



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS**

**DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

LAURA BEATRIZ DE SOUZA MARTINS

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS PREVENTIVOS DO TRANS-RESVERATROL
ADMINISTRADO DURANTE A GESTAÇÃO SOBRE PARÂMETROS
COMPORTAMENTAIS E OXIDATIVOS NA PROLE DE CAMUNDONGOS SWISS
SUBMETIDA À EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ÁCIDO VALPROICO**

FORTALEZA

2025

LAURA BEATRIZ DE SOUZA MARTINS

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS PREVENTIVOS DO TRANS-RESVERATROL
ADMINISTRADO DURANTE A GESTAÇÃO SOBRE PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS
E OXIDATIVOS NA PROLE DE CAMUNDONGOS SWISS SUBMETIDA À EXPOSIÇÃO
PRÉ-NATAL AO ÁCIDO VALPROICO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia.

Orientadora Pedagógica: Prof.^a Daniele de Oliveira Bezerra de Sousa

Orientador Técnico Científico: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

-
- M344a Martins, Laura Beatriz de Souza.
Avaliação dos efeitos preventivos do trans-resveratrol administrado durante a gestação sobre parâmetros comportamentais e oxidativos na prole de camundongos Swiss submetida à exposição pré-natal ao ácido valproico / Laura Beatriz de Souza Martins. – 2026.
56 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Biotecnologia, Fortaleza, 2026.
Orientação: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão.
Coorientação: Profa. Dra. Daniele de Oliveira Bezerra de Souza .
1. Trans-resveratrol; 2. Ácido valproico. 3. Estresse oxidativo. 4. Memória. 5. Transtorno do Espectro Autista.. I. Título.

CDD 661

LAURA BEATRIZ DE SOUZA MARTINS

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS PREVENTIVOS DO TRANS-RESVERATROL ADMINISTRADO DURANTE A GESTAÇÃO SOBRE PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS E OXIDATIVOS NA PROLE DE CAMUNDONGOS SWISS SUBMETIDA À EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ÁCIDO VALPROICO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia.

Orientadora Pedagógica: Prof.^a Daniele de Oliveira Bezerra de Sousa

Orientador Técnico Científico: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão

Aprovado em 18/12/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão (Orientador)

Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Profa. Dra. Daniele de Oliveira Bezerra de Souza

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ma. Quezia Damaris Jones Severino Vasconcelos

Universidade Estadual do Ceará (UECE)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Dr. Gislei Frota Aragão, pela disponibilidade em aceitar a orientação deste trabalho, pela oportunidade de integrar sua equipe no Laboratório de Toxicologia e Análises Laboratoriais como estudante de iniciação científica e pela confiança depositada em minha formação acadêmica. Agradeço também à Professora Dra. Daniele de Oliveira Bezerra de Sousa, coordenadora do Curso de Biotecnologia, por aceitar a coorientação deste trabalho e pelas valiosas contribuições acadêmicas oferecidas ao longo de seu desenvolvimento.

Registro meus agradecimentos ao Grupo de Pesquisa GENIT, da Universidade Estadual do Ceará (UECE), pelas contribuições científicas e pela colaboração proporcionada durante o período de pesquisa. Expresso minha gratidão à Universidade Federal do Ceará (UFC), ao Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) e ao Curso de Biotecnologia do Centro de Ciências, pelas condições acadêmicas, estruturais e formativas que possibilitaram a realização deste trabalho. Agradeço, de forma especial, à Mestre Gerllany Mara de Souza Lopes, por permitir minha participação em suas pesquisas, pelo apoio fundamental durante a elaboração deste Trabalho de Conclusão de Curso e por disponibilizar parte de sua pesquisa para o desenvolvimento deste estudo.

Agradeço à Ma. Quezia Damaris Jones Severino Vasconcelos, pela disponibilidade em avaliar este estudo e pelas contribuições que certamente enriquecerão esta produção acadêmica.

Estendo meus agradecimentos aos meus familiares, pelo apoio contínuo, incentivo e compreensão demonstrados ao longo de toda a minha trajetória acadêmica.

Por fim, manifesto meu reconhecimento à Pró-Reitoria de Assuntos Estudantis (PRAE), da UFC, pela relevância de suas ações na garantia de minha permanência no Curso de Biotecnologia, seja por meio dos programas de assistência estudantil, seja pelos projetos de apoio psicológico e psiquiátrico disponibilizados aos discentes. Sua atuação institucional foi imprescindível para a conclusão desta etapa da minha formação.

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação social e na interação social, bem como por padrões restritos e repetitivos de comportamento. Evidências experimentais e clínicas indicam que o TEA está associado a alterações cognitivas, processos neuroinflamatórios e desequilíbrio do sistema redox cerebral. O ácido valproico (VPA) é amplamente utilizado como modelo experimental por mimetizar alterações comportamentais e neurobiológicas observadas no TEA. Nesse contexto, o trans-resveratrol, um polifenol natural com reconhecida atividade antioxidante e anti-inflamatória, tem sido investigado pelo seu potencial efeito neuroprotetor e preventivo durante períodos críticos do neurodesenvolvimento. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos preventivos do trans-resveratrol sobre a memória e o estresse oxidativo cerebral em camundongos no modelo de indução de TEA com VPA. Fêmeas prenhes receberam VPA (450 mg/kg, via intraperitoneal, no 12,5º dia de gestação) para indução do fenótipo semelhante ao TEA e foram tratadas concomitantemente com trans-resveratrol (30 mg/kg/dia, via intraperitoneal) durante o período gestacional. A prole foi submetida ao teste do labirinto em Y para avaliação da memória operacional e, posteriormente, foram quantificados os níveis de glutathiona reduzida (GSH), malondialdeído (MDA) e proteínas totais no córtex pré-frontal e no hipocampo. Os resultados demonstraram que machos expostos ao VPA e oriundos de fêmeas tratadas com trans-resveratrol apresentaram melhora no desempenho de memória (N = 4), efeito não observado nas fêmeas (N = 6). Além disso, foi observado aumento nos níveis de GSH em ambos os sexos e nas duas regiões cerebrais analisadas, indicando fortalecimento das defesas antioxidantes. Os níveis de MDA apresentaram aumento no córtex pré-frontal de machos expostos ao VPA em relação ao grupo controle (controle machos, N = 11; VPA machos, N = 8), enquanto o tratamento com trans-resveratrol promoveu redução desses níveis no córtex pré-frontal e no hipocampo. Nas fêmeas, os níveis de MDA foram mais elevados no grupo VPA quando comparados ao controle (controle fêmeas, N = 10; VPA fêmeas, N = 16), sendo observada redução apenas no córtex pré-frontal após o tratamento com trans-resveratrol. Não foram observadas diferenças na quantificação de proteínas totais entre os grupos experimentais. Em conjunto, os achados sugerem que o trans-resveratrol exerce efeito neuroprotetor por meio da modulação do estresse oxidativo, contribuindo para a melhora da memória em machos e reforçando seu potencial como estratégia preventiva no contexto do TEA.

Palavras-chave: trans-resveratrol; ácido valproico; estresse oxidativo; memória; Transtorno do Espectro Autista.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by persistent deficits in social communication and social interaction, as well as restricted and repetitive patterns of behavior. Experimental and clinical evidence indicates that ASD is associated with cognitive impairments, neuroinflammatory processes, and imbalance of the cerebral redox system. Valproic acid (VPA) is widely used as an experimental model because it mimics behavioral and neurobiological alterations observed in ASD. In this context, trans-resveratrol, a natural polyphenol with well-established antioxidant and anti-inflammatory properties, has been investigated for its potential neuroprotective and preventive effects during critical periods of neurodevelopment. The aim of this study was to evaluate the preventive effects of trans-resveratrol on memory and cerebral oxidative stress in mice using the VPA-induced ASD model. Pregnant females received VPA (450 mg/kg, intraperitoneally, on gestational day 12.5) to induce an ASD-like phenotype and were concomitantly treated with trans-resveratrol (30 mg/kg/day, intraperitoneally) throughout the gestational period. Offspring were subjected to the Y-maze test to assess working memory, and subsequently, levels of reduced glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), and total proteins were quantified in the prefrontal cortex and hippocampus. The results demonstrated that male offspring exposed to VPA and born to females treated with trans-resveratrol showed improved memory performance (N = 4), an effect not observed in females (N = 6). In addition, increased GSH levels were observed in both sexes and in both brain regions analyzed, indicating enhancement of antioxidant defenses. MDA levels were increased in the prefrontal cortex of VPA-exposed males compared to the control group (control males, N = 11; VPA males, N = 8), whereas trans-resveratrol treatment reduced these levels in both the prefrontal cortex and hippocampus. In females, MDA levels were higher in the VPA group compared to controls (control females, N = 10; VPA females, N = 16), with a reduction observed only in the prefrontal cortex following trans-resveratrol treatment. No differences were observed in total protein quantification among the experimental groups. Taken together, these findings suggest that trans-resveratrol exerts a neuroprotective effect through modulation of oxidative stress, contributing to improved memory performance in males and reinforcing its potential as a preventive strategy in the context of ASD.

Keywords: trans-resveratrol; oxidative stress; valproic acid model; autism; neuroprotection

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<i>Figura 1 – Estrutura molecular em 3D do ácido valproico.</i>	17
<i>Figura 2 – Divisões do córtex pré-frontal.</i>	21
<i>Figura 3 – Hipocampo humano.</i>	22
<i>Figura 4 – Estruturas isoméricas do resveratrol (formas trans e cis)</i>	25
<i>Figura 5 - Protocolo experimental nas matrizes</i>	32
<i>Figura 6 – Representação esquemática do Labirinto em Y</i>	34

LISTA DE GRÁFICOS

<i>Gráfico 1 – Porcentagem de alternâncias espontâneas no teste de Y Maze</i>	<i>36</i>
<i>Gráfico 2– Marcador de agente anti-oxidante no Cortéx Pré Frontal</i>	<i>38</i>
<i>Gráfico 3– Marcador de agente anti-oxidante no Hipocampo.....</i>	<i>38</i>
<i>Gráfico 4 – Marcador de agente anti-oxidante.....</i>	<i>39</i>
<i>Gráfico 5 – Dosagem proteínas totais.</i>	<i>41</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Delineamento dos grupos experimentais (filhotes utilizados)..... 33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Transtorno do Espectro Autista	16
2.2 Complexidade Fisiopatológicas e Mecanismos Neurobiológicos	17
2.3 Ácido Valproico	17
2.4 Estresse Oxidativo	19
2.5 Intervenções Atuais e Novas Abordagens	20
2.6 Córtex Pré-frontal e o TEA.....	21
2.7 Hipocampo e TEA.....	22
2.8 Comprometimento da memória no TEA	24
2.9 Trans-Resveratrol	25
3. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	27
3.1 Relevância e Potencial Impacto	27
4. OBJETIVOS	28
4.1 Objetivo Geral.....	28
4.2 Objetivos específicos	28
5. METODOLOGIA	29
5.1 Estudo <i>in vivo</i>	29
5.1.1 Delineamento experimental	29
5.1.2 Aspectos Éticos	29
5.1.3 Características e manutenção dos animais utilizados como matrizes	30
5.1.3.1 Acasalamento.....	30
5.2. Eutanásia e remoção das áreas cerebrais	35
5.3. ESTUDOS PÓS-MORTEM	35
1. Análise de marcadores do estresse oxidativo.....	35
2. Análise dos dados e testes estatísticos	36
6. RESULTADOS	36
6.1 O trans-resveratrol melhora a memória em camundongos machos	36
6.2 O trans-resveratrol aumenta níveis de GSH	37
6.3 O trans-resveratrol reduz peroxidação lipídica.....	39
6.4 O trans resveratrol não altera os níveis de proteínas totais no cérebro	40

7. DISCUSSÃO	42
8. CONCLUSÃO	45
REFRÊNCIAS	45
ANEXO A - CERTIFICADO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS (CEUA) DO NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (NPDM/UFC)	58

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) representa um dos desafios mais complexos da neuropsiquiatria moderna. Conceitualmente, é definido como um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação e na interação social, associados a padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (American Psychiatric Association, 2013). A prevalência do TEA tem apresentado aumento significativo nas últimas décadas, atingindo atualmente cerca de 1 em cada 31 crianças nos Estados Unidos (CDC, 2025). No Brasil, estudos baseados em dados do Censo Demográfico de 2022 indicam uma prevalência estimada entre 1,12% e 1,20% da população, evidenciando que o TEA constitui um relevante problema de saúde pública também no contexto nacional (Melo; Sousa, 2025). Trata-se de uma condição altamente heterogênea, com ampla variabilidade de manifestações clínicas e diferentes graus de comprometimento funcional, cuja etiologia é compreendida a partir de um modelo multifatorial que integra fatores genéticos e ambientais atuando em períodos críticos do desenvolvimento cerebral (Genovese; Butler, 2020).

Entre os mecanismos fisiopatológicos investigados, o estresse oxidativo tem emergido como um componente central na neurobiologia do TEA. Caracterizado por um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade dos sistemas antioxidantes de neutralizá-las, o estresse oxidativo no contexto do TEA manifesta-se através de alterações bioquímicas consistentes como: elevação significativa dos níveis de malondialdeído (MDA), um marcador de peroxidação lipídica, e depleção da glutatona reduzida (GSH), o principal antioxidante intracelular (Frustaci *et al.*, 2012; Sisti *et al.*, 2021). Estas alterações não são a causa principal, mas podem contribuir ativamente para o dano neuronal, interferindo em processos fundamentais como a sinaptogênese, neurogênese e plasticidade sináptica (Machado *et al.*, 2022). A investigação desses mecanismos em humanos apresenta limitações éticas e metodológicas o que torna os modelos animais ferramentas necessárias no contexto da pesquisa translacional.

Dentre os modelos experimentais, o modelo por ácido valproico (VPA) destaca-se por sua aplicabilidade e reprodutibilidade, além de apresentar validade de construto, de face e preditiva

(Mabunga DF *et al.*, 2015). Desenvolvido a partir de evidências clínicas que associam a exposição pré-natal a este anticonvulsivante com aumento do risco de TEA, o modelo consiste na administração do fármaco em roedoras prenhes entre 11º ao 13º dia gestacional, mimetizando a janela de neurodesenvolvimento correspondente ao primeiro trimestre gestacional humano (Bambini- Junior *et al.*, 2011; Nicolini; Fahnestock, 2018). A prole resultante exibe um fenótipo característico de TEA.

No domínio social, observam-se prejuízos significativos na interação e na comunicação, características centrais do TEA (Tartaglione *et al.*, 2019). No domínio cognitivo e comportamental, destacam-se déficits na memória e no processamento de informações, funções fortemente associadas ao córtex pré-frontal e ao hipocampo, regiões cerebrais essenciais para a cognição, a plasticidade sináptica e a regulação comportamental (Li *et al.*, 2010). Além disso, alterações emocionais, como aumento de comportamentos do tipo ansioso, têm sido amplamente descritas e relacionadas à disfunção desses circuitos corticolímbicos. Paralelamente aos fenótipos comportamentais, o modelo de indução por ácido valproico reproduz alterações neurobiológicas consistentes com o TEA, incluindo aumento do estresse oxidativo cerebral, neuroinflamação e prejuízos na neuroplasticidade, especialmente no córtex pré-frontal e no hipocampo, reforçando a relevância dessas regiões na fisiopatologia do transtorno (Chaliha *et al.*, 2020).

O resveratrol é um polifenol natural que possui um perfil farmacológico multidimensional, com propriedades antioxidantes (Szekeres *et al.*, 2010; Stivala *et al.*, 2001), anti-inflamatórias (Gao *et al.*, 2001; Fuggetta *et al.*, 2016; Türkmen *et al.*, 2022) e neuroprotetoras (Griñán-Ferré *et al.*, 2021; Ahmed *et al.*, 2018; Marchezan *et al.*, 2022). Evidências pré-clínicas demonstraram que ele é capaz de modular o sistema redox, além de reduzir os níveis de MDA e elevar os níveis de GSH em modelos de injúria neuronal. Adicionalmente, ocasionando melhora de parâmetros cognitivos e de ansiedade (Ahmed *et al.*, 2018). Além disso, o resveratrol passou a encontrar respaldo em estudos clínicos, como em um ensaio piloto que demonstrou melhora em sintomas comportamentais de indivíduos com TEA, incluindo redução da irritabilidade, da hiperatividade, dos comportamentos repetitivos e dos déficits de interação social (Marchezan *et al.*, 2022).

Neste cenário, o *trans*-resveratrol (3,5,4'-tri-hidroxi-estilbeno) pode apresentar características relevantes para o campo de pesquisa. Estudos anteriores demonstram que o grupo hidroxila localizado na posição 4' não é o único determinante de sua atividade antioxidante, mas que os grupos 3-OH e 5-OH também desempenham papel fundamental nesse efeito (Szekeres *et al.*,

2010; Stivala *et al.*, 2001). O *trans*-resveratrol apresenta propriedades químicas que favorecem sua interação com espécies reativas e alvos biológicos relevantes, visto que sua estrutura molecular é caracterizada por dois anéis benzênicos ligados por uma ponte etilênica, contendo grupos hidroxila nas posições 3, 5 e 4'. Essa configuração estrutural contribui diretamente para seu potencial antioxidante e anti-inflamatório, reforçando seu caráter promissor como composto de interesse em pesquisas biomédicas.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos preventivos do *trans*-resveratrol sobre alterações comportamentais e bioquímicas associadas ao TEA na prole de camundongos expostos ao ácido valproico no período pré-natal.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Transtorno do Espectro Autista

O TEA é uma condição do neurodesenvolvimento que afeta a forma como uma pessoa se comunica e interage socialmente, sendo caracterizado pela presença de comportamentos, interesses e/ou atividades repetitivas e restritas (American Psychiatric Association, 2013). Essa definição representa um entendimento mais amplo e contínuo da condição, que abrange desde pessoas que possuem uma independência funcional e características sociais distintas, até aquelas que apresentam comprometimentos significativos na cognição, na linguagem, e em sua adaptação no dia a dia (Qin *et al.*, 2024)

A prevalência do TEA tem crescido nas últimas décadas, tornando-o uma das condições mais comuns na infância. Nos Estados Unidos, por exemplo, um recente levantamento dos Centros de Controle de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) estimou, em 2022, que a prevalência de TEA foi de aproximadamente 1 a cada 31 crianças de 8 anos de idade (CDC, 2025). Esse número representa um aumento expressivo do que foi registrado no ano 2000, quando a prevalência estimada era de 1 a cada 150 crianças (CDC, 2000), enquanto dados do Censo Demográfico de 2022 indicam uma prevalência estimada entre 1,12% e 1,20% da população brasileira.

Esse crescimento pode ser explicado por vários fatores, incluindo critérios diagnósticos mais abrangentes, maior conhecimento dos profissionais de saúde e a existência de mais programas de detecção precoce. Ainda assim, estudos indicam que componentes relacionados à origem da condição também contribuem para esse cenário (Lyall *et al.*, 2017; Zwaigenbaum *et al.*, 2018).

2.2 Complexidade Fisiopatológicas e Mecanismos Neurobiológicos

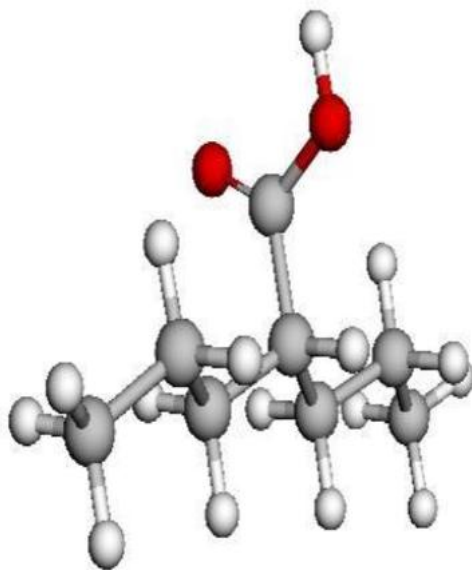
A compreensão contemporânea da etiologia do TEA consolida-se em um paradigma multifatorial, que supera modelos monocausais ao reconhecer a complexa interação entre susceptibilidade genética e exposições ambientais durante janelas críticas do desenvolvimento neural (Qin *et al.*, 2024). Avanços em genômica têm mapeado centenas de variantes de risco, cujas vias biológicas convergem para processos como sinaptogênese, regulação gênica e sinalização intracelular (Schafer *et al.*, 2024; Gevezova *et al.*, 2020).

Paralelamente, fatores ambientais pré e perinatais têm sido consistentemente associados ao risco modificável de TEA. Entre estes destacam-se exposições a agentes teratogênicos específicos (como o ácido valproico), infecções maternas, poluição atmosférica, desregulação do sistema imune materno e complicações obstétricas (Genovese; Butler, 2013). Esta convergência entre predisposição genética e insultos ambientais parece atuar sobre sistemas biológicos comuns, particularmente através da indução de neuroinflamação e estresse oxidativo, mecanismos que emergiram como centrais na fisiopatologia do TEA (Chaliha *et al.*, 2020).

2.3 Ácido Valproico

O (VPA), um ácido graxo de cadeia curta, com fórmula química $C_8H_{16}O_2$ (Figura 01), é um fármaco antiepiléptico e estabilizador de humor (Nicolini; Fahnestock, 2018). Sua relevância para a pesquisa do TEA advém de evidências clínicas que associam a exposição pré-natal ao medicamento com um risco aumentado do TEA na prole, constituindo-se, portanto, como um fator de risco ambiental bem estabelecido (Zarate-Lopez *et al.*, 2023; Kim; Hong; Ahn, 2022).

Figura 1 – Estrutura molecular em 3D do ácido valproico.



Fonte: DrugBank.

Com base nessa correlação, a administração de ácido valproico (VPA) em roedoras prenhes foi estabelecida como um modelo animal translacional amplamente utilizado para o estudo do Transtorno do Espectro Autista (TEA). O modelo foi originalmente descrito por Schneider e Przewłocki (2005), que demonstraram que a exposição pré-natal ao VPA durante um período crítico do desenvolvimento embrionário é capaz de reproduzir alterações comportamentais e neurobiológicas análogas às observadas no TEA. Em roedores, a indução ocorre tipicamente no 12,5º dia de gestação, período equivalente ao final do primeiro trimestre da gestação humana, etapa crucial da neurogênese e organização cortical (Kim et al., 2011; Kataoka et al., 2013). A prole exposta apresenta alterações comportamentais que mimetizam os critérios diagnósticos do TEA, incluindo prejuízos na interação social, aumento de comportamentos repetitivos e maior ansiedade (Bambini-Junior *et al.*, 2014). Além de ratos, esse modelo tem sido reproduzido com sucesso em camundongos, incluindo a linhagem de camundongos *Swiss*, nos quais foram observadas alterações comportamentais persistentes e alterações histopatológicas cerebrais, bem como resposta a intervenções farmacológicas, o que reforça sua robustez e relevância translacional para a investigação dos mecanismos fisiopatológicos do TEA (Neelotpol et al., 2024).

Os mecanismos subjacentes aos efeitos teratogênicos do VPA são multifacetados. Além de suas ações anticonvulsivantes clássicas, mediadas pela modulação de canais iônicos dependentes de

voltagem e pelo aumento da neurotransmissão GABAérgica, o ácido valproico (VPA) atua como potente inibidor de histonas desacetilases (HDACs), especialmente dos subtipos da classe I, como HDAC1, HDAC2 e HDAC3, promovendo alterações epigenéticas que modulam a expressão gênica durante períodos críticos do neurodesenvolvimento (Chen et al., 2020; Liu, Huan et al., 2022). Esta ação epigenética promove a hiperacetilação de histonas, alterando a expressão de genes cruciais para o desenvolvimento neural, como aqueles envolvidos na sinaptogênese e plasticidade neuronal (Kataoka *et al.*, 2013; Kuo; Liu, 2018). Paralelamente, o modelo é caracterizado por induzir um estado de estresse oxidativo e neuroinflamação, marcado pela depleção de antioxidantes como a glutatona reduzida, aumento de marcadores de peroxidação lipídica e elevação de citocinas pró-inflamatórias no cérebro (Mirza; Sharma, 2019; Mehra *et al.*, 2022).

Em resumo, o modelo de autismo induzido por VPA é validado por sua capacidade de reproduzir as características comportamentais nucleares do TEA em associação com alterações neurobiológicas relevantes, como desregulação epigenética, estresse oxidativo e inflamação. Esta convergência entre fenótipos e mecanismos o torna uma ferramenta experimental robusta para a investigação fisiopatológica e o *screening* de potenciais intervenções terapêuticas (Neelotpol et al., 2024).

2.4 Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo definido como um desequilíbrio sistêmico entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade dos sistemas antioxidantes de neutralizá-las tem sido identificado como um componente fundamental na neurobiologia do TEA (Kuźniar-Pałka, 2025). O cérebro em desenvolvimento é particularmente vulnerável ao dano oxidativo devido ao seu elevado consumo de oxigênio, alta concentração de ácidos graxos poli-insaturados e atividade mitocondrial intensa. Evidências robustas documentam alterações nos sistemas redox em indivíduos com TEA, incluindo níveis elevados de marcadores de peroxidação lipídica como o MDA e depleção significativa do principal antioxidante intracelular, a GSH (Frustaci *et al.*, 2012; Sisti *et al.*, 2021).

Esse estado pró-oxidante não é apenas uma consequência secundária, mas sim um mecanismo ativo que pode contribuir para diversas alterações neuropatológicas observadas no TEA,

como: disfunção mitocondrial, ativação microglial, alterações na neurotransmissão e comprometimento da neurogênese e sinaptogênese (Machado *et al.*, 2022). Particularmente relevante é a interação bidirecional entre estresse oxidativo e neuroinflamação, um ciclo vicioso no qual EROs ativam vias pró-inflamatórias (como NF- κ B), enquanto citocinas inflamatórias como as Interleucinas (IL), (IL-1 β , IL-6, TNF- α) estimulam a produção adicional de radicais livres (Usui; Kobayashi; Shimada, 2023).

2.5 Intervenções Atuais e Novas Abordagens

O tratamento atual do TEA se beneficia da combinação de diferentes estratégias, desde as comportamentais e educacionais até as farmacológicas. No âmbito farmacoterapêutico, as opções disponíveis revelam limitações significativas que sublinham a necessidade de novos paradigmas terapêuticos. Os antipsicóticos atípicos como risperidona e aripiprazol, constituem as únicas classes farmacológicas com aprovação regulatória específica para sintomas do TEA (irritabilidade e agressividade), mas atuam predominantemente como agentes sintomáticos sem modificar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes do transtorno (Davico *et al.*, 2023).

Além desta limitação fundamental, estes fármacos estão associados a um perfil considerável de efeitos adversos, incluindo ganho de peso significativo, distúrbios metabólicos (dislipidemia, resistência à insulina) e sintomas extrapiramidais, o que frequentemente compromete a adesão terapêutica a longo prazo (Hermans *et al.*, 2023). Outras classes medicamentosas como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são utilizados para comportamentos repetitivos ou estimulantes para comorbidades com TDAH, apresentam eficácia variável e respostas heterogêneas, frequentemente exigindo abordagens de tentativa e erro (Zhou *et al.*, 2021).

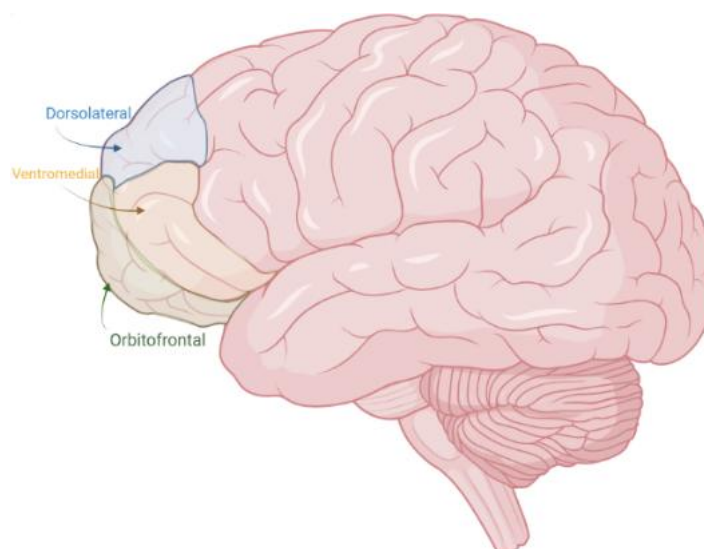
Esta lacuna terapêutica de intervenções que atuem sobre os mecanismos centrais do TEA, particularmente o estresse oxidativo e a neuroinflamação, motivou uma reorientação nas estratégias de pesquisa pré-clínica. Neste contexto, os modelos animais emergem como ferramentas indispensáveis para a investigação mecanicista e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Entre os diversos modelos disponíveis, o induzido pela exposição gestacional ao VPA destaca-se por sua robustez, reprodutibilidade e validade translacional (Nicolini; Chaliha *et al.*, 2020).

2.6 Córtex Pré-frontal e o TEA

O córtex pré-frontal (CPF) constitui uma região cerebral fundamental para a integração e regulação de funções cognitivas complexas, incluindo tomada de decisão, controle emocional, função executiva e comportamento social (Mediane *et al.*, 2024; Mohapatra 2023). Sua organização funcional é subdividida, com o córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) associado ao controle

executivo, o córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) vinculado a processos cognitivo-afetivos, e o córtex orbitofrontal envolvido na modulação de respostas sociais como mostra a Figura 2 (Liss *et al.*, 2025). Disfunções nesta região estão consistentemente implicadas na fisiopatologia do TEA.

Figura 2.– Divisões do córtex pré-frontal.



Fonte: Imagem gerada no aplicativo BioRender.

Uma das hipóteses mecanísticas centrais do TEA envolve o desequilíbrio excitatório-inibitório (E/I) no CPF. Evidências apontam para uma redução no tônus inibitório mediado por GABA e um aumento relativo na excitabilidade glutamatérgica nesta região, um padrão observado tanto em estudos post-mortem de indivíduos com o transtorno quanto em modelos animais genéticos, como aqueles com duplicação da região cromossômica 15q11-13 (Harada *et al.*, 2011; Sacai *et al.*, 2020; Kurahashi *et al.*, 2025). Este desbalanço pode contribuir diretamente para as dificuldades no processamento de informações sociais e no controle executivo (Nelson e Valakh, 2024).

Além das alterações neuroinflamatórias, o CPF em indivíduos com TEA apresenta desregulação significativa do estresse oxidativo, caracterizada pelo aumento de espécies reativas de oxigênio e pela redução de defesas antioxidantes. Esses desequilíbrios redox comprometem a integridade celular e podem contribuir para déficits cognitivos relacionados a essa região cortical (Pal et al., 2025).

2.7 Hipocampo e TEA

O hipocampo, uma estrutura bilateral do lobo temporal medial (Figura 3), é essencial para a formação da memória episódica, navegação espacial e aspectos da cognição social (Liu *et al.*, 2023; Arutiunian *et al.*, 2023). Sua disfunção é uma característica bem documentada no TEA, estando associada aos déficits de memória e às dificuldades de interação social que marcam o transtorno (Desaunay et al., 2020).

Figura 3 – Hipocampo humano.



Fonte: Imagem gerada no aplicativo BioRender.

Alterações na integridade estrutural e na conectividade funcional do hipocampo têm sido correlacionadas com as manifestações clínicas do TEA. A redução na conectividade hipocampal pode levar a um comprometimento da função neuronal, resultando em defeitos específicos de memória (Chen *et al.*, 2024). Estudos em modelos animais de TEA frequentemente revelam atrofia ou alterações volumétricas nesta região, que podem refletir uma redução adaptativa no processamento de informações espaciais e sociais (Nees *et al.*, 2022; Sussman *et al.*, 2015).

No nível celular e molecular, o hipocampo em modelos de TEA exibe um perfil pronunciado de neuroinflamação e redução da plasticidade sináptica. Camundongos com fenótipos similares ao autismo apresentam inflamação hipocampal, alterações no circuito trissináptico e comprometimento da plasticidade, correlacionando-se com déficits cognitivos e comportamentais (Bonetti *et al.*, 2024).

Em estudos com modelos de autismo que utilizam o Valproico VPA, há forte reação do sistema imune no hipocampo, com um aumento considerável de citocinas inflamatórias como IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ (*Interferon-gama*), IL-17 e TGF- β (*Transforming Growth Factor Beta*), ao mesmo tempo em que diminui a citocina anti-inflamatória IL-10. Essa mudança no perfil inflamatório prejudica o equilíbrio das células nervosas, afetando as conexões entre elas, dificultando o aprendizado e a memória, e tornando as células nervosas mais sensíveis a lesões (Long *et al.*, 2024).

Além dessa inflamação intensa, o hipocampo de animais que receberam VPA também mostra um descontrole grande no estresse oxidativo. Esse desequilíbrio causa um aumento importante na produção de radicais livres e uma queda nas defesas antioxidantes do corpo, como a glutathione reduzida e enzimas protetoras (superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase) (Long *et al.*, 2024).

A combinação de inflamação constante e excesso de radicais livres prejudica gorduras, proteínas e DNA, afetando a capacidade das conexões nervosas de se adaptarem e aumentando os problemas de cognição observados nesse modelo. Em resumo, as mudanças inflamatórias e oxidativas no hipocampo destacam a importância dessa região nas características comportamentais associadas ao quadro semelhante ao TEA provocado pelo VPA (Bouargane *et al.*, 2025).

2.8 Comprometimento da memória no TEA

Clinicamente, observa-se que pessoas dentro do espectro frequentemente apresentam dificuldades em domínios específicos da memória, tais como a memória operacional, responsável pelo armazenamento e manipulação temporária de informações para a execução de tarefas cognitivas complexas, e a memória episódica, vinculada à recordação contextual de eventos pessoais (Desaunay *et al.* 2020).

Tais alterações são teoricamente atribuídas a anomalias no neurodesenvolvimento que afetam a organização e a conectividade funcional de redes neurais, especialmente aquelas envolvendo o hipocampo, o córtex pré-frontal e suas projeções, estruturas fundamentais para a consolidação da memória e o processamento executivo (Desaunay *et al.*, 2020). Para investigar esses comprometimentos a pesquisa translacional recorre a modelos animais validados.

Na avaliação comportamental pré-clínica, teste como o do labirinto em Y, torna-se instrumento metodológico eficaz, este é especificamente desenhado para avaliar a memória operacional espacial e os processos de aprendizado, exigindo que o animal forme, retenha e atualize uma representação mental de seu ambiente recente. A validação deste modelo e de sua ferramenta de avaliação reside justamente na demonstração de que os déficits observados nos animais expostos ao VPA apresentam paralelo com os perfis de dificuldade de memória reportados na condição

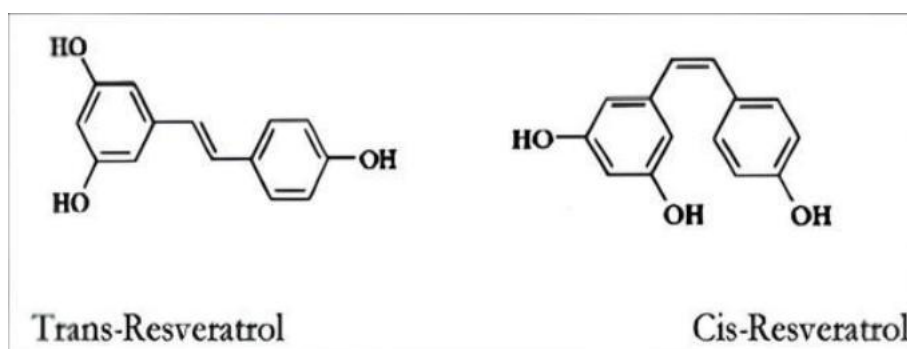
humana, reforçando sua pertinência para o estudo e para a avaliação de possíveis intervenções terapêuticas (Kraeuter; Guest; Sarnyai, 2019).

2.9 Trans-Resveratrol

Dentre os compostos naturais com potencial terapêutico, o trans-resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-estilbeno) apresenta propriedades fitofarmacológicas promissoras. Este polifenol da classe dos estilbenos, isolado inicialmente de *Polygonum cuspidatum*, e abundantemente presente em uvas, vinho tinto, amendoim e frutas vermelhas, possui um perfil farmacológico multidimensional que o posiciona como candidato ideal para intervenções no TEA (Galiniak *et al.*, 2019; Burns *et al.*, 2002).

Quimicamente, o resveratrol existe em duas formas isoméricas (trans e cis), sendo a configuração trans a mais estável e biologicamente ativa (Figura 4). Sua estrutura molecular caracterizada por dois anéis benzênicos ligados por uma ponte etílica com grupos hidroxila nas posições 3, 5 e 4', confere propriedades antioxidantes notáveis, permitindo tanto a neutralização direta de radicais livres quanto a modulação de sistemas antioxidantes endógenos (Gambini *et al.*, 2015; Keylor *et al.*, 2015).

Figura 4 – Estruturas isoméricas do resveratrol (formas *trans* e *cis*)



Fonte: Sautter et al. (2005)

1. *Mecanismos de Ação Neuroprotetoras do Resveratrol*

O perfil neuroprotetor do trans-resveratrol é sustentado por múltiplos mecanismos de ação que convergem para a modulação dos sistemas redox e inflamatórios:

1) Ação Antioxidante Direta e Indireta: O resveratrol atua como sequestrador de radicais livres (especialmente radicais hidroxila e peroxila) através da doação de átomos de hidrogênio dos seus grupos fenólicos (Galiniak *et al.*, 2019). Paralelamente, modula positivamente o sistema antioxidante endógeno, aumentando a expressão e atividade de enzimas como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx), e elevando os níveis de glutathione reduzida (GSH) (Türkmen *et al.*, 2023). Estudos em modelos de toxicidade neuronal demonstram sua capacidade em reduzir significativamente os níveis de MDA, um marcador-chave de peroxidação lipídica (Ahmed *et al.*, 2018).

2) Modulação Anti-inflamatória: O resveratrol exerce efeitos pleiotrópicos sobre a cascata inflamatória, inibindo a ativação do fator nuclear NF- κ B (responsável pela transcrição de genes pró-inflamatórios), suprimindo a produção de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, e modulando a ativação microglial (Fuggetta *et al.*, 2016). Esta ação é particularmente relevante no contexto do TEA, considerando o papel estabelecido da neuroinflamação na sua fisiopatologia.

3) Ativação de Vias de Neuroproteção: O resveratrol é um ativador potente da sirtuína 1 (SIRT1), uma desacetilase de histonas e proteínas não-histona envolvida na regulação do metabolismo energético, resposta ao estresse e longevidade celular (Grewal *et al.*, 2019). A ativação de SIRT1 promove a biogênese mitocondrial, reduz o estresse do retículo endoplasmático e estimula mecanismos de autofagia, conferindo resiliência neuronal (Baur; Sinclair, 2006).

4) Melhora de Parâmetros Comportamentais: Estudos pré-clínicos demonstram consistentemente que o resveratrol melhora o desempenho em testes comportamentais relevantes para o TEA. Em modelos animais, o tratamento com resveratrol aumentou o desempenho em tarefas exploratórias e reduziu comportamentos associados à ansiedade e alterações cognitivas, sugerindo potencial efeito benéfico em testes como Y-Maze e Labirinto em Cruz Elevada, que são usados para avaliar memória espacial de trabalho e níveis de ansiedade, respectivamente (Malaguarnera & Cauli, 2020).

3. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Apesar do sólido embasamento teórico que conecta estresse oxidativo ao TEA, dos robustos efeitos antioxidantes e neuroprotetores do trans-resveratrol, e da validade estabelecida do modelo VPA, uma lacuna crítica persiste na literatura científica: a investigação integrada e sistemática dos efeitos do trans-resveratrol sobre parâmetros comportamentais e biomarcadores de estresse oxidativo especificamente no modelo VPA de autismo.

A maioria dos estudos com resveratrol em modelos neurológicos focou em condições neurodegenerativas do envelhecimento (Alzheimer, Parkinson), com escassa investigação em modelos de transtornos do neurodesenvolvimento (Tellone *et al.*, 2025). Os poucos estudos que avaliaram resveratrol em contextos relacionados ao TEA frequentemente utilizaram modelos genéticos distintos ou abordagens não integradas (avaliação comportamental isolada ou bioquímica isolada).

A correlação entre modulação do estresse oxidativo (especificamente MDA e GSH) e melhora em domínios comportamentais específicos (ansiedade no LCE, memória no Y-Maze) permanece pouco explorada no modelo VPA. Além disso, a janela temporal ideal de intervenção com resveratrol no contexto do neurodesenvolvimento alterado pelo VPA não está estabelecida.

Esta lacuna não apenas limita a compreensão do potencial terapêutico do trans-resveratrol no TEA, mas também restringe o desenvolvimento de estratégias de intervenção baseadas em mecanismos que possam atuar sobre vias fisiopatológicas centrais do transtorno.

3.1 Relevância e Potencial Impacto

Este estudo possui relevância multidimensional que transcende o âmbito estritamente acadêmico. Preenche uma lacuna significativa na literatura ao investigar de forma integrada os efeitos de um composto natural com mecanismo de ação promissor (trans-resveratrol) em um modelo animal validado de TEA (VPA). A correlação entre marcadores bioquímicos específicos (MDA, GSH) e domínios comportamentais definidos (ansiedade, memória) pode contribuir para a identificação de

biomarcadores translacionais e o entendimento de relações causais entre estresse oxidativo e manifestações comportamentais no TEA.

Os achados podem fundamentar futuros ensaios pré-clínicos avançados e, potencialmente, estudos clínicos com resveratrol ou análogos com melhor perfil farmacocinético (como o pterostilbeno) no TEA. Considerando o excelente perfil de segurança do resveratrol em humanos, contrastando com os efeitos adversos dos antipsicóticos atípicos, esta linha de investigação pode abrir caminho para intervenções adjuvantes ou alternativas no manejo do TEA.

O desenvolvimento de intervenções baseadas em compostos naturais com mecanismos de ação dirigidos às vias fisiopatológicas centrais do TEA, poderia oferecer opções terapêuticas mais seguras, mais bem toleradas e potencialmente mais acessíveis, impactando positivamente a qualidade de vida desses indivíduos e suas famílias.

A abordagem integrada combinando avaliação comportamental padronizada, quantificação de biomarcadores oxidativos específicos e análise de correlação entre estes domínios, estabelece um paradigma metodológico robusto que pode ser aplicado à avaliação de outras intervenções potenciais no TEA.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar os efeitos preventivos do TRESV (trans-resveratrol) sobre parâmetros antioxidante e memória das proles de camundongos machos e fêmeas induzidos ao TEA pela exposição pré-natal ao ácido valproico.

4.2 Objetivos específicos

- i. Avaliar os níveis de memória espacial, por meio do teste comportamental Y-Maze, na prole de camundongos machos e fêmeas induzidos ao TEA, oriundos de matrizes tratadas com TRESV;
- ii. Analisar os marcadores de estresse oxidativo e peroxidação lípida. no córtex pré-frontal e hipocampo da prole de camundongos machos e fêmeas induzidos ao TEA e tratados com TRESV;
- iii. Analisar os marcadores de quantificação de proteínas totais no córtex pré-frontal e hipocampo da prole de camundongos machos e fêmeas induzidos ao TEA e tratados com TRESV;

5. METODOLOGIA

5.1 Estudo *in vivo*

5.1.1 Delineamento experimental

A avaliação do efeito antioxidante do trans-resveratrol foi realizada através de métodos *in vivo* e *post mortem*. Nas análises *in vivo* as características do TEA foram mimetizadas em camundongos induzidos com ácido valproico (VPA). O tratamento foi feito com trans-resveratrol ou solução de NaCl 0,9% (salina) para os grupos controle. Foram observados os parâmetros de memória e ansiedade. Nas análises *post-mortem*, o córtex pré-frontal e o hipocampo foram retirados após a realização dos testes comportamentais e eutanásia, sendo realizadas as dosagens de marcadores de estresse oxidativo (malonaldeído e glutathiona redutase) e proteína totais.

5.1.2 Aspectos Éticos

Todos os procedimentos foram seguidos pelo Guia de Cuidados e Usos de Animais de Laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (2010). Os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA) do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvidos de Medicamentos da Universidade Federal do

Ceará (NPDM/UFC), NUP: 65080523-0 (Anexo A). As normas do ARRIVE 2.0 (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) foram seguidas.

5.1.3 Características e manutenção dos animais utilizados como matrizes

Para este protocolo foram utilizados camundongos *Swiss* machos e fêmeas nulíparas como matrizes, com peso corporal entre 25 - 30 g, e com oito semanas de idade. Os animais foram obtidos no biotério do NPDM/UFC e foram mantidos, nesse mesmo biotério, com temperatura de $26 \pm 2^\circ\text{C}$, com um ciclo 12/12h de luz/escuro, recebendo água e ração *ad libitum*. Os camundongos machos foram mantidos separados, em gaiolas, das fêmeas, para evitar o acasalamento antes do período desejado e para a aclimação.

5.1.3.1 Acasalamento

O ciclo estral dos camundongos fêmeas para acasalamento foi acompanhado diariamente, desde 21º dia do nascimento, analisando-se a proporção dos tipos celulares da secreção vaginal, monitorado por esfregaço vaginal (Marcondes; Bianchi; Tanno, 2002).

Para o acasalamento, os camundongos machos foram colocados em contato com as fêmeas nulíparas por um período de 24:00h (das 19:00h às 7:00h), na proporção de 1 fêmea:1 macho por caixa, sendo o macho somente introduzido na gaiola no final do período de anestro (Marcondes; Bianchi; Tanno, 2002). A prenhez foi diagnosticada por meio da presença do plug vaginal, a fim de confirmar se ocorreu o acasalamento (Marcondes; Bianchi; Tanno, 2002), sendo denominado o dia da concepção (G0).

a) Distribuição dos animais matrizes e formação dos grupos

As matrizes fêmeas foram divididas aleatoriamente em quatro grupos, cada grupo com um número de 3 animais de acordo com o seu esquema de tratamento. A denominação dos grupos matrizes foi a mesma utilizada para identificar os grupos dos filhotes.

- Grupo I - Controle (solução de dimetilsulfóxido - DMSO) = 3 matrizes fêmeas
- Grupo II - VPA (ácido valproico 450 mg/dose única) = 3 matrizes fêmeas (aplicado no 12,5º dia da gestação)
- Grupo III – TRESV (trans resveratrol 30 mg/kg/dia) = 3 matrizes fêmeas
- Grupo VI – VPA+TRESV (ácido valproico (450mg/dose única + trans resveratrol 30 mg/kg/dia +) = 2 matrizes fêmeas

b) Tratamento das matrizes fêmeas

i. Dose do trans resveratrol

Artigos publicados com o uso do resveratrol em modelo animal de neurodesenvolvimento foram utilizados como parâmetro para determinar a dose de TRESV que foi utilizada neste projeto. Nos estudos de Ahmad et al. (2018) e Bakheet et al. (2017), o resveratrol foi administrado em modelos murinos de TEA nas doses de 20 mg/kg e 40 mg/kg, via intraperitoneal, demonstrando efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores em parâmetros moleculares e comportamentais associados ao transtorno. A pesquisa de Xie et al. (2018) também evidenciou melhora de comportamentos autísticos por meio de administração de resveratrol em modelo de exposição pré-natal. Considerando que doses nessa faixa mostraram eficácia sem efeitos adversos marcantes, a dose foi determinada neste projeto por estar dentro de um intervalo já experimentalmente validado na literatura pré-clínica. Visto que o TRESV é uma das formas isoméricas do resveratrol, a dose escolhida para a execução deste trabalho foi 30 mg/kg/dia.

A diluição do TRESV foi realizada utilizando-se dimetilsulfóxido (DMSO), um solvente conhecido por atravessar membranas celulares e estruturas intracelulares sem provocar danos estruturais significativos. Esse composto apresenta elevada permeabilidade e age como facilitador do transporte de moléculas bioativas para o meio intracelular, característica já demonstrada em estudos sobre sua interação com bicamadas lipídicas (Notman *et al.*, 2006). A escolha do DMSO se

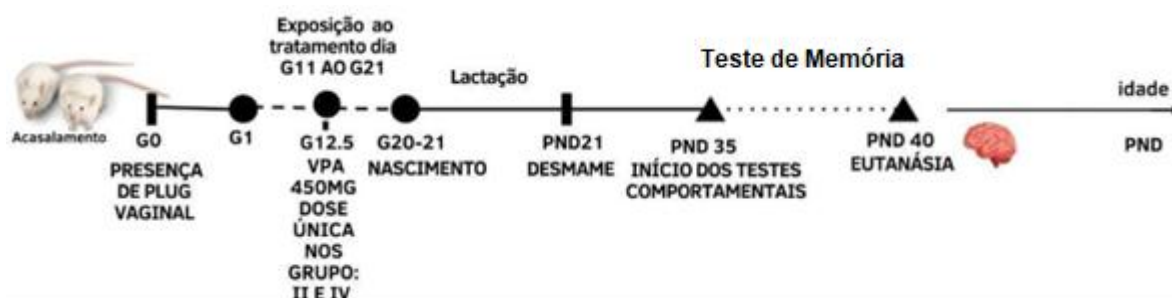
justifica pela baixa biodisponibilidade do trans-resveratrol, decorrente de sua reduzida solubilidade em água e de sua rápida metabolização de primeira passagem, fatores que limitam a presença da forma ativa do composto na circulação (Walle *et al.*, 2004; De Vries; Strydom; Steenkamp, 2021). Assim, seu uso contribuiu para aumentar a solubilização e a disponibilidade biológica do TRESV, favorecendo sua absorção e o alcance de níveis eficazes nos tecidos-alvo.

ii. Indução do TEA e tratamento das matrizes

A indução do TEA foi por meio da administração de VPA no 12,5^o dia da gestação (fertilização constatado pelo *plug* vaginal ou pelo lavado vaginal), às 12:00h (G12,5 dias), que corresponde ao final do fechamento do tubo neural nestes animais. As fêmeas prenhes dos grupos II e IV, foi administrado o VPA 450 mg/kg via intraperitoneal (i.p.) diluído em solução (NaCl 0,9%) (Kataoka *et al.*, 2013).

A apresentação do TRESV utilizada foi em cápsulas na concentração de 30 mg obtida comercialmente em farmácia de manipulação (grau de pureza 99%). O conteúdo da cápsula foi diluído em DMSO (30 mg de TRESV solubilizado em 0,5% de DMSO), e administrado aos camundongos fêmeas prenhes na dose de 30 mg/kg, via oral (gavagem), durante 10 dias. No 20^o dia de gestação (G20), as fêmeas foram realocadas individualmente em caixas moradia para o nascimento da prole, os quais permaneceram com as progenitoras até o desmame. O dia do nascimento foi denominado como o dia pós-natal 1 (PND1). Após o período do acasalamento os camundongos machos foram eutanasiados por overdose de anestésicos, ketamina 300 mg/kg e xilazina 30 mg/kg. A Figura 5 mostra o delinhamento experimental, em modelo de linha temporal.

Figura 5 - Protocolo experimental nas matrizes



Legenda: G: Gestacional; PND: dia pós-natal; VPA: ácido valproico; TRESV: trans resveratrol; Controle: Dimetilsulfóxido- DMSO. Exposição materna ao TRESV nos grupos: II e IV, no período gestacional G11 ao G21.

c) Formação dos Grupos Experimentais (Filhotes)

Os animais de cada grupo foram utilizados da seguinte forma: Os testes comportamentais foram realizados com 35 animais machos e 47 fêmeas (Tabela 01). Estes animais foram utilizados para análises de estresse oxidativo.

Tabela 1 – Delineamento dos grupos experimentais (filhotes utilizados)

Grupos	Machos (n)	Fêmeas (n)
Grupo Controle	11	10
Grupo VPA	8	16
Grupo TRESV	12	15
Grupo VPA+ TRESV	4	6

Fonte: Autoria própria (2025).

d) Teste Comportamental

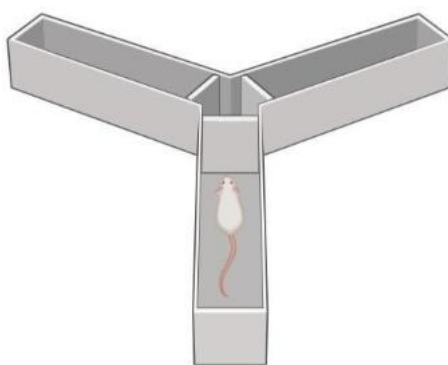
Os filhotes permaneceram com suas respectivas mães até o PND 21, quando foi realizado o desmame. Após o desmame as matrizes fêmeas foram eutanasiadas por overdose de anestésicos, ketamina 300 mg/kg e xilazina 30 mg/kg. As proles do sexo masculino e feminino foram separadas e agrupadas de acordo com seus respectivos grupos de nascimento. No PND 30, foi realizado teste para avaliar comprometimento na memória na prole uma vez que esse período corresponde a uma

fase de transição entre a infância e a adolescência em camundongos, caracterizada por intensa maturação de circuitos cortico-hipocampais envolvidos em processos cognitivos, como memória e funções executivas. A avaliação comportamental nesse estágio permite identificar alterações funcionais precoces decorrentes de perturbações no neurodesenvolvimento, antes que mecanismos compensatórios associados à maturidade neural possam mascarar os déficits observados. (Cezar, 2017).

i. Avaliação de memória – Teste do labirinto em Y (Y-maze)

A memória de reconhecimento espacial dos camundongos foi avaliada usando o teste do labirinto em Y, que consiste em um aparato com três braços fechados interconectados ($40 \times 12 \times 30$ por braço) em um ângulo de 120° , que foram marcados para A, B e C, respectivamente (Figura 06). Os animais foram na área central do labirinto em Y e permitiram a exploração livre por 8min, seguido pelo registro da sequência em que o camundongo entrou nos braços do labirinto. Uma sequência correta foi definida como três letras desiguais em uma linha. A taxa de precisão foi calculada como o número de vezes de sequência correta dividido pelo número total de vezes (Sarter *et al.*, 1988).

Figura 6 – Representação esquemática do Labirinto em Y



Fonte: Imagem gerada no aplicativo BioRender.

5.2. Eutanásia e remoção das áreas cerebrais

Após a realização dos testes comportamentais, todos os animais foram eutanasiados por meio de decapitação por guilhotina, utilizando um equipamento afiado e esterilizado para garantir um corte rápido e humanitário, seguindo diretrizes éticas. A eutanásia por guilhotina foi escolhida para preservar a integridade do cérebro, evitando alterações que anestésicos poderiam causar, uma vez que a análise de estresse oxidativo e permeabilidade vascular exigia tecido cerebral íntegro. Imediatamente após a decapitação, o crânio foi exposto, e uma incisão foi feita ao longo da linha média com um bisturi nº 15. A calota craniana foi cuidadosamente removida para expor o cérebro, que foi então delicadamente extraído com o auxílio de uma espátula ou pinça, começando pela região frontal e deslocando-o para trás para liberar as conexões nervosas e a medula espinhal. As áreas cerebrais de interesse, o córtex pré-frontal (identificado na região rostral dorsal) e o hipocampo (localizado nas áreas laterais dos ventrículos laterais, com formato característico de "C"), foram dissecadas com instrumentos finos e precisos, como pinças e tesouras de microdissecção, para posterior análise (Paxinos;Franklin, 2019).

5.3. ESTUDOS PÓS-MORTEM

1. Análise de marcadores do estresse oxidativo

Para avaliação dos marcadores de estresse oxidativo, o córtex pré-frontal e hipocampo foram dissecados e homogeneizados em tampão de fosfato de sódio. Esses homogenatos foram usados para quantificar os teores de malondialdeído (MDA), glutathiona reduzida (GSH) e proteínas totais.

A determinação da produção de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foi realizada para avaliar o produto final MDA formado durante a peroxidação lipídica da membrana. As amostras (n=9/grupo) foram homogeneizadas em tampão fosfato 150 mM, centrifugadas (4500 x g/15 min a 4 °C) e o sobrenadante coletado. Em seguida, 63 µL de sobrenadante foram adicionados a 100µL de ácido perclórico a 35% em tubos Eppendorf. Após centrifugação (5000 x g por 10 min a 4°C), 150 µL do sobrenadante foram adicionados a 50 µL de ácido tiobarbitúrico (1,2%) e

aquecidos em banho-maria a 95°C por 30 min. As amostras (150µL) foram lidas com absorvância de 535 nm em um leitor de placas, sendo os resultados expressos como unidades de µM MDA/mg de tecido (Cighetti *et al.*,1999).

Para a determinação de GSH, as amostras foram homogeneizadas em tampão fosfato e centrifugadas a 500 rpm por 15 min a 4 °C. Em seguida foram adicionadas, água destilada e ácido tricloroacético (TCA) a 50, agitados e centrifugados a 5.000 rpm por 15 minutos a 4°C. Posteriormente, foi adicionado tampão Tris-HCl 0,4M com pH alcalino (8,9) e DTNB 0,01M imediatamente antes da leitura. A leitura foi realizada em um leitor de placas a 412 nm em até 5 minutos após a reação, e a concentração de GSH foi expressa em nanograma (ng) de GSH/g, com base em uma curva padrão (Sedlak; Lindsay, 1968).

2. Análise dos dados e testes estatísticos

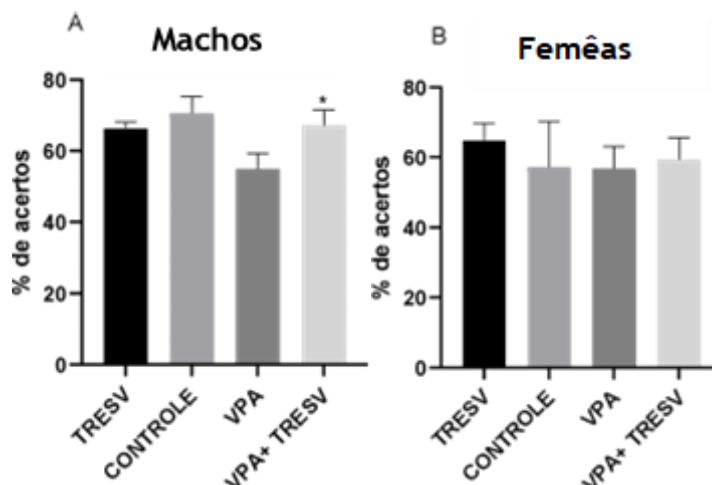
As análises estatísticas foram realizadas inicialmente utilizando o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguido de teste *post hoc* de Bonferroni. Para os dados não paramétricos foi utilizado o teste de Kruskal Wallis seguido do teste *post hoc* de Dunn.

6. RESULTADOS

6.1 O trans-resveratrol melhora a memória em camundongos machos

Os machos do grupo VPA+TRESV apresentaram uma taxa de 24% a alternância entre braços em comparação ao grupo VPA ($67,2 \pm 2,5$ vs $54 \pm 2,5$ VPA) (Gráfico 01A), entretanto não houve significância estatística na porcentagem de acerto dentre machos e fêmeas. Em relação aos animais fêmeas não houve diferença estatística do número de acertos (Gráfico 01B).

Gráfico 1 – Porcentagem de alternâncias espontâneas no teste de Y Maze



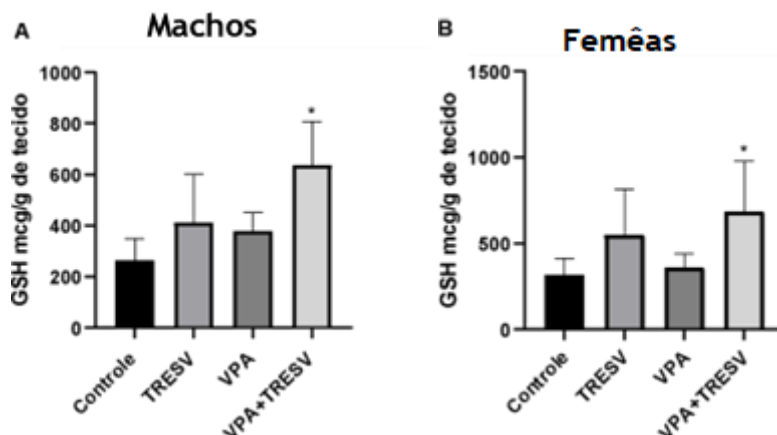
Avaliação da memória espacial por meio do teste Y-Maze em camundongos Swiss machos (A) e fêmeas (B) aos 30 dias de vida (PND 30). Os animais pertencem à linhagem Swiss e são oriundos de matrizes submetidas a tratamento durante o período intrauterino. Os grupos experimentais foram: Controle (salina), TRESV (trans-resveratrol), VPA (ácido valproico), e VPA + TRESV (associação de ácido valproico e trans-resveratrol). Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM) ($n = 3$ por grupo). A análise estatística foi realizada por one-way ANOVA, seguida do pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,05$ em relação ao grupo VPA; # $p < 0,05$ em relação ao grupo Controle.

6.2 O trans-resveratrol aumenta níveis de GSH

O grupo de animais machos VPA+TRESV aumentou o teor de GSH em 68% no córtex pré-frontal ($637,6 \pm 98,6$ vs $378,98 \pm 24,43$ VPA) (Gráfico 02A), o mesmo efeito foi constatado quando observado os animais fêmeas VPA+TRESV que teve um aumento de 90,6% ($686,48 \pm 119,77$ vs $360,12 \pm 19,65$ VPA) do GSH na mesma área cerebral (Gráfico 02B).

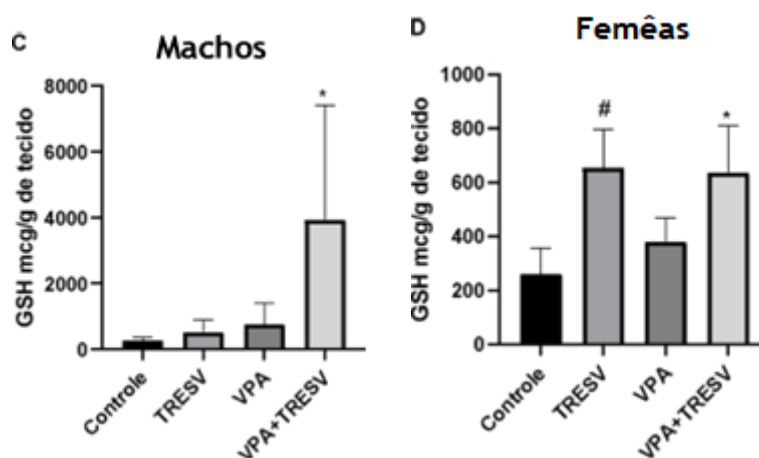
Quando analisado os teores de GSH no hipocampo, foi observado que os animais machos do grupo VPA+TRESV aumentou os teores de GSH em 4,1X ($3939,01 \pm 1315,27$ vs $762,52 \pm 160,26$ VPA) (Gráfico 03C), e os animais fêmeas do mesmo grupo aumentou em 67% ($637,29 \pm 77,71$ vs $381,57 \pm 22,53$ VPA), e quando comparado os animais fêmeas do grupo controle com os tratados com trans-resveratrol foi observado um aumento de 1,5X ($655,12 \pm 53,67$ vs $262,09 \pm 36,36$ Controle) (Gráfico 3D).

Gráfico 2– Marcador de agente anti-oxidante no Cortéx Pré Frontal



Níveis de glutathiona reduzida (GSH) no córtex pré-frontal e no hipocampo de camundongos Swiss aos 35 dias de vida (PND 35). As áreas cerebrais foram coletadas de animais oriundos de matrizes submetidas a tratamento durante o período intrauterino. Os grupos experimentais foram: Controle (salina), TRESV (trans-resveratrol), VPA (ácido valproico), e VPA + TRESV (associação de ácido valproico e trans-resveratrol). (A) Córtex pré-frontal de machos; (B) córtex pré-frontal de fêmeas. Os dados são apresentados como média ± erro padrão da média (EPM) (n = 3 por grupo). A análise estatística foi realizada por one-way ANOVA, seguida do pós-teste de Bonferroni. *p < 0,05 em relação ao grupo VPA; #p < 0,05 em relação ao grupo Controle.

Gráfico 3– Marcador de agente anti-oxidante no Hipocampo

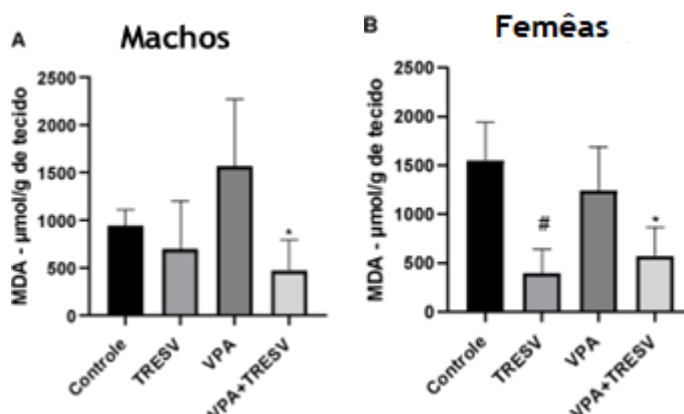


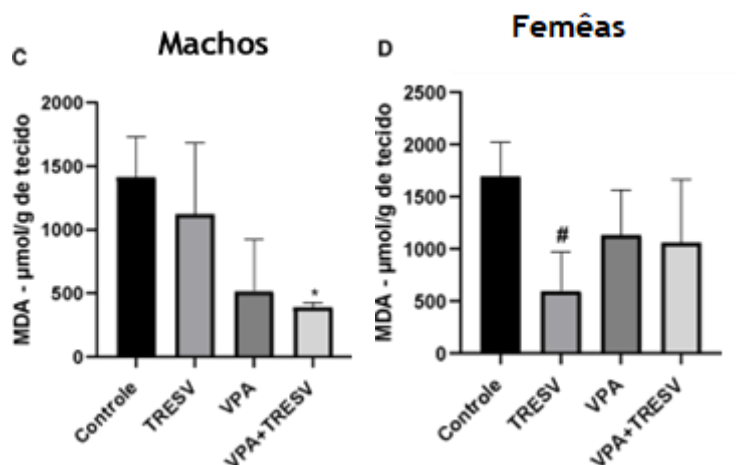
Níveis de glutathiona reduzida (GSH) no córtex pré-frontal e no hipocampo de camundongos Swiss aos 35 dias de vida (PND 35). As áreas cerebrais foram coletadas de animais oriundos de matrizes submetidas a tratamento durante o período intrauterino. Os grupos experimentais foram: Controle (salina), TRESV (trans-resveratrol), VPA (ácido valproico), e VPA + TRESV (associação de ácido valproico e trans-resveratrol). (C) hipocampo de machos; (D) hipocampo de fêmeas. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM) (n = 3 por grupo). A análise estatística foi realizada por one-way ANOVA, seguida do pós-teste de Bonferroni. *p < 0,05 em relação ao grupo VPA; #p < 0,05 em relação ao grupo Controle.

6.3 O trans-resveratrol reduz peroxidação lipídica

O grupo de animais machos VPA+TRESV reduziu o teor de MDA em 70% no córtex pré-frontal ($475,46 \pm 157,52$ vs $1569,70 \pm 349,77$ VPA) (Gráfico 03A), e os animais fêmeas VPA+TRESV que teve uma redução de 54% ($573,29 \pm 175,82$ vs $1242,14 \pm 158,53$ VPA) quando comparado ao grupo VPA, e quando comparado ao controle o TRESV reduziu em 74% ($396,63 \pm 86,51$ vs $1553,96 \pm 223,33$ Controle) o teor de MDA na mesma área cerebral (Gráfico 03B). Quando analisado os teores de MDA no hipocampo, foi observado que os animais machos do grupo VPA+TRESV reduziu os teores de MDA em 24% ($392,17 \pm 21,06$ vs $518,53 \pm 153,21$ VPA) (Gráfico 03C), e em relação aos animais fêmeas apenas o grupo TRESV reduziu os teores MDA em 64% ($598,04 \pm 131,15$ vs $1695,59 \pm 133,29$ Controle) quando comparados ao controle (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Marcador de agente anti-oxidante





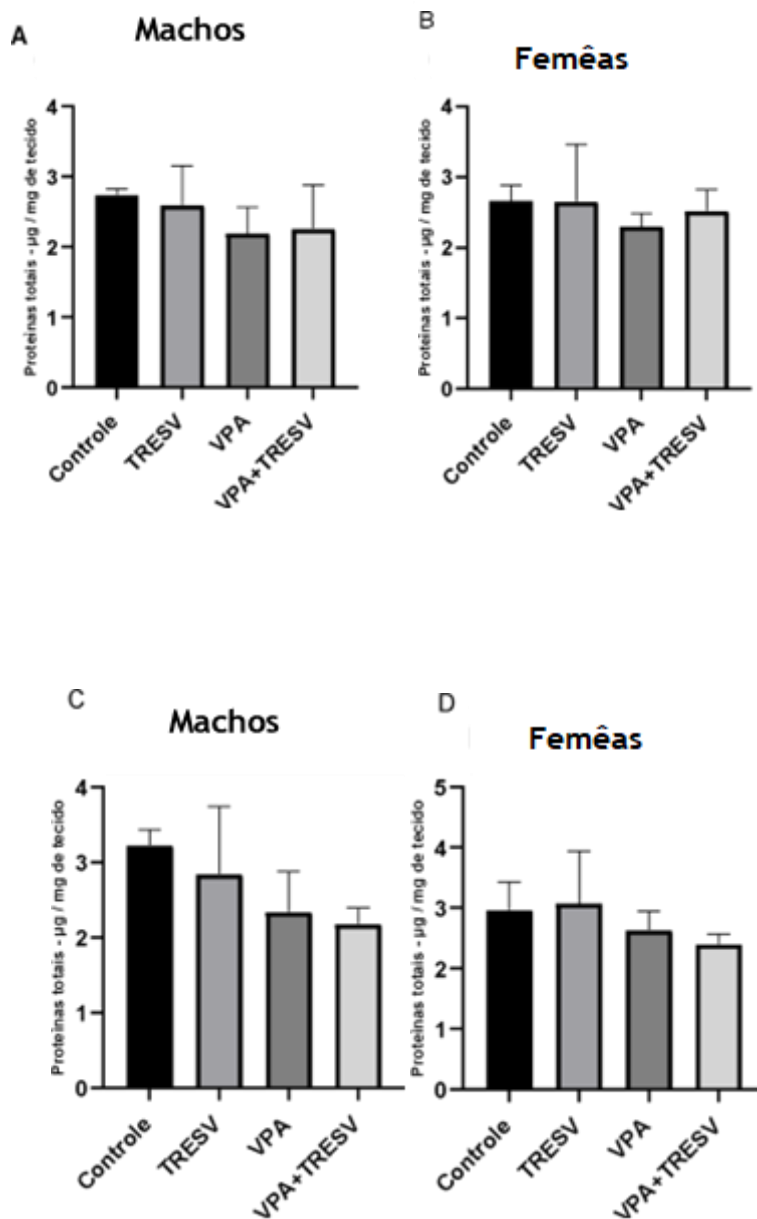
As regiões cerebrais, córtex pré-frontal e hipocampo, foram coletadas de camundongos Swiss aos 35 dias de vida para a quantificação dos níveis de malondialdeído (MDA), marcador de estresse oxidativo. Os grupos experimentais foram: Controle (salina), TRESV (trans-resveratrol), VPA (ácido valproico), e VPA + TRESV (associação de ácido valproico e trans-resveratrol). (A) Córtex pré-frontal de machos; (B) córtex pré-frontal de fêmeas; (C) hipocampo de machos; (D) hipocampo de fêmeas. Os animais são oriundos de matrizes submetidas a tratamento durante o período intrauterino. Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) ($n = 3$ por grupo). A análise estatística foi realizada por one way ANOVA, seguida do pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,05$ em relação ao grupo VPA; # $p < 0,05$ em relação ao grupo Controle.

Observou-se que os níveis de MDA, um indicador de peroxidação lipídica e dano oxidativo, foram reduzidos nos machos e fêmeas tratados com VPA + trans-resveratrol. Entretanto, nas fêmeas essa redução ocorreu apenas no córtex pré-frontal, enquanto nos machos foi observada tanto no córtex quanto no hipocampo. Em contraste, os níveis de GSH, um dos principais antioxidantes celulares, aumentaram em ambos os sexos nas duas regiões analisadas, sugerindo que o trans-resveratrol potencializou a defesa antioxidante independentemente do sexo.

6.4 O trans resveratrol não altera os níveis de proteínas totais no cérebro

Não houve diferença estatística dentre os grupos, independente do sexo e tecido avaliado (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Dosagem proteínas totais.



As regiões cerebrais córtex pré-frontal e hipocampo foram coletadas de camundongos Swiss aos 35 dias de vida para a dosagem de proteínas totais. Os grupos experimentais foram: Controle (salina), TRESV (trans-resveratrol), VPA (ácido valproico) e VPA + TRESV (associação de ácido valproico e trans-resveratrol). (A) Córtex pré-frontal de machos; (B) córtex pré-frontal de fêmeas; (C) hipocampo de machos; (D) hipocampo de fêmeas. Os animais são oriundos de matrizes submetidas a tratamento durante o período intrauterino. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM) (n = 3 por grupo). A análise estatística foi realizada por one way ANOVA, seguida do pós-teste de Bonferroni. *p < 0,05 em relação ao grupo VPA; #p < 0,05 em relação ao grupo Controle.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos do TRESV administrado durante a gestação sobre alterações comportamentais e bioquímicas em um modelo murino de TEA induzido por ácido valproico. Considerando o papel central do estresse oxidativo na fisiopatologia do TEA e a reconhecida ação antioxidante do trans-resveratrol, esta pesquisa buscou avaliar seu potencial neuroprotetor no neurodesenvolvimento. De modo geral, os resultados demonstraram que o tratamento foi capaz de modular o estado redox cerebral e promover melhora comportamental dependente do sexo, evidenciada principalmente pelo aprimoramento da memória em machos expostos ao VPA. Esses achados reforçam a relevância do TRESV como agente promissor na atenuação de alterações neurobiológicas associadas ao TEA.

De acordo com os resultados obtidos, os filhotes machos de matrizes tratadas com VPA associado ao trans-resveratrol apresentaram melhora significativa da memória quando comparados aos animais expostos apenas ao VPA. Nas fêmeas, por outro lado, não foi observada melhora significativa no desempenho de memória. Esse achado pode estar relacionado ao fato de que, nas fêmeas, o trans-resveratrol não exerceu efeito modulador do estresse oxidativo no hipocampo, região diretamente envolvida nos processos de memória e aprendizagem. Assim, a ausência de redução do estresse oxidativo nessa área pode explicar a falta de efeitos comportamentais relevantes no grupo feminino.

De modo geral, o tratamento com TRESV modulou favoravelmente o estado redox cerebral, evidenciado pela redução dos níveis de MDA e pelo aumento de GSH nas regiões analisadas. Embora tenham sido observadas diferenças dependentes do sexo e da região encefálica, o padrão global indica um fortalecimento da defesa antioxidante frente ao estresse oxidativo induzido pelo VPA.

Por fim, não foram observadas diferenças significativas na quantificação de proteínas totais entre os grupos experimentais ou entre machos e fêmeas. Esse resultado indica que o tratamento não alterou a concentração global de proteínas, e que seus efeitos estão mais relacionados a mecanismos específicos de modulação redox do que a alterações generalizadas da expressão proteica.

O trans resveratrol pode exercer efeitos benéficos sobre memória e plasticidade cerebral através de mecanismos que envolvem neuroproteção, redução do estresse oxidativo e modulação de

vias de sinalização sináptica. Em outros modelos de demência vascular induzida por oclusão de artérias carótidas em ratos, a administração de resveratrol resultou em melhora significativa no aprendizado, memória espacial e redução nos níveis de malondialdeído (MDA) e aumento da glutathiona e SOD no hipocampo e córtex (Park *et al.*, 2012). Esses achados corroboram com a possibilidade de que os efeitos de melhoria da memória possam derivar da ação antioxidante e neuroprotetora do trans resveratrol sobre regiões essenciais para a manutenção da memória, como o córtex pré-frontal e o hipocampo, restaurando o equilíbrio redox e possivelmente favorecendo plasticidade neuronal.

O aumento dos teores de GSH no córtex pré-frontal e hipocampo de animais tratados com trans resveratrol, especialmente nos expostos ao VPA, demonstra ação antioxidante deste suplemento. Essa ação, pode estar relacionada com a ativação das vias endógenas de defesa antioxidante (Dinkova-Kostova; Abramov, 2015).

O fato de o trans resveratrol aumentar o GSH em animais fêmeas não expostas ao VPA indica que ele estimula a produção de agentes antioxidantes, potencializando a capacidade antioxidante basal. É sabido que pessoas com TEA apresentam deficiências nos teores de GSH (James *et al.*, 2004). Neste estudo, demonstramos a capacidade do trans resveratrol em promover a neuroproteção, isso se deve ao fato de que o aumento de agentes oxidantes está diretamente relacionado ao dano celular, enquanto o aumento dos teores de antioxidantes sugere uma redução na oxidação das membranas celulares.

O grupo de animais induzidos com VPA e tratados com trans resveratrol reduziu os teores de MDA no córtex pré-frontal, reforçando a sua eficácia em neutralizar os agentes oxidantes. Mesmo efeito foi visto no hipocampo, que em fêmeas a redução foi em comparação ao controle, e nos machos em relação ao grupo VPA. Essa atividade corrobora com o aumento da produção de GSH.

A administração de VPA durante o período pré-natal tem sido relacionada à diminuição dos níveis de proteínas totais em regiões cerebrais, indicando possíveis danos celulares, ativação de vias apoptóticas e comprometimento da função mitocondrial (Choi *et al.*, 2016). Tais mudanças estão associadas aos prejuízos comportamentais frequentemente descritos em modelos animais com TEA, como dificuldades de interação social, maior ansiedade e padrões repetitivos de comportamento. Contudo, no presente estudo, esses parâmetros não foram avaliados.

De acordo com os resultados deste estudo, observa-se consonância parcial com pesquisas anteriores que empregaram o modelo de exposição pré-natal ao VPA. Bambini-Junior et al. (2014) demonstraram que a administração de resveratrol durante a gestação foi capaz de prevenir déficits comportamentais centrais associados ao TEA, incluindo prejuízos na memória. De forma semelhante, no presente trabalho, a intervenção com trans-resveratrol promoveu melhora significativa da memória nos filhotes machos expostos ao VPA, indicando um efeito neuroprotetor sobre funções cognitivas vulneráveis nesse modelo experimental.

Entretanto, diferentemente do estudo citado, os efeitos benéficos observados aqui não se estenderam às fêmeas, que não apresentaram recuperação significativa do desempenho mnemônico. Essa divergência sugere que a resposta ao resveratrol pode ser modulada por fatores dependentes do sexo, possivelmente relacionados a diferenças hormonais, maturacionais ou à capacidade antioxidante intrínseca do tecido neural. Assim, embora ambos os estudos reforcem o potencial do resveratrol como estratégia preventiva durante um período crítico do neurodesenvolvimento, os achados atuais ampliam essa discussão ao indicar que seus efeitos podem não ser uniformes entre os sexos, ressaltando a necessidade de abordagens mais refinadas em futuras investigações. Apesar de fornecer evidências relevantes acerca do potencial efeito antioxidante e modulador de comportamento do trans-resveratrol em um modelo murino de TEA induzido por ácido valproico, este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A ausência de análises comportamentais relacionadas à interação social, ansiedade, depressão, comunicação e comportamentos estereotipados restringe uma compreensão mais abrangente do impacto do trans-resveratrol sobre o fenótipo autístico. Ademais, a inexistência de análises histológicas impede a correlação direta entre os achados bioquímicos e possíveis alterações estruturais em regiões cerebrais-chave, como o córtex pré-frontal e o hipocampo. Essas lacunas metodológicas limitam a extrapolação dos efeitos observados para a complexidade comportamental e neurobiológica característica do TEA.

Nesse contexto, pesquisas futuras devem priorizar a ampliação do painel comportamental, incorporando testes que avaliem interação social, comunicação, ansiedade, comportamentos repetitivos e estados afetivos. Além disso, a inclusão de análises moleculares mais aprofundadas e de abordagens histológicas permitirá investigar alterações celulares, sinápticas e estruturais associadas ao tratamento com trans-resveratrol. Essas estratégias poderão elucidar com maior

precisão os mecanismos neurobiológicos envolvidos e fortalecer a compreensão do potencial terapêutico desse composto no contexto do TEA.

Em suma, o presente estudo indica que o mecanismo de ação do trans resveratrol em camundongos induzidos ao TEA com ácido valproico (VPA) envolve a modulação da resposta inflamatória, atenuando o estresse oxidativo e estimulando o aperfeiçoamento da memória dos mesmos.

8. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstram que o trans-resveratrol exerceu efeitos antioxidantes e neuroprotetores na prole de camundongos expostos ao ácido valproico durante o período pré-natal, notadamente por meio do aumento dos níveis de glutathiona reduzida (GSH) e da redução dos teores de malondialdeído (MDA) em regiões cerebrais críticas para a cognição, como o córtex pré-frontal e o hipocampo. Esses efeitos foram acompanhados por melhora no desempenho de memória, sugerindo que a restauração do equilíbrio redox e a possível ativação de vias endógenas de defesa, podem contribuir para a atenuação de sintomas associados ao Transtorno do Espectro Autista. Tais achados fortalecem a hipótese de que o trans-resveratrol, possui capacidade de modular parâmetros comportamentais e bioquímicos alterados em modelos experimentais de TEA.

Apesar das contribuições apresentadas, o estudo também evidencia a necessidade de aprofundar as investigações, especialmente no que diz respeito à avaliação de comportamentos sociais, estereotípias, comunicação e análises histopatológicas, a fim de ampliar a compreensão do alcance terapêutico do composto. Ainda assim, os resultados aqui demonstrados reforçam o potencial do trans-resveratrol como agente antioxidante e anti-inflamatório capaz de atenuar prejuízos induzidos pelo VPA durante o neurodesenvolvimento, apontando esse composto como uma promissora estratégia coadjuvante na modulação de alterações neurobiológicas associadas ao TEA.

REFRÊNCIAS

AHMAD, Sheikh F. *et al.* Resveratrol attenuates pro-inflammatory cytokines and activation of JAK1-STAT3 in BTBR T + Itpr3^{tf/J} autistic mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 829, p. 70–78, jun. 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. Fifth Edition ed. [S.l.]: American Psychiatric Association, 2013.

AMRI, A. *et al.* Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? **Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society**, v. 158, n. 2, p. 182–193, 10 mar. 2012.

ARUTIUNIAN, Vardan *et al.* Reduced grey matter volume of amygdala and hippocampus is associated with the severity of autistic symptoms and language abilities in school-aged children with Autism Spectrum Disorder: an exploratory study. **Brain Structure and Function**, v. 228, n. 6, p. 1573–1579, 11 jun. 2023.

BAKHEET, Saleh A. *et al.* Resveratrol Ameliorates Dysregulation of Th1, Th2, Th17, and T Regulatory Cell-Related Transcription Factor Signaling in a BTBR T + tf/J Mouse Model of Autism. **Molecular Neurobiology**, v. 54, n. 7, p. 5201–5212, 1 set. 2017.

BAMBINI-JUNIOR, Victorio *et al.* Animal model of autism induced by prenatal exposure to valproate: behavioral changes and liver parameters. **Brain Research**, v. 1408, p. 8–16, 23 ago. 2011.

BAMBINI-JUNIOR, Victorio *et al.* Resveratrol prevents social deficits in animal model of autism induced by valproic acid. **Neuroscience Letters**, v. 583, p. 176–181, nov. 2014.

BAUR, Joseph A.; SINCLAIR, David A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 5, n. 6, p. 493–506, jun. 2006.

BJØRKLUND, Geir *et al.* Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 5, p. 2314–2332, maio 2020.

BONDAN, Eduardo Fernandes; MARTINS, Maria De Fátima Monteiro; VIANI, Flávio Cesar. Decreased astrocytic GFAP expression in streptozotocin-induced diabetes after gliotoxic lesion in the rat brainstem. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 6, p. 431–436, ago. 2013.

BONETTI, Matteo *et al.* Potential Neuroprotective Effect of Melatonin in the Hippocampus of Male BTBR Mice. **Nutrients**, v. 16, n. 11, p. 1652, 28 maio 2024.

BOUARGANE, Zineb *et al.* Hippocampal Morphological Alterations and Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder Model Induced by Prenatal Exposure to Valproic Acid in Male and Female Mice. **Hippocampus**, v. 35, n. 4, p. e70024, jul. 2025.

BURNS, Jennifer *et al.* Plant foods and herbal sources of resveratrol. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 11, p. 3337–3340, 22 maio 2002.

CAO, Can *et al.* Metalomics Revealed that Changes of Serum Elements were Associated with Oxidative Stress-Induced Inflammation of Cortex in a Mouse Model of Autism. **Biological Trace Element Research**, v. 203, n. 8, p. 4296–4307, 28 dez. 2024.

CAREAGA, Milo; MURAI, Takeshi; BAUMAN, Melissa D. Maternal Immune Activation and Autism Spectrum Disorder: From Rodents to Nonhuman and Human Primates. **Biological Psychiatry**, v. 81, n. 5, p. 391–401, mar. 2017.

CEZAR, Luana Carvalho. Zinco como terapia no modelo experimental de autismo induzido pré-natalmente pelo ácido valpróico. Mestrado em Patologia Experimental e Comparada—São Paulo: Universidade de São Paulo, 22 maio 2017.

CHEN, Lei *et al.* Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N = 9109). **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 15, 5 jan. 2021.

CHEN, Mengxiang *et al.* Research progress on hippocampal neurogenesis in autism spectrum disorder. **Pediatric Investigation**, v. 8, n. 3, p. 215–223, set. 2024.

CHEN, P. S. *et al.* Valproic acid and other histone deacetylase inhibitors induce microglial apoptosis and attenuate lipopolysaccharide-induced dopaminergic neurotoxicity. **Neuroscience**, v. 149, n. 1, p. 203–212, 12 out. 2007.

CHOI, Chang Soon *et al.* The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 36250, 7 nov. 2016.

CHRISTENSEN, Jakob *et al.* Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. **JAMA**, v. 309, n. 16, p. 1696, 24 abr. 2013.

CHUNG, Leeyup; BEY, Alexandra L.; JIANG, Yong-Hui. Synaptic Plasticity in Mouse Models of Autism Spectrum Disorders. **The Korean Journal of Physiology & Pharmacology : Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology**, v. 16, n. 6, p. 369–378, dez. 2012.

CIGHETTI, G. *et al.* Free and total malondialdehyde assessment in biological matrices by gas chromatography-mass spectrometry: what is needed for an accurate detection. **Analytical Biochemistry**, v. 266, n. 2, p. 222–229, 15 jan. 1999.

DAVICO, Chiara *et al.* Pharmacological treatments in autism spectrum disorder: a narrative review. **Journal of Psychopathology**, 26 jul. 2023.

DE MELO, Helloysa Chayane; DE SOUSA, Sara Falcão. PREVALÊNCIA E CONDIÇÕES DOMICILIARES ASSOCIADAS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA NO BRASIL, TOCANTINS E GURUPI: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA A PARTIR DO CENSO 2022 (IBGE). **LUMEN ET VIRTUS**, v. 16, n. 55, p. e10679, 3 dez. 2025.

DE VRIES, Konrad; STRYDOM, Morné; STEENKAMP, Vanessa. A Brief Updated Review of Advances to Enhance Resveratrol's Bioavailability. **Molecules**, v. 26, n. 14, p. 4367, 20 jul. 2021.

DESAUNAY, Pierre *et al.* Memory in autism spectrum disorder: A meta-analysis of experimental studies. **Psychological Bulletin**, v. 146, n. 5, p. 377–410, maio 2020.

Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc., 2013.

DINKOVA-KOSTOVA, Albena T.; ABRAMOV, Andrey Y. The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. **Free Radical Biology and Medicine**, Nrf2 Regulated Redox Signaling and Metabolism in Physiology and Medicine. v. 88, p. 179–188, 1 nov. 2015.

FIOD RICCIO, Bruno Vincenzo *et al.* Characteristics, Biological Properties and Analytical Methods of *Trans*-Resveratrol: A Review. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 50, n. 4, p. 339–358, 3 jul. 2020.

FRUSTACI, Alessandra *et al.* Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 52, n. 10, p. 2128–2141, 15 maio 2012.

FUETA, Yukiko *et al.* Prenatal exposure to valproic acid alters the development of excitability in the postnatal rat hippocampus. **Neurotoxicology**, v. 65, p. 1–8, mar. 2018.

FUGGETTA, Maria Pia *et al.* Downregulation of proinflammatory cytokines in HTLV-1-infected T cells by Resveratrol. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 35, n. 1, p. 118, 22 jul. 2016.

GALINIAK, Sabina; AEBISHER, David; BARTUSIK-AEBISHER, Dorota. Health benefits of resveratrol administration. **Acta Biochimica Polonica**, v. 66, n. 1, p. 13–21, 28 fev. 2019.

GAMBINI, Juan *et al.* Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. **Revista Española de Geriátría y Gerontología**, v. 48, n. 2, p. 79–88, 1 mar. 2013.

GAO, Xiaohua *et al.* Immunomodulatory activity of resveratrol: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production. **Abbreviations:** CTLs, cytotoxic T lymphocytes; LAK cells, lymphokine activated killer cells; IL-2, interleukin-2; IFN- γ , interferon-gamma; TNF- α , tumor necrosis factor- α NF- κ B, nuclear factor kappa B; Con A, concanavalin A; HBSS, Hanks' balanced salt solution; DTT, dithiothreitol; PMSF, phenylmethylsulfonyl fluoride; RT-PCR, reverse transcription-polymerase chain reaction; LPS, lipopolysaccharide; and EMSA, electrophoretic mobility shift assay. **Biochemical Pharmacology**, v. 62, n. 9, p. 1299–1308, nov. 2001.

GENOVESE, Ann; BUTLER, Merlin G. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. **Genes**, v. 14, n. 3, p. 677, 9 mar. 2023.

GEVEZOVA, Maria *et al.* Inflammation and Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. **CNS & neurological disorders drug targets**, v. 19, n. 5, p. 320–333, 2020.

GREWAL, Amarjot Kaur; SINGH, Nirmal; SINGH, Thakur Gurjeet. Effects of resveratrol postconditioning on cerebral ischemia in mice: role of the sirtuin-1 pathway. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 97, n. 11, p. 1094–1101, nov. 2019.

GRINÁN-FERRÉ, Christian *et al.* The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. **Ageing Research Reviews**, v. 67, p. 101271, maio 2021.

HAN, Feng. Effect of Restraint Stress on Pain Sensitivity, Spinal Trigeminal Nucleus Neurons, and Astrocytes in the Masseter Area of Rats. **Computational Intelligence and Neuroscience**, v. 2022, p. 1–8, 5 ago. 2022.

HARADA, Masafumi *et al.* Non-Invasive Evaluation of the GABAergic/Glutamatergic System in Autistic Patients Observed by MEGA-Editing Proton MR Spectroscopy Using a Clinical 3 Tesla Instrument. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 41, n. 4, p. 447–454, abr. 2011.

HERMANS, Rebecca A. *et al.* Towards precision dosing of aripiprazole in children and adolescents with autism spectrum disorder: Linking blood levels to weight gain and effectiveness. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 89, n. 10, p. 3026–3036, out. 2023.

HOWITZ, Konrad T. *et al.* Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. **Nature**, v. 425, n. 6954, p. 191–196, set. 2003a.

HOWITZ, Konrad T. *et al.* Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. **Nature**, v. 425, n. 6954, p. 191–196, 11 set. 2003b.

JAMES, S. Jill *et al.* Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, n. 6, p. 1611–1617, dez. 2004.

KATAOKA, Shunsuke *et al.* Autism-like behaviours with transient histone hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 1, p. 91–103, fev. 2013.

KEYLOR, Mitchell H.; MATSUURA, Bryan S.; STEPHENSON, Corey R. J. Chemistry and Biology of Resveratrol-Derived Natural Products. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 17, p. 8976–9027, 9 set. 2015.

KIM, Ki Chan *et al.* The critical period of valproate exposure to induce autistic symptoms in Sprague-Dawley rats. **Toxicology Letters**, v. 201, n. 2, p. 137–142, 5 mar. 2011.

KRAEUTER, Ann-Katrin; GUEST, Paul C.; SARNYAI, Zoltán. The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 1916, p. 105–111, 2019.

KUO, Hsiao-Ying; LIU, Fu-Chin. Molecular Pathology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder-Like Phenotypes Using Rodent Models. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, p. 422, 2018.

KURAHASHI, Hitomi *et al.* Autism spectrum disorder-like behaviors induced by hyperglutamatergic NMDA receptor signaling through hypo-serotonergic 5-HT1A receptor signaling in the prefrontal cortex in mice exposed to prenatal valproic acid. **Neuropsychopharmacology**, v. 50, n. 5, p. 739–750, abr. 2025.

KUŹNIAR-PAŁKA, Aleksandra. The Role of Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. **Biomedicines**, v. 13, n. 2, p. 388, 6 fev. 2025.

LECLERC, Sheena; EASLEY, Deidra. Pharmacological Therapies for Autism Spectrum Disorder: A Review. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 6, p. 389–397, jun. 2015.

LI, BingJin *et al.* Impaired spatial working memory and decreased frontal cortex BDNF protein level in dopamine transporter knockout mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 628, n. 1–3, p. 104–107, 25 fev. 2010.

LISS, Andrea *et al.* Neuroimmune regulation of the prefrontal cortex tetrapartite synapse. **Neuropharmacology**, v. 269, p. 110335, maio 2025.

LISTER, R. G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology**, v. 92, n. 2, p. 180–185, 1987.

LIU, Chuanqi *et al.* Implication of Hippocampal Neurogenesis in Autism Spectrum Disorder: Pathogenesis and Therapeutic Implications. **Current Neuropharmacology**, v. 21, n. 11, p. 2266–2282, nov. 2023.

LIU, Huan *et al.* Valproic Acid Induces Autism-Like Synaptic and Behavioral Deficits by Disrupting Histone Acetylation of Prefrontal Cortex ALDH1A1 in Rats. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, p. 641284, 2021.

LONG, Junzi *et al.* Insights into the structure and function of the hippocampus: implications for the pathophysiology and treatment of autism spectrum disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 15, p. 1364858, 23 abr. 2024.

LORD, Catherine *et al.* Autism spectrum disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 5, 16 jan. 2020.

LOVE, Chloe *et al.* Prenatal environmental risk factors for autism spectrum disorder and their potential mechanisms. **BMC Medicine**, v. 22, n. 1, p. 393, 16 set. 2024.

LYALL, Kristen *et al.* Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the nurses' health study II. **Autism Research**, v. 5, n. 1, p. 21–30, fev. 2012.

LYALL, Kristen *et al.* The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. **Annual Review of Public Health**, v. 38, n. 1, p. 81–102, 20 mar. 2017.

MA, Xingrong *et al.* Resveratrol improves cognition and reduces oxidative stress in rats with vascular dementia. **Neural Regeneration Research**, v. 8, n. 22, p. 2050–2059, 5 ago. 2013.

MABUNGA, Darine Froy N. *et al.* Exploring the Validity of Valproic Acid Animal Model of Autism. **Experimental Neurobiology**, v. 24, n. 4, p. 285–300, 30 dez. 2015.

MALAGUARNERA, Michele; KHAN, Haroon; CAULI, Omar. Resveratrol in Autism Spectrum Disorders: Behavioral and Molecular Effects. **Antioxidants**, v. 9, n. 3, p. 188, 25 fev. 2020.

MARCHEZAN, Josemar *et al.* Resveratrol Treatment of Autism Spectrum Disorder-A Pilot Study. **Clinical Neuropharmacology**, v. 45, n. 5, p. 122–127, 1 out. 2022.

MARCONDES, F. K.; BIANCHI, F. J.; TANNO, A. P. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. **Brazilian Journal of Biology**, v. 62, n. 4a, p. 609–614, nov. 2002.

MCLELLAN, Janna *et al.* Maternal Immune Dysregulation and Autism—Understanding the Role of Cytokines, Chemokines and Autoantibodies. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 834910, 2 jun. 2022.

MEDIANE, Diego H. *et al.* Medial prefrontal cortex circuitry and social behaviour in autism. **Neuropharmacology**, v. 260, p. 110101, dez. 2024.

MOHAPATRA, Alok Nath; WAGNER, Shlomo. The role of the prefrontal cortex in social interactions of animal models and the implications for autism spectrum disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, p. 1205199, 20 jun. 2023.

MONY, Tamanna Jahan *et al.* Valproic Acid Exposure during Early Postnatal Gliogenesis Leads to Autistic-like Behaviors in Rats. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 4, p. 338–344, 30 nov. 2016.

NEELOTPOL, Sharmind *et al.* Pharmacological intervention of behavioural traits and brain histopathology of prenatal valproic acid-induced mouse model of autism. **PLOS ONE**, v. 19, n. 9, p. e0308632, 24 set. 2024.

NEES, Frauke *et al.* Global and Regional Structural Differences and Prediction of Autistic Traits during Adolescence. **Brain Sciences**, v. 12, n. 9, p. 1187, 2 set. 2022.

NELSON, Sacha B.; VALAKH, Vera. Excitatory/Inhibitory Balance and Circuit Homeostasis in Autism Spectrum Disorders. **Neuron**, v. 87, n. 4, p. 684–698, ago. 2015.

NICOLINI, Chiara; FAHNESTOCK, Margaret. The valproic acid-induced rodent model of autism. **Experimental Neurology**, v. 299, n. Pt A, p. 217–227, jan. 2018.

NOTMAN, Rebecca *et al.* The permeability enhancing mechanism of DMSO in ceramide bilayers simulated by molecular dynamics. **Biophysical Journal**, v. 93, n. 6, p. 2056–2068, 15 set. 2007.

PAL, Akansha *et al.* Oxidative stress and antioxidant therapeutics in autism spectrum disorder: a biochemical and structure–activity relationship perspective. **Molecular Diversity**, 30 jun. 2025.

PANGENI, Rudra *et al.* Resveratrol: review on therapeutic potential and recent advances in drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 11, n. 8, p. 1285–1298, ago. 2014.

PARK, Hee Ra *et al.* Resveratrol inhibits the proliferation of neural progenitor cells and hippocampal neurogenesis. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 51, p. 42588–42600, 14 dez. 2012.

Paxinos and Franklin's the Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates. [S.l.: S.n.].

QIN, Lei *et al.* New advances in the diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. **European Journal of Medical Research**, v. 29, n. 1, p. 322, 10 jun. 2024.

RAINS, Marcelo E. *et al.* Oxidative Stress and Neurodevelopmental Outcomes in Rat Offspring with Intrauterine Growth Restriction Induced by Reduced Uterine Perfusion. **Brain Sciences**, v. 11, n. 1, p. 78, 8 jan. 2021.

RAZ, Raanan *et al.* Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution before, during, and after Pregnancy: A Nested Case–Control Analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. **Environmental Health Perspectives**, v. 123, n. 3, p. 264–270, mar. 2015.

ROSSIGNOL, Daniel A.; FRYE, Richard E. Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. **Frontiers in Physiology**, v. 5, p. 150, 2014.

ROULLET, Florence I.; LAI, Jonathan K. Y.; FOSTER, Jane A. In utero exposure to valproic acid and autism--a current review of clinical and animal studies. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 36, p. 47–56, 2013.

SACAI, Hiroaki *et al.* Autism spectrum disorder-like behavior caused by reduced excitatory synaptic transmission in pyramidal neurons of mouse prefrontal cortex. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 5140, 12 out. 2020.

SARTER, Martin; BODEWITZ, Geert; STEPHENS, David N. Attenuation of scopolamine-induced impairment of spontaneous alternation behaviour by antagonist but not inverse agonist α -carbolines. **Psychopharmacology**, v. 94, n. 4, p. 491–495, abr. 1988.

SATO, Atsushi *et al.* Influence of Prenatal Drug Exposure, Maternal Inflammation, and Parental Aging on the Development of Autism Spectrum Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 821455, 9 fev. 2022.

SAUTTER, Cláudia K. *et al.* Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 25, n. 3, p. 437–442, set. 2005.

SCHAFFER, Lukas S. *et al.* Characterizing genetic pathways unique to autism spectrum disorder at multiple levels of biological analysis. **Molecular Autism**, v. 15, p. 46, 15 out. 2024.

SCHNEIDER, Tomasz; PRZEWŁOCKI, Ryszard. Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Animal Model of Autism. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 1, p. 80–89, jan. 2005.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. **Analytical Biochemistry**, v. 25, n. 1, p. 192–205, 24 out. 1968.

STIVALA, Lucia A. *et al.* Specific Structural Determinants Are Responsible for the Antioxidant Activity and the Cell Cycle Effects of Resveratrol. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 25, p. 22586–22594, jun. 2001.

SUN, Albert Y. *et al.* Resveratrol as a Therapeutic Agent for Neurodegenerative Diseases. **Molecular Neurobiology**, v. 41, n. 2, p. 375–383, 1 jun. 2010.

SUSSMAN, D. *et al.* The autism puzzle: Diffuse but not pervasive neuroanatomical abnormalities in children with ASD. **NeuroImage: Clinical**, v. 8, p. 170–179, 2015.

SZEKERES, Thomas *et al.* Resveratrol and Resveratrol Analogues—Structure—Activity Relationship. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 6, p. 1042–1048, 1 jun. 2010.

TANNOUS, Jonika *et al.* Hippocampal subfield volumes in children and adolescents with mood disorders. **Journal of Psychiatric Research**, v. 101, p. 57–62, jun. 2018.

TARTAGLIONE, Anna Maria *et al.* Prenatal valproate in rodents as a tool to understand the neural underpinnings of social dysfunctions in autism spectrum disorder. **Neuropharmacology**, v. 159, p. 107477, 15 nov. 2019.

TELLONE, Ester *et al.* Resveratrol: A Focus on Several Neurodegenerative Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, p. 392169, 2015.

THEOHARIDES, Theoharis C. Brain “fog,” inflammation and obesity: key aspects of neuropsychiatric disorders improved by luteolin. **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, 2015.

TOMIYAMA, Sota *et al.* Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Treatment Guidelines. **Pharmacopsychiatry**, v. 58, n. 3, p. 100–116, 31 jan. 2025.

TÖNNIES, Eric; TRUSHINA, Eugenia. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 57, n. 4, p. 1105–1121, 19 abr. 2017.

TÜRKMEN, Neşe B. *et al.* Protective effect of resveratrol against pembrolizumab-induced hepatotoxicity and neurotoxicity in male rats. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 37, n. 3, p. e23263, mar. 2023.

USUI, Noriyoshi; KOBAYASHI, Hikaru; SHIMADA, Shoichi. Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5487, 13 mar. 2023.

VÁZQUEZ, Blanca E. Rodríguez *et al.* Spectroscopic analysis and nuclear magnetic resonance for silver nanoparticles synthesized with trans-resveratrol and cis-resveratrol. **Colloid and Polymer Science**, v. 300, n. 5, p. 465–475, maio 2022.

VELEZ-RUIZ, Naymee J.; MEADOR, Kimford J. Neurodevelopmental Effects of Fetal Antiepileptic Drug Exposure. **Drug safety**, v. 38, n. 3, p. 271–278, mar. 2015.

WALLE, Thomas *et al.* HIGH ABSORPTION BUT VERY LOW BIOAVAILABILITY OF ORAL RESVERATROL IN HUMANS. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 32, n. 12, p. 1377–1382, dez. 2004.

WALLE, Thomas. Bioavailability of resveratrol. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1215, p. 9–15, jan. 2011.

WANG, Lingxi *et al.* Maternal exposure to indoor and outdoor air pollution during pregnancy increases offspring risk of autism spectrum disorder. **Environmental Research**, v. 288, p. 123274, jan. 2026.

WANG, Qing; YU, Qi; WU, Min. Antioxidant and neuroprotective actions of resveratrol in cerebrovascular diseases. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 948889, 5 set. 2022.

WENZEL, Elisabeth; SOMOZA, Veronika. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 49, n. 5, p. 472–481, maio 2005.

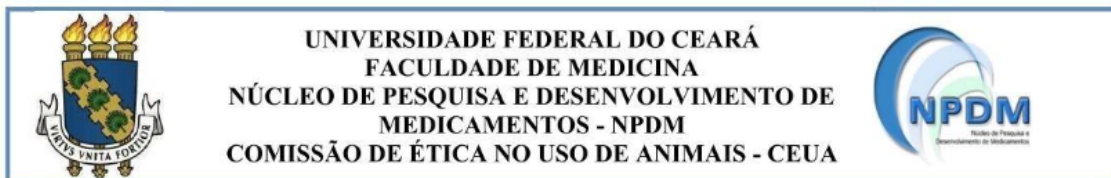
WILLIAMS, Diane L.; GOLDSTEIN, Gerald; MINSHEW, Nancy J. The Profile of Memory Function in Children With Autism. **Neuropsychology**, v. 20, n. 1, p. 21–29, jan. 2006.

XIE, Weiguo *et al.* Resveratrol ameliorates prenatal progestin exposure-induced autism-like behavior through ER β activation. **Molecular Autism**, v. 9, n. 1, p. 43, 2 ago. 2018.

ZHOU, Melissa S. *et al.* Meta-analysis: Pharmacologic Treatment of Restricted and Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 60, n. 1, p. 35–45, jan. 2021.

ZWAIGENBAUM, Lonnie; PENNER, Melanie. Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 361, p. k1674, 21 maio 2018.

ANEXO A - CERTIFICADO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS (CEUA) DO NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (NPDM/UFC)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE
MEDICAMENTOS - NPDM
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada **Efeito anti-inflamatório e antioxidante do trans-resveratrol na prole de camundongos induzida ao autismo expostos ao ácido valpróico no período pré-natal** registrada com o protocolo 65080523-0, sob a responsabilidade de **GISLEI FROTA ARAGÃO** e **GERLLANNY MARA DE SOUZA LOPES** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata* (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899 de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará, na reunião de 22/06/2023.

We hereby certify that the project entitled **Anti-inflammatory and antioxidant effect of trans-resveratrol in the offspring of autism-induced mice exposed to valproic acid in the prenatal period** by the protocol number 65080523-0, and conducted by responsibility **GISLEI FROTA ARAGÃO** and **GERLLANNY MARA DE SOUZA LOPES** which involves the production, maintenance or use of animals belonging to the filo *Chordata*, sub-vertebrate *Vertebrata* (except humans), for the purpose of scientific research - is in accordance with the provisions of the Law number 11,794, from October 8th, 2008, of Decree number 6,899, from July 15th, 2009, and with the regulations issued by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA), was **APPROVED** by the Ethics Committee on Animal Use (CEUA) from the Center for Research and Development of Medicines (NPDM) of the Federal University of Ceará, in the meeting of 22/06/2023.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Início: 01/08/2023 Fim: 01/03/2025
Espécie	Camundongo heterogênico
Linhagem	Swiss
Nº de animais autorizados	48 matrizes + 192 crias
Peso	25 a 30 gramas (matrizes)
Idade	8 semanas (matrizes)
Sexo	Macho (180)/Fêmea (180)
Origem (fornecedor)	Biotério do NPDM
Local do experimento	Biotério do NPDM

Fortaleza, 6 de julho de 2023

Coordenação da Comissão de Ética e Uso de Animais
Núcleo de Pesquisas e Desenvolvimento de Medicamentos
Universidade Federal do Ceará