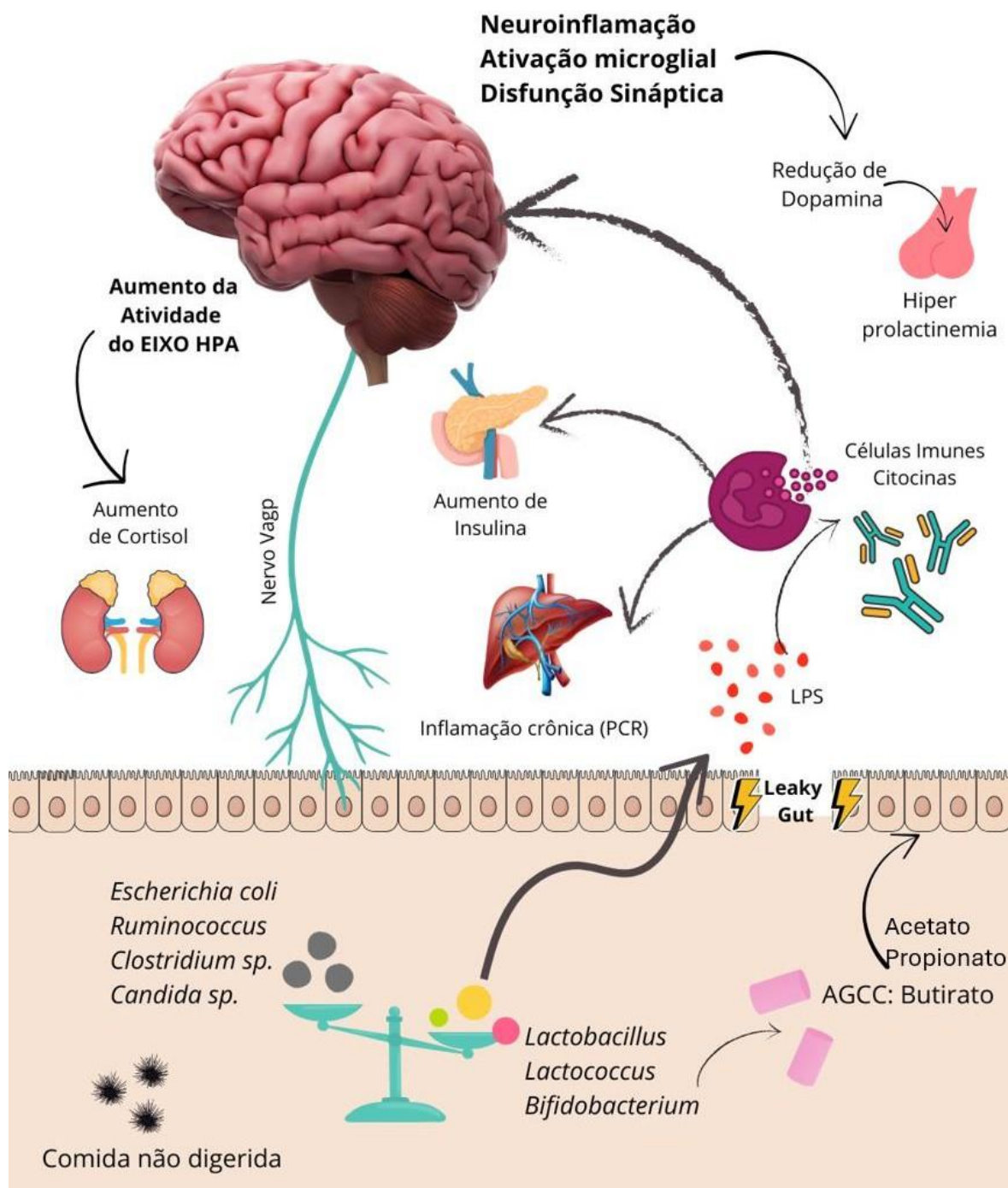


Figura 1: Ilustração esquemática do eixo intestino-cérebro no contexto do TEA, evidenciando os mecanismos microbianos, metabólicos, imunológicos, hormonais e neurológicos envolvidos.

1.4 Probióticos como estratégia terapêutica: Formulações estudadas neste trabalho

O presente estudo propôs o uso de formulações probióticas inovadoras, com cepas selecionadas com base em evidências experimentais. O composto K11 inclui as seguintes cepas: *Kazachstania humatica* 574525, *Acetobacter orientalis* 643865, *Lactococcus lactis* 1358, *Acetobacter cerevisiae* 13049, *Lactobacillus kefiranofaciens* 283354 e *Lactobacillus kefiri* 29323. Esta composição foi selecionada por seus efeitos simbióticos na saúde intestinal e modulação da inflamação (36).

Estudos anteriores indicaram que as cepas de *Kazachstania* formam biofilmes, influenciam a composição da microbiota intestinal e reduzem a inflamação (37, 38). As cepas de *Acetobacter* aliviam a toxicidade hepática e neurológica e resistem ao estresse gastrointestinal (39). *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus kefiranofaciens* e *Lactobacillus kefiri* demonstraram propriedades anti-inflamatórias em modelos de colite, melhoraram a integridade epitelial, inibiram a adesão de patógenos (40, 41) e melhoraram a motilidade intestinal (42).

A formulação K11-TMAX incorpora os mesmos probióticos presentes no K11, com enriquecimento em micronutrientes fundamentais: zinco, selênio, magnésio e vitamina A. Esses nutrientes foram selecionados com foco na saúde intestinal e neuroproteção. O zinco, cuja deficiência é comum em crianças com TEA (43), afeta o desenvolvimento cerebral, a composição da microbiota e apresenta sua biodisponibilidade aumentada na presença de probióticos (44, 45). O selênio modula o estresse oxidativo e a neuroinflamação (46), enquanto sua suplementação reduz a permeabilidade intestinal, inibe a translocação bacteriana e melhora sintomatologia associada ao TEA (46). O magnésio, frequentemente encontrado em níveis baixos nesse público (47), desempenha um papel crucial na modulação da microbiota intestinal e na redução da inflamação, com benefícios clínicos adicionais na regulação do eixo intestino-cérebro (48). Por fim, a deficiência de vitamina A tem sido associada à gravidade dos sintomas autistas e sua suplementação tem potencial para melhorar a interação social e a comunicação (49).

Dessa forma, o presente ensaio clínico randomizado e controlado por placebo teve como objetivo primário avaliar os efeitos das formulações K11 e K11-TMAX sobre o comportamento adaptativo de crianças com TEA. Como objetivo secundário, o estudo investigou alterações em características clínicas relacionadas ao TEA e em

biomarcadores inflamatórios sanguíneos e fecais, visando contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas seguras, inovadoras e baseadas em evidência científica. Ao propor uma intervenção baseada em uma combinação probiótica inovadora e micronutrientes essenciais, este ensaio clínico pretende avançar o conhecimento sobre terapias seguras, escaláveis e custo-efetivas para o TEA, que é uma condição de alta prevalência, complexidade etiológica e profundo impacto biopsicossocial.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Avaliar os efeitos clínicos, inflamatórios, metabólicos e microbiológicos de uma intervenção com probióticos derivados de kefir (K11) e sua formulação enriquecida com vitaminas, aminoácidos e minerais (K11-TMAX) ao longo de 90 dias de intervenção em crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA), por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar a amostra de indivíduos por meio de questionário sociodemográfico e antropométrico com dados tais como: idade, gênero, índice de massa corporal (IMC), tempo de diagnóstico do TEA, nível de suporte, presença de comorbidades e perfil de uso de psicofarmacológicos (ANEXO A).
- Investigar a associação entre o consumo de K11 e K11-TMAX e resultados clínicos utilizando a escala *Vineland Adaptive Behavior Scales - Third Edition* (Vineland-3) em um formato de questionário respondido por pais ou responsáveis. O objetivo primário do estudo foi avaliar o efeito da intervenção probiótica no Composto de Comportamento Adaptativo (CCA).
- Analisar a associação entre o consumo de K11 e K11-TMAX e alterações nos escores de gravidade dos sintomas do espectro autista através do *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS-2) e aplicado por profissionais treinados e supervisionados por neuropsicóloga de referência.
- Investigar a associação entre o consumo de uma mistura probiótica derivada de kefir e alterações na gravidade de sintomas do TEA segundo a perspectiva dos professores, utilizando a *Childhood Autism Rating Scale* (CARS).
- Avaliar o efeito das intervenções probióticas sobre marcadores inflamatórios e metabólicos (Proteína C-Reativa, insulina, cortisol, prolactina e calprotectina fecal) e sobre marcadores da microbiota intestinal a partir da quantificação de *Lactobacillus spp.* e *Escherichia coli* nas fezes dos participantes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. *Tamanho da amostra*

O tamanho da amostra foi calculado usando GPower 3.1, seguindo Hulley et al. (50), para garantir 85% de poder, um nível de significância de 5% e um tamanho de efeito de 0,3, com base em meta-análises de intervenções probióticas para TEA relatando efeitos pequenos a moderados (51). Este limite equilibra a viabilidade do recrutamento com mudanças clinicamente significativas, alinhando-se com as descobertas de que mesmo tamanhos de efeito pequenos podem melhorar o comportamento adaptativo (34, 35). O tamanho da amostra necessário foi de 153 participantes, mas representando uma taxa de abandono de 19% devido a infecções, efeitos adversos ou não adesão (52), 182 participantes foram selecionados.

3.2. *Seleção da amostra*

Os participantes foram inicialmente pré-cadastrados por meio de um questionário eletrônico de interesse, disponibilizado no site institucional www.gon1.com.br. Ressalta-se que esta etapa não constitui recrutamento formal, tampouco envolveu qualquer intervenção, coleta de dados sensíveis ou procedimentos clínicos prévios à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Essa fase preliminar teve como objetivo identificar famílias interessadas em obter mais informações sobre a pesquisa, caracterizando-se, portanto, como um pré-cadastramento de possíveis candidatos. O processo foi devidamente descrito e aprovado no protocolo submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), garantindo que todas as etapas fossem conduzidas de forma ética, transparente e segura. O pré-cadastramento permitiu avaliar a viabilidade do recrutamento, sem comprometer a confidencialidade ou expor os interessados a qualquer risco. Todas as informações fornecidas durante essa fase foram tratadas com sigilo. A assinatura do TCLE antecedeu todas as interações clínicas, avaliações e coleta de dados.

Para as famílias cujas crianças não foram incluídas na amostra final, foram adotadas medidas adicionais, como: comunicação transparente sobre o caráter preliminar do pré-cadastramento e os critérios clínicos de elegibilidade; preservação da privacidade e sigilo das informações fornecidas e oferta de recursos

psicoeducacionais, por meio de encontros online abordando temas como “Como lidar com comportamentos difíceis na criança autista”, “Importância do eixo intestino-cérebro no TEA” e “Atividades recreativas e terapêuticas em casa”. Essas ações reforçam o compromisso social da equipe com o bem-estar de todas as famílias envolvidas, mesmo daquelas que não foram selecionadas para participação no estudo.

O sistema registrou 502 cadastros completos. A partir dessas manifestações de interesse, os responsáveis foram contatados com informações adicionais sobre o estudo, sendo convidados para a triagem clínica apenas após a assinatura do TCLE (ANEXO B). A avaliação dos critérios de inclusão e exclusão foi conduzida por psiquiatra de forma padronizada, com base no protocolo previamente aprovado pelo Comitê de Ética. Os **critérios de inclusão** foram:

- Diagnóstico confirmado de TEA segundo os critérios estabelecidos no DSM-5TR ou outra classificação diagnóstica reconhecida, comprovado por laudo emitido por profissional assistente habilitado na área (neurologista, pediatra ou psiquiatra);
- Idade entre 3 e 11 anos;
- Matrícula regular em escolas públicas ou privadas ou centros de educação especial.

Todos os responsáveis legais assinaram o TCLE após compreenderem os objetivos do estudo, os procedimentos envolvidos, os possíveis riscos e benefícios, bem como a liberdade de desistir da participação a qualquer momento. As crianças de 7 a 11 anos, que possuíam condições psíquicas, forneceram o assentimento informado, entendendo os objetivos do estudo, procedimentos envolvidos, riscos e benefícios, bem como a liberdade de se retirar do estudo a qualquer momento. Nenhum dado foi coletado ou analisado antes que os formulários de consentimento e assentimento fossem obtidos (ANEXO C).

Os **critérios de exclusão** foram os seguintes:

- Comorbidades não gerenciadas, definidas como condições psiquiátricas, médicas ou neurológicas instáveis ou que interferem nos resultados do estudo. Exemplos incluem epilepsia não controlada, exacerbação aguda de transtornos psiquiátricos graves (Esquizofrenia ou Transtorno Afetivo

Bipolar), doenças metabólicas descompensadas (Diabetes Mellitus) e doenças cardíacas graves não controladas (Insuficiência Cardíaca). Essas comorbidades foram avaliadas por psiquiatra, por meio de entrevistas clínicas com as crianças e seus familiares, além da análise do histórico de desenvolvimento, sintomas e laudos médicos, incluindo exames laboratoriais e de imagem;

- Uso de antibióticos de amplo espectro ou imunossupressores durante o período de intervenção probiótica;
- Alergias ou intolerância aos componentes do K11 ou K11-TMAX;
- Impossibilidade de estar presente nas datas pré-determinadas de avaliação clínica.

Ressalta-se que o presente estudo adota uma perspectiva ética e inclusiva, reconhecendo as múltiplas formas de ser e estar no espectro autista, e evitando interpretações patologizantes ou reducionistas sobre o TEA. A amostra foi composta por indivíduos com diferentes níveis de suporte ao TEA, permitindo maior generalização dos achados.

3.3. Desenho do estudo

Ao final da avaliação conduzida por psiquiatra qualificado, 295 indivíduos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Das 207 crianças elegíveis com idades entre 3 e 11 anos, 69 foram alocadas para receber placebo, 69 para receber K11 e 69 para receber K11-TMAX. A randomização foi realizada por um assistente de pesquisa independente, utilizando a ferramenta "*Clinical Trial Randomization Tool*" do *National Cancer Institute*, para alocar os participantes em três grupos (placebo, K11, K11-TMAX) na proporção 1:1:1. O uso de um software especializado aumentou a confiabilidade do processo, evitando erros manuais e assegurando que a distribuição fosse genuinamente aleatória. A randomização foi estratificada por faixa etária (3–6 anos e 7–11 anos) e nível de suporte do TEA, conforme avaliação clínica inicial, a fim de garantir comparabilidade entre os grupos. A sequência de alocação foi gerada previamente e os kits de intervenção (sachês) foram acondicionados em caixas idênticas e numeradas sequencialmente, com lacre inviolável. Os números de randomização foram atribuídos no dia 0, por escolha aleatória dos participantes, sem que a equipe clínica ou os responsáveis tivessem

conhecimento do conteúdo correspondente. O profissional responsável pela geração da sequência não teve contato com os participantes, assegurando a ocultação da alocação e o duplo-cego ao longo de todo o estudo.

Durante os 90 dias de acompanhamento, ocorreram perdas em todos os grupos. No grupo placebo, 12 crianças não completaram o protocolo: 5 descontinuaram o uso e 7 não conseguiram comparecer às avaliações nas datas e locais agendados. No grupo K11, 4 perdas foram registradas: 2 por descontinuação do uso e 2 por impossibilidade de comparecimento. Já no grupo K11-TMAX, 9 crianças não concluíram o acompanhamento: 2 por descontinuação e 7 por ausência às avaliações clínicas (Figura 2). Importante destacar que, independentemente do grupo de alocação, todos os participantes receberam um quebra-cabeça educativo e propostas de atividades estruturadas a serem realizadas rotineiramente com o auxílio da família, com o intuito de promover engajamento e estimulação no ambiente domiciliar. Essa padronização adicional pode contribuir para compreender eventuais melhorias observadas também no grupo placebo, relacionadas ao aumento da interação familiar e à estimulação cognitiva não farmacológica.

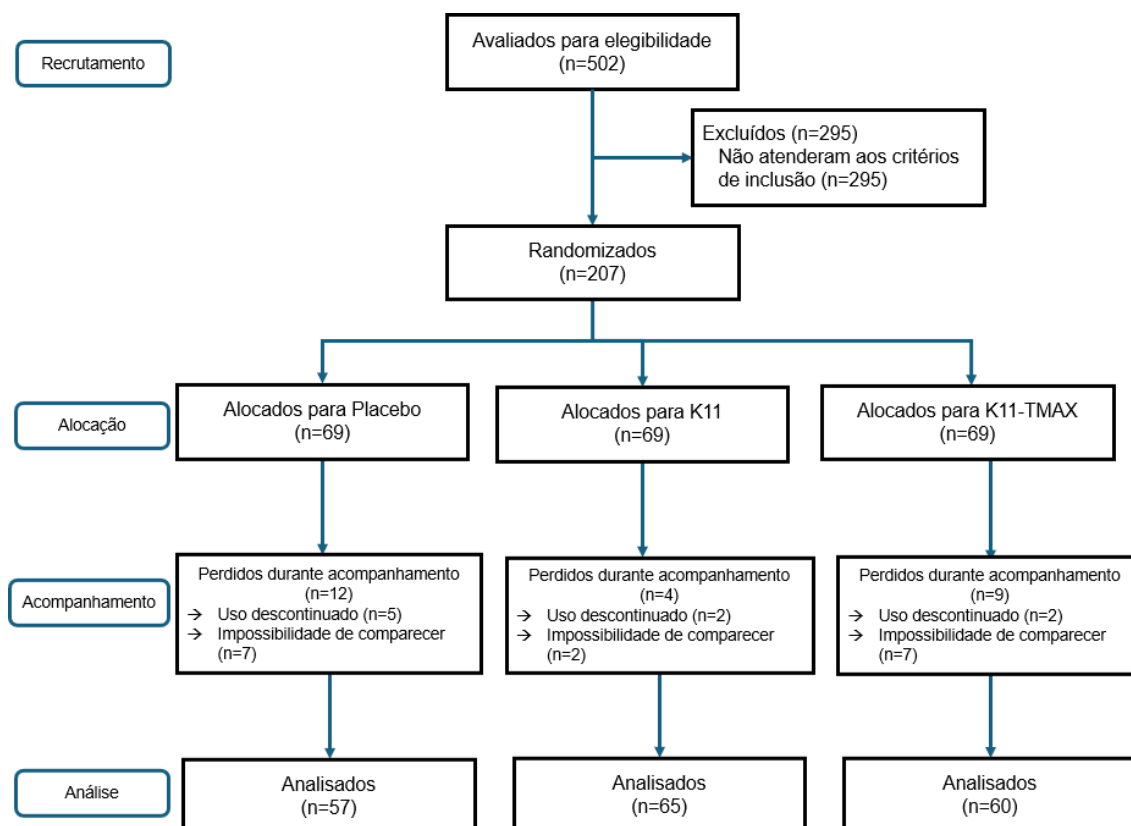


Figura 2: Fluxograma de progresso no ensaio clínico randomizado controlado por placebo.

O estudo foi conduzido em uma clínica médica especificamente adaptada para testes e equipada com uma área de recreação infantil para mitigar o estresse das crianças envolvidas nas sessões de avaliação. O espaço consistia em 17 salas de análise individuais e a equipe de avaliação incluía vinte neuropsicólogos, dois pediatras e um psiquiatra, todos com treinamento prévio. As avaliações clínicas e laboratoriais foram conduzidas por uma equipe de profissionais que estava completamente cega quanto aos grupos de tratamento. Os avaliadores eram responsáveis apenas por coletar e analisar os dados dos participantes, sem acesso a informações sobre o tipo de intervenção que cada indivíduo recebia, garantindo, assim, a imparcialidade dos resultados.

Este estudo foi projetado como um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido em conformidade ética e rigor científico. A aprovação ética foi obtida do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Vila Velha (CAAE # 77402523.6.0000.5064 | Parecer nº 6.715.143 | ANEXO D). O ensaio foi registrado sob CLINICALTRIALS # NCT06382909, favorecendo a total transparência e conformidade às diretrizes internacionais de pesquisa clínica.

3.4. Intervenção

A intervenção consistiu na avaliação da segurança e dos efeitos clínicos do uso das formulações probióticas K11 e K11-TMAX, compostas por uma mistura de cepas derivadas de kefir (*Kazachstania humatica* 574525, *Acinetobacter orientalis* 643865, *Lactococcus lactis* 1358, *Acetobacter cerevisiae* 13049, *Lactobacillus kefiranofaciens* 283354, *Lactobacillus kefiri* 29323), com concentração de 1 bilhão de Unidades Formadoras de Colônias (UFC)/g. A segurança dessas formulações foi confirmada por testes de toxicidade e patogenicidade realizados pela Biohall Pesquisa e Inovação (Relatório nº ORCBH00325 – ANEXO E). A composição dos micronutrientes (zinco 20%: 0,148 g; selênio 1%: 0,032 g; magnésio: 65 mg; vitamina A: 0,300 g) seguiu os limites máximos estabelecidos na lista positiva da ANVISA, conforme a faixa etária de 3 a 11 anos.

A formulação foi disponibilizada em sachês contendo grânulos micro encapsulados por nanotecnologia, desenvolvidos para garantir a estabilidade e viabilidade das bactérias probióticas. Ao serem diluídos em 200 ml de água ou suco, os grânulos se dissolviam de forma gradual, liberando as cepas probióticas

protegidas, assegurando sua integridade no trato gastrointestinal. O processo de microencapsulação foi projetado para suportar condições específicas do trato gastrointestinal, mas o calor excessivo poderia prejudicar a eficácia do produto.

Dessa forma, as orientações incluíram diluir os grânulos em líquidos frios ou à temperatura ambiente. Reforçou-se ainda a necessidade de não administrar o conteúdo do sachê em temperaturas superiores a 40 °C, de modo a preservar a viabilidade bacteriana. A administração regular (01 sachê por dia) foi incentivada e o cumprimento da intervenção foi monitorado por meio de diários de consumo, contatos telefônicos semanais e avaliações presenciais realizadas nos dias 0, 45 e 90.

Para garantir o cegamento duplo eficaz neste ensaio clínico, diversas estratégias metodológicas foram adotadas. O probiótico ativo e o placebo foram apresentados em sachês indistinguíveis quanto à aparência, sabor, textura e odor, contendo grânulos com características físicas semelhantes, de modo que não pudessem ser diferenciados sensorialmente. As embalagens eram idênticas e lacradas, com rotulagem neutra e apenas a identificação numérica correspondente à randomização, impedindo a identificação visual dos produtos. No momento da inclusão (dia 0), os participantes escolheram livremente um número de randomização, sem qualquer conhecimento prévio do conteúdo correspondente, recebendo caixas lacradas contendo o produto designado. Todos os grupos receberam instruções padronizadas de uso, garantindo uniformidade na administração.

O uso de medicamentos foi registrado na linha de base e monitorado durante todo o período de acompanhamento com modificações de regime documentadas para análise. Os cuidadores foram informados de que os probióticos eram adjuvantes e não um substituto para o tratamento, e que as mudanças de medicamentos exigiam consulta médica e relatórios. Além disso, foram orientados a comunicar qualquer ajuste de dosagem ou introdução de novos medicamentos. Caso ocorressem ajustes significativos de medicação, os dados desse participante seriam revisados ou excluídos da análise final, conforme aplicável, para preservar a integridade dos resultados.

A ocorrência de eventos adversos foi monitorada sistematicamente em todos os pontos de avaliação. Participantes e responsáveis foram questionados quanto a possíveis efeitos indesejáveis. Todos os eventos relatados foram analisados por uma equipe clínica composta por pediatra e neuropsicólogo, que avaliaram sua natureza,

frequência e gravidade. Nenhum evento adverso foi atribuído ao uso das formulações probióticas e não houve registro de reações alérgicas graves ou intolerância gastrointestinal durante a condução do estudo.

3.5. Vineland-3

A análise do comportamento adaptativo foi conduzida usando Vineland-3 (53), utilizando a versão em português previamente traduzida e validada para a população brasileira. O instrumento foi aplicado na modalidade autoadministrada, em que os formulários foram preenchidos pelos pais ou cuidadores legais. Durante esse processo, os respondentes contaram com o suporte de um profissional de saúde qualificado e previamente treinado, que esteve disponível para esclarecer dúvidas, orientar o preenchimento e garantir a correta compreensão dos itens, conforme diretrizes do manual do instrumento.

A Vineland-3 avalia o comportamento adaptativo dividindo-o em cinco domínios: habilidades de comunicação, habilidades de vida diária, habilidades de socialização, habilidades motoras e habilidades mal adaptativas da criança (comportamento internalizante e externalizante). Além das pontuações individuais dos subdomínios, esta escala fornece um Composto de Comportamento (CCA), que é a junção dos domínios de comunicação, atividades de vida diária e socialização. O CCA foi considerado como desfecho primário do presente estudo.

Cada item da escala foi classificado pelos respondentes em uma pontuação de 0 a 2, sendo 0 correspondente a “nunca”, 1 a “às vezes” e 2 a “frequentemente”. As pontuações brutas foram convertidas em escores padronizados, com média populacional de 100 e desvio padrão de 15, conforme descrito no manual da escala. De modo geral, escores mais elevados indicam melhor funcionamento adaptativo. No entanto, nos subdomínios comportamentais (internalizantes e externalizantes), escores mais altos refletem maior gravidade de comportamentos mal adaptativos. Essa padronização permite a comparação entre crianças com TEA de diferentes idades e níveis de desenvolvimento. A Vineland-3 foi clinicamente validada para monitoramento longitudinal (54) e amplamente utilizada como medida de desfecho em ensaios clínicos randomizados com crianças com TEA (55). Devido aos direitos autorais, não é possível adicionar o material com Anexo no presente estudo.

3.6. ADOS-2

Para investigação dos sintomas nucleares do TEA, foi utilizado o *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition* (ADOS-2), instrumento observacional padronizado que envolve a interação direta da criança em contextos estruturados (ANEXO F) (56). O ADOS-2 é composto por diferentes módulos, selecionados com base na idade cronológica e no nível de linguagem expressiva da criança: o Módulo 1 é destinado a crianças a partir de 31 meses que não utilizam frases completas; o Módulo 2 é aplicado a crianças que falam frases, mas ainda não são verbalmente fluentes; e o Módulo 3, destinado a crianças e adolescentes com linguagem fluente (57). Os participantes foram alocados aos módulos do ADOS-2 com base em triagem linguística prévia, que considerou o nível de linguagem expressiva e a idade cronológica da criança, de acordo com os critérios estabelecidos pelo manual do instrumento.

Os domínios avaliados foram: linguagem e comunicação, interação social recíproca, brincadeira e imaginação, comportamentos estereotipados, interesses restritos e comportamentos atípicos, conforme os critérios diagnósticos do DSM-5-TR (5). A aplicação teve duração média de 60 minutos e foi conduzida por psicólogos treinados e supervisionados por um neuropsicólogo de referência, a fim de garantir padronização na condução das observações. Durante a aplicação, os comportamentos observados foram pontuados em uma escala de 0 a 3, sendo 0 indicativo da presença de uma habilidade e 3 correspondente a um comportamento claramente anormal ou disfuncional.

Para assegurar a comparabilidade entre os diferentes módulos utilizados, foi adotada a pontuação de gravidade padronizada do ADOS-2, que ajusta as variações entre módulos (57). O uso dessa métrica padronizada é especialmente relevante em estudos com ampla faixa etária, pois permite a comparação direta da gravidade dos sintomas do TEA independentemente do módulo aplicado, garantindo maior robustez às análises estatísticas (58). Pontuações mais altas refletem maior gravidade dos sintomas do TEA.

3.7. CARS

Complementando a avaliação clínica, foi aplicada a *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), versão validada e traduzida para o português (59, 60). A escala é composta por 15 itens que abrangem aspectos como relações interpessoais, imitação, resposta emocional, uso do corpo e de objetos, resposta a mudanças, percepção sensorial (visual, auditiva, tátil, gustativa e olfativa), nível de atividade, comunicação verbal e não verbal, resposta intelectual e impressão clínica do autismo (ANEXO G). Cada item é avaliado em uma escala de 1 a 4, sendo 1 correspondente à ausência de dificuldades, 2 a dificuldade leve, 3 a moderada e 4 a severa. A pontuação total varia de 15 a 60, com escores mais elevados indicando maior gravidade dos sintomas do TEA. A CARS é reconhecida por sua facilidade de aplicação e ampla utilização em estudos clínicos com crianças com TEA (61, 62).

A aplicação da CARS foi realizada pelos professores das crianças em dois momentos: no início do estudo (linha de base) e no 45º dia de intervenção. A aplicação foi realizada no ambiente escolar, local de convívio habitual da criança, o que favoreceu observações contextualizadas e ecológicas dos comportamentos avaliados. Os professores estavam cegos quanto à alocação dos participantes nos grupos de intervenção, garantindo isenção nas respostas. Eles receberam orientações padronizadas diretamente da pesquisadora responsável e, em caso de dúvidas sobre a interpretação dos itens, puderam recorrer ao apoio técnico do psiquiatra do estudo, que prestou esclarecimentos pontuais, sem comprometer o cegamento. A fim de incluir formalmente os professores no estudo, duas vias do TCLE foram anexadas ao processo de assinatura do profissional, conforme estabelecido e aprovado pelo CEP (ANEXO H).

A ausência da avaliação no tempo 90 foi uma decisão metodológica adotada para minimizar o estresse e a sobrecarga de avaliações sobre as crianças, seus responsáveis e os educadores envolvidos. A decisão baseou-se em múltiplos fatores, incluindo a baixa taxa de adesão dos professores, mesmo após estratégias de sensibilização e orientação; a dificuldade logística de padronizar observações no ambiente escolar e a elevada carga de instrumentos aplicados nesse momento, como Vineland-3 e ADOS-2. Embora essa decisão tenha sido justificada do ponto de vista ético e operacional, reconhece-se que a ausência da CARS no T90 limita as análises longitudinais completas dessa medida específica.

3.8. Análises laboratoriais

Os participantes foram orientados a jejuar por 8 horas antes da coleta das amostras de sangue, que foram coletadas entre 07:00 e 10:00 da manhã. As amostras foram coletadas em tubos específicos para soro (sem anticoagulante) e tubos com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), de acordo com o tipo de análise bioquímica a ser realizada. Após a coleta, as amostras foram processadas em até 2 horas e armazenadas conforme os requisitos de cada técnica analítica, sendo mantidas sob refrigeração (2–8 °C) até o momento do processamento final.

As análises foram conduzidas no Aliança Laboratório de Análises Clínicas, localizado em Vila Velha – ES. A área técnica do laboratório está estruturada de acordo com as exigências da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas e segue as normas sanitárias estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Para a quantificação da **Proteína C-Reativa (PCR)**, utilizou-se a técnica de imunoturbidimetria, com os resultados expressos em mg/dL (63). Níveis mais elevados de PCR indicam maior estado inflamatório no organismo (64, 65). A dosagem de **cortisol sérico** foi realizada por eletroquimioluminescência, com os resultados expressos em mcg/dL (66). Da mesma forma, níveis mais altos de cortisol refletem maior grau de inflamação sistêmica (67, 68, 69, 70).

As concentrações séricas de **insulina** e **prolactina** foram quantificadas por quimioluminescência, com os resultados expressos em mIU/mL e ng/dL, respectivamente (71, 72). Valores elevados de insulina e prolactina são indicativos de maior desregulação endócrina e inflamatória (73, 74).

As amostras de fezes foram coletadas pelos cuidadores, previamente orientados a colher a primeira evacuação do dia e manter o material refrigerado entre 4 °C e 5 °C até o momento da entrega. As coletas foram acondicionadas em recipientes estéreis e transportadas em bolsas térmicas até os locais designados, onde foram imediatamente armazenadas sob refrigeração adequada para posterior análise. A dosagem de **calprotectina fecal** foi realizada utilizando a técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA), com os resultados expressos em µg/g (75). Níveis mais altos de calprotectina indicam maior grau de inflamação intestinal (76).

3.9. Análises microbiológicas

As UFC de *Lactobacillus sp* e *Escherichia coli* foram determinados usando a técnica adaptada de Mello et al. (77) no início do estudo e no dia 90. O material foi homogeneizado, 1,0 g foi diluído em 4 ml de solução salina 0,85%. Posteriormente, foi diluído na proporção de 1:100 até atingir 10^6 . O ágar Rogosa SL foi usado para o cultivo de *Lactobacillus*, e o ágar MacConkey foi usado para o cultivo de *Escherichia coli*. Usando o método de placa espalhada, as diluições foram inoculadas em triplicata e as placas foram armazenadas a 37 °C por 48–72 horas. A coloração de Gram foi usada para análise morfológica para quantificar o UFC/g.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Média e Desvio Padrão (DP) foram usados para descrever dados quantitativos, enquanto frequência e porcentagem foram usadas para descrever dados qualitativos. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi empregado para confirmar ou refutar a normalidade da distribuição dos dados nos grupos. Consequentemente, testes paramétricos ou não paramétricos foram usados para avaliar as variáveis da pesquisa, respectivamente. Para comparar variáveis quantitativas em dois momentos diferentes, o teste t pareado (dentro dos grupos) ou sua alternativa não paramétrica (Wilcoxon) foi usado. Todos os cálculos estatísticos foram realizados com um nível de significância menor que 0,05 ($p < 0,05$). Os dados foram analisados usando SPSS versão 26.0 e GraphPrism Software.

Devido à alta variabilidade interindividual no TEA e à natureza longitudinal do estudo, priorizou-se a análise intragrupo para avaliar mudanças dentro do mesmo participante ao longo do tempo. Essa abordagem foi escolhida porque evita comparações diretas entre grupos heterogêneos e reduz o risco de interpretações equivocadas. Além disso, a ANOVA assume homogeneidade de variância e distribuição normal dos resíduos — premissas frequentemente violadas em amostras clínicas com TEA. Ao focar nas mudanças intraindividuais, minimizamos os riscos de erro tipo I e II e aumentamos a robustez estatística sem a necessidade de inflar o tamanho amostral.

5. RESULTADOS

5.1 Dados sociodemográficos e antropométricos

A amostra final deste estudo incluiu 182 crianças de 3 a 11 anos, das quais 57 receberam placebo, 65 receberam a mistura probiótica micro encapsulada derivada de kefir (K11) e 60 receberam a mistura probiótica enriquecida com aminoácidos, vitaminas e minerais (K11-TMAX). A idade média dos voluntários no grupo placebo foi de $6,12 \pm 2,32$; no grupo K11, foi de $6,14 \pm 2,12$, enquanto no grupo K11-TMAX, foi de $6,73 \pm 2,45$ anos. Todos os grupos mostraram predominância de participantes do sexo masculino. No grupo Placebo, 84% eram meninos e 16% eram meninas; no grupo K11, 80% eram homens e 20% eram mulheres; e no grupo K11-TMAX, 78% eram meninos e 22% eram meninas (Tabela 1).

Os valores médios de IMC foram semelhantes entre os grupos, com $17,78 \pm 4,54$ kg/m² para o grupo Placebo, $17,82 \pm 4,77$ kg/m² para o grupo K11 e $18,63 \pm 4,98$ kg/m² para o grupo K11-TMAX, com distribuição proporcional em termos de composição corporal. O mesmo se aplica ao tempo médio de diagnóstico, sendo $2,95 \pm 1,73$ anos para o grupo Placebo, $2,70 \pm 1,86$ anos para o grupo K11 e $2,83 \pm 1,53$ anos para o grupo K11-TMAX. O tempo médio de diagnóstico foi inferior a 3 anos em todos os grupos, refletindo uma amostra com início relativamente precoce de acompanhamento clínico.

Em relação ao nível de suporte, as médias entre os grupos foram: Placebo ($1,98 \pm 0,89$), K11 ($1,89 \pm 0,88$) e K11-TMAX ($2,10 \pm 0,83$). Para garantir comparabilidade entre os participantes, todos os parâmetros clínicos analisados foram ajustados conforme a faixa etária e o nível de suporte, assegurando que as comparações entre os grupos fossem realizadas com base em perfis clínicos equivalentes.

Em relação às comorbidades, o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) foi prevalente em todos os grupos, com 22,8% no grupo placebo, 20% no grupo K11 e 25% no grupo K11-TMAX. O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) também foi encontrado em 1,5% no grupo K11, 1,67% dos pacientes no grupo K11-TMAX e nenhum caso no grupo placebo.

O uso de psicofármacos foi documentado em ambos os grupos, utilizando uma variedade de medicamentos. No grupo Placebo, 36,8% dos participantes usaram risperidona, 14% aripiprazol, 7% canabidiol, 8,7% metilfenidato e 1,7% Inibidores

Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS). No grupo K11, 31% dos participantes usaram risperidona, 11% usaram aripiprazol, 7,7% usaram canabidiol e 4,6% usaram Metilfenidato, atomoxetina e ISRS. No grupo K11-TMAX, 41% das crianças receberam risperidona, 10% aripiprazol, 3,3% canabidiol, 10% metilfenidato, 1,6% atomoxetina ou 1,6% ISRS.

Embora o uso concomitante de psicofármacos pudesse representar um possível viés nos desfechos comportamentais do estudo, foram adotadas medidas específicas para minimizar esse impacto. A semelhança no perfil de uso dessas medicações entre os grupos avaliados sugere que quaisquer diferenças observadas nos resultados podem ser atribuídas com maior segurança ao efeito da intervenção com probióticos.

É importante destacar que, devido à natureza multifacetada do TEA, é comum, na prática clínica, a presença de comorbidades que demandam tratamento psicofarmacológico. Por esse motivo, o estudo optou por não estabelecer critérios de exclusão relacionados ao uso de outras medicações, buscando refletir de forma mais realista as condições enfrentadas pelas crianças em contextos clínicos cotidianos. Essa escolha metodológica contribui para a avaliação da eficácia do probiótico em uma população mais ampla e heterogênea.

Para mitigar possíveis vieses decorrentes dessa variabilidade, foram adotadas medidas como o registro detalhado das medicações em uso, o monitoramento contínuo junto aos responsáveis por meio de atualizações sobre mudanças ou ajustes realizados pelo médico assistente, além da garantia de total transparência na apresentação e análise desses dados. Dessa forma, buscou-se equilibrar o rigor metodológico com a representatividade clínica, assegurando maior aplicabilidade dos resultados à prática real.

Tabela 1: Caracterização sociodemográfica e antropométrica da amostra.

	Placebo (n= 57)	K11 (n= 65)	K11-TMAX (n=60)
Idade (anos)	6,12 ± 2.32	6,14 ± 2,12	6,73 ± 2,45
Gênero			
Masculino	84%	80%	78%
Feminino	16%	20%	22%
IMC (kg/m²)	17,78 ± 4,54	17,82 ± 4,77	18,63 ± 4,98
Tempo de diagnóstico (anos)	2,95 ± 1,73	2,70 ± 1,86	2,83 ± 1,53
Nível de suporte	1,98 ± 0,89	1,89 ± 0,88	2,10 ± 0,83
Nível 1	40%	44%	28%
Nível 2	21%	22%	30%
Nível 3	39%	34%	42%
Comorbidades	TDAH 22,8%	TDAH 20%	TDAH 25%
		TAG 1,5%	TAG 1,67%
Uso de psicofármacos	Risperidona	Risperidona	Risperidona
	36,8%	31%	41%
	Aripiprazol	Aripiprazol	Aripiprazol
	14%	11%	10%
	Canabidiol	Canabidiol	Canabidiol
	7%	7,7%	3,3%
	Metilfenidato	Metilfenidato	Metilfenidato
	8,7%	4,6%	10%
	ISRS 1,7%	Atomoxetina	Atomoxetina
		4,6%	1,6%
		ISRS 4,6%	ISRS 1,6%

Os dados quantitativos são apresentados como média ± desvio padrão.

5.2 Vineland-3

Este estudo avaliou os efeitos de probióticos derivados de kefir em crianças com TEA de 3 a 11 anos usando Vineland-3 em três momentos diferentes: linha de base, dia 45 e dia 90. Os resultados indicam que o uso da mistura probiótica levou a melhorias estatisticamente significativas em vários subdomínios da escala (Tabela 2).

Para habilidades de comunicação e vida diária, houve um aumento estatisticamente significativo nos grupos K11 e K11-TMAX em comparação com o grupo placebo na avaliação de 45 dias, com melhoria contínua na avaliação de 90 dias. Para o subdomínio de socialização, o grupo K11 mostrou melhora estatisticamente significativa em ambos os pontos de tempo ($p = 0,0224$ no DIA 45 e $p = 0,0218$ no DIA 90). Embora o grupo K11-TMAX não tenha atingido significância estatística no subdomínio de socialização ($p > 0,05$), observou-se progressão ascendente nos escores médios ao longo do tempo, partindo de uma linha de base de $70,98 \pm 13,47$, progredindo para $71,51 \pm 13,72$ aos 45 dias, e atingindo uma média de $72,60 \pm 13,75$ ao final de 90 dias.

Para CCA, após 45 dias, o grupo K11 apresentou melhora significativa ($74,18 \pm 12,16$; $p = 0,0156$), assim como o grupo K11-TMAX ($70,80 \pm 12,78$; $p = 0,0089$) em comparação ao placebo ($72,18 \pm 11,10$; $p = 0,2356$). Ao final de 90 dias, a significância foi mantida nos grupos K11 ($74,74 \pm 13,29$; $p = 0,0096$) e K11-TMAX ($70,92 \pm 12,98$; $p = 0,0115$), enquanto o placebo não obteve melhora estatisticamente significativa ($72,55 \pm 12,16$; $p = 0,3205$). Apenas os grupos K11 e K11-TMAX apresentaram melhoras estatisticamente significativas nas habilidades motoras ao final do período de estudo de 90 dias.

Finalmente, foi observada uma redução nos comportamentos de internalização e externalização, com valores estatisticamente significativos nos grupos K11 e K11-TMAX em comparação ao grupo placebo em ambos os momentos avaliados. Esses dados sugerem que as intervenções probióticas podem ter um impacto positivo substancial nestes comportamentais, que incluem sintomas de ansiedade, depressão, agitação e irritabilidade.

Tabela 2: Análise dos resultados para o grupo probiótico e o grupo placebo no início do estudo, no dia 45 e no dia 90.

Vineland-3	Dia 0	Dia 45	p	Dia 90	p
Placebo					
Comunicação	69,60 ± 16,18	69,84 ± 16,07	0,8602	71,22 ± 16,80	0,0688
Habilidades de vida diária	75,15 ± 12,74	75,60 ± 13,22	0,6507	75,84 ± 13,12	0,5100
Socialização	73,16 ± 13,62	74,38 ± 12,46	0,2344	73,95 ± 12,93	0,3683
CCA	71,75 ± 11,80	72,18 ± 11,10	0,2356	72,55 ± 12,16	0,3205
Habilidades motoras	80,02 ± 12,07	81,32 ± 11,79	0,3475	80,70 ± 10,71	0,6192
Comportamento Internalizante	19,36 ± 2,58	19,44 ± 2,05	0,8447	19,25 ± 2,30	0,4089
Comportamento de Externalizante	18,67 ± 2,34	18,67 ± 2,58	0,8015	18,44 ± 2,53	0,3628
K11					
Comunicação	71,03 ± 16,22	72,78 ± 16,63	0,0195*	74,15 ± 18,21	0,0028*
Habilidades de vida diária	75,43 ± 13,92	77,29 ± 13,11	0,0198*	77,38 ± 14,25	0,0452*
Socialização	73,94 ± 12,34	75,86 ± 12,40	0,0224*	76,09 ± 13,43	0,0218*
CCA	72,54 ± 11,70	74,18 ± 12,16	0,0156*	74,74 ± 13,29	0,0096*
Habilidades motoras	78,15 ± 15,92	79,73 ± 17,22	0,1801	80,40 ± 16,02	0,0360*
Comportamento Internalizante	20,42 ± 1,80	19,71 ± 2,19	0,0003*	19,86 ± 1,58	0,0015*
Comportamento Externalizante	19,06 ± 2,43	18,35 ± 2,57	0,0014*	18,35 ± 2,57	0,0014*
K11-TMAX					
Comunicação	65,04 ± 18,05	68,20 ± 19,62	0,0018*	66,94 ± 18,80	0,0305*
Habilidades de vida diária	72,35 ± 15,05	74,78 ± 14,88	0,0213*	75,50 ± 16,22	0,0131*
Socialização	70,98 ± 13,47	71,51 ± 13,72	0,5407	72,60 ± 13,75	0,0798
CCA	69,06 ± 12,27	70,80 ± 12,78	0,0089*	70,92 ± 12,98	0,0115*

Habilidades motoras	75,26 ± 14,10	77,55 ± 18,84	0,1452	78,05 ± 17,14	0,0145*
Comportamento Internalizante	19,98 ± 1,95	19,47 ± 2,13	0,0112*	19,26 ± 1,90	0,0025*
Comportamento Externalizante	18,51 ± 2,25	17,84 ± 2,78	0,0150*	17,60 ± 2,55	0,0016*

Dados quantitativos são apresentados como média ± desvio padrão. Valores com asterisco (*) indicam significância estatística ($p < 0,05$) em comparação com a linha de base, conforme determinado pelo teste t pareado quando os dados seguiram uma distribuição normal e pelo teste de Wilcoxon quando os dados seguiram uma distribuição não normal.

5.3 ADOS-2:

Os resultados do ADOS-2 em crianças com TEA de 3 a 11 anos mostraram diferenças significativas entre os três grupos avaliados ao longo do tempo. Algumas avaliações foram excluídas devido a dados incompletos ou dificuldades na execução de um protocolo de avaliação extenso. Para garantir a integridade dos resultados, 17 avaliações foram excluídas para comparação entre os dias 0 e 45, e 24 foram excluídas entre os dias 0 e 90, resultando em 165 e 158 crianças sendo avaliadas, respectivamente. Vale ressaltar que esse número mantém a margem de segurança indicada no cálculo do tamanho da amostra para 153 indivíduos. Apesar das variações naturais no comportamento das crianças ao longo do tempo, as comparações entre os grupos K11, K11-TMAX e placebo ainda demonstraram diferenças significativas, indicando a eficácia potencial dos probióticos na melhora das características relacionadas ao TEA (Figura 3).

O grupo K11 teve uma pontuação média de 22,26 no dia 0, que foi reduzida para 19,52 no dia 45 ($p = 0,045$) e manteve significância estatística no dia 90 ($p = 0,034$). Da mesma forma, o grupo K11-TMAX, que teve uma pontuação inicial de 25,08, mostrou uma redução de 21,90 no dia 45 ($p = 0,022$), mantendo significância estatística no dia 90 ($p = 0,045$). Em contraste, o grupo placebo manteve pontuações relativamente estáveis sem valores estatisticamente significativos ao longo do estudo, sugerindo a ausência de efeitos terapêuticos significativos neste grupo.

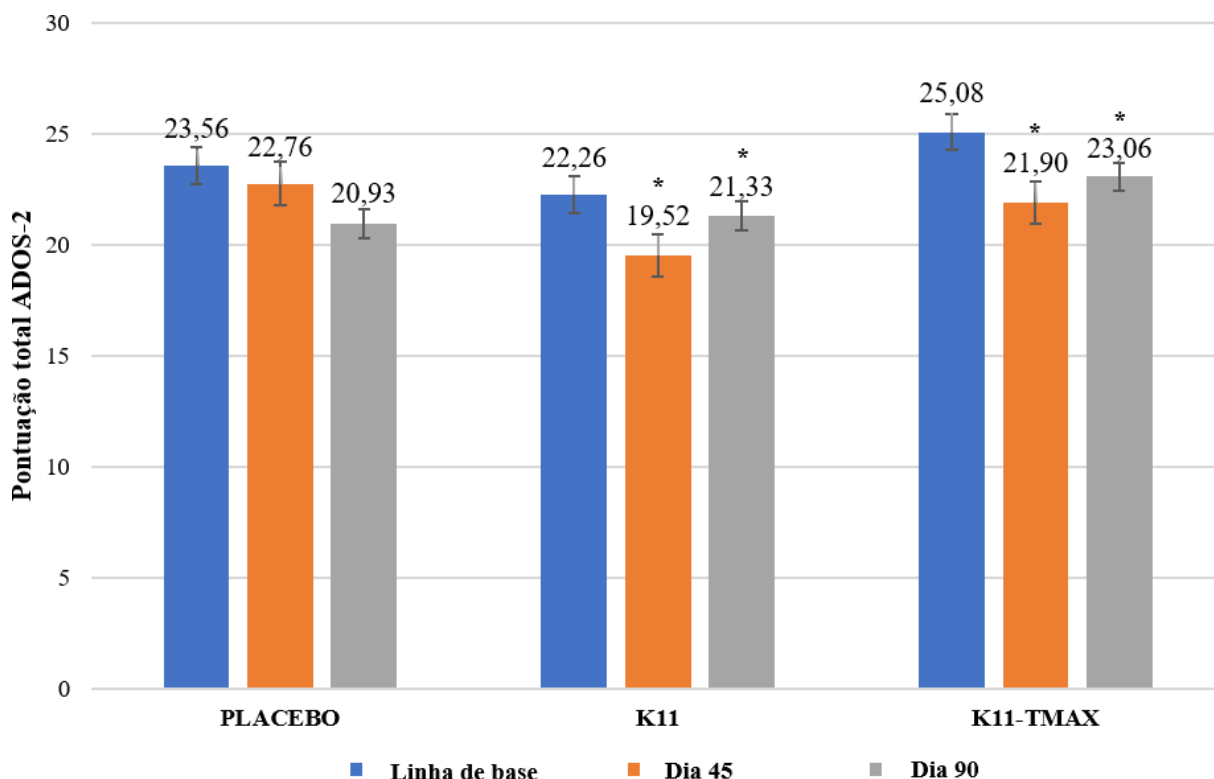


Figura 3: Gráfico ilustrando os resultados dos grupos placebo, K11 e K11-TMAX em relação à pontuação total ADOS-2 no dia 45 e no dia 90 de suas respectivas linhas de base.

Os dados quantitativos foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Os valores com asterisco (*) indicam significância estatística ($p < 0,05$) comparados à linha de base pelo teste t pareado quando os dados seguiram distribuição normal e pelo teste de Wilcoxon quando os dados seguiram a distribuição anormal.

5.4 CARS:

Na perspectiva dos professores através da escala CARS, os resultados indicam uma redução significativa nas pontuações para os grupos K11 e K11-TMAX, sugerindo uma melhora nos sintomas autistas após 45 dias de intervenção probiótica. Conforme descrito na seção de metodologia, a avaliação CARS foi conduzida apenas em dois momentos (dias 0 e 45). No grupo K11, a pontuação média caiu de 36,01 no dia 0 para 33,2 no dia 45, com um valor de $p = 0,034$. O grupo K11-TMAX também mostrou uma diminuição nas pontuações, de 36,91 no dia 0 para 35,63 no dia 45, com um valor de $p = 0,011$. Em contraste, o grupo placebo mostrou um aumento nas pontuações de 33,43 no dia 0 para 35,63 no dia 45 ($p = 0,787$), o que pode refletir a

progressão natural dos sintomas sem intervenção probiótica (Figura 4). Essas descobertas destacam o potencial dos probióticos K11 e K11-TMAX para modular os sintomas no contexto escolar.

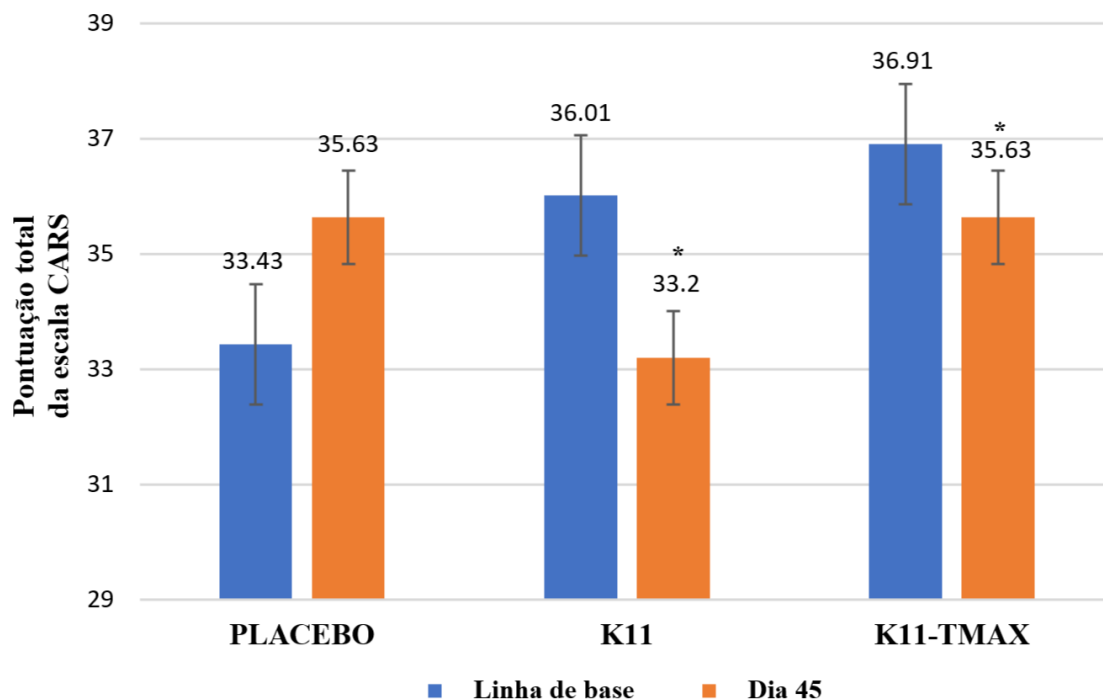


Figura 4: Efeito da intervenção simbiótica na pontuação total da escala CARS em crianças com TEA nos dias 0 e 45.

Os dados quantitativos foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Os valores com asterisco (*) indicam significância estatística ($p < 0,05$) comparados à linha de base pelo teste t pareado.

5.5 Análises laboratoriais

Os resultados dos testes laboratoriais abrangeram os aspectos endócrino-metabólicos e inflamatórios de crianças com TEA avaliadas em três momentos: linha de base, dia 45 e dia 90. Houve uma redução significativa nos níveis de insulina nos grupos K11 e K11-TMAX nos dias 45 e 90, indicando um efeito positivo da intervenção probiótica na modulação deste marcador metabólico. Especificamente, no dia 45, os níveis médios de insulina foram $5,24 \pm 5,08$ no grupo K11 ($p = 0,042$) e $5,88 \pm 3,75$ no grupo K11-TMAX ($p = 0,028$) em comparação com $6,65 \pm 3,83$ no grupo placebo. No dia 90, essas reduções continuaram sendo estatisticamente significativas, com valores de $4,70 \pm 2,68$ e $6,25 \pm 6,93$ nos grupos K11 e K11-TMAX, respectivamente.

O grupo placebo, ao final de 90 dias, apresentou piora estatisticamente significativa nos níveis médios de insulina sérica, com $8,11 \pm 7,71$ ($p = 0,009$). Esses dados sugerem que a intervenção com probióticos pode estar associada à redução dos níveis de insulina em crianças com TEA, indicando uma possível modulação positiva do perfil metabólico. Por outro lado, observou-se um aumento nos níveis de insulina no grupo placebo ao longo do tempo, o que reforça a necessidade de investigação adicional sobre a evolução natural desse marcador na ausência de intervenção.

Os níveis de prolactina não atingiram significância estatística ao comparar os três grupos ao longo do estudo. No entanto, houve uma tendência de melhora no grupo K11-TMAX, sugerindo que o probiótico pode ter um efeito benéfico; no entanto, mais tempo pode ser necessário para observar mudanças duradouras e significativas. Em relação aos níveis de PCR, o grupo K11 apresentou uma redução significativa no dia 90 ($0,45 \pm 2,14$; $p = 0,046$), assim como o grupo K11-TMAX ($0,14 \pm 0,21$; $p = 0,040$), em comparação ao grupo placebo ($0,52 \pm 1,66$; $p = 0,947$), sugerindo um possível efeito anti-inflamatório dos probióticos.

No presente estudo, os resultados relacionados ao cortisol revelaram um panorama clínico relevante. Nos primeiros 45 dias, houve uma redução nos níveis séricos de cortisol estatisticamente significativa em ambos os grupos de intervenção. Essa diminuição pode indicar uma modulação favorável do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), potencialmente associada a melhora na regulação da resposta ao estresse, aspecto frequentemente alterado em indivíduos com TEA. A estabilidade dos valores no grupo placebo, por outro lado, reforça que tais alterações podem estar relacionadas à intervenção.

Apesar de não terem atingido significância estatística ($p < 0,05$) após 90 dias de intervenção, observou-se uma tendência de melhora nos níveis de cortisol, com manutenção do efeito de redução da inflamação, especialmente no grupo K11-TMAX. A ausência de diferença estatisticamente significativa pode estar relacionada a diversos fatores. Entre eles, destaca-se a influência do estresse crônico e de condições ambientais, como mudanças no ambiente escolar ou familiar, bem como outras situações vivenciadas pelas crianças, considerando que a regulação do cortisol envolve processos complexos integrando aspectos biopsicossociais e emocionais (78). Outra possibilidade é que a intervenção probiótica tenha sido mais eficaz nas

fases iniciais da modulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sendo que seu efeito sustentado em longo prazo ainda requer investigação adicional (79, 80). Soma-se a isso a expressiva variabilidade individual observada nesses parâmetros, potencialmente atribuível a fatores alimentares, inflamatórios ou infecciosos não controlados, o que poderia justificar a ausência de significância estatística e reforça a necessidade de estudos com períodos de acompanhamento mais longos para a detecção de mudanças robustas (80, 81).

Tabela 3: Resultados dos testes laboratoriais em crianças com TEA nos três grupos (placebo, K11 e K11-TMAX) nos três momentos (linha de base, dia 45 e dia 90).

Testes de laboratório	Linha de base	de Dia 45	<i>p</i>	Dia 90	<i>p</i>
Placebo					
Insulina	5,31 ± 3,83	6,65 ± 8,48	0,828	8,11 ± 7,71	0,009*
Prolactina	16,27 ± 19,11	14,82 ± 15,24	0,210	20,50 ± 20,26	0,777
PCR	2,35 ± 6,45	1,32 ± 2,51	0,442	0,52 ± 1,66	0,947
Cortisol	10,92 ± 4,44	11,10 ± 5,58	0,997	10,98 ± 5,15	0,964
Calprotectina fecal	56,37 ± 151,20	29,94 ± 41,23	0,436	43,39 ± 53,19	0,227
K11					
Insulina	6,53 ± 5,57	5,24 ± 5,08	0,042*	4,70 ± 2,68	0,020*
Prolactina	19,42 ± 20,03	18,85 ± 17,42	0,707	23,24 ± 20,90	0,935
PCR	1,61 ± 4,62	1,14 ± 3,32	0,912	0,45 ± 2,14	0,046*
Cortisol	11,75 ± 6,14	10,39 ± 5,19	0,043*	12,35 ± 6,05	0,602
Calprotectina fecal	166,8 ± 544,0	110,4 ± 519,3	0,035*	74,41 ± 204,9	0,220
K11-TMAX					
Insulina	8,43 ± 8,22	5,88 ± 3,75	0,028*	6,25 ± 6,93	0,005*
Prolactina	18,02 ± 14,25	17,41 ± 17,77	0,191	18,56 ± 16,96	0,797
PCR	1,21 ± 3,1	1,47 ± 4,17	0,689	0,14 ± 0,21	0,040*
Cortisol	11,60 ± 6,38	10,03 ± 5,02	0,041*	9,44 ± 4,11	0,113
Calprotectina fecal	40,39 ± 59,85	19,23 ± 18,72	0,042*	19,85 ± 12,71	0,031*

Os dados quantitativos são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Valores com asterisco (*) indicam significância estatística ($p < 0,05$) em comparação com a linha de base, conforme determinado pelo teste t pareado quando os dados seguirem uma distribuição normal e pelo teste de Wilcoxon quando os dados seguirem uma distribuição não normal.

Os níveis de calprotectina fecal foram significativamente diminuídos no dia 45 nos grupos K11 ($p = 0,035$) e K11-TMAX ($p = 0,042$) em comparação com aqueles no grupo placebo ($p = 0,436$). Após 90 dias de uso de probióticos, houve uma tendência de redução no grupo K11, mas uma redução estatisticamente significativa foi mantida apenas no grupo K11-TMAX ($p = 0,031$), indicando modulação favorável da inflamação intestinal nesses grupos. Esses achados, conforme mostrado na Tabela 3, sugerem que os probióticos K11 e K11-TMAX podem ter um efeito benéfico em vários parâmetros metabólicos e inflamatórios em crianças com TEA, destacando sua relevância como potenciais intervenções terapêuticas.

5.6 Análise microbiológica

Os achados da análise microbiológica demonstram alterações significativas na composição bacteriana das amostras fecais nos grupos que receberam intervenção probiótica (K11 e K11-TMAX) em comparação com o grupo placebo, conforme ilustrado na Figura 4. No grupo K11, houve um aumento significativo na contagem de *Lactobacillus sp.*, com um aumento médio de 18.468.800 no dia 0 para 31.755.429 no final de 90 dias ($p = 0,0014$), um crescimento de 71,9%. Simultaneamente, uma redução significativa na *Escherichia coli* foi observada no mesmo grupo, com uma diminuição média de 18.293.400 UFC/g ($p = 0,0036$), o que significa aproximadamente uma queda de 36%.

No grupo K11-TMAX, o aumento na contagem de *Lactobacillus sp.* foi ainda mais pronunciado, com um aumento médio de 14.829.968 para 37.473.645 no dia 90 ($p < 0,0001$), o que corresponde a um crescimento aproximado de 152,7%, equivalente a 2,53 vezes o valor inicial. Além disso, este grupo apresentou uma redução significativa na contagem de *Escherichia coli*, passando de 57.976.844 para 23.483.438 UFC/g. Tal achado equivale a uma diminuição de aproximadamente 59,5% e um valor de p de 0,0132, sugerindo um efeito robusto do tratamento probiótico

em crianças com TEA.

Em contraste, o grupo placebo não demonstrou alterações significativas nas contagens de *Lactobacillus sp* ou *Escherichia coli*, com valores de p de 0,1100 e 0,7805, respectivamente. Esses resultados destacam a eficácia dos probióticos na modulação da microbiota intestinal, promovendo um aumento benéfico de *Lactobacillus sp* e uma redução de *Escherichia coli* em crianças com TEA em tratamento. O aumento da colonização do trato intestinal por *Lactobacillus sp* tem potencial antioxidante, efeitos inibitórios sobre patógenos e reduz os níveis de citocinas inflamatórias (82, 83, 84, 85). Por outro lado, a redução de *Escherichia coli* é benéfica para os indivíduos, pois esse microrganismo possui uma ampla gama de fatores de virulência para subverter as funções celulares do hospedeiro, promover disbiose intestinal e estabelecer processos infecciosos e inflamatórios (86, 87).

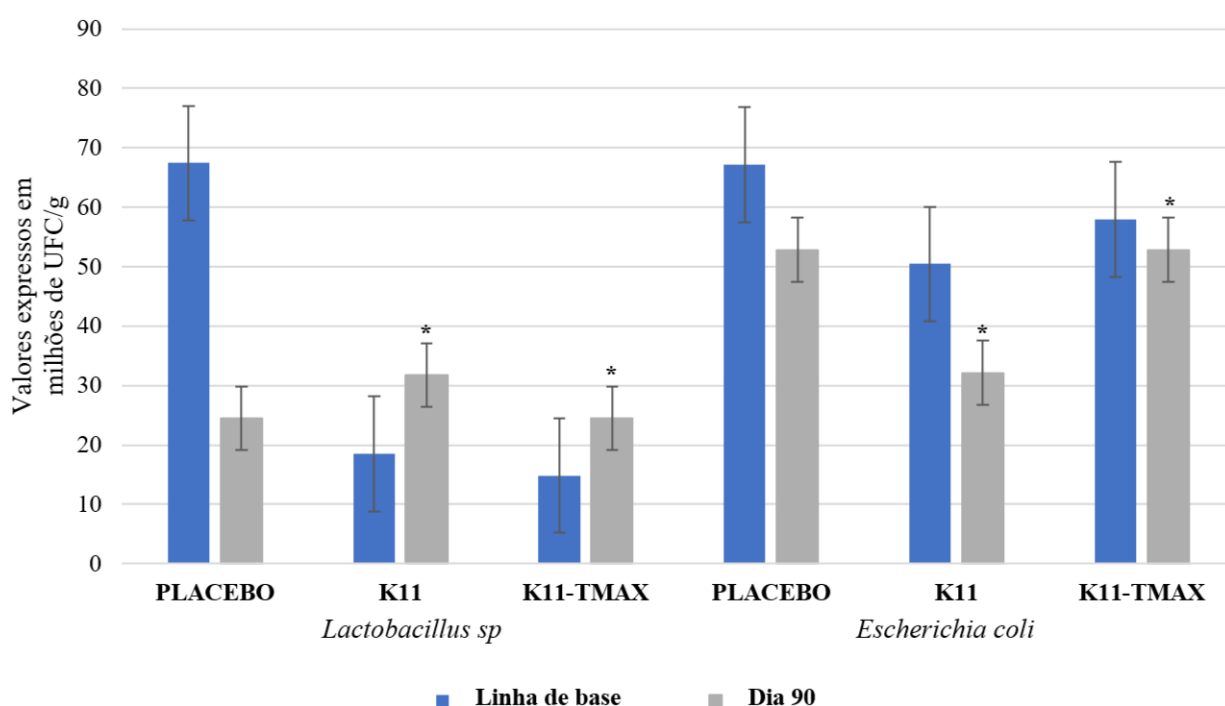


Figura 4: Achados microbiológicos dos grupos avaliados no dia 0 (linha de base) e no dia 90.

Os dados quantitativos foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Os valores com asterisco (*) indicam significância estatística ($p < 0,05$) comparados à linha de base pelo teste de Wilcoxon quando os dados seguiram a distribuição anormal.

6. DISCUSSÃO

Este estudo representa uma das primeiras investigações controladas e randomizadas a avaliar, de forma integrada, os efeitos de uma formulação probiótica micro encapsulada derivada de kefir (K11) e sua versão enriquecida com aminoácidos, vitaminas e minerais (K11-TMAX) sobre parâmetros clínicos, inflamatórios, metabólicos e microbiológicos em crianças com TEA. Ao envolver uma amostra expressiva de 182 participantes, com rigor metodológico e avaliação multidimensional, os resultados obtidos demonstraram melhorias significativas em múltiplos domínios comportamentais e adaptativos, acompanhadas de redução de biomarcadores inflamatórios e modulação benéfica da microbiota intestinal. Esses achados não apenas corroboram a hipótese do eixo intestino-cérebro, mas também introduzem evidências originais sobre a aplicação de formulações probióticas específicas como intervenção adjuvante no TEA, contribuindo para um campo ainda emergente e carente de estudos robustos.

A análise pela escala Vineland-3 evidenciou que a intervenção com os simbióticos promoveu avanços clínicos relevantes no comportamento adaptativo de crianças com TEA. Após 90 dias de suplementação, o grupo K11 apresentou melhorias estatisticamente significativas em todos os subdomínios avaliados (comunicação, atividades da vida diária, socialização, CCA, habilidades motoras, comportamentos internalizantes e externalizantes).

No grupo K11-TMAX, observou-se melhora consistente em todos os domínios avaliados, à exceção da socialização, que apresentou estabilidade ao longo do período de intervenção. Tal padrão sugere que determinados aspectos comportamentais podem demandar períodos mais prolongados de intervenção para manifestar mudanças significativas. Essa hipótese é apoiada por estudos prévios, que indicam que os efeitos benéficos de formulações probióticas sobre parâmetros clínicos no TEA podem se consolidar de forma progressiva, com ganhos mais evidentes em avaliações de longo prazo (78, 79, 80). A ausência de diferenças relevantes no grupo placebo reforça a importância da intervenção ativa para promover alterações clínicas mensuráveis.

A melhora na comunicação pode refletir o desenvolvimento de habilidades verbais e não verbais que favorecem a interação social e o aprendizado; enquanto os ganhos nas habilidades da vida diária evidenciam maior autonomia na execução de

tarefas cotidianas, elemento central na qualidade de vida e inclusão social. A progressão no escore de socialização aponta para avanços na capacidade de estabelecer vínculos interpessoais, e os ganhos em motricidade indicam um desenvolvimento físico mais funcional. A redução dos comportamentos internalizantes (como ansiedade e sintomas depressivos) e externalizantes (como agressividade e irritabilidade) sugere uma estabilização emocional com impacto direto no cotidiano das crianças e seus cuidadores.

Dando continuidade aos achados funcionais, é pertinente contrastá-los com investigações anteriores que utilizaram protocolos semelhantes, mas não obtiveram os mesmos resultados clínicos. O estudo de Santocchi et al. (79), conduzido de forma randomizada, duplo-cega e controlada por placebo, avaliou os efeitos da formulação probiótica *De Simone* em crianças com TEA, porém não identificou melhoras significativas nos escores da Vineland-2, exceto em um subgrupo de participantes sem sintomas gastrointestinais. Em paralelo, nossos resultados demonstraram benefícios adaptativos amplos e estatisticamente significativos com o uso de simbióticos derivados de kefir, independentemente da presença de sintomas gastrointestinais. Essa divergência pode ser atribuída a múltiplos fatores, entre eles a composição mais complexa e funcional das formulações K11 e K11-TMAX, enriquecidas com micronutrientes imunomoduladores, bem como à possibilidade de sinergismo entre cepas simbióticas específicas e os mecanismos do eixo intestino- cérebro.

Embora ambos os estudos tenham adotado avaliadores cegos e metodologias robustas, os efeitos observados aqui sugerem que formulações simbióticas integradas podem impactar múltiplos domínios adaptativos. Assim, os achados deste estudo sugerem uma possível ampliação do escopo terapêutico dos probióticos no TEA, indicando que seus efeitos benéficos podem não se limitar a crianças com sintomas gastrointestinais evidentes. Ao demonstrar melhorias clínicas em uma amostra heterogênea, independentemente da presença de queixas digestivas, os resultados reforçam a aplicabilidade potencial dessas formulações simbióticas em contextos clínicos mais amplos e diversos.

De forma semelhante, Liu et al. (34) avaliaram os efeitos do *Lactobacillus plantarum* PS128 em crianças com TEA sem encontrar diferenças estatisticamente significativas entre o grupo tratado e o placebo em diversas medidas

comportamentais, incluindo a *Autism Behavior Checklist-Taiwan* (ABC-T), a *Social Responsiveness Scale* (SRS) e o *Child Behavior Checklist*, após um período de quatro semanas de intervenção. Esses achados sugerem que a eficácia clínica dos probióticos no TEA não pode ser generalizada entre formulações distintas e que fatores como tempo de exposição, diversidade microbiana, forma farmacotécnica e composição bioativa da intervenção são importantes para os desfechos observados. A formulação simbiótica utilizada em presente estudo apresentou uma composição singular, potencializada por nanotecnologia de microencapsulamento, o que pode ter contribuído para maior viabilidade bacteriana, estabilidade gastrointestinal e absorção funcional. Assim, os resultados positivos obtidos ao longo de 90 dias de intervenção sugerem que abordagens simbióticas integradas, desenhadas com base em propriedades funcionais específicas, podem oferecer uma alternativa eficaz para comportamento adaptativo do TEA.

A avaliação ADOS-2 é considerada um dos instrumentos mais robustos e amplamente utilizados para a avaliação padronizada dos sintomas centrais do TEA, oferecendo alta sensibilidade na mensuração de déficits em comunicação social, interação recíproca e comportamentos restritivos e repetitivos (88). Nesse contexto, os dados obtidos em nosso estudo revelaram melhoras estatisticamente significativas nos grupos K11 e K11-TMAX tanto no dia 45 quanto no dia 90 de intervenção. Essas mudanças indicam não apenas uma atenuação objetiva dos sintomas nucleares do TEA, mas também sugerem implicações clínicas e funcionais relevantes, uma vez que o aprimoramento das habilidades avaliadas pelo ADOS-2 pode se refletir em maior responsividade social, flexibilidade comportamental e engajamento simbólico — aspectos cruciais para o desenvolvimento global. A melhoria nos domínios cardinais do transtorno tem potencial para se traduzir em ganhos funcionais concretos no cotidiano da criança, favorecendo sua integração em contextos educacionais, terapêuticos e sociais (89).

A relevância desses achados é ampliada quando comparada aos resultados de Kong et al. (90), que, ao investigar a combinação de *Lactobacillus plantarum* PS128 com oxitocina intranasal, observaram apenas tendências não significativas de melhora em instrumentos comportamentais como SRS e ABC-T. Em contraste, os dados aqui apresentados indicam que a intervenção exclusiva com simbióticos derivados de kefir foi capaz de produzir efeitos mensuráveis e clinicamente relevantes sobre os sintomas

nucleares do TEA, configurando-se como uma estratégia terapêutica adjuvante segura e respaldada por mecanismos biologicamente plausíveis.

A avaliação dos sintomas do TEA a partir da CARS, conduzida sob a perspectiva de professores, representou um diferencial metodológico importante deste estudo ao captar os efeitos da intervenção probiótica em um contexto ecologicamente válido — o ambiente escolar —, onde a criança é desafiada cotidianamente em termos de socialização, comunicação funcional e regulação comportamental. Os resultados mostraram melhorias estatisticamente significativas nos escores da CARS entre a linha de base e o dia 45 nos grupos K11 e K11-TMAX, indicando uma redução da severidade clínica do TEA observável por profissionais do convívio diário da criança. Essa melhora precoce tem impacto clínico relevante, pois sugere não apenas uma atenuação dos sintomas centrais do transtorno, mas também possíveis ganhos funcionais no ambiente escolar, na interação com pares e na capacidade de resposta a demandas pedagógicas.

Ao contrastar esses achados com o estudo de Mazzone et al (91), que utilizou duas cepas de *Lactobacillus reuteri* e não encontrou diferenças significativas em medidas clínicas gerais, os dados do presente trabalho reforçam que formulações simbióticas multicepas, como K11 e K11-TMAX, com composição bioativa ampliada e tecnologia de entrega aprimorada, podem gerar benefícios mais expressivos e detectáveis mesmo em contextos complexos como o ambiente escolar. Assim, a utilização da CARS aplicada por professores não apenas fortalece a validade dos efeitos observados, como também fortalece o potencial dessas intervenções em influenciar dimensões concretas da funcionalidade cotidiana de crianças com TEA.

Os dados laboratoriais obtidos ao longo do estudo indicaram que a intervenção com K11 e K11-TMAX exerceu efeitos relevantes na regulação metabólica e hormonal, evidenciados por uma redução estatisticamente significativa nos níveis séricos de insulina em ambos os grupos de intervenção. Essa melhora foi consistente nos dois momentos de avaliação e sugere um impacto potencialmente positivo sobre a resistência à insulina, uma condição frequentemente subestimada em crianças com TEA, mas que tem sido progressivamente reconhecida na literatura como comorbidade metabólica relevante nesse grupo (92). Estudos recentes demonstram que a resistência insulínica está associada a desfechos físicos adversos (como obesidade e risco cardiometabólico) e a alterações cognitivas e comportamentais, tais

como déficits de atenção, memória e autorregulação emocional (93, 94).

Como discutido por Bertuccioli et al. (95), determinadas cepas probióticas produtoras de butirato, como *Clostridium butyricum* CBM588, podem ser capazes de atuar como reguladoras do metabolismo energético por meio da modulação microbiana e de vias inflamatórias sistêmicas. Embora nosso estudo tenha se limitado à mensuração da insulina como marcador metabólico, a redução observada após o uso de simbióticos derivados de kefir aponta para um possível papel dessas formulações na melhora da sensibilidade insulínica, o que pode contribuir para um perfil metabólico mais saudável em crianças com TEA. Considerando que distúrbios metabólicos como a resistência à insulina podem agravar sintomas neuropsicológicos e comprometer a evolução clínica, a modulação metabólica observada em nosso estudo destaca o potencial translacional dos simbióticos K11 e K11-TMAX como ferramentas adjuvantes no cuidado multidimensional do TEA.

Os achados do presente estudo, que demonstraram redução estatisticamente significativa nos níveis de PCR ao final de 90 dias e diminuição dos níveis de cortisol no dia 45, contribuem para o crescente corpo de evidências que associam a modulação da microbiota intestinal à regulação de processos inflamatórios e neuroendócrinos em crianças com TEA. A redução da PCR, marcador sensível de inflamação sistêmica de baixo grau, é particularmente relevante diante da relação entre desregulação imune, neuroinflamação e fisiopatologia do TEA (96, 97). Essa resposta pode estar vinculada à ação simbiótica sobre o eixo intestino-cérebro, mediada por alterações no perfil microbiano e possível incremento na produção de metabólitos anti-inflamatórios, como os AGCC. Este mecanismo plausível é descrito na literatura como modulador da sinalização do eixo HPA e da liberação de cortisol (98).

A redução do cortisol observada na amostra alinha-se a estudos clínicos que apontam efeitos benéficos dos probióticos sobre marcadores de estresse em crianças com TEA, como relatado por Santocchi et al. (79) e Cavanaugh et al. (99), reforçando a hipótese de que a modulação do eixo HPA por meio de intervenções moduladoras pode mitigar a hiperatividade neuroendócrina frequentemente observada nessa população (100, 101). No entanto, a ausência de significância estatística sustentada até o final do protocolo pode refletir a variabilidade individual na resposta ao tratamento, a necessidade de duração mais longa de intervenção ou oscilação

fisiológica natural da produção de cortisol em crianças neuro divergentes, como sugerem Soleimanpour et al. (102).

Considerando que os efeitos benéficos dos probióticos são atribuídos, em grande parte, à restauração da barreira intestinal (103), os achados deste ensaio clínico sustentam uma possível relação funcional entre a redução de biomarcadores inflamatórios e a melhora clínica observada, particularmente nos domínios adaptativos e comportamentais. Assim, o presente estudo acrescenta à literatura evidências de efeitos sistêmicos mediados por simbióticos complexos, capazes de modular de forma integrada vias inflamatórias e endócrinas de relevância central na fisiopatologia do TEA.

Em relação à análise microbiológica, o aumento estatisticamente significativo em *Lactobacillus sp.* e a redução concomitante em *Escherichia coli* fornecem esclarecimentos sobre o papel dos probióticos na modulação do eixo intestino-cérebro. Esses achados têm implicações clínicas importantes, considerando que a disbiose intestinal, frequentemente observada em indivíduos com TEA, é caracterizada por uma redução de bactérias benéficas e aumento de microrganismos potencialmente patogênicos, como a *E. coli* (104, 105).

O aumento de *Lactobacillus*, é particularmente significativo, pois essas espécies possuem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, além de serem associadas à produção de metabólitos neuro ativos que modulam o eixo intestino-cérebro, tais como os ACCG, Ácido gama-aminobutírico (GABA) e Triptofano (106). Estudos clínicos e pré-clínicos relatam que a suplementação com *Lactobacillus* pode levar a melhorias na função autonômica e no comportamento social, inclusive por meio do aumento da variabilidade da frequência cardíaca, um marcador vinculado à responsividade social em indivíduos com TEA (107). No entanto, a literatura também reconhece que a eficácia dos probióticos pode variar consideravelmente entre indivíduos com TEA, devido à heterogeneidade interindividual da microbiota e de seus perfis metabólicos (102, 104, 108). Nesse sentido, nossos resultados contribuem para a identificação de padrões de resposta específicos que podem auxiliar no desenho de estratégias personalizadas de modulação microbiana.

A redução de *E. coli* observada no presente ensaio clínico é igualmente relevante, uma vez que essa bactéria é frequentemente associada à inflamação intestinal, à produção de endotoxinas e à liberação de metabólitos capazes de

interferir nos níveis de neurotransmissores centrais, como dopamina e serotonina (109, 110). Além disso, populações desreguladas de *E. coli* foram associadas ao aumento da neuroinflamação, fator comumente correlacionado à gravidade clínica do TEA (105, 110). Portanto, a redução dessa população bacteriana após a intervenção probiótica indica um possível restabelecimento da eubiose intestinal, favorecendo um ambiente menos inflamatório e potencialmente mais favorável à modulação comportamental. Assim, ao quantificar diretamente *Lactobacillus* e *E. coli*, nosso estudo não apenas corrobora tendências já sugeridas na literatura, mas também avança o conhecimento ao oferecer evidência microbiológica associada a desfechos clínicos e bioquímicos positivos, reforçando o papel da modulação simbiótica como estratégia terapêutica integrativa no manejo do TEA.

Estudos anteriores que investigaram o efeito de intervenções probióticas em crianças com TEA frequentemente enfrentaram limitações como a falta de randomização, tamanhos de amostra pequenos, períodos curtos de intervenção ou a ausência de ferramentas diagnósticas específicas tanto na seleção dos participantes quanto na avaliação ao longo do estudo (34, 35, 53, 79). Diferentemente, este estudo se destaca por adotar um desenho metodológico robusto, incluindo randomização para garantir comparações confiáveis, cegamento dos avaliadores e indivíduos envolvidos e controle com placebo, com uma amostra significativa de 182 crianças acompanhadas por 90 dias. Além disso, a avaliação laboratorial pode revelar o potencial de modulação intestinal de parâmetros inflamatórios e endócrino-metabólicos.

Para mensurar os sintomas e funções comportamentais relacionados ao TEA, várias ferramentas validadas e específicas foram usadas como Vineland-3, ADOS-2 e CARS. Apesar do extenso protocolo, medidas de segurança foram implementadas para fornecer o máximo de conforto e minimizar a tensão para as famílias envolvidas, o que resultou em alta adesão às intervenções e uma perda de apenas 12% da amostra durante o estudo, sem qualquer relação com efeitos adversos graves. Essa abordagem abrangente permitiu uma análise detalhada e rigorosa dos efeitos dos probióticos, fornecendo dados de melhora dos sintomas comportamentais e funcionais associados ao TEA.

A análise da composição demográfica da amostra revelou predomínio do sexo masculino em todos os grupos avaliados. Esse achado está em consonância com a

literatura epidemiológica, que aponta prevalência global do TEA aproximadamente quatro vezes maior em meninos do que em meninas (8). A representatividade dessa distribuição confere maior validade externa aos resultados, uma vez que reflete o padrão observado em estudos populacionais. Entre as explicações propostas para essa discrepância, destaca-se o modelo de proteção feminina (*female protective effect*), que sugere a existência de mecanismos biológicos e genéticos capazes de conferir maior resiliência ao desenvolvimento do TEA em mulheres. De acordo com esse modelo, para que uma menina manifeste o transtorno, seria necessária uma carga de fatores de risco — genéticos, epigenéticos ou ambientais — mais elevada do que aquela suficiente para desencadear sintomas em meninos (111). Tal hipótese é sustentada por evidências que associam a ação moduladora dos estrogênios ao desenvolvimento neuronal, à plasticidade sináptica e a mecanismos epigenéticos que regulam a expressão de genes ligados ao neurodesenvolvimento (112). Considerar essas diferenças sexuais é fundamental não apenas para compreender a distribuição epidemiológica do TEA, mas também para interpretar resultados de estudos clínicos e formular intervenções terapêuticas mais personalizadas.

No presente estudo, outro achado relevante foi o tempo médio de diagnóstico inferior a três anos em todos os grupos, indicando que a amostra era composta majoritariamente por crianças que iniciaram acompanhamento clínico precocemente. O diagnóstico precoce é um fator determinante para a implementação de intervenções baseadas em evidências, potencializando ganhos no desenvolvimento social, comunicativo e comportamental (114). Evidências mostram que programas iniciados na primeira infância podem gerar mudanças duradouras em habilidades adaptativas, reduzir a gravidade dos sintomas e favorecer a inclusão escolar (115). Esses achados reforçam a importância de políticas públicas e estratégias de saúde voltadas à triagem precoce, à capacitação de profissionais e à ampliação do acesso a intervenções especializadas logo após a identificação dos primeiros sinais de TEA.

No presente estudo, o TDAH destacou-se como a comorbidade mais prevalente. Esse achado é consistente com a literatura, que aponta o TDAH como uma das condições associadas mais comuns no TEA, presente em cerca de um quarto dos casos e compondo, junto a outros transtornos, uma taxa global de comorbidade psiquiátrica que pode alcançar 70% nessa população (116, 117). A elevada frequência de comorbidades observada nesta amostra confere maior validade externa aos

resultados, pois reflete de forma representativa a realidade clínica do TEA em contextos de prática assistencial. Em termos metodológicos, essa representatividade fortalece a aplicabilidade dos achados para cenários reais, nos quais o manejo do TEA frequentemente envolve a sobreposição de sintomas nucleares com manifestações de transtornos associados. Além disso, a presença de comorbidades, sobretudo as que afetam atenção, regulação emocional e comportamento adaptativo, impõe desafios adicionais ao tratamento, podendo influenciar tanto a evolução sintomática quanto a resposta a intervenções. Nesse sentido, o reconhecimento sistemático dessas condições é fundamental para o desenho de estratégias terapêuticas individualizadas e potencialmente mais efetivas.

Por fim, é importante reconhecer as limitações deste estudo. A duração de 90 dias permitiu a detecção de melhorias iniciais, mas não avaliou a sustentabilidade dos efeitos a longo prazo, destacando a necessidade de estudos de acompanhamento prolongados. A falta de controle dietético rigoroso pode ter influenciado os resultados, bem como fatores ambientais e psicológicos não controlados. O estudo foi conduzido em uma única população e não incluiu avaliações como análise metabólica ou de neuroimagem funcional, que poderiam fornecer uma compreensão mais detalhada dos mecanismos cerebrais subjacentes.

Ainda assim, este ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, conduzido com rigor metodológico e amostra expressiva, oferece evidências consistentes de que formulações simbióticas derivadas de kefir — isoladas ou enriquecidas com micronutrientes — têm potencial para integrar estratégias adjuvantes no manejo multidimensional do TEA. A convergência de melhorias clínicas, inflamatórias, metabólicas e microbiológicas reforça o papel do eixo intestino-cérebro como alvo terapêutico e posiciona essas formulações como candidatas promissoras dentro da medicina translacional. Ao articular avanços em múltiplos níveis de avaliação, este estudo não apenas amplia o entendimento sobre a interface microbiota-neurodesenvolvimento, mas também sinaliza caminhos concretos para o desenvolvimento de intervenções mais personalizadas, seguras e potencialmente eficazes para crianças com TEA, alinhando ciência de alta qualidade à prática clínica integrada.

7. CONCLUSÃO

Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo demonstrou que a intervenção com simbióticos derivados de kefir (K11) e sua formulação enriquecida com micronutrientes (K11-TMAX) promoveu melhorias estatisticamente significativas ao longo do tempo em diversos desfechos clínicos e laboratoriais em crianças com Transtorno do Espectro Autista. Nos grupos K11 e K11-TMAX, foram observadas melhoras significativas nos escores do Vineland-3 e do ADOS-2 nos tempos T45 e T90, em comparação à linha de base. Já na CARS, aplicada na linha de base e após 45 dias, ambos os grupos de intervenção apresentaram reduções estatisticamente significativas nos escores de gravidade do TEA, enquanto o grupo placebo não apresentou mudanças significativas em nenhum dos instrumentos clínicos avaliados ao longo do tempo. A utilização da CARS sob perspectiva docente representou uma inovação metodológica valiosa, aproximando os achados da realidade funcional da criança no ambiente escolar — um contexto muitas vezes negligenciado na pesquisa clínica.

Do ponto de vista laboratorial, os grupos K11 e K11-TMAX apresentaram reduções significativas nos níveis de insulina e PCR no dia 90. Obtiveram também redução relevante no nível de cortisol no dia 45, porém não mantida no dia 90. Em relação à calprotectina fecal, o grupo K11-TMAX foi o único a manter a redução com relevância estatística em todos os tempos avaliados. Já a análise microbiológica evidenciou aumento de *Lactobacillus* spp. e redução de *Escherichia coli* após 90 dias nos grupos de intervenção simbiótica. O grupo placebo não apresentou alterações significativas em nenhuma das variáveis analisadas, o que reforça a associação entre a intervenção ativa e os efeitos clínicos e laboratoriais observados. Como estudo de fase exploratória, os achados devem ser interpretados com cautela, embora forneçam fundamentos sólidos para futuros ensaios clínicos confirmatórios de maior escala.

A principal contribuição acadêmica desta pesquisa reside na integração multidimensional de desfechos clínicos, laboratoriais e microbiológicos, fortalecendo o entendimento sobre os mecanismos neurobiológicos e imuno metabólicos envolvidos na ação dos simbióticos no TEA. Este estudo amplia a literatura ao adotar formulações probióticas complexas e inovadoras, associadas a micronutrientes selecionados, e ao demonstrar efeitos benéficos não apenas sobre sintomas comportamentais, mas também sobre marcadores objetivos de inflamação e

metabolismo, conferindo à intervenção uma abordagem translacional promissora. No plano prático e social, os achados sugerem que a suplementação com simbióticos pode se constituir em uma estratégia segura, acessível e de fácil implementação como adjuvante terapêutico no manejo do TEA. Os resultados também reforçam a importância do cuidado integrado entre saúde intestinal, comportamento e neurodesenvolvimento, podendo influenciar políticas públicas e práticas clínicas baseadas em evidência.

Entretanto, algumas limitações devem ser reconhecidas. A ausência da aplicação da escala CARS no tempo final (T90) restringe a análise longitudinal de um dos instrumentos comportamentais utilizados. Além disso, a variabilidade interindividual no perfil de microbiota e a ausência de avaliação de outros metabólitos neuro ativos, como butirato e triptofano, limitam a compreensão completa dos mecanismos envolvidos. O uso concomitante de psicofármacos, ainda que balanceado entre os grupos, também pode interferir em desfechos clínicos e deve ser considerado.

Para pesquisas futuras, recomenda-se prolongar o tempo de intervenção e acompanhamento, realizar análises metagenômicas mais amplas para identificação de espécies microbianas associadas aos desfechos clínicos, bem como metabolômica dirigida ao monitoramento de AGCC. Além disso, recomenda-se investigar a resposta individual ao tratamento com base em perfis microbiológicos, inflamatórios e genéticos, avançando em direção a uma medicina de precisão no TEA. Estudos multicêntricos com maior diversidade geográfica e étnica também são importantes para consolidar a eficácia e a aplicabilidade clínica dos simbióticos derivados de kefir em diferentes populações.

CONFLITO DE INTERESSES:

Esta pesquisa foi financiada e gerenciada pela Gon1 LTDA. A autora declara que recebeu apoio financeiro da Gon1 LTDA para pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr.* 1968;35(4):100-136.
2. Asperger H. Die “Autistischen psychopathen” im kindesalter. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten*, v. 117, n. 1, p. 76-136, 1944.
3. Soulières I, Dawson M, Gernsbacher MA, Mottron L. The level and nature of autistic intelligence II: What about Asperger’s syndrome? *PLoS One.* 2011;6(9):e25372. doi: 10.1371/journal.pone.0025372.
4. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *J Autism Dev Disord.* 2021 Dec;51(12):4253-4270. doi: 10.1007/s10803-021-04904-1.
5. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed., text rev. Washington: American Psychiatric Publishing; 2022.
6. Genovese A, Butler MG. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes (Basel).* 2023;14(3):677. Published 2023 Mar 9. doi:10.3390/genes14030677.
7. Neggers YH. Increasing prevalence, changes in diagnostic criteria, and nutritional risk factors for autism spectrum disorders. *ISRN Nutr.* 2014 Feb 13;2014:514026. doi: 10.1155/2014/514026.
8. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ.* 2023 Mar 24;72(2):1-14. doi: 10.15585/mmwr.ss7202a1.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Censo Demográfico 2022: Pessoas com Deficiência e Pessoas Diagnosticadas com Transtorno do Espectro Autista – Resultados preliminares da amostra.* Rio de Janeiro: IBGE; 2024 [citado 2025 Ago 11].

10. Rogge N, Janssen J. The Economic Costs of Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jul;49(7):2873-2900. doi: 10.1007/s10803-019-04014-z.
11. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018 Aug 11;392(10146):508-520. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
12. Schendel DE, Thorsteinsson E. Cumulative Incidence of Autism into Adulthood for Birth Cohorts in Denmark, 1980-2012. *JAMA*. 2018 Nov 6;320(17):1811-1813. doi: 10.1001/jama.2018.11328.
13. Zeidan J, Shikako-Thomas K, Ehsan A, Maioni A, Elsabbagh M. Progress and gaps in Quebec's autism policy: a comprehensive review and thematic analysis. *Can J Public Health*. 2019 Aug;110(4):485-496. doi: 10.17269/s41997-019-00202-7.
14. Raina SK, Chander V, Bhardwaj AK, Kumar D, Sharma S, Kashyap V, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder among Rural, Urban, and Tribal Children (1-10 Years of Age). *J Neurosci Rural Pract*. 2017 Jul-Sep;8(3):368-374. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_329_16.
15. Singhi P, Malhi P. Early Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: What the Pediatricians Should Know. *Indian J Pediatr*. 2023 Apr;90(4):364-368. doi: 10.1007/s12098-022-04363-1.
16. Anixt JS, Ehrhardt J, Duncan A. Evidence-Based Interventions in Autism. *Pediatr Clin North Am*. 2024 Apr;71(2):199-221. doi: 10.1016/j.pcl.2024.01.001.
17. Kim YS, Leventhal BL. Genetic epidemiology and insights into interactive genetic and environmental effects in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 1;77(1):66-74. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.11.001.
18. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Nov;68(11):1095-102. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76.
19. Doherty M, Haydon C, Davidson IA. Recognising autism in healthcare. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021;82(12):1-7. doi:10.12968/hmed.2021.0313.

20. de Araujo CA. Autism: an 'epidemic' of contemporary times? *J Anal Psychol.* 2022;67(1):5-20. doi:10.1111/1468-5922.12746.
21. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome.* 2017 Jan 23;5(1):10. doi: 10.1186/s40168-016-0225-7.
22. Góralczyk-Bińkowska A, Szmałda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11245. Published 2022 Sep 24. doi:10.3390/ijms231911245.
23. Iovene MR, Bombace F, Maresca R, Sapone A, Iardino P, Picardi A, et al. Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders. *Mycopathologia.* 2017 Apr;182(3-4):349-363. doi: 10.1007/s11046-016-0068-6
24. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis.* 2002 Sep 1;35(Suppl 1):S6-S16. doi: 10.1086/341914.
25. Xu M, Xu X, Li J, Li F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2019 Jul 17; 10:473. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00473.
26. Zhang, S., Han, F., Wang, Q., & Fan, F. (2024). Probiotics and Prebiotics in the Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review. *Journal of Integrative Neuroscience.* doi: 10.31083/j.jin2301020.
27. Chamtour M, Merghni A, Miranda-Cadena K, Sakly N, Gaddour N, de los Reyes-Gavilán CG, et al. Characterization of yeast isolated from the Gut Microbiota of Tunisian children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Fungi.* 2024 Oct 22;10(11):730. doi: 10.3390/jof10110730.
28. Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther.* 2015;37(5):984-995. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002.

29. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018
30. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep.* 2019;9(1):5821. Published 2019 Apr 9. doi:10.1038/s41598-019-42183-0.
31. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, Kadzielski SM, Buie TM, et al. A. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2016 Nov 29; 7:49. doi: 10.1186/s13229-016-0110-z.
32. Madore C, Leyrolle Q, Lacabanne C, Benmamar-Badel A, Joffre C, Nadjjar A, Layé S. Neuroinflammation in Autism: Plausible Role of maternal inflammation, dietary Omega 3, and Microbiota. *Neural Plast.* 2016; 2016:3597209. doi: 10.1155/2016/3597209.
33. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013 Dec 19;155(7):1451-63. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
34. Liu YW, Liong MT, Chung YE, Huang HY, Peng WS, Cheng YF, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2019 Apr 11;11(4):820. doi: 10.3390/nu11040820.
35. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HSA, Saad K, El-Asheer OM. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci.* 2018 Nov;21(9):676-681. doi: 10.1080/1028415X.2017.1347746.
36. Crovesy L, El-Bacha T, Rosado EL. Modulation of the gut microbiota by probiotics and symbiotics is associated with changes in serum metabolite profile related to a decrease in inflammation and overall benefits to metabolic health: a double-blind randomized controlled clinical trial in women with obesity. *Food Funct.* 2021 Mar 15;12(5):2161-2170. doi: 10.1039/d0fo02748k. PMID: 33565558.

37. Summers KL, Foster Frey J, Arfken AM. Characterization of *Kazachstania slooffiae*, a Proposed Commensal in the Porcine Gut. *J Fungi (Basel)*. 2021 Feb 17;7(2):146. doi: 10.3390/jof7020146.
38. Sekeresova Kralova J, Donic C, Dassa B, Livyatan I, Jansen PM, Ben-Dor S, et al. Competitive fungal commensalism mitigates candidiasis pathology. *J Exp Med*. 2024 May 6;221(5):e20231686. doi: 10.1084/jem.20231686.
39. Wen X, Wang Z, Liu Q, Lessing DJ, Chu W. *Acetobacter pasteurianus* BP2201 alleviates alcohol-induced hepatic and neurotoxicity and modulate gut microbiota in mice. *Microb Biotechnol*. 2023 Sep;16(9):1834-1857. doi: 10.1111/1751-7915.14303.
40. Liu M, Zhang X, Hao Y, Ding J, Shen J, Xue Z, et al. Protective effects of a novel probiotic strain, *Lactococcus lactis* ML2018, in colitis: in vivo and in vitro evidence. *Food Funct*. 2019 Feb 20;10(2):1132-1145. doi: 10.1039/c8fo02301h. PMID: 30724927.
41. De Chiara I, Marasco R, Della Gala M, Fusco A, Donnarumma G, Muscariello L. Probiotic Properties of *Lactococcus lactis* strains isolated from natural whey starter cultures. *Foods*. 2024 Mar 21;13(6):957. doi: 10.3390/foods13060957.
42. Slattery C, Cotter PD, O'Toole PW. Analysis of Health Benefits Conferred by *Lactobacillus* Species from Kefir. *Nutrients*. 2019 Jun 1;11(6):1252. doi: 10.3390/nu11061252.
43. Sweetman DU, O'Donnell SM, Lalor A, Grant T, Greaney H. Zinc and vitamin A deficiency in a cohort of children with autism spectrum disorder. *Child Care Health Dev*. 2019 May;45(3):380-386. doi: 10.1111/cch.12655.
44. Bou Khalil R, Yazbek JC. Potential importance of supplementation with zinc for autism spectrum disorder. *Encephale*. 2021 Dec;47(6):514-517. doi: 10.1016/j.encep.2020.12.005.
45. Bergillos-Meca T, Navarro-Alarcón M, Cabrera-Vique C, Artacho R, Olalla M, Giménez R, et al. The probiotic bacterial strain *Lactobacillus fermentum* D3 increases in vitro the bioavailability of Ca, P, and Zn in fermented goat milk. *Biol Trace Elem Res*. 2013 Feb;151(2):307-14. doi: 10.1007/s12011-012-9544-0.

46. Skalny AV, Skalnaya MG, Bjørklund G, Gritsenko VA, Aaseth J, Tinkov AA. (2018). Selenium and Autism Spectrum Disorder. *Selenium*, 193–210. doi:10.1007/978-3-319-95390-8_10
47. Indika NR, Frye RE, Rossignol DA, Owens SC, Senarathne UD, Grabrucker AM, et al. The Rationale for Vitamin, Mineral, and Cofactor Treatment in the Precision Medical Care of Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med*. 2023 Jan 29;13(2):252. doi: 10.3390/jpm13020252.
48. Schiopu C, Ștefănescu G, Diaconescu S, Bălan GG, Gimiga N, Rusu E, et al. Magnesium Orotate and the Microbiome-Gut-Brain Axis Modulation: New Approaches in Psychological Comorbidities of Gastrointestinal Functional Disorders. *Nutrients*. 2022 Apr 9;14(8):1567. doi: 10.3390/nu14081567.
49. Lai X, Zhang Q, Zhu J, Yang T, Guo M, Li Q, et al. A weekly vitamin A supplementary program alleviates social impairment in Chinese children with autism spectrum disorders and vitamin A deficiency. *Eur J Clin Nutr*. 2021 Jul;75(7):1118-1125. doi: 10.1038/s41430-020-00827-9.
50. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 3rd ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
51. Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, Kung JY, Tun HM, Wine E, et al. Probiotics, prebiotics, symbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism Res*. 2021 Sep;14(9):1820-1836. doi: 10.1002/aur.2560.
52. Yuan J, Song J, Zhu D, Sun E, Xia L, Zhang X, et al. Lithium Treatment is safe in children with Intellectual Disability. *Front Mol Neurosci*. 2018 Nov 22; 11:425. doi: 10.3389/fnmol.2018.00425.
53. Pardo SS, Cicchetti DV, Saulnier CA. *Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition (Vineland-3)*. San Antonio, Texas: Pearson. 2016.
54. Farmer C, Adedipe D, Bal VH, Chlebowska C, Thurman A. Concordance of the Vineland Adaptive Behavior Scales, second and third editions. *J Intellect Disabil Res*. 2020;64(1):18-26. doi:10.1111/jir.12691.

55. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e17-23. doi: 10.1542/peds.2009-0958.
56. Lebersfeld JB, Swanson M, Clesi CD, O'Kelley SE. Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Utility of the ADOS-2 and the ADI-R in Diagnosing Autism Spectrum Disorders in Children. *J Autism Dev Disord*. 2021 Nov;51(11):4101-4114. doi: 10.1007/s10803-020-04839-z.
57. Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S. Autism Diagnostic Observation Schedule. Los Angeles: Western Psychological Services; 2001.
58. Hus V, Gotham K, Lord C. Standardizing ADOS domain scores: Separating severity of social affect and restricted and repetitive behaviors. *J Autism Dev Disord*. 2014;44:2400–12. doi: 10.1007/S10803-012-1719-1/FIGURES/4.
59. Schopler E, Mesibov GB, Renner BR. The Childhood Autism Rating Scale (CARS). Los Angeles, CA, Western Psychological Press, 1988.
60. Pereira A, Riesgo RS, Wagner MB. Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Nov-Dec;84(6):487-94. English, Portuguese. doi: 10.2223/JPED.1828.
61. Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism*. 2021 Feb 3;12(1):6. doi: 10.1186/s13229-021-00420-2.
62. Dai Y, Zhang L, Yu J, Zhou X, He H, Ji Y, et al. Improved symptoms following bumetanide treatment in children aged 3-6 years with autism spectrum disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Bull (Beijing)*. 2021 Aug 15;66(15):1591-1598. doi: 10.1016/j.scib.2021.01.008.
63. Xiang D, Yue J, Liu P, Sun J, Ren S, Sha C, Wang C. Immunoturbidimetric Assay for Determination of Peripheral Blood C Reactive Protein on the Pentra MS CRP Hematology Analyzer. *Clin Lab*. 2019 Jun 1;65(6). doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.181209.
64. Rizo-Téllez SA, Sekheri M, Filep JG. C-reactive protein: a target for therapy to reduce inflammation. *Front Immunol*. 2023;14:1237729. Published 2023 Jul 26. doi:10.3389/fimmu.2023.1237729.

65. Luan YY, Yao YM. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1302. Published 2018 Jun 7. doi:10.3389/fimmu.2018.01302
66. Boolani A, Channaveerappa D, Dupree EJ, et al. Trends in analysis of Cortisol and its derivatives. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1140:649-664. doi:10.1007/978-3-030-15950-4_39
67. Noel MM, Fraissinet F, Lefebvre H, Benichou J, Brunel V, Ziegler F. Novel threshold value of midnight serum cortisol for diagnosis of hypercortisolism using the Roche Cortisol II assay. *Clin Biochem.* 2022 Mar;101:50-53. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.11.016
68. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;83:25-41. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.05.018.
69. Noh YH, Hong J, Lee JW, et al. YES-10 Improves Stress, Tension, and Fatigue by Reducing Cortisol and IL-6 Levels. *J Med Food.* 2022;25(2):205-212. doi:10.1089/jmf.2021.K.0129
70. Hou R, Westbury L, Fuggle N, Cooper C, Dennison E. Immune-endocrine biomarkers associated with mental health: A 9-year longitudinal investigation from the Hertfordshire Ageing Study. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar;101:146-152. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.022
71. Shen Y, Prinyawiwatkul W, Xu Z. Insulin: a review of analytical methods. *Analyst.* 2019 Jul 21;144(14):4139-4148. doi: 10.1039/c9an00112c.
72. Kolesnikova GS, Malysheva NM, Zuraeva ZT, Nikankina LV, Melnichenko GA. Determination of prolactin reference intervals in different age groups. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2023 Jun 30;69(3):16-23. Russian. doi: 10.14341/probl13095.
73. Motiani KK, Collado MC, Eskelinen JJ, Virtanen KA, Löyttyniemi E, Salminen S, et al. Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Med Sci Sports Exerc.* 2020 Jan;52(1):94-104. doi: 10.1249/MSS.0000000000002112

74. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101324. doi:10.1016/j.beem.2019.101324.
75. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United European Gastroenterol J.* 2021 May;9(4):451-460. doi: 10.1002/ueg2.12069.
76. Heinzl S, Jureczek J, Kainulainen V, Nieminen AI, Suenkel U, von Thaler A, et al. Elevated fecal calprotectin is associated with gut microbial dysbiosis, altered serum markers and clinical outcomes in older individuals. *Dental science reports.* 2024 Jun 12;14(1). doi: 10.1038/s41598-024-63893-0.
77. Mello RM, Morais MB, Tahan S, Melli LC, Rodrigues MS, Mello CS, Scaletsky IC. Lactobacilli and bifidobacteria in the feces of schoolchildren of two different socioeconomic groups: children from a favela and children from a private school. *J Pediatr (Rio J).* 2009 Jul-Aug;85(4):307-14. English, Portuguese. doi: 10.2223/JPED.1904.
78. Mutoh M, Yoshimura K, Fujii G, Nakamura T, Takeshita T, Wakabayashi K, et al. Very Long-Term Treatment with a Lactobacillus Probiotic Preparation, Lactobacillus casei Strain Shirota, Suppresses Weight Loss in the Elderly. *Nutrients.* 2020 May 29;12(6):1599. doi: 10.3390/nu12061599.
79. Santocchi E, Guiducci L, Prosperi M, Calderoni S, Gaggini M, Apicella F, et al. Effects of probiotic supplementation on gastrointestinal, sensory and core symptoms in autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Front Psychiatry.* 2020;11:550593. doi:10.3389/fpsy.2020.550593.
80. Ankersen DV, Weimers P, Bennedsen M, Haaber AB, Fjordside EL, Beber ME, et al. Long-Term Effects of a Web-Based Low-FODMAP Diet Versus Probiotic Treatment for Irritable Bowel Syndrome, Including Shotgun Analyses of Microbiota: Randomized, Double-Crossover Clinical Trial. *J Med Internet Res.* 2021 Dec 14;23(12):e30291. doi: 10.2196/30291.
81. Rahimlou M, Hosseini SA, Majdinasab N, Haghighizadeh MH, Husain D. Effects of long-term administration of multi-strain Probiotic on circulating levels of BDNF, NGF,

IL-6 and mental health in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Neurosci.* 2022 Feb;25(2):411-422. doi: 10.1080/1028415X.2020.1758887.

82. Slattery C, Cotter PD, O'Toole PW. Analysis of Health Benefits Conferred by Lactobacillus Species from Kefir. *Nutrients.* 2019 Jun 1;11(6):1252. doi: 10.3390/nu11061252

83. Zhang J, Zhao X, Jiang Y, Zhao W, Guo T, Cao Y, et al. Antioxidant status and gut microbiota change in an aging mouse model as influenced by exopolysaccharide produced by Lactobacillus plantarum YW11 isolated from Tibetan kefir. *J Dairy Sci.* 2017 Aug;100(8):6025-6041. doi: 10.3168/jds.2016-12480.

84. Kumar H, Dhalaria R, Guleria S, et al. Antioxidant potential of plants and probiotic spp. in alleviating oxidative stress induced by H₂O₂. *Biomed Pharmacother.* 2023;165:115022. doi:10.1016/j.biopha.2023.115022.

85. Salles BIM, Cioffi D, Ferreira SRG. Probiotics supplementation and insulin resistance: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12(1):98. Published 2020 Nov 11. doi:10.1186/s13098-020-00603-6.

86. Mirsepasi-Lauridsen HC, Vallance BA, Krogfelt KA, Petersen AM. Escherichia coli Pathobionts associated with inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00060-18. Published 2019 Jan 30. doi:10.1128/CMR.00060-18.

87. Vogt SL, Serapio-Palacios A, Woodward SE, et al. Enterohemorrhagic Escherichia coli responds to gut microbiota metabolites by altering metabolism and activating stress responses. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2190303. doi:10.1080/19490976.2023.2190303.

88. Hong JS, Singh V, Kalb L, Reetzke R, Ludwig NN, Pfeiffer DL, et al. Replication study for ADOS-2 cut-offs to assist evaluation of autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2022;15(11):2181–2191. doi:10.1002/aur.2801.

89. Curnow E, Utley I, Rutherford M, Johnston L, Maciver D. Diagnostic assessment of autism in adults – current considerations in neurodevelopmentally informed professional learning with reference to ADOS-2. *Front Psychiatry.* 2023;14:1258204. doi:10.3389/fpsy.2023.1258204.

90. Kong XJ, Liu J, Liu K, Koh M, Sherman H, Liu S, et al. Probiotic and Oxytocin combination therapy in patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*. 2021 May 5;13(5):1552. doi: 10.3390/nu13051552.
91. Mazzone L, Dooling SW, Volpe E, Uljarević M, Waters JL, Sabatini A, et al. Precision microbial intervention improves social behavior but not autism severity: A pilot double-blind randomized placebo-controlled trial. *Cell Host Microbe*. 2024 Jan 10;32(1):106-116.e6. doi: 10.1016/j.chom.2023.11.021.
92. Sullivan M, Fernandez-Aranda F, Camacho-Barcia L, Harkin A, Macrì S, Mora-Maltas B, et al. Insulin and disorders of behavioural flexibility. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 Jul;150:105169. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105169.
93. Flores-Dorantes MT, Díaz-López YE, Gutiérrez-Aguilar R. Environment and Gene Association with obesity and their impact on Neurodegenerative and Neurodevelopmental Diseases. *Front Neurosci*. 2020 Aug 28;14:863. doi: 10.3389/fnins.2020.00863.
94. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2018 Jun;31(1):35-51. doi: 10.1017/S095442241700018X.
95. Bertuccioli A, Cardinali M, Zonzini G, Neri M, Palazzi CM, Gregoret A, et al. *Clostridium butyricum* strain MIYAIRI 588 (CBM588) as a precision probiotic therapy in the ketogenic diet: a possible application? *Microbiol Res*. 2023;14:492–506. doi:10.3390/microbiolres14020036.
96. Adıgüzel E, Çiçek B, Ünal G, Aydın MF, Barlak-Keti D. Probiotics and prebiotics alleviate behavioral deficits, inflammatory response, and gut dysbiosis in prenatal VPA-induced rodent model of autism. *Soc Sci Res Netw*. 2022;256. doi:10.2139/ssrn.413052.
97. Golbaghi N, Naeimi S, Darvishi A, Najari N, Cussotto S. Probiotics in autism spectrum disorder: recent insights from animal models. *Autism*. 2024;13623613241246911. doi:10.1177/13623613241246911.

98. Zhang S, Han F, Wang Q, Fan F. Probiotics and prebiotics in the treatment of autism spectrum disorder: a narrative review. *J Integr Neurosci*. 2024;23:20. doi:10.31083/j.jin2301020.
99. Cavanaugh G, Bai J, Tartar JL, Lin J, Nunn T, Sangwan N, et al. Enteric dysbiosis in children with autism spectrum disorder and associated response to stress. *Cureus*. 2024;16:e53305. doi:10.7759/cureus.53305
100. Bitsika V, Sharpley CF, McMillan ME, Agnew LL. Background cortisol versus social anxiety as correlates of HPA-axis recovery from stress in boys with Autism Spectrum Disorder. *Int J Dev Neurosci*. 2018 Dec;71:52-60. doi:10.1016/j.ijdevneu.2018.08.004.
101. Sideraki A, Drigas A. The role of cortisol and microbiome in the anxiety of people with ASD and the use of ICTs for regulation. *World J Biol Pharm Health Sci*. 2023;14(3):137–148. doi:10.30574/wjbphs.2023.14.3.0253.
102. Soleimanpour S, Abavisani M, Khoshrou A, Sahebkar A. Probiotics for autism spectrum disorder: an updated systematic review and meta-analysis of effects on symptoms. *J Psychiatr Res*. 2024;179:92–104. doi:10.1016/j.jpsychires.2024.09.009.
103. Bin-Khattaf RM, Al-Dbass A, Alonazi M, Bhat RS, Al-Daihan S, El-Ansary A. In a rodent model of autism, probiotics decrease gut leakiness in relation to gene expression of GABA receptors: emphasize how crucial the gut–brain axis. *Transl Neurosci*. 2024;15(1). doi:10.1515/tnsci-2022-0354.
104. Zyoud SH, Shakhshir M, Abushanab AS, Koni A, Shahwan M, Jairoun AA, et al. Gut microbiota and autism spectrum disorders: where do we stand? *Gut Pathog*. 2023;15:1. doi:10.1186/s13099-023-00575.
105. Wong GC, Montgomery JM, Taylor MW. The gut-microbiota-brain axis in autism spectrum disorder. In: *The Gut-Brain Axis in Neurodevelopmental Disorders*. Exon Publications; 2021. p. 95–113. doi:10.36255.
106. Pochakom A, Mu C, Rho JM, Tompkins TA, Mayengbam SS, Shearer JC. Selective probiotic treatment positively modulates the microbiota–gut–brain axis in the BTBR mouse model of autism. *Brain Sci*. 2022;12(6):781. doi:10.3390/brainsci12060781

107. Kong X, Kang J, Liu K. Probiotic and intra-nasal oxytocin combination therapy on autonomic function and gut-brain axis signaling in young children and teens with autism spectrum disorder. *J Psychiatr Res.* 2023;166:1–9. doi:10.1016/j.jpsychires.2023.08.006.
108. Lico R. Research advances in gut microbes and autism spectrum disorders. *Asian J Struct Exp Psychol.* 2024;11:25. doi:10.32948/ajsep.2024.11.25.
109. Díaz-García FJ, Flores-Medina S, Soriano-Becerril DM. Interplay between human intestinal microbiota and gut-to-brain axis: relationship with autism spectrum disorders. In: *Autism Spectrum Disorders - Advances at the End of the Second Decade of the 21st Century.* IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.89998.
110. Meidani FZ, Rahmati R, Mostafavi M, Darvishi M, Khodadadi S, Mohammadi M, et al. Gut microbiota and autism spectrum disorder: a neuroinflammatory mediated mechanism of pathogenesis? *Inflammation.* 2024. doi:10.1007/s10753-024-02061-y.
111. Shobeiri P, Kalantari A, Teixeira AL, Rezaei N. Shedding light on biological sex differences and microbiota-gut-brain axis: a comprehensive review of its roles in neuropsychiatric disorders. *Biol Sex Differ.* 2022 Mar 25;13(1):12. doi: 10.1186/s13293-022-00422-6.
112. Zhang Y, Li N, Li C, Zhang Z, Teng H, Wang Y, Zhao T, Shi L, Zhang K, Xia K, Li J, Sun Z. Genetic evidence of gender difference in autism spectrum disorder supports the female-protective effect. *Transl Psychiatry.* 2020 Jan 15;10(1):4. doi: 10.1038/s41398-020-0699-8.
114. Guilbaud J, Vuattoux D, Bezzan G, Malchair A. Trouble du spectre autistique: étiopathogénie et intérêt d'un diagnostic précoce [Autism spectrum disorder: ethiopathogenesis and benefits of early diagnosis]. *Rev Med Liege.* 2021;76(9):672-676.
115. Tsang LPM, How CH, Yeleswarapu SP, Wong CM. Autism spectrum disorder: early identification and management in primary care. *Singapore Med J.* 2019;60(7):324-328. doi:10.11622/smedj.2019070.

116. Lai MC, Kassee C, Besney R, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(10):819-829. doi:10.1016/S2215-0366(19)30289-5.
117. Sandstrom A, Perroud N, Alda M, Uher R, Pavlova B. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in people with mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2021 May;143(5):380-391. doi: 10.1111/acps.13283.

9. ANEXOS

A. QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

Nome da criança: _____

Data de Nascimento: _____

Idade: _____ anos

Nome dos pais/responsável: _____

Sexo da criança: _____

Peso atual: _____(kg)

Altura atual: _____(metros)

Ano em que recebeu o diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista: _____

Nível de suporte: _____

Outras condições clínicas, neurológicas ou psiquiátricas associadas (comorbidades):

Medicamentos em uso: _____

B. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

MISTURA PROBIÓTICA DERIVADA DE KEFIR EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO

Responsável pela pesquisa: Dra. Sarha Andrade Lobo de Queiroz

Prezado VOLUNTÁRIO, este documento que você está lendo é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ele contém explicações sobre o estudo que você está sendo convidado a participar. Antes de decidir se deseja que seu filho (a) participe (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida autorizar a participação, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma via do presente documento. Antes de assinar, faça todos os questionamentos e esclareça todas suas dúvidas, sobre todo e qualquer aspecto do estudo que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo). Imperioso esclarecer e ratificar que a participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Essa pesquisa procura avaliar os efeitos do uso do mix probiótico denominado k11 e K11-Tmax enriquecido com suplementos em crianças diagnosticadas com transtorno do Espectro Autista. Caso decida aceitar o convite, seu filho (a) será submetido(a) ao(s) seguinte(s) procedimentos:

- Coleta de sangue para realização de exame de: Cortisol, Prolactina, Proteína C- Reativa e Insulina.
- Coleta de fezes para realização de exame de Calprotectina Fecal e análise microbiológica.
- Avaliação neuropsicológica e pedagógica.
- Registro de imagens por meio de vídeo e fotos.

Os riscos envolvidos com sua participação são: de desconforto gastrointestinal leve e alergia em pacientes com hipersensibilidade aos microrganismos presentes no mix probiótico, que serão minimizados através das seguintes providências: no caso de desconforto gastrointestinal observar as próximas 12 horas de evolução do quadro e,

caso seja identificado o agravamento e/ou presença de dor epigástrica, deve-se comunicar a equipe de pesquisa e procurar um médico imediatamente. No caso de processos alérgicos, deve-se interromper imediatamente o uso do probiótico, comunicar a equipe de pesquisa e, caso haja agravamento do quadro alérgico com a dificuldade respiratória, vermelhidão no corpo e outros sinais, tais como alteração dos sinais vitais, deve-se procurar imediatamente uma unidade de pronto socorro para avaliação e conduta efetuada por um profissional qualificado. Caso esse estudo possa gerar algum tipo de constrangimento você não precisa realizá-lo.

Você terá os seguintes benefícios ao participar da pesquisa: receber gratuitamente o mix probiótico K11, cujo seu efeito tem o intuito de trazer benefícios na redução dos sintomas do Transtorno do Espectro Autista. A participação de seu filho(a) poderá ajudar no maior conhecimento sobre tratamento do transtorno e por consequência a busca da melhoria da qualidade de vida das crianças e famílias.

Todas as informações médicas obtidas serão preservadas e tratadas como sigilosas, assim como sua identidade será protegida, com exceção nos casos de interesse do próprio participante em revelá-las a terceiros ou a qualquer pessoa estranha a esse documento. Neste caso, os pesquisadores e a empresa organizadora não poderão ser responsabilizados, de forma direta ou indireta, pelo ato, assim como isentar de qualquer responsabilidade civil e criminal os organizadores e pesquisadores.

O material com as suas informações pessoais e dados médicos ficarão guardados em local seguro, sob a responsabilidade da Gon1 Gestora de Projetos Ltda, com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade, sendo acessado exclusivamente para obtenção de dados para fins de publicação científica e bioestatística. A divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros, congressos e/ou revistas científicas, entretanto, ele mostrará os resultados gerais e específicos sem identificação do participante ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos, você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Fica cedido o direito de uso da imagem à GON1 Gestora de Projetos Ltda, captadas em vídeo ou fotos, os quais poderão ser utilizados na íntegra e/ou em partes, com ou

sem edição, para fins diversos, por um período de 10 anos.

Você ficará com uma via deste Termo e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para pesquisadora líder **SARHA ANDRADE LOBO DE QUEIROZ**, médica, com consultório no município de Vitória, Estado do Espírito Santo, Praça Costa Pereira, 52 - Sala 708, Ed. Micheline, Centro, CEP 29010-080, ou com a equipe da **GON1 gestora de projetos** localizada na Avenida Nossa Senhora dos Navegantes, 955, sala 719, Enseada do Sua, Vitória, ES, CEP 29050-335, ou pelo telefone **027 98806-9486** ou **0800 616 4444**, e/ou pelo e-mail: adm@gon1.com.br.

Dúvidas sobre a pesquisa envolvendo princípios éticos poderão ser questionadas ao **Comitê de Ética em Pesquisa da UUV** localizado no 3º andar do prédio INOTEC, na Rua Comissário José Dantas de Melo, nº 21, Boa Vista, Vila Velha, ES, CEP: 29.102-770, Tel.: (27) 3421-2063, E-mail: cep@uvv.br. Horário de funcionamento: segunda-feira a quinta-feira, das 8h00 às 11h00. Reclamações e/ou insatisfações relacionadas à participação do paciente na pesquisa poderão ser comunicadas por escrito à Secretaria do CEP/UUV, desde que os reclamantes se identifiquem, sendo que o seu nome será mantido em anonimato.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador sobre a pesquisa ***MISTURA PROBIÓTICA DERIVADA DE KEFIR EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO***, dos procedimentos nela envolvidos, de forma clara e acessível, assim como dos possíveis riscos, bem como dos benefícios decorrentes de minha participação, uso dos dados coletados e imagens.

Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso me traga qualquer prejuízo e/ou penalidade.

Estou ciente de que, independentemente de todos os cuidados a serem tomados, experiência profissional e técnica adequada a ser utilizada, não existe garantia ou segurança absoluta no resultado, pois sempre envolve riscos e pode levar a complicações conhecidas e outras imprevisíveis, mas que tudo será feito para impedir o seu aparecimento.

De acordo.

Nome da Criança: _____

Nome do responsável: _____

CPF: _____

Assinatura: _____

Pesquisadores:

Sarha Andrade Lobo de Queiroz

Pesquisadora Líder

Raphaela Figueira Amorim

Pesquisadora Assistente

Deivis de Oliveira Guimarães

Pesquisador Assistente

C. TERMO DE ASSENTIMENTO

Nome do menor: _____

Nome do responsável: _____

Oi, tudo bem? Gostaria de te convidar a participar de uma pesquisa. Ela se chama **AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO PROBIÓTICO K11-TMAX NA REDUÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NA ATENUAÇÃO DE DESFECHOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**. Difícil né? Mas é tudo muito simples. A gente quer saber se o nosso probiótico pode te ajudar a aprender melhor e participar mais das atividades. Para isso é necessário que você ingira algumas cápsulas todos os dias, algumas vezes que colete amostras de sangue e fezes e faça por 3 vezes alguns testes com umas moças bem legais. Os riscos que você está exposto é alguma alergia aos medicamentos, alguma dor ou hematoma quando for coletar o sangue e ficar muito agitado durante os testes. Vamos tentar minimizar usando produtos com pequena chance de causar alergia, pessoal treinado para as coletas e marcando horários e bastante espaço para as entrevistas. O seu benefício será ser submetido a testes que vão te ajudar nas terapias e ajudar a conhecer quais os efeitos dos probióticos em crianças com transtorno do espectro autista. Gostaríamos muito de contar com você, mas você não é obrigado a participar e pode desistir a qualquer momento. Outras crianças participantes desta pesquisa têm entre 3 e 11 anos de idade. A responsável pela pesquisa é a Dra. Sarha Andrade Lobo de Queiroz. Caso aconteça algo errado, você, seus pais e responsáveis podem nos procurar no contato **(27) 992796072**, e-mail: **sarha.andrade@hotmail.com**. Dúvidas sobre a pesquisa envolvendo princípios éticos poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa da UVV localizado na Rua Comissário José Dantas de Melo, nº 21, Boa Vista, Vila Velha-ES, CEP: 29.102-770, Tel: (27) 3421-2084, E-mail: cep.uvv@gmail.com.

As suas informações serão sigilosas e ninguém ficará sabendo que você está participando da pesquisa, caso você não queira.

ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, aceito participar da Pesquisa AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO PROBIÓTICO K11-TMAX NA REDUÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NA ATENUAÇÃO DE DESFECHOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer 'sim' e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer 'não' e desistir e que ninguém vai ficar com raiva ou chateado comigo. Os pesquisadores esclareceram as minhas dúvidas e conversaram com os meus pais/responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento, li e quero participar desta pesquisa.

Assinatura do menor

Responsável legal (assinatura, nome e CPF)

Dra Sarha Andrade Lobo de Queiroz (CPF: 116.337.176-90)

Vila Velha/ES, _____de _____de 2024.

D. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



UNIVERSIDADE
VILA VELHA
ESTRADA SANTO

UNIVERSIDADE VILA VELHA -
ES/UVV



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO PROBIÓTICO K11-TMAX NA REDUÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NA ATENUAÇÃO DE DESFECHOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Pesquisador: ALYNE MENDONÇA MARQUES TON

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 77402523.6.0000.5064

Instituição Proponente: GON1 GESTAO DE PROJETOS LTDA

Patrocinador Principal: GON1 GESTAO DE PROJETOS LTDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.715.143

Apresentação do Projeto:

A pesquisa se caracteriza como um ensaio clínico randomizado, duplo cego (fase III) em que será administrado o probiótico K11-T (com e sem adição de aminoácidos, ácidos graxos e vitaminas) para crianças entre 3 e 11 anos com Transtorno do Espectro Autista - TEA, sendo avaliado, posteriormente, desfechos relativos a marcadores inflamatórios e critérios neuropsiquiátricos e psicopedagógicos. Para tal, o estudo criará três grupos, sendo um deles controle, que receberá placebo, outro receberá o probiótico sem micronutrientes e outro receberá o probiótico com nutrientes adicionados.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia dos compostos probióticos K11-T e K11- Tmax (enriquecido com aminoácidos, ácidos graxos e vitaminas), em sua formulação sólida e nano encapsulada na melhoria dos critérios neuropsiquiátricos e psicopedagógicos e inflamatórios em crianças portadoras de TEA.

Secundários:

- Caracterizar a amostra de indivíduos com TEA que irá participar do estudo através da coleta de um questionário com dados sociodemográficos e pedagógicos;
- Avaliar os resultados cognitivos, motores, psiquiátricos através da relação entre o consumo

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21

Bairro: BOA VISTA II

CEP: 29.102-920

UF: ES

Município: VILA VELHA

Telefone: (27)3421-2063

Fax: (27)3421-2063

E-mail: cep@uvv.br



UNIVERSIDADE
VILA VELHA
ES/UVV

UNIVERSIDADE VILA VELHA -
ES/UVV



Continuação do Parecer: 6.715.143

das formulações com a diminuição dos níveis dos marcadores inflamatórios séricos e intestinais.

- Analisar o possível efeito do probiótico sobre a melhoria dos aspectos clínicos do portador de TEA.

Analisar a superioridade de uso da versão K11-Tmax, enriquecida com suplementos, sobre os desfechos clínicos principais comparativamente ao grupo em uso isolado de K11-Tmax.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Os riscos envolvidos na pesquisa são: contaminação cutânea durante a coleta de material biológico e/ou formação de hematoma no local da punção, sendo minimizados pela correta antissepsia local e capacitação técnica do profissional de enfermagem que realizará o procedimento; quadros de estresse agudo em decorrência da exposição à situações incomuns e à coleta de material biológico, sendo o risco minimizado pela adaptação do ambiente de pesquisa e a presença de psicólogos para suporte clínico; sorteio para uso do placebo inativado, desenvolvimento de alergia ou intolerância gástrica ao suplemento.

Benefícios

Ser submetido à avaliações neuropsicológicas, receber o suplemento alimentar e participar de atividades observacionais supervisionadas durante os 3 tempos de análise.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo relevante, com boa fundamentação teórica que o justifique, uma vez que demonstrou solidez científica na relação entre distúrbios do trato gastrointestinal e manifestações sintomáticas relacionadas ao TEA. Nesse sentido, faz-se louvável analisar efeitos de um produto (nesse caso, um probiótico) para prevenção e/ou tratamento de tais distúrbios, como pretende o estudo ora em análise. A versão ora analisada traz as adequações solicitadas quanto a importantes fundamentos éticos que estavam prejudicados na primeira versão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- PB_ Informações básicas do projeto, adequado.
- Folha de rosto, devidamente assinada pela pesquisadora responsável e com aval da instituição de origem, com a devida assinatura do responsável;
- TCLE, adequado na forma e no conteúdo.

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21
Bairro: BOA VISTA II CEP: 29.102-920
UF: ES Município: VILA VELHA
Telefone: (27)3421-2083 Fax: (27)3421-2083 E-mail: cep@uvv.br



UNIVERSIDADE
VILA VELHA
ESTADUAL

UNIVERSIDADE VILA VELHA -
ES/UVV



Continuação do Parecer: 6.715.143

- Projeto completo, com informações detalhadas sobre o projeto.
- TAL, Termo de Assentimento, adequado.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sanadas as pendências anteriores, aprecio pelo aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2269856.pdf	14/03/2024 08:00:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura.pdf	14/03/2024 07:59:10	ALYNE MENDONÇA MARQUES TON	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAL.pdf	14/03/2024 07:58:43	ALYNE MENDONÇA MARQUES TON	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCL.pdf	14/03/2024 07:58:33	ALYNE MENDONÇA MARQUES TON	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	14/03/2024 07:53:32	ALYNE MENDONÇA MARQUES TON	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21
Bairro: BOA VISTA II CEP: 29.102-920
UF: ES Município: VILA VELHA
Telefone: (27)3421-2083 Fax: (27)3421-2063 E-mail: cep@uvv.br



UNIVERSIDADE
VILA VELHA
ESTAB. 1970

UNIVERSIDADE VILA VELHA -
ES/UVV



Continuação do Parecer: 6.715.143

VILA VELHA, 20 de Março de 2024

Assinado por:
Racire Sampaio Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21
Bairro: BOA VISTA II CEP: 29.102-920
UF: ES Município: VILA VELHA
Telefone: (27)3421-2063 Fax: (27)3421-2063 E-mail: cep@uvv.br

E. RELATÓRIO DE SEGURANÇA BIOHALL PESQUISA E INOVAÇÃO

Relatório de segurança

Gon1 - ORCBH00325





Relatório Final - ORCBH00325

AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE PRODUTO BIOLÓGICO

Código: ORCBH00325

Data de recebimento da amostra biológica: 06/09/2023

Contato: Deivis Guimarães

EMPRESA	CLIENTE
Biohall Pesquisa & Inovação LTDA.	GON1 GESTORA DE PROJETOS LTDA
CNPJ: 36.252.239/0001-04	CNPJ: 12.410.656/0001-61
Endereço: Rua Dr Pedro Rangel, nº 165 - 3º Andar, Itajaí - SC.	Endereço: Avenida Nossa Senhora Dos Navegantes, nº 955, sala 715.
CEP: 88304-430	CEP: 29335-050
Email: gabriel@biohall.com.br	Email: adm@gon1.com.br
Telefone: (47)3456-2505	

OBJETIVO

Avaliação de segurança de produto biológico do tipo kefir produzido em escala piloto na empresa Biohall Pesquisa e Inovação.

ANÁLISES E ENSAIOS

1 - Produção de Kefir

A partir de grãos de Kefir fornecidos pelo contratante, foram produzidos de maneira controlada (fermentação em temperatura ambiente, durante 24 h), um total de 1000 L de Kefir (lotes 23-01; 23-02 e 23-03).

Na Tabela 1 verificam-se os ingredientes incluídos e suas respectivas concentrações.

Ingredientes	Quantidade
Inóculo Kefir	4 %
Açúcar	4 %
Leite	100 L

A partir da produção padronizada, ensaios de segurança foram realizados:

- Sequenciamento completo – metagenômica total
- Pesquisa de genes relacionados à virulência, patogenicidade e resistência à antimicrobianos;
- Perfil de resistência a antimicrobianos de importância clínica (MIC - bactérias e leveduras);
- Avaliação da produção de substâncias antimicrobianas frente a bactérias probióticas;
- Avaliação da produção de mucinase;
- Avaliação da produção de D-lactato;
- Avaliação da desconjugação de sais biliares;
- Avaliação de hemólise;
- Contagem microbiológica do produto (bactérias ácido lácticas, bactérias acéticas e leveduras).

METODOLOGIA

1 - DMD - Diagnóstico Microbiológico Digital

Identificação de microrganismos por sequenciamento de DNA.

Tecnologia utilizada: NextSeq 1000 – Illumina

Identificação de bactérias pela técnica de sequenciamento de DNA e DMD Fungo -
Sequenciamento de alto desempenho - ITS1

2 - Sequenciamento completo – metagenômica total

As amostras foram homogeneizadas na presença de inibidores de protease para obtenção de material para detecção molecular. As amostras foram processadas por sequenciamento de DNA e RNA, purificadas e amplificadas utilizando primers específicos (primers K), e então sequenciadas pela metodologia NGS-Illumina (Kohl et al., 2015). A identificação dos resultados sequenciados foi realizada por comparação com bancos de dados genéticos públicos.

Os gráficos são feitos através da plataforma Krona. Para uma melhor resolução do resultado, inicialmente as leituras são comparadas com sequências exclusivas de vírus presentes no banco de dados e posteriormente é realizada uma nova busca contra todas as sequências presentes no banco, excluindo-se apenas sequências de que não são de interesse (do hospedeiro, por exemplo) para eliminar sequências provenientes de contaminação.

Natureza do ensaio: Qualitativo

3 - Perfil de resistência a antimicrobianos e antifúngicos de importância clínica

O perfil de resistência a antimicrobianos e antifúngicos foi realizado através de ensaio MIC, que consiste na concentração mínima inibitória, ou seja, na menor concentração que um determinado antimicrobiano ou antifúngico, expressa em ug/L, que inibe o crescimento de um microrganismo em teste, sob condições in vitro bem definidas, durante um determinado

intervalo de tempo. Os antibióticos testados foram: eritromicina, canamicina, cloranfenicol, estreptomicina, clindamicina, tetraciclina, ampicilina, vancomicina e gentamicina. Iniciou-se o ensaio com concentração de 100ug/mL. Os antifúngicos testados foram: anfotericina B, caspofungina, fluconazol, isavuconazol, itraconazol e micafungina.

4 - Avaliação da produção de substâncias antimicrobianas frente a bactérias probióticas

Ensaio foi realizado conforme protocolos MA.MB.007 e MA.MB.004. *Lactobacillus acidophilus* foi plaqueado em meio MRS com 1% de azul de anilina. Produto biológico puro foi aplicado ao ágar e a placa foi incubada em jarra de anaerobiose contendo gerador de microaerofilia a 37°C $\pm$ 2 por 48 horas na estufa bacteriológica. *Bifidobacterium longum* foi plaqueado em meio BSM. Produto biológico puro foi aplicado ao ágar e a placa foi incubada em jarra de anaerobiose contendo gerador de anaerobiose a 37°C $\pm$ 2 por 48 horas na estufa bacteriológica. A produção de substâncias antimicrobianas frente a bactérias probióticas foi avaliada pela presença de halo formado ao redor do disco.

5 - Avaliação da produção de mucinase

A degradação de mucina é considerada um fator de patogenicidade. Brevemente, ensaio foi realizado conforme protocolo MA.MB.018. Mucina foi incorporada ao meio MRS ágar em uma concentração de 0.5%. Produto biológico puro foi aplicado ao ágar e incubado em jarra de anaerobiose contendo o gerador de Microaerofilia a 37°C $\pm$ 2 por 48 horas na estufa bacteriológica. Para revelação do resultado foi utilizado 0.1% de *amido black* por 30 minutos e adicionado ácido acético 1.2M. A degradação da mucina foi avaliada por um halo formado ao redor do disco. No ensaio, um controle positivo (*Salmonella spp*) foi utilizado como padrão positivo.

6 - Avaliação da produção de D-lactato

O teste de ácido D-láctico quantifica o D-lactato através de reações enzimáticas catalisada pela D-lactato desidrogenase (D-LDH), onde o ácido D-láctico (D-lactato) é oxidado a piruvato na presença do dinucleotídeo nicotinamida-adenina (NAD⁺). Após converte o piruvato em D-alanina e 2-oxoglutarato, com a enzima D-glutamato-piruvato transaminase (D-GPT) na presença de grande excesso de D-glutamato. A quantidade de NADH formada na reação é medido por absorbância em 340 nm.

7 - Avaliação da desconjugação de sais biliares

O hipercrecimento bacteriano provoca desconjugação e desidroxilação de sais biliares, limitando sua absorção. Brevemente, ensaio foi realizado conforme protocolo MA.MB.018. Sais de sódio do ácido taurocólico e sais de sódio do ácido glicocólico 0.5% foram incorporados a meio MRS ágar. Produto biológico puro foi aplicado ao ágar e incubado em jaras de anaerobiose contendo gerador de microaerofilia a 37°C $\pm$ 2 por 48 horas na estufa bacteriológica. A desconjugação de sais biliares foi avaliada por um halo formado ao redor do disco.

8 - Avaliação de atividade hemolítica

Atividade hemolítica foi avaliada conforme MA.MB.021. Brevemente, meio MRS ágar foi preparado com incorporação de sangue de carneiro a 5%. Produto biológico puro foi estriado ao ágar e incubado em jaras de anaerobiose contendo gerador de microaerofilia a 37°C $\pm$ 2 por 48 horas na estufa bacteriológica. Em relação ao padrão hemolítico, as bactérias podem comportar como β -hemolíticas, apresentando hemólise total das células sanguíneas (halo claro ao redor das colônias). O padrão α -hemolítico, apresenta hemólise parcial e forma-se um halo esverdeado ao redor das colônias, enquanto o γ -hemolítico não apresenta perfil de hemólise.

9 Análises Físico-química do produto

Para controle de qualidade do produto, análises físico-químicas de pH, densidade, odor e cor foram avaliadas. Todas as análises foram realizadas utilizando o *Standard*: Instituto Adolfo Lutz. Métodos físico-químicos para análise de alimentos.

10 Contagem microbiológica do produto

Bactérias ácido lácticas, bactérias acéticas e leveduras foram contadas.

Para recuperação de bactérias acéticas produto foi diluído em água peptonada 0.1% e plaqueado em meio Acetobacter ágar. A placa foi incubada a 37°C $\pm$ 2 por 48 horas na estufa bacteriológica. Para recuperação de bactérias lácticas, produto foi diluído em água peptonada 0.1% e plaqueado em meio MRS ágar com 1% de azul de anilina. A placa foi incubada em jarra de anaerobiose contendo gerador de microaerofilia a 37°C $\pm$ 2 por 48 horas na estufa bacteriológica. Para recuperação de leveduras produto foi diluído em água peptonada 0.1% e plaqueado em meio ágar Sabouraud. A placa foi incubada a 37°C $\pm$ 2 por 48 horas na estufa bacteriológica.

Confirmação dos microorganismos foi realizada através de coloração de Gram.

Além da contagem microbiológica, foi avaliada a presença de coliformes fecais e E.coli para controle de qualidade. Amostras foram diluídas, plaqueadas em Compact Dry EC e incubadas a 37°C $\pm$ 2 por 24 horas na estufa bacteriológica.

RESULTADOS

1 - O sequenciamento completo e a pesquisa de genes relacionados a virulência, patogenicidade e resistência à antimicrobianos estão em anexo.

(Anexo 1 e 2)

2 - Ensaio Concentração Mínima Inibitória (MIC).

As tabelas 2 e 3 apresentam as concentrações mínimas inibitórias obtidas em ensaio com antibióticos para avaliar a atividade antimicrobiana e antifúngica respectivamente.

Tabela 2: Concentrações mínimas inibitórias obtidas (antimicrobianos)

	MIC (ug/mL)
Eritromicina	128
Canamicina	8
Cloranfenicol	4
Estreptomicina	8
Clindamicina	1
Tetraciclina	8
Ampicilina	8
Vancomicina	1
Gentamicina	4

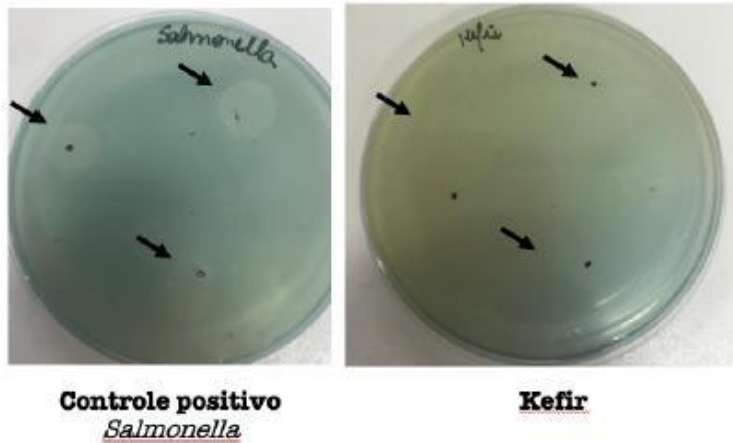
Tabela 3: Concentrações mínimas inibitórias obtidas (antifúngicos)

	MIC (ug/mL)
Anfotericina B	>64
Caspofungina	4
Fluconazol	>64
Isavuconazol	32
Itraconazol	32
Micafungina	>64
Anidulafungina	32

3 - Ensaio de degradação de mucina

Conforme figura 1, não houve degradação de mucina da amostra avaliada.

Figura 1: Ensaio de degradação de mucina.



4 - Avaliação da produção de substâncias antimicrobianas frente a bactérias probióticas

Produto biológico foi avaliado em duas diferentes cepas probióticas: *Bifidobacterium longum* e *L. acidophilus*. Conforme figura 2, não houve formação de halo de inibição após execução do protocolo.

Figura 2: Avaliação da produção de substâncias antimicrobianas frente a bactérias probióticas.



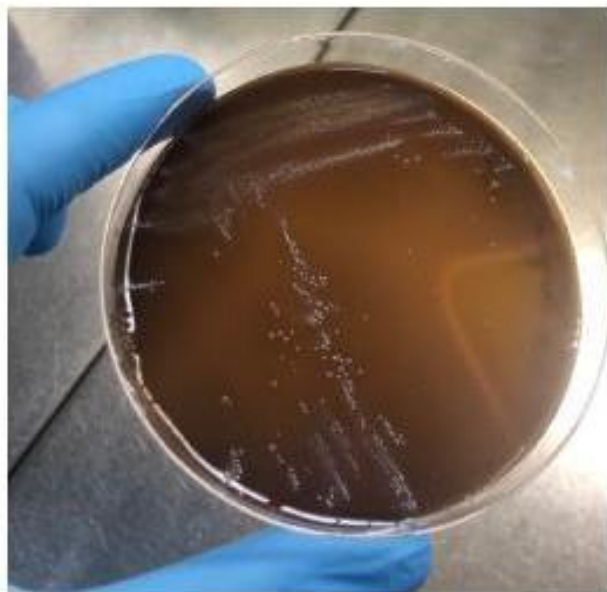
5 - D-lactato (Entrega agendada para 14 de dezembro)

6 – Desconjugação de sais biliares (Entrega agendada para 14 de dezembro)

7 – Avaliação hemolítica de produto biológico.

Ensaio de Hemólise foi realizado e conforme figura 3, após estria de amostra pura em ágar sangue, não houve formação de hemólise.

Figura 3: Ensaio de hemólise



8 - Análises microbiológicas e físico-químicas.

Na Tabela 4 e 5 estão descritas as análises microbiológicas e físico-químicas realizadas, respectivamente.

Tabela 4: Contagem e análises microbiológicas

PARÂMETRO	RESULTADO	METODOLOGIA
Contagem de bactérias lácticas	1×10^8	MA.MB.007
Contagem de leveduras	1×10^2	MA.MB.008
Contagem de acéticas	1×10^4	MA.MB.018
Coliformes fecais e <i>E.coli</i>	$<10^2$	Compact Dry EC

Tabela 5: Análises físico-químicas

PARÂMETRO	RESULTADO	METODOLOGIA
pH	4,32	IAL 3° 1985*
Densidade	1,023	IAL 3° 1985*
Odor	Característico de Kefir	IAL 3° 1985*
Cor	Branco a levemente amarelado	IAL 3° 1985*

* Instituto Adolfo Lutz. Métodos físico-químicos para análise de alimentos.

Itajaí, 25 de novembro de 2023



Monique Michels
BIOHALL Consultoria, Pesquisa e Inovação

Dra. Monique Michels
CRBio 95543/03-D

F. AUTISM DIAGNOSTIC OBSERVATION SCHEDULE, SECOND EDITION (ADOS-2)

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO POR OBSERVAÇÃO DIRETA PARA NÃO VERBAIS

Nome da criança: _____

Nome do
cuidador/responsável: _____

Nome do avaliador: _____

Data de aplicação: () 06/04 () 07/04 () 18/05 () 19/05 () 06/07 () 07/07

1. Jogo Livre

Foco da observação: A observação está segmentada em três aspectos.

O primeiro envolve verificar se a criança, de forma espontânea, busca interagir com um dos progenitores ou cuidadores.

Solicitar ao cuidador que pegue os blocos de construção e inicie a montagem de um carro.

Observar durante 2 minutos se a criança se aproxima.



Se isso ocorrer, observar como ela o faz, se participa em momentos de atenção conjunta com o objeto (por exemplo: mostrando ou entregando um objeto) ou se limita a buscar afeto ou assistência.

A roda necessária para completar o carro estará fora de alcance, e o cuidador é instruído a solicitar ajuda à criança, agindo como se não conseguisse alcançar a roda.



O segundo aspecto consiste em avaliar em que medida a criança explora os materiais de forma simbólica ou funcional.

O carro montado é entregue à criança

Observar como ela utiliza o brinquedo. Se não se envolver, oferecer outro brinquedo e observar se brinca conforme o esperado.



O terceiro aspecto visa verificar em que medida ela permanece envolvida numa atividade pelo período apropriado, ou se "pula" de um objeto para outro, ou se dedica a ações repetitivas.

Registrar o tempo aproximado de seu envolvimento. Permitir que a atividade ocorra por cerca de 5 minutos. Anotar quantos objetos ela se envolveu durante esse período, caso haja mudança.



Registro de uma amostra de comunicação: _____

2. Resposta ao nome

Foco da observação: O propósito desta atividade é avaliar a consistência da resposta da criança a uma série de estímulos auditivos, conforme descrito a seguir.

O foco da observação recai tanto nos tipos de sons que o examinador, pai ou cuidador precisa fazer para chamar a atenção da criança, quanto na forma como a criança responde. **Marcar com um "X"** a opção correspondente à resposta da criança.

- a) O examinador chamando-a pelo nome,
- b) Um pai ou cuidador chamando-a pelo nome,

- c) Um pai ou cuidador produzindo um som familiar ou chamando-a de uma forma que implique contato físico (por exemplo, "Eu vou te pegar!"), d) Tocar na criança.



3. Resposta à atenção conjunta

Foco da observação: O objetivo desta observação é verificar se a criança é capaz de seguir a mudança de olhar de outra pessoa sem necessidade de apontar, ou se ela só segue o olhar quando também é apontado.

Solicita-se ao cuidador que pegue o carrinho de controle remoto e peça que inicie sua condução pela sala.

Observar se a criança acompanha o movimento do carro e as reações do cuidador quando o carro colide.



Em seguida, o controle é entregue à criança para que ela conduza o carro.

Observar como ela reage ao encontrar obstáculos no caminho e como responde ao superá-los.



4. Jogo com bolas de sabão

Foco da observação: A tarefa proporciona um contexto para observar o afeto da criança, seu início de atenção conjunta, compartilhamento de prazer, solicitações feitas e seu comportamento motor enquanto as bolas de sabão estão presentes.

Para iniciar a atenção conjunta, é necessário que haja uma mudança espontânea no olhar, do objeto para a pessoa e novamente para o objeto, sem nenhum objetivo aparente além de compartilhar interesse ou prazer.

O cuidador produz bolhas de sabão e observa o trajeto delas com interesse.

Observar se a criança compartilha a atenção do cuidador com as bolhas, se solicita mais e se vai atrás das bolhas de sabão.



5. Antecipação de uma rotina com objetos

Foco da observação: Esta tarefa oferece outro cenário para observar o afeto da criança, seu início de atenção conjunta, compartilhamento de prazer, solicitações feitas e seu comportamento motor durante a atividade.

Os pratinhos, copinhos, talheres e bules dentro da caixa, misturados com outros objetos não relacionados à refeição, juntamente com uma manta (utilizada como toalha de mesa).

O cuidador ou examinador começa a arrumar os objetos como se estivesse preparando a mesa para o jantar. A criança é encorajada a ajudar na arrumação para o jantar.

Observa-se se ela utiliza os objetos corretos.



6. Sorriso social responsivo

Foco da observação: O objetivo da observação é o sorriso da criança em resposta, marque com um “X”:

a) ao sorriso do examinador,

- b) ao sorriso de um pai ou cuidador,
- c) a um pai ou cuidador sorrindo ou produzindo um som familiar ou chamando que implica contato físico (por exemplo, "Eu vou te pegar!"), d) ao toque.

Se o sorriso não ocorrer espontaneamente em resposta ao cuidador ou examinador durante a sessão, é solicitado que o cuidador continue tentando com as alternativas c e d.



7. Antecipação de uma rotina social

Foco da observação: O objetivo da observação é o afeto da criança e seu esforço em iniciar a repetição de uma rotina. Uma atenção especial é dada ao objetivo social dos comportamentos da criança, observando até que ponto ela integra o olhar, expressão facial, vocalizações e gestos nas ações dirigidas ao examinador, pais ou cuidador.

Uma boneca, acompanhada de uma manta e uma mamadeira, é entregue ao cuidador (ou examinador). Solicita-se que ele acalme e finja que a criança está chorando, precisando ser colocada para dormir.

O cuidador acalenta a boneca e a coloca deitada no chão, cobrindo-a com a manta. Em seguida, o cuidador simula que a boneca acordou, retira a manta e deixa uma mamadeira ao lado. Avalia-se:

Marque com o “X” o comportamento observado, ou anote abaixo o que houve diferente das respostas a seguir:

- a) Se a criança observa o cuidador pegar a boneca e devolvê-la para que ele a acalme e a coloque para dormir, como fez anteriormente, ou oferece a mamadeira para auxiliar no processo.
- b) Se a criança pega a boneca e imita o comportamento do cuidador.



8. Imitação funcional e simbólica

Foco da observação: O objetivo da observação está no uso que a criança faz de miniaturas e de um bloco de madeira na imitação de ações familiares, considerando a presença ou ausência de consciência social e compartilhamento de prazer durante a execução de suas atividades.

Entrega-se ao cuidador um carro, um sapo e um bloco de madeira para que ele possa simular uma brincadeira com o carrinho em uma pista, encontrando o bloco de madeira bloqueando o caminho. O cuidador pode fazer vocalizações enquanto brinca com o carrinho.

Deixa-se um carrinho disponível para verificar se a criança se interessa em brincar como o cuidador. O mesmo pode ser feito com o sapo, onde o cuidador simula que o sapo precisa pular os obstáculos.

Avalia-se se há imitação, uso funcional dos brinquedos e interesse em brincar junto com o cuidador.



9. Festa de Aniversário

Foco da observação: O objetivo da observação está no interesse e habilidade da criança em seguir o roteiro de um aniversário para uma boneca. Deve-se prestar atenção em:

- Se a criança trata a boneca como uma representação de um ser animado.
- Se ela contribui espontaneamente para a encenação da festa.
- Caso não o faça, se a criança imita as ações do examinador de forma espontânea ou só participa quando solicitada ou dirigida para tal.

A boneca é colocada sentada com um bolo de massinha de modelar na frente, e começa a cantar parabéns. O examinador pode cortar o bolo e distribuir nos pratinhos, fingindo que está comendo.



É importante certificar-se de que a criança não tem o hábito de comer massinha de modelar. Se sim, deve-se fingir que cortou o bolo e pegar um prato vazio para fingir que está comendo.



10. Lanche

Foco da observação: Esta atividade oferece a oportunidade de determinar como a criança indica preferência e faz pedidos em um contexto familiar. A atenção é direcionada para o uso do olhar, gestos, alcance, expressão facial e vocalização para comunicar um pedido ao examinador.

São apresentadas duas opções de lanche, como uma fruta e um biscoito, por exemplo, ambos em um pote de plástico com tampa. Quando a criança indicar sua preferência, o pote fechado é entregue e espera-se que ela peça ajuda para abrir.

É anotado se a criança escolheu entre as alternativas, se buscou ajuda e, caso sim, como foi essa ajuda (por exemplo, pegando na mão do cuidador ou examinador e levando-a ao pote).



As categorias gerais atribuídas nesta seção devem ser definidas com base no comportamento observado da criança ao longo de toda a avaliação. Se houver uma mudança qualitativa no comportamento da criança após um período de adaptação, as categorias devem ser determinadas com base no comportamento estabilizado. As categorias devem ser definidas imediatamente após a conclusão da avaliação.

Estas categorias estão organizadas em cinco grupos principais:

A = Linguagem e Comunicação;

B = Interação Social Recíproca;

C = Jogo;

D = Comportamentos Estereotipados e Interesses Restritos; **E** = Outros Comportamentos Atípicos.

A = Linguagem e comunicação

A menos que haja instruções em contrário, a avaliação deve ser realizada com base na idade cronológica da criança e não em comparação com seu nível de desenvolvimento ou habilidades esperadas de linguagem expressiva.

1. *Nível geral de linguagem não ecológica (ecológica = repetição de letras, palavras e frases já ouvidas)*

Este critério avalia a complexidade da linguagem expressiva espontânea produzida durante a sessão. A pontuação deve refletir a maioria das produções orais, e não apenas as mais complexas.

() 0: Uso regular de frases com duas ou mais palavras.

() 1: Frases ocorrem apenas ocasionalmente; a maioria das produções são palavras isoladas.

() 2: Apenas palavras isoladas reconhecíveis; a criança deve usar pelo menos cinco palavras diferentes na sessão.

() 3: Pelo menos uma palavra ou aproximação de palavra, mas menos de cinco palavras usadas na sessão.

() 8: Nenhuma palavra ou aproximação de palavra.

2. Frequência da vocalização direcionada a terceiros

Este critério avalia a quantidade de vocalização socialmente direcionada.

() 0: A criança emite vocalizações para um pai, cuidador ou examinador em diversos contextos. Isso engloba conversas ou vocalizações com propósito amigável, demonstrando interesse ou expressando necessidades.

() 1: A criança emite vocalizações para um pai, cuidador ou examinador de forma consistente em um contexto específico OU emite vocalizações para eles de forma pouco frequente em diversos contextos.

() 2: A criança emite vocalizações para um pai, cuidador ou examinador de forma ocasional e inconsistente em um número limitado de contextos. Isso pode incluir choro ou lamento devido a frustração.

() 3: As vocalizações da criança raramente parecem ser direcionadas a um pai, cuidador ou examinador OU ela vocaliza muito raramente ou nunca.

3. Entoação de vocalização ou verbalizações

Este é um critério amplo, abrangendo todas as vocalizações ou verbalizações, inclusive choro e choramingar.

() 0: Normal, variação de entoação apropriada, sem entoações estranhas ou peculiares.

() 1: Variação leve na altura (agudo/grave) e tom; entoação ocasionalmente "plana" ou exagerada, ou ocasionalmente peculiar.

() 2: Entoação estranha ou altura inapropriada e tensão, E/OU vocalizações "planas" e mecânicas sem variação de tom, OU um choro estranho e poucas outras vocalizações.

() 8: Não aplicável (vocalizações insuficientes para avaliação de entoação; inclui a presença de choro normal e poucas outras vocalizações)

4. Ecolalia Imediata

Este critério refere-se às repetições imediatas feitas pela criança da última frase ou conjunto de frases proferidas pelos pais, cuidador ou examinador. Não inclui repetições de pistas usadas pelo examinador para obter uma resposta ou usadas como um auxílio de memória em tarefas específicas.

() 0: Raramente ou nunca repete o discurso dos outros.

() 1: Apresenta ecolalia ocasional.

() 2: Exibe ecolalia de palavras e frases de forma regular, mas com alguma presença de linguagem espontânea (que pode ser estereotipada).

() 3: A ecolalia imediata constitui a maioria do discurso.

() 8: A linguagem é muito limitada para ser avaliada.

5. Uso estereotipado/idiossincrático de palavras ou frases

A avaliação deste critério abrange a ecolalia diferida ou outras frases altamente repetitivas com padrões de entonação consistentes. Essas palavras ou frases podem possuir significado e serem apropriadas para uma conversa em certo nível.

O foco deste item está na qualidade das frases padronizadas, na estrutura frasal incomum ou no uso peculiar de palavras e/ou em sua associação arbitrária com um significado específico. Neologismos podem ser avaliados aqui. A pontuação está relacionada ao nível de linguagem expressiva da criança.

() 0: Nunca ou raramente utiliza palavras ou frases padronizadas ou peculiares.

() 1: O uso de frases ou palavras tende a ser mais repetitivo do que o da maioria dos indivíduos no mesmo nível de complexidade, mas não é marcadamente estranho. OU há ocorrência ocasional de frases padronizadas ou uso de palavras peculiares. OU há uso de frases de forma incomum, mas com a presença simultânea de uma linguagem espontânea flexível.

() 2: Há uso frequente de frases padronizadas, palavras peculiares ou frases com outra forma de linguagem.

() 3: Frases quase exclusivamente peculiares ou padronizadas.

() 8: Não aplicável (por exemplo, ausência de discurso com frases).

6. Utilização do corpo alheio para comunicação

O enfoque deste critério reside na utilização do corpo de outra pessoa como instrumento ou ferramenta. Isso envolve o movimento de um membro ou parte do corpo de outra pessoa sem tentativa prévia ou simultânea de atrair a atenção dessa pessoa através do olhar.

() 0: Não há utilização do corpo de outra pessoa para comunicação, exceto em situações onde outras estratégias não foram eficazes (por exemplo, quando outras pessoas estão conversando e a criança não consegue chamar sua atenção) e simultaneamente com a coordenação do olhar.

() 1: A criança pega na mão de outra pessoa e a direciona para locais sem coordenar o olhar, mas não coloca a mão da outra pessoa nos objetos e não a utiliza como instrumento ou ferramenta, nem para apontar.

() 2: A criança coloca a mão ou outra parte do corpo de outra pessoa em um objeto, OU movimenta a mão da outra pessoa quando ela está segurando um objeto, OU usa a mão ou outra parte do corpo de outra pessoa como instrumento ou ferramenta, ou para realizar um gesto "pela" criança (como apontar).

() 8: Comunicação espontânea escassa ou inexistente.

7. Apontar

Este critério descreve o gesto de apontar dirigido socialmente, incluindo o apontar com o propósito de solicitar algo e/ou compartilhar atenção. O termo "distante" refere-se ao apontar que não envolve toque (por exemplo, a mais de 5 cm de distância).

() 0: Utiliza o dedo indicador para apontar e indicar visualmente referências de objetos distantes em pelo menos dois contextos, coordenando o olhar para o objeto e para a pessoa.

() 1: Utiliza o apontar para referenciar objetos, mas sem flexibilidade ou frequência suficiente para atender aos critérios de pontuação 0 (por exemplo, apenas uma ocorrência de apontar que se enquadra na descrição para 0), ou falta de coordenação do olhar com o apontar a distância, embora a criança possa vocalizar. OU produz uma aproximação do apontar em vez de apontar com o indicador. Ou coordena apenas o apontar que inclui tocar uma imagem ou outros objetos próximos com olhar e vocalizações. OU apenas aponta para uma pessoa ou para si mesmo.

() 2: Aponta apenas quando está próximo ou em contato com um objeto, sem coordenação do olhar ou vocalização.

() 3: Não aponta para objetos de forma alguma.

8. Gestos

Este critério refere-se ao uso de gestos descritivos ou emocionais que não envolvem apontar. Esses gestos podem ser convencionais ou peculiares, mas devem ser comunicativos e não devem incluir manipulação do corpo de outra pessoa; não devem ser considerados maneirismos. A imitação de rotinas pode ser incluída aqui se for realizada de forma comunicativa, espontânea e apropriada. Gestos estranhos não devem ser incluídos na avaliação, a menos que sejam os únicos gestos apropriados que ocorrem.

() 0: Uso espontâneo de pelo menos dois gestos diferentes de qualquer tipo (descritivos, convencionais, emocionais ou instrumentais, excluindo o apontar); pelo menos um gesto é usado mais de uma vez.

() 1: Uso espontâneo de gestos descritivos, convencionais, instrumentais ou emocionais, mas de forma exagerada e/ou em contextos limitados (por exemplo, presença de apenas um gesto, ou uso de cada gesto apenas uma vez).

() 2: Ausência de uso espontâneo de gestos descritivos, convencionais, instrumentais ou emocionais, ou uso inadequado.

() 8: Não aplicável (por exemplo, limitado por graves dificuldades motoras).

B = Interação social recíproca

Cotação relativa às expectativas de idade cronológica, e não em comparação com o nível de desenvolvimento ou capacidade de linguagem expressiva esperadas.

1. Contato ocular invulgar

A cotação deste item requer que o contato ocular apropriado, claro, flexível, modulado socialmente e usado para uma variedade de objetivos seja distinguido do olhar limitado em flexibilidade, em contextos ou em uso apropriado. Se a criança é tímida ao início e o seu olhar muda de forma acentuada e consistente à medida que ela fica mais confortável, a cotação não é baseada nas impressões iniciais. No entanto, se o contato ocular não chega a melhorar, a cotação deverá ser baseada no que é observado, mesmo que a criança pareça tímida.

() 0: Olhar apropriado com mudanças sutis usados em conjunto com outras formas de comunicação.

() 2: Usa contato ocular limitadamente modulado para iniciar, terminar ou regular a interação social.

2. Sorriso social responsivo

Este item diz respeito a resposta facial da criança a um sorriso e/ou interação verbal durante um momento de brincadeira com o examinador, pais ou cuidador. Para poder ser cotado neste item, o sorriso da criança deverá ser em resposta a uma outra pessoa e não a uma ação.

() 0: Sorri imediatamente em resposta a um dos dois primeiros sorrisos do examinador ou de um pai ou do cuidador. Isto deverá ser uma clara mudança de estado sem qualquer sorriso para um sorriso responsivo que não é requisitado por um pedido específico (exemplo: "Dá-me um sorriso").

() 1: Sorriso parcial ou tardio, OU sorriso integral ou parcial apenas depois de mais de dois sorrisos por parte de um pai, cuidador ou examinador, OU sorri apenas em resposta a um pedido específico.

() 2: Sorrisos integral ou parcial dirigido a um pai, cuidador ou examinador apenas depois de lhe terem sido feitas cócegas ou de ter sido tocado de alguma forma, OU em resposta de uma ação repetida com uma componente física (mesmo que a criança não seja afetivamente tocada).

() 3: Não sorri em resposta a outra pessoa.

3. Expressão facial dirigida a outros

A cotação desde item deverá indicar se as expressões da criança são dirigidas ou não a outra pessoa com o intuito de comunicar afeto. Expressões faciais dirigidas a objetos ou que são unidirecionais não são cotadas neste item. Expressões faciais apropriadas deverão ser cotadas mesmo que seja expressões estranhas.

() 0: Dirige uma série de expressões faciais apropriadas para um pai, cuidador ou examinador de modo a comunicar afeto.

() 1: Alguma direção na expressão fácil para o examinador e/ou pai ou cuidador (p.e dirige apenas para outros expressões que indicam extremos emocionais, ou ocasionalmente dirige uma gama mais ampla de expressões). Uma criança que tenha uma gama de expressões faciais limitada, ou que apenas possui expressões faciais ligeiramente invulgares, mas que direciona a maioria das expressões faciais para outrem poderá ser cotada com 1

() 2: Raramente ou nunca dirige expressões faciais apropriadas a outros.

4. Integração do olhar e de outros comportamentos durante as iniciativas sociais

O foco deste item está na *qualidade* das tentativas da criança em iniciar a interação, particularmente na integração do olhar com os outros comportamentos, e não a frequência de tais tentativas. Ao cotar, é necessário considerar tentativas de obter

ajuda ou outras abordagens motivadas. Cotar a maioria destas tentativas e não a melhor.

() 0: Usa contato ocular de modo efetivo com palavras ou vocalizações ou gestos para comunicar interação social.

() 1: Usa contato ocular e vocalização independentemente um do outro para comunicar interação social. (i.e outro).

() 2: Não usa nem o contato ocular nem a vocalização para comunicar interação social. () 3: Não usa nem contato ocular nem vocalização para comunicar intenção social, OU não há evidência de iniciativas sociais.

5. Prazer partilhado na interação

Cotar a resposta social da criança durante qualquer uma das atividades ou pedidos. Esta cotação não deverá ser usada para indicar o estado emocional geral da criança durante o encontro. A cotação dirige-se à sua habilidade em *indicar* prazer ao examinador, e não apenas interagir ou responder. [

() 0= Mostra prazer claro e apropriado com o examinador durante mais do que uma atividade. Deve incluir prazer em pelo menos uma atividade que não seja de natureza puramente física (p.e cócegas).

() 1= Mostra algum prazer apropriado com as ações do examinador durante mais do que uma atividade, OU mostra prazer claro dirigido ao examinador durante apenas uma interação (que pode ser de natureza física)

() 2= Mostra pouca ou nenhuma expressão de prazer durante a interação com o examinador. Pode demonstrar nas suas ações, em contato com um pai ou cuidador ou ainda contato com os brinquedos disponíveis.

6. Resposta ao nome

Esta cotação refere-se à resposta da criança quando ouve ser chamado o seu nome durante um pedido específico. Uma resposta apropriada envolve orientação para, e *contato ocular*, com a pessoa que está a chamar o número de pedido é

especificado porque a probabilidade de a criança responder aumenta se lhe forem fornecidas muitas oportunidades.

() 0= Olha para o examinador e estabelece contato ocular imediatamente em pelo menos uma das duas primeiras preces feitos pelo examinador (exemplo: apenas se chama pelo nome).

() 1= Olha em direção a um pai ou cuidador e estabelece contato ocular imediatamente após o primeiro ou segundo momento de chamamento de nome apenas, OU estabelece contato ocular com o examinador imediatamente após o terceiro ou quarto momento do examinador de chamamento de nome apenas.

() 2= Não estabelece contato ocular nem com o examinador ou com um pai ou cuidados depois do seu nome ser chamado seis vezes, mas muda a direção de olhar brevemente (sem contato ocular), OU olha pelo menos uma vez quando algo interessante ou uma vocalização familiares são realizadas (p.e estalos com a língua; “Eu vou-te apanhar”)

() 3= Não olha para o examinador ou para um pai ou cuidador depois de tentativas de chamar a atenção puramente verbais ou vocais são realizadas.

7. Pedir

Pedir é definido com uma indicação convencional- através do gesto, vocalização, expressão facial, ou outros meios – do desejo da criança de um objeto ou ação particular. Pode incluir pedir uma rotina, social, balões coelho, bolas de sabão, entre outros, desde que não sejam parte de uma rotina de casa e estejam relacionados com um objeto ou evento específico. Não é aqui incluindo um desejo generalizado de ser agarrado. Se a criança usa mais do que uma estratégia para requisitar diferentes objetos ou atividades, é cotado o pedido que resultará na cotação mais alta. (exemplo: mais próxima, de 0). Ao atribuir esta cotação, são excluídos pedidos para itens do lanche ou para sair da sala.

() 0= Exibe interação apropriada de contato ocular com pelo menos mais um comportamento (p.e vocalização, gesto, ou dar um objeto ao examinador, a um pai ou cuidador) para pedir bolas, o animal ativado por interruptor, uma rotina de objetos, ou uma rotina social. É necessário incluir contato ocular e uma indicação

clara de querer que a outra pessoa faça ou de algo. (p.e ao persistir no pedido se o outro faz uma pausa antes de responder). Isto não inclui puxar ou colocar fisicamente a mão do examinador num objeto ou na própria criança.

() 1= Usa um ou mais dos comportamentos indicados em cima para pedir o animal, as bolhas, e/ou uma rotina, sem integrar o contato ocular com outro(s) comportamento(s) com vocalizações ou gestos. Isto inclui dar um objeto ao examinador, pai ou cuidador sem para ele/ela; olhar para a outra pessoa sem outro tipo de comportamento; e pedidos breves sem persistência. Aqui não está incluído o puxar fisicamente a mão do examinador para um objeto ou para si.

() 2= Não pede diretamente como especificado em cima para a cotação) 0 e 1, mas usa alguns meios físicos para pedir pelo menos uma ação como parte de uma rotina (p.e puxa a mão do examinador para um objeto ou para si).

() 3= Pode participar na rotina(s) ou tentar ativar um objeto vocalizando, batendo com ele, ou outras ações (p.e soprando) sem olhar para outra pessoa ou vocalizar por ajuda, mas não pede como especificado em cima.

7. Dar

Este item descreve o dar objetos a outra pessoa em diferentes contextos, incluindo o partilhar e o obter ajuda. Não reque contato ocular, mas implica uma abdicação espontânea e independente de objetos.

() 0= Dá brinquedos ou objetos espontaneamente a outras pessoas numa variedade de contextos ao longo da avaliação com o protocolo, incluindo oferecer brinquedos, comida, ou comida de “de brincar” com o objetivo de partilha.

() 1= Dá objetivos a outras pessoas com os objetos de obter ajuda (p.e ao ativar brinquedos ou ao abrir recipientes com comida) ou como parte da rotina.

() 2= Nunca ou raramente dá objetos a outra pessoa.

8. Mostrar

Mostrar é definido como uma orientação ou colocação deliberada de um objeto onde passa ser visto por outra pessoa sem um objetivo identificável de pedir ajuda ou de participar numa rotina. Para uma cotação máxima, terá de ser acompanhado de ocular, mas vocalização não é necessária.

() 0 = Espontaneamente mostra brinquedos ou objetos durante a avaliação com o protocolo levantando-os ou colocando-os em frente do outro, usando contato ocular com ou sem vocalização.

() 1= Mostra brinquedos ou objetos de modo parcial ou inconsistente (p.e levanta-os e/ou coloca-os em frente de outros sem contato ocular coordenado, olha de um objeto na sua mão para outra pessoa sem orientar o objeto explicitamente na direção daquela pessoa, ou mostra objetos como os descritos acima para a cotação 0 apenas numa ocasião).

() 2= Não mostra objetos a outra pessoa.

9. *Início espontâneo de atenção conjunta*

Esta cotação refere-se às tentativas da criança para atrair a atenção de outra pessoa objetos com os quais nenhum deles está em contato. Não são incluídas as tentativas com os objetos de pedir algo.

() 0= Uso claro de contato ocular integrado para se referir a um objeto que está fora do seu alcance – olhando para o objeto, depois para o examinador, um pai ou cuidador e depois de novo para o objeto. O contato ocular pode ser coordenado com apontar e/ou vocalização. Um exemplo claro de tentar atrair a atenção de outra pessoa para o objeto. (i.e mais do que apenas referenciar) é suficiente para esta cotação.

() 1= Referência parcialmente um objeto que está claramente fora do seu alcance. Pode olhar para outra pessoa, OU pode olhar para um objeto e depois olhar ou apontar para o examinador, um pai ou cuidador, mais não volta a olhar para o objeto.

() 2= Não há nenhuma aproximação de início espontâneo de atenção conjunta para se referir a um objeto que está fora do alcance.

10. Resposta à atenção conjunta

Este item cota a resposta da criança ao uso do olhar e/ou apontar do examinador para dirigir a sua atenção para um objeto distante. A cotação não deverá ser afetada pelo nível e compreensão da linguagem da criança (exemplo: ela tem de seguir a atenção do olhar ou apontar do examinador, mas não tem de compreender o que é dito).

() 0= Usa somente a orientação dos olhos e da face do examinador como pista para olhar em direção ao alvo, sem a necessidade de apontar. A criança deve seguir o olhar do examinador e virar a sua face ou olhos na direção do alvo depois de observar o examinador fazê-lo; ele/ela não tem de ver mesmo o alvo.

() 1= Responde ao apontar do examinador olhando para, ou direção ao alvo.

() 2= Olha para o alvo quando é ativado ou colocados diretamente em frente de si, mas não usa o olhar ou apontar do examinador para localizar o alvo à distância.

() 3= Não demonstra interesse ou consciência do alvo. Atribuir esta cotação se não for possível obter e dirigir a atenção da criança em cinco tentativas.

11. Qualidade das iniciativas sociais

Este é um item síntese que foca a *qualidade* das tentativas da criança para iniciar interação social, e não a frequência dessas tentativas. Deverá ser dada especial atenção à forma das propostas a seu ajuste ao contexto social. A cotação deverá refletir a maioria das propostas sociais e não apenas as melhores.

() 0= Uso eficaz de meios não – verbais e verbais para fazer claras propostas sociais ao examinador ou a um pai ou cuidador. As propostas devem ser apropriadas aos contextos imediatos.

() 1= Qualidade ligeiramente invulgar das propostas sociais. Atribuir esta cotação se as propostas são restringidas a exigências pessoais ou relacionadas a interesses fortes, mas com algum esforço no sentido de envolver o examinador, pai ou cuidador nesse mesmo interesse.

() 2= Frequentemente, as propostas não são integradas no contexto E/OU não tem qualidade social. Também é atribuída esta cotação se há algumas propostas sociais claramente inadequadas.

() 3= Não há iniciativas sociais identificáveis.

C = Jogo

Cotação relativa às expectativas da idade cronológica, e não em comparação com o nível de desenvolvimento ou capacidade de linguagem expressiva esperadas.

1. Jogo funcional com objetos

Este item descreve uso apropriado de brinquedos ou miniaturas de acordo com finalidade deles. Exclui jogo que ocorre em resposta a orientação de um pai, cuidador ou examinador. Usar o próximo item “Imaginação/Criatividade” para cotar todo o jogo com uma boneca.

() 0= Brinca espontaneamente com uma variedade de brinquedos de um modo convencional, incluindo jogo apropriado com várias miniaturas diferentes (exemplo: Telefone, caminhão, pratos, materiais da atividade de Festa de Aniversário). Não atribuir esta cotação para imitações, ações sugeridas, ou empurrar o carro.

() 1= Algum jogo funcional espontâneo com brinquedos de causa-efeito com pelo menos uma miniatura. Não atribuir esta cotação a imitações, resposta a pedidos diretos (p.e “Dá de comer ao bebê”), empurrar o carro, e o uso de brinquedos de construção.

() 2= Brinca de modo apropriado apenas com brinquedo de causa-efeito e/ou brinquedos de construção, E/OU empurra o carro. Isto pode incluir imitação de uma demonstração ou imitação de jogo mais representacional com outros brinquedos. () 3= Ausência de jogo com brinquedos ou apenas jogo estereotipado.

2. Imaginação / Criatividade

Este item descreve uso flexível e criativo de objetivos de um modo representacional que vai além das propriedades físicas dos materiais (p.e para além de colocar as

colheres de brincar nos pratos de brincar). Qualquer tipo de utilização de uma boneca deverá ser cotado neste item, segundo especificações.

() 0= Uso espontâneo de uma boneca ou de outros objetos, (p.e usa um bloco para dar de beber à boneca).

() 1= Jogo faz-de-conta espontâneo com uma boneca (p.e comer, abraçar, ou dar de beber) ou outros objetivos, mas não usa a boneca ou outro brinquedo como um agente independente ou como bloco de madeira.

() 2= Imita jogo faz-de-conta como descrito acima para cotação 1, OU imita com um bloco de madeira sem jogo faz-de-conta espontâneo.

() 3= Ausência de jogo de faz-de-conta.

D = Comportamentos estereotipados e interesses restritos

Cotação relativa ao nível de desenvolvimento ou capacidade de linguagem expressiva esperadas.

1. Interesse sensorial invulgar no material do jogo ou na pessoa

Cotar o interesse ou resposta invulgar da criança relativamente aos aspectos sensoriais dos brinquedos ou do contexto. Se a criança tem uma preocupação baseada num interesse sensorial, isso pode ser aqui cotado como *um* interesse sensorial invulgar. Por exemplo, se a criança demonstra interesse em pernas de cadeira durante um período extenso, isso é cotado depois nesta seção do protocolo no item 4 “Interesses repetitivos invulgares ou comportamentos estereotipados”. Se a criança tem um interesse por pernas de cadeira e gosta de olhar para elas repetidamente, demonstrando-o ao olhar/espreitar para elas ou inclinando a cabeça, isso deverá ser cotado também no item 4 “Interesses repetitivos invulgares ou comportamentos estereotipados” se for um comportamento persistente, mas também poderá ser cotado aqui (item 1) com o score de 1 devido à componente sensorial envolvida. Se a criança gosta de olhar para pernas de cadeira, para os cantos da sala, para as portas de um brinquedo, e para persianas, mas não se preocupa em demasia com nenhum destes, deverá receber um score de 2 neste

item devido ao interesse sensorial invulgar e um score de 0 no item 4 “Interesses repetitivos invulgares ou comportamentos estereotipados”. O levar a boca não é cotado neste modulo.

() 0= Não cheira, não toca repetidamente, não sente a textura, não lambe ou morde (ignorar o levar à boca), não demonstra interesse na repetição de certos sons, não demonstra fortes reações a certos sons, e não demonstra examinação visual invulgar ou prolongada.

() 1= Respostas ou interesses sensoriais invulgares ocasionais, OU situação não tão clara como a especificada abaixo para o score de 2.

() 2= Interesse claro em elementos não funcionais de matérias de jogo, OU examinação sensorial de si próprio ou de outros em mais do que uma ocasião, OU resposta sensorial de si próprio ou de outros em mais do que uma ocasião, OU resposta sensorial invulgar persistente a vários materiais ou eventos.

2. Maneirismos complexos de mãos e dedos e outros

Cotar movimentos ou posturas de mãos e dedos, braços, ou de todo o corpo, que sejam invulgares e/ou repetitivos (sacudir ou rodar as mãos, ou outros movimentos complexos). Bater palmas *não* é cotado neste modulo do protocolo. Não incluir o embalar do corpo a não ser que envolva mais do que o troco. Estalar os dedos, roer as unhas, enrolar o cabelo, e chuchar no polegar também não são aqui cotados. Não é necessário que a criança observe os movimentos dos seus dedos ou mãos para o comportamento ser cotado aqui.

() 0= Nenhum

() 1= Maneirismo de mãos ou dedos, ou maneirismo complexos, muito breves ou raros, OU maneirismos não tão claros como os especificados abaixo para o score 2.

() 2= Claro torcer ou estalos de dedos, E/OU maneirismos ou estereótipos de mãos ou outros.

3. Comportamento de automutilação

Cotar qualquer comportamento que envolva qualquer tipo de ato agressivo para próprio, mesmo que não seja claramente nocivo.

() 0= Nenhuma tentativa de se magoar a si próprio.

() 1= Automutilação rara e/ou dúbia (p.e pelo menos uma vez: morde a própria mão ou braço, puxa o próprio cabelo, dá uma estalada na cara, ou bate com a cabeça)

() 2= Automutilação claramente presente (p.e mais do que um exemplo de bater com cabeça, de dar estalos na cara, de puxar o cabelo ou de se morder)

4. Interesses repetitivos invulgares ou comportamentos estereotipados

Cotar qualquer comportamento repetitivo ou estereotipado, incluindo preocupação com atividades ou objetos invulgares, como pernas de cadeira ou relógios de pulso; uso repetitivo e não funcional de brinquedos, como rodas, alinhamento de objetos, ou abrir e fechar os olhos de boneca por mais de 2 ou 3 segundos; ações repetitivas com bater com objetivos ou pôr os dedos nas orelhas; e insistência em rotinas ou comportamentos ritualistas invulgares, como modos específicos de tocar ou de mover objetos, ou insistência em ter um pai, o cuidador ou o examinador a agir de uma determinada forma.

() 0= Nenhum comportamento repetitivo ou estereotipado durante a avaliação.

() 1= Um interesse ou comportamento que é repetitivo ou estereotipado num grau invulgar, incluindo um intenso num brinquedo ou objeto particular, um interesse claro num objeto ou atividade invulgar (estranho para o nível de capacidade motora que a criança possui), uma atividade de rotina invulgar, um frequente uso repetitivo de objetos, ou um claro interesse numa parte de um objeto. Esse interesse ou comportamento ocorre em conjunção com várias outras atividades, e não impede que a criança complete qualquer atividade do protocolo.

() 2= Os interesses e/ou comportamentos repetitivos ou estereotipados, como os descritos acima, formam uma minoria substancial dos interesses e comportamentos espontâneos da criança. Estes interesses ou comportamentos podem interferir com a capacidade da criança em completar as atividades do protocolo, mas é possível

direcionar a sua atenção para outros objetos ou atividades, pelo menos momentaneamente. Atribuir esta cotação se for necessário remover da sala os objetos que causam preocupação.

() 3= Os interesses e/ou comportamentos repetitivos ou estereotipados, como descritos acima, constituem a maioria dos interesses da criança OU as tentativas de direcionar a sua atenção para outros objetivos ou atividades criam resistência e/ou mal-estar.

E = Outros comportamentos anormais

A menos que seja indicado o contrário, a cotação destes itens não é relativa ao nível de desenvolvimento ou capacidade de linguagem expressiva esperada.

1. Sobre – atividade

Para este item, cotar a capacidade esperada da criança em permanecer quieta e/ou sentada, com base no seu nível geral de desenvolvimento.

() 0= Senta-se ou está quieta de um modo apropriado quando tal é esperado durante a avaliação.

() 1= Senta-se brevemente ou está quieta quando tal é esperado em atividade para além do lanche (p.e durante a tarefa de imitação simbólica, a festa de aniversário). Está frequentemente inquieta, movimenta-se ou levanta-se ou levanta-se da cadeira frequentemente, mas não está desassossegada ou invulgarmente inquieta. As dificuldades na avaliação não são devidas essencialmente à sobre – atividade.

() 2= Quase nunca está quieta de todo (sem contar o lanche), pode mover-se pela sala de modo que é difícil interromper; o nível de atividade perturba a avaliação.

() 7= Sub ativa.

2. Birras, agressões, comportamento negativo ou disruptivo

Este item inclui qualquer forma de zanga ou disrupção Para além da comunicação de frustração ligeira ou de choramingar.

() 0= Nenhum comportamento transformado, disruptivo, negativo, destrutivo ou agressivo durante o protocolo.

() 1= Demonstração ocasional de transtorno suave, raiva, agressão, negativismo, ou comportamento disruptivo para com um pai, cuidador ou com o examinador.

() 2= Demonstra negativismo marcado ou acentuado, ataques temperamentais, ou agressão mais significativa (p.e bater, morder outros) Gritos altos estão aqui incluídos.

3. Ansiedade

Ansiedade inclui preocupação inicial, assim como sinais mais óbvios de preocupação ou cuidado.

() 0= Sem ansiedade óbvia (exemplo: tremor, ou estar aos saltos).

() 1= Sinais suaves de ansiedade, especialmente no início da entrevista, OU ansiedade marcada apenas em resposta a um pedido específico ou a um brinquedo ou tarefa particular.

() 2= Ansiedade marcada em resposta a mais do que um brinquedo ou tarefa ou em várias ocasiões durante a avaliação.

Declaro para os devidos fins éticos e profissionais, que o protocolo acima foi devidamente aplicado, seguindo rigorosamente as orientações técnicas científicas adquiridas no treinamento disponibilizado pelo departamento de educação da Gon1, assim como afirmo que todas pontuações e observações apontadas retratam o observado durante a aplicação da avaliação.

Assinatura do Avaliador: _____

Assinatura da coordenadora de pesquisa: _____

Raphaela Figueira - Neuropsicóloga

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO POR OBSERVAÇÃO DIRETA PARA VERBAIS COM COMUNICAÇÃO RESTRITA

1. Atividade de construção

Foco da observação: O ponto focal da observação é verificar se a criança demonstra necessidade de mais peças e como o faz (exemplo: alcançando por cima do braço do examinador, vocalizando ou estabelecendo contato visual).

Registro de amostra de comunicação: _____

Oferecer um quebra-cabeça ou um conjunto de blocos para montar (como um conjunto de blocos para construir um carro), porém, esconder uma peça importante.

2. Reação ao chamado

Foco da observação: O propósito desta atividade é observar a consistência da resposta da criança a uma série de estímulos auditivos, incluindo:

- a) O examinador chamando pelo nome,
- b) Um dos pais ou cuidadores chamando pelo nome,
- c) Um dos pais ou cuidadores fazendo um som familiar ou chamando de uma maneira que sugira contato físico (por exemplo, "Eu vou te pegar!"), d) Tocar na criança.

O foco da observação recai sobre os sons que obtêm a atenção da criança, seja do examinador, pais ou cuidadores, assim como a forma como a criança responde.



3. Brincadeira de imaginação

Foco da observação: O objetivo desta atividade é determinar até que ponto a criança cria sequências de ações que envolvam o uso de materiais para propósitos além da sua função óbvia. Deve-se prestar atenção especial à forma como a criança atribui características animadas às bonecas e como faz com que interajam entre si.



Fornecer uma boneca, utensílios de cozinha, um carrinho e animais de plástico, permitir que a criança escolha com o que brincar.

4. Jogo de interação conjunta

Foco da observação: O ponto central da observação é a reciprocidade demonstrada pela criança durante o jogo interativo. O objetivo é que a criança, e não o examinador, desenvolva a interação e demonstre iniciativa que vá além de simplesmente responder às propostas do examinador.

Atividades que requerem duas pessoas para acontecer como:
Jogo da vareta, Puxa-Batata, Pula Pirata, dominó ou cartas.



5. Diálogo

Foco da observação: O foco está em avaliar até que ponto a criança se apoia nas declarações do examinador e faz suas próprias declarações para manter uma conversa com turnos.

Iniciar uma conversa sobre um tema que interesse à criança.



6. Reação à atenção compartilhada

Foco da observação: O ponto central da observação é determinar se a criança consegue seguir o olhar de outra pessoa sem apontar ou se só acompanha o olhar quando também aponta.

O examinador pode olhar para um ponto específico da sala com algo de interesse como: um sapato, um detalhe na parede ou um brinquedo colocado em algum lugar da sala de propósito.



7. Demonstração de ações

Foco da observação: O propósito desta atividade é avaliar como a criança representa ações familiares por meio de gestos, especialmente usando o corpo para representar objetos (exemplo: um dedo para representar uma escova de dentes), ou imitando o uso de objetos imaginários. Além disso, esta atividade oferece uma oportunidade para avaliar a descrição de eventos familiares.

Pedir para a criança mostrar como se arrumou para um encontro naquele dia.

Se não conseguir, pode-se:

Pedir para ela demonstrar como penteia o cabelo, escova os dentes, come ou como aperta um parafuso.



8. Descrição de uma cena

Foco na observação: O objetivo é obter uma amostra do discurso espontâneo e da comunicação da criança, além de perceber o que desperta seu interesse.

Mostrar uma imagem de um ladrão de biscoitos.



9. Narração de uma história de livro

Foco da observação: O objetivo é obter uma amostra do discurso espontâneo e da comunicação da criança, além de perceber o que desperta seu interesse. Esta atividade também oferece uma oportunidade para avaliar até que ponto a criança pode dar continuidade a uma história.

Apresentar um livro de histórias interativo, com pouco texto, e pedir que a criança antecipe o que vai acontecer na página seguinte.



10. Brincadeira livre

Foco da observação: Dividido em três partes.

A **primeira** é determinar se a criança busca interagir espontaneamente com um dos pais ou cuidadores.

Em caso afirmativo, observar como ela se envolve em momentos de atenção conjunta com objetos (mostrando ou entregando um objeto) ou se apenas busca afeto ou ajuda.



A **segunda** é determinar até que ponto a criança explora materiais de forma simbólica ou funcional.



A **terceira** é observar até que ponto ela se mantém em uma atividade pelo tempo apropriado, se muda de um objeto para outro ou se envolve em ações repetitivas.



Permitir que a criança escolha alguns brinquedos e observar se busca o examinador ou cuidador para brincar junto.

11. Celebração de aniversário

Foco da observação: O interesse e habilidade da criança em participar do "aniversário" de uma boneca são observados. Deve-se prestar atenção em:

- Se a criança trata a boneca como se fosse um ser vivo,
- Se contribui espontaneamente para a encenação da festa, - Se, não o faz, imita as ações do examinador por iniciativa própria - Ou se só participa quando solicitada ou direcionada.



12. Lanche

Foco da observação: Esta atividade permite determinar como a criança expressa suas preferências em um contexto familiar. A atenção é dirigida ao uso do olhar, gestos, alcance, expressão facial e vocalização para comunicar um pedido ao examinador.

Mostrar duas opções de lanche, como uma fruta e um biscoito, por exemplo. Ambos estarão em um pote de plástico com tampa. Quando a criança indicar sua preferência, entregar o pote fechado e esperar que ela peça ajuda para abrir.

Anotar se escolheu entre as opções, se buscou ajuda e, se sim, como foi a interação (exemplo: pegando a mão do cuidador/examinador e levando até o pote).



13. Antecipação de rotina com objetos

Foco da observação: Esta atividade oferece uma oportunidade distinta para examinar o afeto da criança, sua capacidade de iniciar atenção compartilhada, compartilhar prazer, expressar desejos e seu comportamento motor durante a atividade.

Entregar uma boneca com uma manta ao cuidador, pedindo que ele a embale e finja que está colocando a boneca para dormir, cobrindo-a com a manta. Em seguida, o cuidador simula que a boneca acorda, removendo a manta e colocando uma mamadeira ao lado.

Observar:

- a) Se a criança observa o cuidador, pega a boneca e a devolve para que ele a embale novamente como antes.
- b) Se pega a mamadeira.
- c) Se pega a boneca e imita o comportamento do cuidador.



14. Jogo de bolhas de sabão

Foco da observação: Este jogo proporciona um contexto para observar o afeto da criança, seu engajamento em iniciar a atenção compartilhada, compartilhar o prazer, expressar desejos e seu comportamento motor enquanto as bolhas estão presentes.

O cuidador produz bolhas de sabão e observa o caminho que elas fazem com interesse. Observar se a criança compartilha a atenção do cuidador com as bolhas, solicita mais bolhas e tenta alcançá-las.



Estratégias usadas para referência conjunta

- () Apontar com o indicador
- () Alcançar com mão aberta
- () outro gesto

Especificar:

Vocalizações: () palavras () não verbal

Contato ocular: () sozinho. () com apontar

Objetos referenciados:

- () animal mecânico
- () balão
- () bolas de sabão

Especificar:

Atribuição de Categorias - Codificação

As categorias gerais atribuídas nesta seção devem ser definidas com base no comportamento observado da criança ao longo de toda a avaliação. Se houver uma mudança qualitativa no comportamento da criança após um período de adaptação, as categorias devem ser determinadas com base no comportamento estabilizado. As categorias devem ser definidas imediatamente após a conclusão da avaliação.

Estas categorias estão organizadas em cinco grupos principais:

- A** = Linguagem e Comunicação;
- B** = Interação Social Recíproca;
- C** = Jogo;
- D** = Comportamentos Estereotipados e Interesses Restritos;
- E** = Outros Comportamentos Atípicos.

A = Linguagem e comunicação

A menos que haja instruções em contrário, a avaliação deve ser realizada com base na idade cronológica da criança e não em comparação com seu nível de desenvolvimento ou habilidades esperadas de linguagem expressiva.

1. Nível geral de linguagem não ecológica (ecológica = repetição de letras, palavras e frases já ouvidas)

Este critério avalia a complexidade da linguagem expressiva espontânea produzida durante a sessão. A pontuação deve refletir a maioria das produções orais, e não apenas as mais complexas.

() 0= Discurso em frases não-ecológicas composto por três ou mais palavras por frases, com algumas marcações gramaticais, como plurais em tempos verbais

() 1= Discurso composto essencialmente por frases de duas ou três palavras com poucas ou nenhuma marcações gramaticais.

- () 2= Frases só ocasionalmente; a maioria são palavras isoladas
- () 3= Apenas palavras isoladas, ou ausência de linguagem verbal oral.
- () 7= Todo o discurso é ecolálico (imediatos ou atrasados), com ou sem intenção comunicativa.

2. Frequência de Interesses Sociais - Manutenção da Atenção

O enfoque desta categoria reside na quantidade de esforços da criança para obter, manter ou direcionar a atenção do examinador E/OU para objetos ou ações de interesse da criança. Não se avalia a qualidade das tentativas não verbais aqui; essas avaliações são realizadas posteriormente neste protocolo. No entanto, esta avaliação pode incluir perguntas repetidas, instruções ao examinador ou comportamentos não verbais, desde que não estejam relacionados a preocupações específicas e não estejam dirigidos à obtenção de objetos, mas funcionem principalmente como uma forma de interação social.

- () 0= Frequentes tentativas de obter ou manter a atenção do examinador E/OU frequentes tentativas de direcionar a atenção do examinador para objetos ou ações de interesse da criança.
- () 1= Algumas tentativas de obter, manter ou direcionar a atenção do examinador conforme descrito acima para a pontuação de 0, porém com uma frequência ou uso de contextos mais limitados (por exemplo, apenas buscando atenção para direcionar o comportamento do examinador).
- () 2= A criança demonstra relativamente pouco interesse na atenção do examinador, a menos que precise de ajuda E/OU faz poucas tentativas de obter, manter ou direcionar a atenção do examinador.
- () 7= Pedidos de atenção excessivamente frequentes, intensivos ou fora de contexto das tarefas ou perguntas estruturadas no protocolo, independentemente da adequação social dos comportamentos individuais.

3. Anomalias de Discurso Associadas ao Autismo (Entoação, Volume, Ritmo, Fluência)

O foco desta categoria reside nas anomalias do discurso específicas do autismo. Devido à variabilidade dentro do espectro autista, os padrões de discurso que são incomuns nas características identificadas, mas não são prototípicos do autismo, devem ser pontuados com 1. Avaliar este item em relação ao nível de linguagem expressiva da criança. Os padrões de discurso tipicamente associados a um atraso global na linguagem devem ser pontuados como 0.

() 0= Variação apropriada de entoação, volume adequado e fluência normal do discurso, com ritmo regular e coordenado com a respiração.

() 1= Leve variação na altura (agudo/grave) e tom; entoação "plana" ou exagerada, mas claramente peculiar. OU volume ligeiramente incomum E/OU discurso que tende a ser incomumente lento, rápido ou "irregular".

() 2= Discurso claramente anormal por QUALQUER uma das seguintes razões: lento e com pausas abruptas; inapropriadamente rápido; "irregular" e em um ritmo não uniforme (que não é gagueira comum); entoação estranha ou altura e estresse inapropriados; marcadamente "plano" e sem entoação ("mecânico"); volume consistentemente anormal.

() 7= Gagueira ou outro distúrbio de fluência.

() 8= Não aplicável (frequência ou complexidade do discurso frasal inadequadas para avaliação de entoação/ritmo/fluência).

4. Ecolalia Imediata

Este item diz respeito às repetições imediatas pelo/a criança das últimas declarações ou conjunto de declarações emitidas pelos pais, cuidadores ou pelo examinador. Não inclui repetições de pistas usadas pelo examinador para obter uma resposta ou que são usadas como um mecanismo auxiliar de memória em tarefas específicas.

() 0= Raramente ou nunca repete o discurso dos outros.

() 1= Ecolalia ocasional.

() 2= Ecolalia de palavras e frases de forma regular, mas com alguma linguagem espontânea (que pode ser estereotipada).

() 3= A ecolalia imediata constitui a maioria do discurso.

5. *Uso Estereotipado/Idiossincrático de Palavras ou Frases*

Esta pontuação inclui ecolalia diferida ou outras frases altamente repetitivas com padrões de entoação consistentes. Estas palavras ou frases podem ter intenção em termos de significado e podem ser apropriadas para a conversação em certo nível. O foco aqui está na qualidade estereotipada ou idiossincrática das frases, uso incomum de palavras para formar frases e/ou sua associação arbitrária com um significado particular. Os neologismos podem ser pontuados aqui, assim como evidências concretas de erro nos pronomes pessoais (exemplo: "tu" ou "ele/ela" em vez de "eu").

() 0= Nunca ou raramente usa palavras ou frases estereotipadas ou idiossincráticas.

() 1= Uso de frases ou palavras tende a ser mais repetitivo do que a maioria das pessoas, ao mesmo nível de complexidade, mas não é marcadamente estranho, OU uso ocasional de orações estereotipadas ou uso de palavras estranhas.

() 2= Uso frequente de orações estereotipadas ou palavras estranhas ou frases com outros tipos de sentido.

() 3= Quase exclusivamente utiliza frases estranhas ou orações estereotipadas.

6. *Conversação*

O foco deste item está no uso de palavras e frases em uma conversa social de forma recíproca. Pontuar este item em relação ao nível de linguagem expressiva da criança. Pontuar a presença (ou ausência) de reciprocidade não verbal em "Qualidade da Interação Social Recíproca" na seção B deste protocolo.

() 0= A conversa flui, construída sobre o diálogo do examinador. Esta pontuação proporciona tanto uma resposta ao discurso do examinador quanto informação adicional (não necessariamente uma pergunta) que se baseia no que foi dito e permite uma resposta do examinador (ou seja, uma sequência de pelo menos 4

elementos: examinador inicia, criança comenta, examinador responde, criança responde à resposta).

() 1= O discurso inclui alguma elaboração espontânea das próprias respostas da criança para o benefício do examinador OU fornece pistas para o examinador seguir, mas isso é em menor quantidade do que o esperado para o nível de linguagem expressiva da criança ou é limitado em termos de flexibilidade.

() 2= Pouca conversa recíproca mantida

B = Interação social recíproca

Cotação relativa às expectativas de idade cronológica, e não em comparação com o nível de desenvolvimento ou capacidade de linguagem expressiva esperadas.

1. Contato Visual

A avaliação deste item requer que o contato visual apropriado, claro, flexível, modulado socialmente e utilizado para diversos propósitos seja diferenciado do olhar limitado em flexibilidade, contexto ou uso adequado. Se a criança inicialmente parecer tímida e seu contato visual mudar de forma marcante e consistente à medida que ela se sentir mais confortável, a avaliação não deve ser baseada nas primeiras impressões. No entanto, se o contato visual não melhorar, a avaliação deve ser baseada na observação posterior, mesmo que a criança pareça tímida.

() 0= Mantém contato visual apropriado com mudanças sutis, utilizado em conjunto com outras formas de comunicação.

() 2= Utiliza contato visual de forma limitada e pouco modulada para iniciar, encerrar ou regular interações sociais.

2. Expressão Facial Voltada para Outros

A pontuação deste item deve indicar se as expressões da criança são direcionadas ou não para outra pessoa com o objetivo de comunicar afeto. Expressões faciais voltadas para objetos ou unidirecionais não são avaliadas neste item. Expressões faciais adequadas devem ser pontuadas mesmo que sejam expressões peculiares.

() 0= Dirige uma variedade de expressões faciais apropriadas para um pai, cuidador ou examinador para comunicar afeto.

() 1= Alguma direção na expressão facial para o examinador e/ou pai ou cuidador (por exemplo, direciona apenas para outros expressões que indicam extremos emocionais, ou ocasionalmente direciona uma ampla gama de expressões). Uma criança que possui uma gama limitada de expressões faciais ou expressões faciais ligeiramente peculiares, mas direciona a maioria delas para outras pessoas, pode ser pontuada com 1.

() 2= Raramente ou nunca direciona expressões faciais apropriadas para outras pessoas.

3. Compartilhamento de Prazer na Interação

Avalie a resposta social da criança durante qualquer uma das atividades ou conversas. Essa avaliação não deve ser usada para indicar o estado emocional geral da criança durante o encontro. Lembre-se de que é esperado que crianças ou adolescentes mais velhos demonstrem prazer de maneira mais suave e sutil do que crianças mais novas. A pontuação se refere à capacidade da criança de indicar prazer ao examinador e não apenas de interagir ou responder.

() 0= Mostra prazer claro e apropriado em participações ou conversas interativas em mais de uma tarefa ou tópico de conversa.

() 1= Demonstra algum prazer apropriado com as ações do examinador OU mostra prazer claro durante uma interação.

() 2= Demonstra pouca ou nenhuma expressão de prazer na interação. Pode demonstrar prazer em suas próprias ações ou parte da conversa, mas não com o comportamento do examinador ou na interação.

() 8= Não aplicável devido à ausência ou pouca interação, ou por outras razões.

4. Resposta ao Nome

Esta pontuação refere-se à resposta da criança ao ouvir seu nome durante uma tarefa específica. Uma resposta adequada envolve orientação para e contato visual

com a pessoa que a está chamando. O número de tarefas é especificado porque a probabilidade de a criança responder aumenta com mais oportunidades.

() 0= Olha para o examinador e estabelece contato visual imediatamente em pelo menos uma das duas primeiras tarefas feitas pelo examinador (ou seja, apenas quando chamada pelo nome).

() 1= Estabelece contato visual com o examinador imediatamente após a terceira ou quarta tarefa do examinador de chamamento de nome apenas OU olha na direção de um pai ou cuidador e estabelece contato visual imediatamente após a primeira ou segunda tarefa de chamamento de nome apenas.

() 2= Não estabelece contato visual com o examinador ou com um pai ou cuidador após seu nome ser chamado seis vezes, mas desvia o olhar brevemente (sem contato visual), OU olha pelo menos uma vez quando algo interessante ou uma vocalização ou verbalização familiares são feitas (por exemplo, estalos com a língua; "Eu vou te pegar").

() 3= Não olha para o examinador ou para um pai ou cuidador após tentativas de chamar a atenção puramente verbal ou vocal serem feitas.

5. *Mostrar*

Mostrar é definido como a orientação ou colocação deliberada de um objeto onde possa ser visto por outra pessoa sem um objetivo identificável de pedir ajuda ou participar de uma rotina. Para pontuar o máximo, deve ser acompanhado de contato visual, mas a vocalização não é necessária.

() 0= Mostra espontaneamente brinquedos ou objetos durante a avaliação do protocolo levantando-os ou colocando-os na frente de outras pessoas, usando contato visual com ou sem vocalização.

() 1= Mostra brinquedos ou objetos de forma parcial ou inconsistente (por exemplo, levantar os e/ou os coloca na frente de outras pessoas sem contato visual coordenado, olha de um objeto em sua mão para outra pessoa sem direcionar explicitamente o objeto para aquela pessoa, ou mostra objetos como descrito acima para a pontuação 0 apenas em uma ocasião).

() 2= Não mostra objetos a outras pessoas.

6. Início Espontâneo de Atenção Conjunta

Esta pontuação refere-se às tentativas da criança de chamar a atenção de outra pessoa para objetos com os quais nenhum dos dois está em contato. Não inclui tentativas com objetos de pedir algo.

() 0= Uso claro de contato visual integrado para se referir a um objeto que está fora do alcance, olhando para o objeto, depois para o examinador, um pai ou cuidador e depois novamente para o objeto. O contato visual pode ser coordenado com apontar e/ou vocalização. Um exemplo claro de tentativa de chamar a atenção de outra pessoa para um objeto (ou seja, mais do que apenas referenciar) é suficiente para essa pontuação.

() 1= Referência parcial

C = Jogo

Cotação relativa às expectativas da idade cronológica, e não em comparação com o nível de desenvolvimento ou capacidade de linguagem expressiva esperadas.

1. Jogo funcional

Este item descreve uso apropriado de brinquedos ou miniaturas de acordo com finalidade dos mesmos, exclui jogo que ocorre em resposta a orientações de um pai, cuidador ou examinador. Usar o próximo item “Imaginação/Criatividade” para cotar todo o jogo com uma boneca.

() 0= Brinca espontaneamente com uma variedade de brinquedos de um modo convencional, incluindo jogo apropriado com varias miniaturas diferentes (p.e, telefone, caminhão, pratos, materiais da atividade da Festa de Aniversário). Não atribuir esta cotação para imitações, ações sugeridas, ou empurrar o carro.

() 1= Algum jogo funcional espontâneo com brinquedos de causa-efeitos com pelo menos uma miniatura. Não atribuir esta cotação a imitações, respostas a pedidos

diretos (p.e, “Dá comida ao bebê”), empurrar o carro, e o uso de brinquedos de construção.

() 2= Brinca de modo apropriado apenas com brinquedos de causa-efeito e/ou brinquedos de construção de uma demonstração ou imitação de jogo mais representacional com outros brinquedos.

() 3= Ausência de jogo com brinquedos ou apenas jogo estereotipado.

2.Imaginação e criatividade

Este item descreve uso flexível e criativo de objetos de um modo representativo que vai para além das propriedades físicas dos materiais (p.e para além de colocar as colheres de brincar nos pratos de brincar). Qualquer tipo de utilização de uma boneca deverá ser cotado neste item, segundo as especificações.

() 0= Uma variedade de jogo ou atividade espontâneos, inventos e criativos, incluindo o uso da boneca ou de figuras como agentes de ação.

() 1= Algum jogo espontâneo, criativo ou faz-de-conta, mas de amplitude bastante limitada. Pode incluir algum uso da boneca ou figuras como agentes, mas de modo menos flexível do que seria cotado com 0.

() 2= Pouco jogo espontâneo, criativo ou faz-de-conta, OU apenas jogos de qualidade repetitiva ou estereotipada.

() 3= Ausência de jogo criativo ou inventivo (nem mesmo jogo repetitivo ou estereotipado).

D = Comportamentos estereotipados e interesses restritos

Cotação relativa ao nível de desenvolvimento ou capacidade de linguagem expressiva esperadas.

1. Interesse sensorial no material de jogo ou pessoa

Cotar o interesse ou resposta invulgar da criança relativamente aos aspectos sensoriais dos brinquedos ou do contexto. Se a criança tem uma preocupação baseada num interesse sensorial, isso pode ser aqui cotado como *um* interesse

sensorial invulgar. Por exemplo, se a criança demonstra interesse em pernas de cadeira durante um período extenso, isso é cotado depois nesta seção do protocolo no item 4 “Interesses repetitivos invulgares ou comportamentos estereotipados”. Se a criança tem um interesse por pernas de cadeira e gosta de olhar para elas repetidamente, demonstrando-o ao olhar/espreitar para elas ou inclinando a cabeça, isso deverá ser cotado também no item 4 “Interesses repetitivos invulgares ou comportamentos estereotipados” se for um comportamento persistente, mas também poderá ser cotado aqui (item 1) com o score de 1 devido à componente sensorial envolvida. Se a criança gosta de olhar para pernas de cadeira, para os cantos da sala, para as portas de um brinquedo, e para persianas, mas não se preocupa em demasia com nenhum destes, deverá receber um score de 2 neste item devido ao interesse sensorial invulgar e um score de 0 no item 4 “Interesses repetitivos invulgares ou comportamentos estereotipados”. O levar a boca não é cotado neste modulo do protocolo.

() 0= Não cheira, não toca repetidamente, não sente a textura, não lambe ou morde (ignorar o levar à boca), não demonstra interesse na repetição de certos sons, não demonstra fortes reações a certos sons, e não demonstra examinação visual invulgar ou prolongada.

() 1= Respostas ou interesses sensoriais invulgares ocasionais, OU situação não tão clara como a especificada abaixo para o score de 2.

() 2= Interesse claro em elementos não funcionais de matérias de jogo, OU examinação sensorial de si próprio ou de outros em mais do que uma ocasião, OU resposta sensorial de si próprio ou de outros em mais do que uma ocasião, OU resposta sensorial invulgar persistente a vários materiais ou eventos.

2. Maneirismos complexos de mãos, dedos e outros

Cotar movimentos ou posturas de mãos e dedos, braços, ou de todo o corpo, que sejam invulgares e/ou repetitivos. Bater palmas *não* é cotado neste modulo do protocolo. Não incluir o embalar do corpo a não ser que envolva mais do que o troco. Estalar os dedos, roer as unhas, enrolar o cabelo, e chuchar no polegar

também não são aqui cotados. Não é necessário que a criança observe os movimentos dos seus dedos ou mãos para o comportamento ser cotado aqui.

() 0= Nenhum

() 1= Maneirismo de mãos ou dedos, ou maneirismo complexos, muito breves ou raros, OU maneirismos não tão claros como os especificados abaixo para o score 2.

() 2= Claro torcer ou estalos de dedos, E/OU maneirismos ou estereótipos de mãos ou outros.

Especificar: _____

3. Comportamentos de automutilação

Cotar qualquer comportamento que envolva qualquer tipo de ato agressivo para próprio, mesmo que não seja claramente nocivo.

() 0= Nenhuma tentativa de se magoar a si próprio.

() 1= Automutilação rara e/ou dúbia (p.e pelo menos uma vez: morde a própria mão ou braço, puxa o próprio cabelo, dá uma estalada na cara, ou bate com a cabeça)

() 2= Automutilação claramente presente (p.e mais do que um exemplo de bater com cabeça, de dar estalos na cara, de puxar o cabelo ou de se morder).

4. Interesses repetitivos ou comportamentos estereotipados

Cotar qualquer comportamento repetitivo ou estereotipado, incluindo preocupação com atividades ou objetos invulgares, como pernas de cadeira ou relógios de pulso; uso repetitivo e não funcional de brinquedos, como rodas, alinhamento de objetos, ou abrir e fechar os olhos de boneca por mais de 2 ou 3 segundos; ações repetitivas com bater com objetivos ou pôr os dedos nas orelhas; e insistência em rotinas ou comportamentos ritualistas invulgares, como modos específicos de tocar ou de mover objetos, ou insistência em ter um pai, o cuidador ou o examinador a agir de uma determinada forma.

() 0= Nenhum comportamento repetitivo ou estereotipado durante a avaliação com o protocolo.

() 1= Um interesse ou comportamento que é repetitivo ou estereotipado num grau invulgar, incluindo um intenso num brinquedo ou objeto particular, um interesse claro num objeto ou atividade invulgar (estranho para o nível de capacidade motora que a criança possui), uma atividade de rotina invulgar, um frequente uso repetitivo de objetos, ou um claro interesse numa parte de um objeto. Esse interesse ou comportamento ocorre em conjunção com várias outras atividades, e não impede que a criança complete qualquer atividade do protocolo.

() 2= Os interesses e/ou comportamento repetitivos ou estereotipados, como descritos acima, constituem a maioria dos interesses da criança OU as tentativas de direcionar a sua atenção para outros objetivos ou atividades criam resistência e/ou mal-estar.

E = Outros comportamentos anormais

A menos que seja indicado o contrário, a cotação destes itens não é relativa ao nível de desenvolvimento ou capacidade de linguagem expressiva esperada.

1. Sobre – Atividade

Para este item, cotar a capacidade esperada da criança em permanecer quieta e/ou sentada, com base no seu nível geral de desenvolvimento.

() 0= Senta-se ou está quieta de um modo apropriado quando tal é esperado durante a avaliação.

() 1= Senta-se brevemente ou está quieta quando tal é esperado em atividade para além do lanche (p.e durante a tarefa de imitação simbólica, a festa de aniversário). Está frequentemente inquieta, movimenta-se ou levanta-se ou levanta-se da cadeira frequentemente, mas não está desassossegada ou invulgarmente inquieta. As dificuldades na avaliação não são devidas essencialmente à sobre – atividade.

- () 2= Quase nunca está quieta de todo (sem contar o lanche), pode mover-se pela sala de modo que é difícil interromper; o nível de atividade perturba a avaliação.
- () 7= Sub ativa.

2. Birras, agressão, comportamento negativo ou disruptivo

Este item inclui qualquer forma de raiva ou disrupção para além da comunicação de frustração suave ou de choramingar

- () 0= Nenhum comportamento transformado, disruptivo, negativo, destrutivo ou agressivo durante o protocolo
- () 1= Demonstração ocasional de transtorno suave, raiva, agressão, negativismo, ou comportamento disruptivo para com um pai, cuidador ou com o examinador.
- () 2= Demonstra negativismo marcado ou acentuado, ataques temperamentais, ou agressão mais significativa (exemplo: bater, morder outros) Gritos altos estão aqui incluídos.

3. Ansiedade

Ansiedade inclui preocupação inicial, assim como sinais mais óbvios de preocupação ou cuidado.

- () 0= Sem ansiedade óbvia (p.e tremor, ou estar aos saltos.
- () 1= Sinais suaves de ansiedade, especialmente no início da entrevista, OU ansiedade marcada apenas em resposta a um pedido específico ou a um brinquedo ou tarefa particular.
- () 2= Ansiedade marcada em resposta a mais do que um brinquedo ou tarefa ou em várias ocasiões durante a avaliação.

Declaro para os devidos fins éticos e profissionais, que o protocolo acima foi devidamente aplicado, seguindo rigorosamente as orientações técnicas científicas adquiridas no treinamento disponibilizado pelo departamento de educação da Gon1, assim como afirmo que todas pontuações e observações apontadas retratam o observado durante a aplicação da avaliação.

Assinatura do Avaliador: _____

Assinatura da coordenadora de pesquisa: _____

Raphaela Figueira - Neuropsicóloga

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO POR OBSERVAÇÃO DIRETA PARA
VERBAIS COM COMUNICAÇÃO FLUÍDA

1. Tarefa de Construção

Foco da Observação: Observamos se a criança sinaliza a necessidade de mais peças e como o faz, como alcançar por cima do braço do examinador, vocalizando ou estabelecendo contato visual.

Atividade: oferecer um quebra-cabeça incompleto.



2. Jogo do Faz de Conta

Foco da Observação: Observamos até que ponto a criança produz sequências de ações envolvendo o uso de materiais para além de sua intenção mais óbvia. Prestamos atenção especial à forma como a criança atribui um papel animado às bonecas e como elas interagem entre si.

Atividade: Oferecer bonecas com mamadeira, xícaras, pratos, talheres, massinha, telefone, ou um carrinho com massinha e bichos. Perguntar como podemos brincar com esses brinquedos.



3. Jogo de Interação Conjunta

Foco da Observação: Observamos a reciprocidade demonstrada pela criança no jogo interativo. Esperamos que a criança desenvolva a interação e demonstre uma nova iniciativa que vá além de uma resposta direta às propostas do examinador.

Atividades que exige duas pessoas para acontecer, como: vareta, puxa batata, pula pirata, dominó, cartas.



4. Tarefa de Demonstração

Foco da Observação: Observamos como a criança representa ações familiares por gestos, especialmente usando o corpo para representar um objeto ou mimando o uso de objetos imaginários. Também avaliamos a habilidade da criança em relatar um evento familiar.

Atividade: Pedir para a criança mostrar como ela se arrumou para um encontro naquele dia ou como ela faz para pentear o cabelo, escovar os dentes, comer, ou apertar um parafuso.



5. Descrição de uma Imagem

Foco da Observação: Obtemos um exemplo do discurso espontâneo e comunicação da criança, além de perceber o que desperta seu interesse.

Atividade: Mostrar a figura do ladrão de biscoitos e solicitar que a criança conte o que está acontecendo com a história.



6. Contar uma História de um Livro

Foco da Observação: Obtemos um exemplo de discurso espontâneo e comunicação da criança, além de perceber o que desperta seu interesse. Avaliamos também sua capacidade de dar continuidade a uma história.

Atividade: Apresentar um livro de história interativo com pouco texto e pedir para a criança dizer o que vai acontecer na página seguinte.



7. Desenhos Animados

Foco da Observação: Observamos o uso de gestos coordenados com o discurso, a resposta ao humor, amostras de linguagem, perspicácia e flexibilidade narrativa, e quaisquer comentários sobre afetos e relações.

Atividade: Pedir para a criança demonstrar seu desenho animado favorito, inserindo outras situações em sua narrativa. O examinador pode fingir não entender parte da história para verificar a flexibilidade e adaptação da criança.



8. Relato e Conversação

Foco da Observação: Observamos a capacidade do sujeito de participar completamente de um diálogo, especialmente sobre um tópico fora do contexto imediato. Prestamos atenção à forma como o sujeito relata acontecimentos rotineiros e não rotineiros, bem como descreve relações e emoções.

Atividade: Perguntar sobre a escola ou qualquer outro ambiente frequente da criança, permitindo que o assunto seja livre para manter um diálogo.



9. Emoções

Foco da Observação: Identificamos quais acontecimentos ou objetivos suscitam diferentes emoções no participante e como ele descreve suas emoções.

Atividade: Fazer perguntas sobre como a criança se sente em diferentes situações e como ela lida com suas emoções.



10. Dificuldades Sociais

Foco da Observação: Observamos a percepção do sujeito sobre suas dificuldades sociais, seu insight sobre a natureza desses problemas e se ele tenta alterar seu comportamento para se adaptar melhor aos outros.

Atividade: Fazer perguntas sobre interações sociais e como a criança lida com conflitos.



11. Intervalo

Foco da Observação: Observamos como o sujeito se ocupa durante o tempo livre, como reage à retirada de interação do examinador e como inicia e participa de uma conversa não estruturada.

Atividade: Observar como a criança se comporta durante um intervalo.



12. Amigos e Casamento

Foco da Observação: Observamos a percepção do sujeito sobre o conceito de amizade e/ou casamento e seu papel nessas relações.

Atividade: Fazer perguntas sobre amizades e relacionamentos.



13. Solidão

Foco da Observação: Observamos como o sujeito se sente em relação à solidão.

Atividade: Fazer perguntas sobre experiências de solidão.



14. Criar uma História

Foco da Observação: Observamos o uso criativo de objetos pelo sujeito para contar uma história nova.

Atividade: Oferecer uma caixa de brinquedos e pedir que a criança invente uma história.



Atribuição de Categorias - Codificação

As categorias gerais atribuídas nesta seção devem ser definidas com base no comportamento observado da criança ao longo de toda a avaliação. Se houver uma mudança qualitativa no comportamento da criança após um período de adaptação, as categorias devem ser determinadas com base no comportamento estabilizado. As categorias devem ser definidas imediatamente após a conclusão da avaliação.

Estas categorias estão organizadas em cinco grupos principais:

- A** = Linguagem e Comunicação;
- B** = Interação Social Recíproca;
- C** = Imaginação;
- D** = Comportamentos Estereotipados e Interesses Restritos; **E** = Outros Comportamentos Atípicos.

A = Linguagem e comunicação

A menos que haja instruções em contrário, a avaliação deve ser realizada com base na idade cronológica da criança e não em comparação com seu nível de desenvolvimento ou habilidades esperadas de linguagem expressiva.

1. *Nível Global de Linguagem Não-Ecológica*

A pontuação para este item deve refletir a maioria das elocuções do participante, não meramente as melhores.

() 0 = Usa frases maioritariamente de forma correta (tem de emitir algumas elocuções complexas com duas ou mais orações).

() 1= Um discurso relativamente complexo (elocuções ocasionais com duas ou mais orações), mas com erros gramaticais sistemáticos.

() 2= O discurso não-ecológico resume-se basicamente a elocuções de pelo menos três palavras, mas frases simples não-elípticas.

() 3= Linguagem não-ecológica resume-se basicamente a frases simples.

2. Irregularidades do Discurso Associadas ao Autismo (Entoação/Volume/Ritmo/Velocidade).

O foco deste item centra-se nas irregularidades do discurso que são específicas do autismo. Devido à variabilidade dentro do espectro do autismo, os padrões de discurso que sejam invulgares de acordo com as características identificadas, mas não tipicamente autistas, devem receber a pontuação de 1. Cote este item relativamente ao nível de linguagem expressiva do participante. Aos padrões irregulares de discurso tipicamente associados a um atraso geral da linguagem deve ser atribuída a pontuação de 0).

() 0= Entoação variada adequadamente, volume razoável e velocidade normal do discurso, com um ritmo regular coordenado com a respiração.

() 1= Pouca variação na intensidade/altura e tom; entoação bastante baixa ou exagerada, mas não obviamente peculiar, OU volume ligeiramente invulgar, E/OU discurso que tende a ser invulgarmente lento, rápido ou soluçado.

() 2= Discurso claramente invulgar por qualquer das seguintes razões: lento e hesitante; inadequadamente rápido; ritmo soluçado e irregular (para além do gaguejar normal), de tal forma que interfira na sua inteligibilidade; entoação estranha ou intensidade ou saliência inadequada; marcadamente baixa e sem tom (“mecânica”); volume consistentemente anormal.

() 7= Gaguez ou outra perturbação da fluência.

() 8= N/A (discurso de frases inadequado em termos de frequência para ser possível avaliar a entoação/ritmo/velocidade).

4. *Uso estereotipado/ idiossincrático de palavras ou frases*

A cotação desde item inclui ecolalia indeferida ou outras frases altamente repetitivas com padrões de entoação consistentes. Estas palavras ou frases podem ter uma intenção em termos de significado e podem ser apropriados para conversação a determinado nível. O foco desde item está na qualidade estereotipada ou idiossincrática das frases, uso invulgar de palavras para a formação de frases e/ou na sua associação arbitrária com um significado particular. Os neologismos podem ser cotados aqui, assim como evidência concretas de um erro a nível dos pronomes pessoais (exemplo: *tu* ou *ele/ela* para significar *eu*).

() 0= Nunca ou raramente usa palavras ou frases estereotipadas ou idiossincráticas.

() 1= Uso de frases ou palavras tende a ser mais repetitivo do que o da maioria dos indivíduos, ao mesmo nível de complexidade, mas não é marcadamente estranho, OU uso ocasional de orações estereotipadas ou uso de palavras estranhas, OU ocasional de orações estereotipadas ou uso de palavras estranhas, OU uso de frases de um modo invulgar, mas com a presença simultânea de linguagem espontânea flexível.

() 2= Uso frequente de orações estereotipadas ou palavras estranhas ou frases com outros tipos de sentido.

() 3= Frases quase exclusivamente estranhas ou orações estereotipadas.

5. Fornece Informação

O foco deste item centra-se no fornecimento espontâneo e apropriado de informações pessoais pelo participante, nova para o examinador. Não tem de ocorrer num contexto de ou fazer parte de uma interação sustentada. Pode ocorrer como elaboração ou resposta a questões, mas tem de incluir nova informação, não especificada pela questão. Pode ser relativo aos interesses do participante, mas não deve ser apenas relativo a preocupações. Comentários acerca de fatos (exemplo: “Sabias que as baleias são mamíferas?”) não são cotadas aqui, mas podem ser consideradas para atribuir uma pontuação posteriormente, na seção “Conversa”. Os comentários acerca de relações ou posses (exemplo: “Eu tenho dois irmãos” ou “A nossa família tem um barco”) podem ser cotados aqui se referirem a uma atividade mais do que a uma lista e características.

() 0= Fornece informações espontaneamente acerca dos seus pensamentos, sentimentos ou experiências em várias ocasiões.

() 1= Ocasionalmente fornece informações espontaneamente acerca dos seus pensamentos, sentimentos ou experiências.

() 2= Nunca ou raramente fornece informações espontaneamente, exceto acerca de interesses ou preocupações restritos OU fornece informações acerca de fatos ou conhecimento geral inclusive interesses ou preocupações restritos.

6. Pode informação

O foco deste item centra-se na expressão de interesse espontâneo por parte do participante em relação às ideias, conhecimento experiências ou reação do examinador. Isto não deve fazer parte duma preocupação. Quando atribuir uma pontuação exclua pedido de informação não relacionado com o examinador, ou acerca dos materiais do protocolo, ou acerca de determinados fatos não específicos ao examinador; posteriormente, inclua estes quando atribuir pontuação na “Conversa”. Para este item, as perguntas não têm necessariamente que levar a uma conversa sustentada. Questões acerca de relações ou posses pode ser cotada aqui se referirem a uma atividade mais do que preencherem uma lista.

() 0= Questiona o examinador acerca dos seus pensamentos, sentimentos ou experiências em várias ocasiões.

() 1= Ocasionalmente (pelo menos um exemplo claro) questiona o examinador acerca dos seus pensamentos, sentimentos ou experiências.

() 2= Responde apropriadamente aos comentários do examinador acerca dos seus pensamentos, sentimentos e experiências, mas não questiona espontaneamente acerca disso.

() 3= Nunca ou raramente pergunta ao examinador pelos seus pensamentos, sentimentos ou experiências, nem expressa interesse por eles.

7. *Relato de Acontecimentos*

O foco deste item centra-se na capacidade do participante em selecionar um acontecimento espontaneamente ou em resposta ao questionamento geral do examinador, e em descrevê-lo de forma compreensível, sem ser necessária nenhuma exploração específica. Isto deve envolver uma descrição sequencial de um acontecimento exterior ao meio imediato. Pontue o “melhor” exemplo, dados os constrangimentos de pontuação descritos abaixo relativamente a preocupação e explorações.

() 0 = Relata um acontecimento específico não-rotineiro (exemplo: um feriado, um filme visto uma vez, um passeio no shopping) que não faz parte de nenhuma preocupação ou interesses intensos e aparenta ser real. Dá uma descrição razoável sem nenhuma exploração específica, mas pode ser necessária colocar uma pergunta geral no início para começar o relato.

() 1= Descreve razoavelmente um acontecimento de rotina (e.g, brincar a um jogo favorito; rotina normal quando chega a casa do trabalho ou escola) que não faz parte de uma preocupação ou interesse intenso e parece provavelmente real. Dá esta descrição sem ser necessária questionar. Incluir aqui descrições da “Tarefa de Demonstração”.

() 2= Fornece uma descrição de acontecimentos rotineiros ou não rotineiros, mas depende de explorações específicas, OU apenas descreve um acontecimento que parece pouco provável de ter sido real.

() 3= Respostas inconstantes ou insuficientes.

8. Conversa

O foco deste item centra-se no uso recíproco de palavras e frases numa conversa social. Cote este item relativamente ao nível de linguagem expressiva do participante. Cota evidência de (ou a falta delas) reciprocidade *não-verbal* em “Qualidade de interação social recíproca” na seção B deste protocolo.

() 0 = A conversa flui, alicerçada no diálogo do examinador. Esta pontuação requer que muito do discurso do participante forneça tanto uma resposta ao discurso do examinador como alguma conversa adicional (não precisa de ser uma questão) que se baseie no que acabou de ser dito e permita uma resposta por parte do examinador (i.e uma sequência de pelo menos 4 elementos: examinador começa, criança comenta, examinador responde, participante responde à resposta).

() 1= O discurso inclui alguma elaboração espontânea das próprias respostas da criança para o benefício do examinador OU fornece pistas para o examinador seguir, mas isto ou é em menor quantidade do que o esperado para o nível de linguagem expressiva da criança, ou é limitado em termos de flexibilidade.

() 2= Pouca conversa recíproca exibida pelo participante; pode seguir a sua linha de raciocínio em que vez de participar num intercâmbio; pode ter alguma oferta espontânea de informação ou comentários, mas sem um caráter recíproco.

() 3= Pouco discurso comunicativo espontâneo (embora possa existir muito discurso ecológico ou não comunicativo). Esta cotação aplica-se a criança que fazem algumas respostas limitadas, mas poucas.

9. Gestos Descritivos, Convencionais, Instrumentais ou Informativos

O foco deste item centra-se nos gestos descritivos que estabelecem ou representam um objetivo ou acontecimento. O uso de gestos convencionais (e.g. bater palmas para “muito bem!”), informativos ou instrumentais (e.g. apontar, pedir, encolher os ombros, acenar ou abanar com a cabeça) recebe crédito parcial. Quando cotar, inclua comportamento que ocorram durante a “Tarefa de

Demonstração” e ao longo da sessão. A ênfase, contudo, é na forma como o participante usa os gestos antes de ser incentivado ou de lhe ser pedido.

() 0= Uso espontâneo de vários gestos descritivos. Estes gestos podem ser típicos ou idiossincráticos, mas tem de ser comunicativos. Pode também usar gestos convencionais ou instrumentais.

() 1= Algum uso espontâneo de gestos descritivos, mas exagerados, limitados na sua variedade e/o contextos, OU uso frequente de gestos convencionais ou instrumentais, mas não descritivos.

() 2= Algum uso espontâneo de gestos informativos, convencionais ou instrumentais, mas não descritivos.

() 3= Uso espontâneo muito limitado ou inexistência de gestos convencionais, instrumentais, informativos ou descritivos.

8= N/A (e.g. limitado por incapacidade física)

B = Interação social recíproca

Cotação relativa às expectativas de idade cronológica, e não em comparação com o nível de desenvolvimento ou capacidade de linguagem expressiva esperadas.

1. Contato Visual

Cotar este item requer a distinção entre o olhar claro, socialmente regulado e apropriado que é usado para uma variedade de propósito e o olhar que é limitado na flexibilidade, adequação ou nos contextos. Se o participante se demonstrar tímido inicialmente e ou seu olhar mudar marcada e consistente à medida que ele fica mais à vontade, não basear a cotação nas primeiras impressões. Contudo, se contato visual não melhorar, a cotação deve-se no que é observado, mesmo que o participante pareça tímido.

() 0= Olhar adequado com mudanças sutis misturadas com outra comunicação

() 2= Usa contato visual pobremente ajustado para iniciar, terminar ou regular a intenção social.

2. Expressões Faciais Dirigidas aos Outros

A pontuação para este item deve indicar se as expressões faciais do participante são dirigidas a outra pessoa com o propósito de comunicar afeto. Expressões faciais que sejam dirigidas a objetos ou não dirigidas não são cotadas aqui. Expressões faciais adequadas devem ser cotadas mesmo que também haja expressões estranhas.

() 0= Dirige uma variedade de expressões faciais adequadas ao examinador ou outra pessoa no sentido de comunicar afeto.

() 1= Algumas expressões faciais dirigidas ao examinador ou outra pessoa (e.g. dirige apenas expressões indicadoras de extremos emocionais aos outros, ou dirige ocasionalmente uma grande variedade de expressões). Um participante que tenha uma variedade limitada de expressões faciais ligeiramente invulgaes, mas que dirige a maioria das suas expressões a outra pessoa pode ser cotada aqui.

() 2= Nunca ou raramente dirige expressões faciais adequadas aos outros.

3. Produção de Linguagem e Comunicação Não-verbal Encadeada

O propósito deste item centra-se na cotação do grau em que quando o participante vocaliza, esta vocalização é acompanhada por mudanças sutis no olhar, expressão facial e gestos. Este item deve ser cotado com base nas vocalizações usadas, independentemente da sua frequência. Cota as ocorrências mais típicas, não apenas as melhores. Quando atribuir uma pontuação, inclua as vocalizações usadas para manter interação ou responder ao examinador, bem como iniciações. A pontuação de 8 (não pontuável) deve ser atribuída por exclusão de partes, se um ou mais dos seguintes comportamentos cotados anteriormente neste protocolo receberam uma pontuação de 2: “Contato Visual Invulgar”, “Expressões Faciais Dirigidas aos Outros” ou “Gestos Descritivos, Convencionais, Instrumentais ou Informativos”.

() 0= Vocalização normalmente acompanhada de mudanças sutis e socialmente adequadas nos gestos, olhar e expressão facial.

() 1= Vocalização acompanhada por gestos, olhar e expressões facial anormais, limitados ou de menor frequência e/ou variedade do que o normal, OU uso de uma modalidade quase exclusivamente (exemplo: uso frequente olhar, mas uso muito limitado de gestos e expressão facial).

() 2= Pouca ou nenhuma comunicação não-verbal associada a vocalização.

() 7= Algum evitamento do olhar direto, sobretudo no início da entrevista, talvez devido a timidez, mas demonstra algum modelamento e coordenação da linguagem com o comportamento não-verbal.

() 8= N/A; sem vocalização OU sem uso, ou uso mínimo de gestos, expressão facial ou olhar dirigido socialmente. Esta cotação deve ser atribuída automaticamente se a ausência de associação pode ser tida em conta através da frequência.

4. Prazer Partilhado em Interação

Pontue a resposta social do participante durante qualquer uma das tarefas ou conversas. Esta cotação não deve ser usada para indicar o estado emocional geral do participante durante a entrevista. Note se espera que crianças mais velhas e adolescentes demonstrem prazer de forma mais controlada e sutil do que os participantes mais novos. A pontuação aplica-se à sua capacidade de *indicar* prazer na interação, não apenas de interagir.

() 0= Demonstra prazer definido e apropriada na participação ou conversa interativa durante mais do que uma tarefa ou um tópico de conversa.

() 1= Demonstra algum gozo apropriado nos atos do examinador OU demonstra gozo definido numa interação.

() 2= Demonstra pouco ou nenhum prazer manifesto na interação. Pode demonstrar prazer nas suas próprias ações ou em parte da conversa, mas não no comportamento do examinador ou na interação.

() 8. Não é pontuável devido à pouca ou nenhuma interação.

5. Empatia/Comentário sobre as Emoções dos Outros

O foco deste item centra-se na comunicação da compreensão e empatia por parte do participante em relação aos sentimentos das outras pessoas, reais ou transmitidas em histórias ou outras tarefas. Exclua o prazer partilhado com o examinador, que é pontuado no item precedente.

() 0= Comunica claramente a compreensão e várias emoções diferentes partilhadas em outros.

() 1= Comunica algum grau de compreensão e emoções partilhadas com outros para mais de uma emoção, OU comunica uma compreensão clara e para *uma* emoção experimentada por outro indivíduo.

() 3= Inexistência de ou comunicação mínima de compreensão emocional ou emoções partilhadas.

6. Insight/Perspécacia

O foco deste item centra-se na capacidade do participante fornecer exemplos espontâneos de insight acerca da natureza das relações sociais. Estes podem incluir relações duradouras, como amizade ou casamento, ou situações interativas, como dar-se com outros alunos na escola, que podem ser discutidos em conversa ou em resposta a questões socioemocionais.

São cotados dois aspectos diferentes das relações: (a) a natureza de relações específicas (exemplo: o que é a amizade), e (b) o papel do participante nestas relações.

() 0= Demonstra vários exemplos de insight acerca da natureza de relações sociais típicas, incluindo o seu próprio papel em pelo menos uma.

() 1= Demonstra exemplos de insight acerca de várias relações sociais típicas, mas não acerca do seu próprio papel nela.

() 2= Demonstra algum insight acerca de uma relação social típica, mas não necessariamente acerca do seu próprio papel nela.

() 3= Não demonstra ou demonstra insight limitado acerca de relações sociais típicas, com ou sem conhecimentos do seu papel nelas.

7. Qualidade das Abordagens Sociais

Este é um item de resumo que se foca na qualidade das tentativas do participante em iniciar interações social com o examinador, e não na frequência destas tentativas. Deve ser prestada especial atenção ao modo das abordagens e à sua adequação ao contexto social. A pontuação deve refletir a maioria das abordagens sociais ao examinador, não apenas as melhores.

() 0= Usa positivamente meios verbais/vocais e não-verbais para fazer abordagens sociais claras ao examinador. As abordagens tem de ser adequadas aos contextos imediatos.

() 1= Qualidade ligeiramente invulgar de algumas abordagens sociais. As abordagens podem-se restringir a exigências pessoais ou relacionadas com interesses do próprio participante, mas com alguma tentativa de envolver o examinador nesse interesse.

() 2= Abordagens inadequadas; muitas abordagens sem integração no contexto E/OU qualidade social. Isto inclui a menção de preocupações pelo participante sem muitas tentativas de envolver o examinador.

() 3= Abordagens sociais não significativas ou inexistentes.

8. Qualidade da Resposta Social

Este é um item síntese que se foca nas respostas sociais da criança durante a sessão.

() 0= Demonstra uma gama de respostas apropriadas que viram de acordo com situações sociais e tarefas imediatas.

() 1= Demonstra resposta à maioria das situações sociais, mas algo limitadas, socialmente estranhas, inapropriadas, inconsistentes, ou consistentemente negativas.

() 2= Respostas estranhas ou estereotipadas, ou respostas limitadas no alcance ou inapropriadas para o contexto.

() 3= Respostas inexistentes ou mínimas às tentativas do examinador para envolver a criança.

9. Qualidade de Comunicação Social Recíproca

O foco deste item está na frequência dos intercâmbios recíprocos no decurso da sessão, usando qualquer modo de comunicação. A frequência é definida aqui quer pelo número absoluto de ocorrências quer pela distribuição através de uma série de contextos imediatos. A cotação para este item síntese deve descrever aspectos de comportamento não-verbal e verbal/vocal que embora não precisem de estar coordenados tem de resultar em intercâmbios recíprocos. Interações recíprocas quer com pais ou cuidadores quer com examinador podem ser aqui cotadas.

() 0= Uso extensivo de comportamentos verbais ou não verbais (a qualquer que seja o nível atingido) para intercâmbio social (exemplo: conversa, comentários, e reparos ou

comportamento não-verbal que pareça ter uma intenção recíproca)

() 1= Alguma comunicação social, recíproca (como descrito acima para o score de 0), mas reduzida em frequência ou quantidade, no número de contextos em que tal comportamento ocorre (independentemente da quantidade de fala não social).

() 2= A maioria da comunicação ou é orientada para objetos (exemplo: para pedir coisas) OU são respostas a questões OU ecolálias OU referente a preocupações particulares; nenhuma ou pouca conversa social ou pegando e dando a vez.

() 3= Nenhuma ou pouca comunicação social recíproca.

10. Qualidade Global do Relato

A cotação para este item é uma pontuação sumária que reflete a avaliação geral do examinador acerca do relato estabelecido com o participante durante a sessão. A pontuação deve ter em conta especificamente o grau em que o examinador teve

de modificar o seu próprio comportamento para manter uma interação bem-sucedida.

() 0= Interação confortável com o examinador apropriada ao contexto.

() 1= Interação por vezes confortável, mas não sustentado (exemplo: por vezes pode ser constrangedora ou artificial, ou o comportamento do participante parece mecânico ou ligeiramente desadequado).

() 2= Interação unilateral ou invulgar resultado numa entrevista consistente e ligeiramente desconfortável ou numa entrevista que teria sido difícil se o examinador não tivesse modificado continuamente a estrutura da situação para além das atividades estandardizadas da ADOS.

() 3= O participante demonstra uma atenção mínima ao examinador, OU a entrevista é marcadamente desconfortável por um período de tempo significativo.

C = Imaginação

Cotar este item em comparação com as capacidades da linguagem expressiva.

1. Imaginação/Criatividade

A este item deve ser atribuída uma pontuação que reflita o grau em que alguma de várias formas de criatividade/inventividade é exibida pelo participante ao longo da sessão, que através do uso de objetos quer através de descrição verbais.

() 0= Uma variedade de jogo ou atividade espontâneos, inventos e criativos, incluindo o uso da boneca ou de figuras como agentes de ação.

() 1= Algum jogo espontâneo, criativo ou faz-de-conta, mas de amplitude bastante limitada. Pode incluir algum uso da boneca ou figuras como agentes, mas de modo menos flexível do que seria cotado com 0.

() 2= Pouco jogo espontâneo, criativo ou faz-de-conta, OU apenas jogos de qualidade repetitiva ou estereotipada.

() 3= Ausência de jogo criativo ou inventivo (nem mesmo jogo repetitivo ou estereotipado).

1. Interesse Sensorial Invulgar em Materiais/Pessoas

Pontue o interesse do participante em aspectos sensoriais dos brinquedos ou do que o rodeia. Se ele tem uma preocupação baseada num interesse sensorial, isto pode ser cotado aqui como um interesse sensorial invulgar. Por exemplo, se ele demonstra um interesse por radiadores ou canalizações, isto é cotado posteriormente na seção de “Interesses Excessivos em ou Referências a Tópicos ou Objetos Altamente Específicos ou Invulgares ou Comportamentos Repetitivos” do protocolo. Se o participante está interessado no radiador porque gosta de olhar para ele, como se pode contatar pelo fato de as espreitar e de inclinar a cabeça, balançando de um lado para o outro e abanando as mãos, isto devia ser cotado na seção “Maneirismos das Mãos e Dedos e Outros Maneirismos Complexos”, mas também pode ser cotado aqui com a pontuação de 1 devido à componente sensorial envolvida. Se o participante gosta de espreitar pelo canto do olho para o radiador, as esquinas da sala, as portas do gabinete, as ripas dos caixilhos das janelas, mas não fica demasiadamente preocupado com qualquer um deles e não se mexe de forma invulgar, ele deve receber aqui uma pontuação de 2 para interesse sensoriais invulgares e uma cotação de 0 na seção “Maneirismos das Mãos e Dedos e Outros Maneirismos Complexos”. Não cotar aqui para o tocar no (pin-art).

() 0= Não cheira, toca repetidamente, sente a textura, lambe, coloca na boca ou morde, não se interessa pela repetição de certos sons, ou examina visualmente de forma invulgar ou prolongada.

() 1= Interesses sensoriais invulgares ocasionais OU não tão claro como é especificado na pontuação de 2.

() 2= Interesse definido em elementos não-funcionais dos materiais lúdicos, OU observação de si próprio ou dos outros

Especifique:

2. Maneirismos com as Mãos e com os Dedos ou Outros maneirismos complexos

Cotar movimentos ou posturas de mãos e dedos, braços, ou de todo o corpo, que sejam invulgares e/ou repetitivos. Bater palmas *não* é cotado neste módulo do protocolo. Não incluir o embalar do corpo a não ser que envolva mais do que o troco. Estalar os dedos, roer as unhas, enrolar o cabelo, e chuchar no polegar também não são aqui cotados. Não é necessário que a criança observe os movimentos dos seus dedos ou mãos para o comportamento ser cotado aqui.

() 0= Nenhum

() 1= Maneirismo de mãos ou dedos, ou maneirismo complexos, muito breves ou raros, OU maneirismos não tão claros como os especificados abaixo para o score 2.

() 2= Claro torcer ou estalos de dedos, E/OU maneirismos ou estereótipos de mãos ou outros.

Especifique: _____

3. Comportamento de Auto-Agressão

Cotar qualquer comportamento que envolva qualquer tipo de ato agressivo para próprio, mesmo que não seja claramente nocivo.

() 0= Nenhuma tentativa de se magoar a si próprio.

() 1= Automutilação rara e/ou dúbia (p.e pelo menos uma vez: morde a própria mão ou braço, puxa o próprio cabelo, dá uma estalada na cara, ou bate com a cabeça)

() 2= Automutilação claramente presente (p.e mais do que um exemplo de bater com cabeça, de dar estalos na cara, de puxar o cabelo ou de se morder)

4. Interesse Excessivo por ou Referências a Tópicos Invulgares ou Altamente Específico ou Objetos ou Comportamentos Repetitivos

Uma vez que os interesses, as preocupações ou os comportamentos invulgares circunstâncias são frequentemente difíceis de julgar durante uma observação breve, o foco desse item centra-se em qualquer referência que (a) seja

inesperadamente alta na sua frequência, (b) seja relevante para um tópico invulgar ou estranho ou uso de um objeto de forma altamente específica para o indivíduo, e (c) não esteja bem integrada na conversa. Tópicos que sejam apropriadas desenvolvimentalmente ou à idade não devem ser cotados aqui (e.g. uma criança de 8 anos que fala repetidamente acerca de umas férias recentes em termos gerais não seria cotada aqui enquanto um participante que fala repetidamente acerca de ficar no quarto de hotel nº 465). O foco desta cotação centra-se no *tópico* de referências ou formas invulgares de comportamento. O uso de termos invulgares (e.g. Frases estereotipadas) e/ou falta de conversa flexível são cotados no outro sítio. Os comportamentos podem ser cotados de duas formas se representarem exemplos diferentes de cada domínio. Por exemplo, se o participante disser repetidamente “Eles precisam de serviço de quarto já, imediatamente, neste preciso momento, neste minuto, no quarto 465?” está a usar as mesmas frases em vários outros contextos e faz outras afirmações acerca dos números dos quartos de hotel, isto seria cotado tanto aqui como no “Uso Estereotipado/Idiossincrático de Palavras ou Frases”, mas atrás no protocolo. Os comportamentos repetitivos envolvendo objetos que tenham uma sequência clara (e.g. alinhar coisas) devem ser cotados no item seguinte “Compulsões ou Rituais”)

() 0= Não há interesse excessivo em ou referências a tópicos ou objetos invulgares ou altamente específicos ou restritos.

() 1= Referências ocasionais a tópicos ou padrões de interesse invulgares ou altamente específicos, ocorrendo num grau invulgar

() 2= Padrões de interesse claro, estereotipados ou invulgares que podem ou não invadir e/ou interferir com a comunicação social

() 3= Preocupações claras num grau que interfere com a avaliação

5. Compulsões e Rituais

A ênfase dada às compulsões ou rituais neste contexto e na determinação do participante em levar a cabo uma atividade que envolve uma sequência, um término ou uma forma previsível que não é exigida como parte da tarefa do protocolo (exemplo: verificar se uma carteira está na mala, insistência em completar o livro

usado para a tarefa de contar uma história; colocação cuidadosa dos materiais tal como eles foram apresentados inicialmente; recitar uma lista de colegas de uma turma como sendo amigos). A providência de listas de ser cotada aqui.

() 0= Não há atividades ou rotinas verbais óbvias que tenham de ser completadas plenamente ou de acordo com uma sequência que não faça parte da tarefa.

() 1= Discurso ou atividade invulgarmente rotinados.

() 2= Uma ou mais atividades de rotinas verbais que o participante tem de desempenhar ou dizer de forma especial. O participante parece sob pressão ou torna-se ansioso se uma atividade é perturbada.

E = Outros comportamentos anormais

Exceto se for mencionado de outra forma, cote estes itens sem fazer referência ao nível de desenvolvimento ou às capacidades estimadas da linguagem.

1. Hiperatividade/Agitação

() 0= Permanece sentado adequadamente a longo da avaliação

() 1= Permanece sentado, mas frequentemente inquieta-se ou mexe-se na cadeira. As dificuldades na avaliação não são na sua maioria devidas à hiperatividade ou agitação.

() 2= Dificuldade em permanecer sentado; sai e volta para a cadeira ou manipula objetos de forma difícil de interromper. O nível de atividade perturba a avaliação.

() 7= Sub/Hipoativo.

2. Birras, Agressão, Comportamento Negativo ou Disruptivo

Este item inclui qualquer forma de raiva ou perturbação para além da comunicação de frustração ligeira ou de choramingar

() 0= Nenhum comportamento transformado, disruptivo, negativo, destrutivo ou agressivo durante o protocolo

() 1= Demonstração ocasional de transtorno suave, raiva, agressão, negativismo, ou comportamento disruptivo para com um pai, cuidador ou com o examinador.

() 2= Demonstra negativismo marcado ou acentuado, ataques temperamentais, ou agressão mais significativa (exemplo: bater, morder outros) Gritos altos estão aqui incluídos

3. Ansiedade

Ansiedade inclui preocupação inicial, assim como sinais mais óbvios de preocupação ou cuidado.

() 0= Sem ansiedade óbvia (exemplo: tremor, ou estar aos saltos.

() 1= Sinais suaves de ansiedade, especialmente no início da entrevista, OU ansiedade marcada apenas em resposta a um pedido específico ou a um brinquedo ou tarefa particular.

() 2= Ansiedade marcada em resposta a mais do que um brinquedo ou tarefa ou em várias ocasiões durante a avaliação

Declaro para os devidos fins éticos e profissionais, que o protocolo acima foi devidamente aplicado, seguindo rigorosamente as orientações técnicas científicas adquiridas no treinamento disponibilizado pelo departamento de educação da Gon1, assim como afirmo que todas pontuações e observações apontadas retratam o observado durante a aplicação da avaliação.

Assinatura do Avaliador: _____

Assinatura da coordenadora de pesquisa: _____

Raphaela Figueira - Neuropsicóloga

G. CHILDHOOD AUTISM RATING SCALE (CARS)

ESCALA CARS: CHILDHOOD AUTISM RATING SCALE

Classificação de Autismo Infantil

Data:

Nome da Criança:

Nome da Escola:

Professora:

Qual o nível de dificuldade que a criança possui nos seguintes aspectos?

Considere

1) Nenhuma Dificuldade

2) Dificuldade leve

3) Moderada

4) Grave

RELACIONAMENTO INTERPESSOAL	
IMITAÇÃO	
RESPOSTA EMOCIONAL	
USO CORPORAL	
USO DE OBJETOS	
ADAPTAÇÃO A MUDANÇAS	
RESPOSTA VISUAL	
RESPOSTA AUDITIVA	
RESPOSTA AO PALADAR, OLFATO E TATO	
MEDO OU NERVOSISMO	
COMUNICAÇÃO VERBAL	
COMUNICAÇÃO NÃO VERBAL	
NÍVEL DE ATIVIDADE	
NÍVEL DE COERÊNCIA DA RESPOSTA INTELECTUAL	
IMPRESSÕES GERAIS SOBRE O AUTISMO	
ESCORE TOTAL	

H. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – VERSÃO PROFESSORES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Responsável pela pesquisa: SARHA ANDRADE LOBO DE QUEIROZ

Este documento que você está lendo é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ele contém explicações sobre o estudo do qual participa o seu aluno_____.

Seu nome é ***MISTURA PROBIÓTICA DERIVADA DE KEFIR EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO*** e você como professor desta criança, está sendo convidado a participar. Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo. Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. Nós, da equipe deste estudo, assim como os responsáveis pela criança responderemos às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo). Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Com esta pesquisa procura é determinar se o uso do probiótico K11-TMAX, uma formulação de probióticos em sachê melhora os níveis de estresse oxidativo e as disfunções clínicas nos pacientes com Autismo. Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética conforme número de aprovação 6.715.143. Caso decida aceitar o convite, você será submetido(a) ao(s) seguinte(s) procedimentos: deverá responder a um questionário sobre o comportamento da criança no início e no final do estudo. Este questionário é composto de 16 perguntas com 4 opções de resposta sobre as dificuldades da criança.

O risco envolvido na pesquisa é de constrangimento ao revelar estes dados, minimizados pela certeza do sigilo pelos pesquisadores e o gasto de tempo com esta atividade, minimizada pela facilidade de resposta, com marcação de opções.

Você terá os seguintes benefícios ao participar da pesquisa: conhecerá um novo instrumento de avaliação de pacientes autistas, que pode servir para seu crescimento

profissional além de indiretamente colaborar para os progressos no tratamento do autismo.

Todas as informações obtidas serão sigilosas. O material com as suas respostas ficará guardado em local seguro sob a responsabilidade de SARHA ANDRADE LOBO DE QUEIROZ, com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade e que será destruído após a pesquisa. A divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo. Se você tiver algum gasto que seja devido à sua participação na pesquisa, você será ressarcido, caso solicite pelo pesquisador responsável. Em qualquer momento, se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, você terá direito a indenização.

Você ficará com uma via deste Termo e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para SARHA ANDRADE LOBO DE QUEIROZ, telefone para contato (27) 99813-4141 ou por e-mail: sarha.andrade@hotmail.com, ou entrar em contato com CEP-UVV situado no Prédio INOTEC Avenida Comissário José Dantas de Melo, nº21, Boa Vista, Vila Velha-ES CEP: 29.102-920. Tel: (27) 3421-2063. E-mail: cep@uvv.br.

Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro que fui devidamente informado e esclarecido sobre a pesquisa ***MISTURA PROBIÓTICA DERIVADA DE KEFIR EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO***, dos procedimentos nela envolvidos, assim como dos possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso me traga prejuízo ou penalidade.

Nome do Professor:

CPF:

RG:

Sarha Andrade Lobo de Queiroz

Pesquisadora Líder

Deivis de Oliveira Guimarães

Pesquisador Assistente