



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL

DARA DA SILVA MESQUITA

**USO DO *ALOE VERA* NO MODELO DE AUTISMO INDUZIDO POR ÁCIDO
VALPRÓICO EM RATOS *WISTAR***

FORTALEZA-CE

2023

DARA DA SILVA MESQUITA

USO DO *ALOE VERA* NO MODELO DE AUTISMO INDUZIDO POR ÁCIDO
VALPRÓICO EM RATOS *WISTAR*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão
Coorientador: Prof. Dr. Jose Eduardo Ribeiro Honório Júnior

FORTALEZA/CE

2023

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)

M543u Mesquita, Dara da Silva.

Uso do Aloe vera no modelo de autismo induzido por ácido valpróico em ratos Wistar /
Dara da Silva Mesquita. – 2023.
89 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão.

Coorientação: Prof. Dr. José Eduardo Ribeiro Honório Júnior.

1. Aloe. 2. Transtorno do Espectro Autista. 3. Neuroproteção. 4. Ácido valpróico. I. Título.

CDD 610

DARA DA SILVA MESQUITA

USO DO *ALOE VERA* NO MODELO DE AUTISMO INDUZIDO POR ÁCIDO
VALPRÓICO EM RATOS *WISTAR*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Luciana Fujiwara Aguiar Ribeiro
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

À Deus.

Aos meus pais, Chirle e Sérgio.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sempre segurar a minha mão e me guiar em todos os momentos, iluminando meu caminho e colocando pessoas maravilhosas que sempre me encorajam a prosseguir.

À minha mãe, Chirle da Silva Pereira, pelo incentivo e amor incondicional, por ser minha fonte de inspiração e meu apoio em momentos de angústia. E ao meu pai, Raimundo Sérgio Fernandes de Mesquita, que do seu jeito se manteve presente para que este trabalho fosse concluído.

A minha tia, Claudene da Silva Pereira, por todo apoio e suporte durante todas as adversidades. Foi minha calma e fonte de grandes risadas em momentos difíceis e por sempre estar disposta para me ajudar.

Ao meu orientador, Gislei Frota Aragão, por ter me aceitado e por toda orientação, dedicação e pelos ensinamentos fundamentais que contribuíram de forma essencial para o meu amadurecimento científico e desenvolvimento profissional. Muito obrigada!

Ao meu coorientador, José Eduardo Ribeiro Honório Júnior, pela confiança creditada a mim durante todos esses anos, por ter me incentivado a conhecer a pesquisa científica e por ter sido sempre um amigo e um cientista incrível. Agradeço por todas as oportunidades que me foram dadas.

Aos professores participantes da banca qualificadora Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes e Cláudio Costa dos Santos pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

À banca examinadora composta por Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes e Luciana Fujiwara Aguiar Ribeiro por aceitar cordialmente o convite.

Ao laboratório de análises clínicas e toxicológicas (LACT/UFC), a Profa. Dra. Renata de Sousa Alves, o Prof. Jânio Emanuel Andrade Cavalcante e o Prof. Duaran Lopes de Sousa, por tornarem possível a execução das análises bioquímicas e hematológicas, as quais contribuíram em muito para a relevância desse trabalho. Muito obrigada.

Aos meus companheiros sempre presentes, Sayd Douglas Rolim e Quezia Damaris Jones Severino Vasconcelos, pelo aprendizado e apoio nos testes comportamentais e por toda motivação nos dias mais difíceis. Agradeço também a Dra. Gabriela Mariângela Farias de Oliveira, que me estendeu a mão e me auxiliou

em todos os protocolos experimentais, um exemplo de profissional e uma grande amiga. Sou uma pessoa e uma profissional muito melhor com todos vocês ao meu lado.

A secretária do meu programa, Ludilene Parente Ponte Leite, aos profissionais que trabalham no NPDM e os profissionais da Biotec pela colaboração diária, pelas doses de motivação e por todo companheirismo durante os experimentos. Vocês tornaram tudo mais leve! Obrigada.

Aos colegas da turma de mestrado, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

A Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – FUNCAP pelo apoio financeiro fornecido durante toda a pesquisa.

“O acaso só favorece a mente preparada.”

Louis Pasteur

RESUMO

Pessoas com Transtorno do Espectro Autista (TEA) são afetados em diversos segmentos da vida incluindo educação, saúde, moradia, emprego, benefícios sociais e mercado de trabalho, resultando em um alto custo econômico que se estende até a fase adulta. Atualmente, não existem terapias farmacológicas definitivas ou eficazes para o TEA. A *Aloe vera* é uma planta utilizada como remédio popular em diversas culturas por mais de 2000 anos para tratar diversos distúrbios e doenças devido seus efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos e imunomoduladores. Portanto, o presente estudo tem por finalidade avaliar o efeito neuroprotetor do *Aloe vera* em filhotes de ratos *Wistar* em modelo de autismo gestacional induzido por ácido valpróico. Foram utilizados ratos *Wistar* de ambos os sexos, do qual foi realizado o acasalamento e administrado nas ratas o ácido valpróico 400 mg/kg ou salina no 12,5º dia de gestação. Após o desmame, os filhotes dessas matrizes foram separados em grupos e tratados com *Aloe vera* (100 mg/kg) ou solução salina por 28 dias. Ao término do tratamento, os animais foram submetidos aos testes de campo aberto, interação social, Y-maze e marble burying, posteriormente, o sangue, o intestino grosso, as fezes foram retirados para análises. Os resultados demonstraram que a administração do ácido valpróico causou danos relevantes quanto aos indicadores hematológicos e bioquímicos e comportamentos autista-símile do quais o tratamento via oral com *Aloe vera* de 100 mg/kg foi capaz de reverter a maioria destas alterações. Foi observada a reversão da perda ponderal, de alguns danos bioquímicos (ureia, HDL e fosfatase alcalina), além de agir em alguns comportamentos alterados, produzindo aumento da locomoção, reversão do comportamento repetitivo e estereotipado e melhora de interação social. Desse modo, o tratamento com o *Aloe vera* teve uma influência positiva, melhorando os parâmetros comportamentais e bioquímicos, reduzindo os efeitos tóxicos do ácido valpróico, sugerindo uma perspectiva positiva para tratamento de sintomas do autismo e abrindo uma nova via de estudo para utilização desse fitoterápico em transtornos mentais.

Palavras-chave: Aloe. Transtorno do Espectro Autista. Neuroproteção. Ácido valpróico.

ABSTRACT

People with Autistic Spectrum Disorder (ASD) are affected in several segments of life including education, health, housing, employment, social benefits and the labor market, resulting in a high economic cost that extends into adulthood. Currently, there are no definitive or effective pharmacological therapies for ASD. Aloe vera is a plant used as a folk remedy in several cultures for more than 2000 years to treat various disorders and diseases due to its anti-inflammatory, antimicrobial and immunomodulatory effects. Therefore, the present study aims to evaluate the neuroprotective effect of Aloe vera in Wistar rat pups in a model of gestational autism induced by valproic acid. Wistar rats of both sexes were used, which were mated and administered valproic acid 400 mg/kg or saline on the 12.5th day of pregnancy. After weaning, the offspring of these breeders were separated into groups and treated with Aloe vera (100 mg/kg) or saline solution for 28 days. At the end of the treatment, the animals were submitted to open field tests, social interaction, Y-maze and marble burying, later, the blood, the large intestine, the feces were removed for analysis. The results showed that the administration of valproic acid caused significant damage in terms of hematological and biochemical indicators and autistic-like behavior, of which oral treatment with Aloe vera 100 mg/kg was able to reverse most of these changes. The reversal of weight loss, of some biochemical damage (urea, HDL and alkaline phosphatase) was observed, in addition to acting on some altered behaviors, producing increased locomotion, reversal of repetitive and stereotyped behavior and improvement of social interaction. Thus, treatment with Aloe vera had a positive influence, improving behavioral and biochemical parameters, reducing the toxic effects of valproic acid, suggesting a positive perspective for the treatment of autism symptoms and opening a new avenue of study for the use of this herbal medicine in mental disorders.

Keywords: Aloe. Autism Spectrum Disorder. Neuroprotection. Valproic acid.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química do ácido valpróico.....	21
Figura 2 – Ilustração botânica do <i>Aloe</i>	22
Figura 3 – Propriedades Farmacológicas do <i>Aloe vera</i>	24
Figura 4 – Representação esquemática do desenho experimental.....	28
Figura 5 – Ilustração do aparato do teste de campo aberto.....	30
Figura 6 – Ilustração do labirinto em Y.....	31
Figura 7 – Ilustração da interação social adaptado.....	32
Figura 8 – Ilustração do teste do esconder esferas.....	32
Figura 9 – Ilustração do processo de análise histológica.....	33
Figura 10 – Análise microscópica (40x) do tamanho das vilosidades do intestino delgado dos ratos.....	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Análise da DL50 das doses de 100, 150 e 200 mg/kg de <i>Aloe vera</i> em modelo de toxicidade em <i>Zebrafish</i>	27
Gráfico 2 – Análise ponderal dos animais no 1º e 28º dia de tratamento dos filhotes com idade de 21 dias com <i>Aloe vera</i> e solução salina	34
Gráfico 3 – Parâmetros hematológicos alterados de filhotes que foi induzido autismo por ácido valpróico na gestação e que foram tratados com <i>Aloe vera</i> a partir do desmame por 28 dias... ..	35
Gráfico 4 – Parâmetros bioquímicos alterados de filhotes que foi induzido autismo por ácido valpróico na gestação e que foram tratados com <i>Aloe vera</i> a partir do desmame por 28 dias... ..	37
Gráfico 5 – Teste de campo aberto de filhotes que foi induzido autismo por ácido valpróico na gestação e que foram tratados com <i>Aloe vera</i> a partir do desmame por 28 dias.....	40
Gráfico 6 – Teste de interação social de filhotes que foi induzido autismo por ácido valpróico na gestação e que foram tratados com <i>Aloe vera</i> a partir do desmame por 28 dias.....	42
Gráfico 7 – Teste de <i>marble burying</i> de filhotes que foi induzido autismo por ácido valpróico na gestação e que foram tratados com <i>Aloe vera</i> a partir do desmame por 28 dias.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos grupos experimentais	28
Tabela 2 - Parâmetros hematológicos	36
Tabela 3 - Resultados bioquímicos	38
Tabela 4 - Resultado do teste do labirinto em Y	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS	Organização Mundial de Saúde
NPDM	Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos
UFC	Universidade Federal do Ceará
CEUA	Comitê de Ética e Pesquisa Animal
PND	Dia pós-natal
ADM	Administração
TEA	Transtorno do espectro autista
VPA	Ácido valpróico
AST	Aspartato Aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
LACT	Laboratório de Análises Clínicas
HDL	Lipoproteína de baixa densidade
SNC	Sistema nervoso central
FDA	Food and Drug Administration
AGCCs	Ácidos graxos de cadeia curta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	Problema da pesquisa.....	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo geral	14
2.2	Objetivos específicos	14
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1	Transtorno do Espectro Autista	15
3.2	Epidemiologia.....	15
3.3	Diagnóstico	16
3.4	Etiologia	16
3.5	Comorbidades.....	18
3.6	Tratamento	19
3.7	Modelo animal em autismo	19
3.7.1	<i>Modelo de indução de autismo por ácido valpróico</i>	20
3.8	Gênero Aloe	22
3.8.1	<i>Aloe vera</i>	23
4	METODOLOGIA.....	26
4.1	Animais e Aspectos éticos.....	26
4.2	Drogas e soluções	26
4.2.1	<i>Determinação da dose de Aloe vera para o tratamento dos animais</i>	26
4.3	Protocolo experimental.....	27
4.4	Análise ponderal	29
4.5	Hemograma	29
4.6	Doseamento bioquímico.....	29
4.7	Testes comportamentais	30
4.7.1	<i>Avaliação exploratória – Campo aberto (Open field)</i>	30
4.7.2	<i>Avaliação da memória espacial – Labirinto em Y (Y-maze)</i>	31
4.7.3	<i>Avaliação da capacidade de interação – Teste de interação social adaptado (Social interaction)</i>	31
4.7.4	<i>Avaliação de atividade compulsiva – Teste de Marble-burying (enterrar esferas)</i>	32
4.8	Análise histológica	33
4.9	Análise dos dados	33
5	RESULTADOS.....	34
5.1	Análise ponderal	34
5.2	Resultados hematológicos	35
5.3	Resultados bioquímicos	36
5.4	Resultados comportamentais.....	39
5.4.1	<i>Teste de campo aberto</i>	39
5.4.2	<i>Labirinto em Y</i>	41
5.4.3	<i>Interação social</i>	41
5.4.4	<i>Teste de marble burying (enterrar esferas)</i>	43
5.5	Resultado da análise histológica.....	44
6	DISCUSSÃO	45
7	LIMITAÇÕES	50
8	CONCLUSÃO.....	51
	REFERENCIAS.....	52
	ANEXO A – DECLARAÇÃO DE ACEITE DO COMITÉ DE ÉTICA ANIMAL.....	89

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno de neurodesenvolvimento considerado altamente prevalente, afetando 1:44 crianças de 8 anos no Estados Unidos (BAXTER et al., 2015; TSAI et al., 2012). É caracterizado por dificuldade na comunicação e socialização, deficiência de raciocínio e padrões comportamentais estereotipados que se manifesta antes dos 3 anos e persiste até a fase adulta que pode variar quanto a intensidade em cada indivíduo (ARAÚJO; NETO, 2014; LIU et al., 2019; LOUIS, 2012).

Os pesquisadores Romero e colaboradores (2016) acreditam que “devido ao número crescente de estudos relacionados ao desenvolvimento de problemas psiquiátricos em relação ao TEA, que posteriormente era atribuído como característica do transtorno, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5 (DSM-5) associou esses problemas como uma comorbidade”. Acerca disso, sabe-se que as comorbidades psiquiátricas e sistêmicas são quatro vezes mais prevalentes em indivíduos com TEA, destacando-se transtornos depressivos, transtornos de humor, distúrbios de sono e disfunções gastrointestinais (BEOPOULOS et al., 2021; HUDSON; HALL; HARKNESS, 2019; LIU et al., 2006; TYE et al., 2019).

A etiologia é caracterizada como multifatorial e complexa (VIEIRA et al., 2020; LORD et al., 2018a), porém vários autores discorrem sobre o papel da neuroinflamação que pode ocasionar em um dano ao tecido cerebral devido a cascata de citocinas pro-inflamatórias presentes no TEA (OTTUM et al., 2015; MASI et al., 2014; ERTA, QUINTANA, HIDALGO, 2012). Além disso, esse aumento da atividade inflamatória é frequentemente ligado a disfunção do sistema imunológico de indivíduos com TEA (CROEN et al., 2008). Uma possível explicação para ocorrer a atividade inflamatória é a desregulação do sistema imunológico materno que será transferido para o compartimento fetal a partir dos anticorpos maternos cerebrais reativos durante a gestação (BRIGIDA et al., 2017; SINISCALCO et al., 2018).

A seletividade alimentar, recusa a alimentação ou padrões alimentares exigentes são comportamentos prevalentes em crianças com TEA e isso pode ocasionar um efeito negativo na própria microbiota intestinal (KODAK; PIAZZA, 2008).

A disbiose é definida como um distúrbio na homeostase da microbiota intestinal devido a um desequilíbrio na própria flora, alterações de composição funcional e nas atividades metabólicas ou na distribuição local que é associado a diversas patologias (BHATTARAI; MUNIZ PEDROGO; KASHYAP, 2017; LARSEN et al., 2010; SALONEN; DE VOS; PALVA, 2010), inclusive distúrbios psiquiátricos (ANDERSON et al., 2016; KOOPMAN; EL AIDY, 2017; MALKKI, 2014).

A disbiose e os distúrbios gastrointestinais são associados com o aumento da gravidade de sintomas neurocomportamentais como ansiedade, irritabilidade e retraimento social mais graves em crianças com TEA (DE THEIJE et al., 2011; ROSE et al., 2018). Especificamente sobre as disfunções gastrointestinais, pesquisas demonstram que há alterações na microbiota como o aumento da permeabilidade intestinal e infecção intestinal pelo *Clostridium difficile* em pacientes com TEA (DE ANGELIS et al., 2013; D'EUFEMIA et al., 1996; DIAZ HEIJTZ et al., 2011; PARRACHO, 2005), inclusive sintomas como dor abdominal, gases, diarreia, constipação e flatulência são quatro vezes mais prevalentes em crianças com esse transtorno (FURLANO et al., 2001; MARLER et al., 2017).

Em decorrência da heterogeneidade de seus sintomas em relação a variabilidade genética, as comorbidades e a apresentação desse transtorno tanto em homens como em mulheres, há um grande impacto na qualidade de vida bem como em seus familiares para lidarem com o diagnóstico, intervenção e tratamento desse transtorno (FARO et al., 2019; PASSOS; KISHIMOTO, 2022; SERRA, 2010). Não existe uma cura para TEA e as opções de tratamento farmacológicos para melhorar os sintomas centrais do transtorno são limitados devido os seus efeitos colaterais (LORD et al., 2018b), demonstrando assim, a importância da busca de medicações eficazes para apresentar uma boa qualidade de vida para esses pacientes (MASI et al., 2017).

A *Aloe vera* é uma planta tradicional que antigamente era descrita como “a planta da imortalidade” pelos egípcios devido a sua utilização em algumas misturas para tratar pessoas com tumores malignos (CATHCART; STEBBING, 2016). Atualmente é uma planta que é utilizada como um ingrediente valioso como alimentos funcionais, cosméticos e medicamentos (ESHUN; HE, 2004; HEŞ et al., 2019).

Em virtude dos seus múltiplos compostos ativos, a *Aloe vera* é amplamente estudada com intuito de avaliar as suas possíveis atividades terapêuticas (ABDOLLAHNEJAD et al., 2016; FREITAS; RODRIGUES; GASPI, 2014; GAO et al., 2019). Portanto, o que se sabe atualmente é que essa planta possui efeitos anti-inflamatórios (LANGMEAD; MAKINS; RAMPTON, 2004; NAINI et al., 2021), imunomoduladores (HARLEV et al., 2012), antioxidante (HU; XU; HU, 2003; NEJATZADEH-BARANDOZI, 2013). Além disso, tem estudos que englobam o seu possível efeito no tratamento de câncer (CATHCART; STEBBING, 2016; XIE et al., 2021), diabetes (DAVIS; MARO, 1989; RAJASEKARAN et al., 2006), colite ulcerosa (NAINI et al., 2021) e depressão (FOADODDINI; ALINEJAD MOFRAD, 2020; SALEHI et al., 2011). Tendo em vista que o TEA tem diversas comorbidades que são associados com o aumento da gravidade do transtorno e que *Aloe vera* apresenta efeitos farmacológicos antioxidantes, anti-inflamatórios e imunomoduladores, espera-se analisar o uso do *Aloe vera* a fim de propor um novo meio de tratamento para pacientes com este transtorno.

1.1 Problema da pesquisa

Como consequência da sintomatologia do transtorno do espectro autista, os pacientes são afetados em diversos setores da vida, incluindo educação, saúde, moradia, emprego, benefícios sociais e mercado de trabalho, resultando em um alto custo econômico que se estende até a fase adulta que frequentemente é de responsabilidade da família (BUESCHER et al., 2014; GANZ, 2007).

Atualmente, não existem terapias definitivas para TEA, os pais procuram tratamentos alternativos que costumam ser caros e potencialmente perigosos (FATTORUSSO et al., 2019; RAO et al., 2009). As dietas restritivas, por exemplo, limitam ainda mais a variedade de ingestão de alimentos, o que pode resultar em uma deficiência de macronutrientes e micronutrientes (DOENYAS, 2018).

Recentemente, de acordo com Yagi, Hasegawa e Shiba (2022) há dados em relação a compostos presentes no *Aloe vera* que demonstra ser possível a utilização no transtorno do espectro autista. Além disso, estudos demonstram que o *Aloe vera* possui atividades farmacológicas que englobariam como um possível tratamento até mesmo das comorbidades neurológicas associadas a parte emocional em indivíduos com TEA, como o efeito calmante e de melhora de humor

(ASOKKUMAR; RAMACHANDRAN, 2020), tratamento de síndromes metabólicas (NAINI et al., 2021) e até mesmo o seu efeito antidepressivo (FOADODDINI; ALINEJAD MOFRAD, 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os possíveis efeitos do tratamento por *Aloe vera* em filhotes de ratos *Wistar* em modelo de autismo gestacional induzido por ácido valpróico afim de reduzir os sinais e sintomas atenuantes.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar avaliação ponderal dos animais para avaliar o possível efeito protetor do *Aloe vera* no dano ponderal ocasionado pelo ácido valpróico.
- Avaliar o comportamento dos animais em testes aplicados para modelo de autismo para avaliar o possível efeito neuroprotetor do *Aloe vera*.
- Efetuar a análise de parâmetros hematológicos (células das séries vermelhas e brancas e índices hematológicos) dos animais;
- Realizar análise de parâmetros bioquímicos dos animais;
- Efetuar a análise histológica do intestino dos animais

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Transtorno do Espectro Autista

Em 1943, o psiquiatra infantil Leo Kanner descreveu pela primeira vez a condição de autismo infantil, do qual ele expos 11 crianças apresentavam “distúrbios autistas de contato afetivo”, “dificuldade de linguagem” e “movimentos motores repetitivos” denominando “distúrbios autísticos do contato afetivo” (KANNER, 1943). Naquela época, acreditava-se que o autismo poderia ser uma forma inicial e precoce de esquizofrenia (MCPARTLAND; VOLKMAR, 2012).

Atualmente, o transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado como transtorno de neurodesenvolvimento, com sintomas que se originam nos primeiros anos de vida, como déficits de comunicação social e interação social e comportamentos sensoriais-motores repetitivos ou estereotipados (SENA, 2014).

3.2 Epidemiologia

Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention*(2021), o índice de prevalência do TEA nos Estados Unidos é de 1:44 crianças de 8 anos, sendo 4 vezes mais comum em meninos do que meninas. De acordo com Gomes e colaboradores (2015), “é concebível que até 1,5 milhão de brasileiros vivam atualmente com TEA” com base aos estudos internacionais que estimavam esse transtorno(BAIRD et al., 2006; KOGAN et al., 2009; MAENNER et al., 2020).

Apesar de existir estudos preliminares da cidade Atibaia em São Paulo (FARAS; AL ATEEQI; TIDMARSH, 2010) e de Armazém em Santa Catarina (BECK; BUSS; NEVES, 2021), o Brasil não apresenta dados epidemiológicos de prevalência em censo populacional. O autor Baio e colaboradores (2018) acreditaram que houve um aumento da prevalência mundial do TEA devido à maior facilidade de acesso a informações sobre o transtorno e do desenvolvimento de ferramentas de identificação precoce.

O TEA é 4,2 vezes mais prevalente entre meninos do que em meninas nos Estados Unidos (MAENNER et al., 2020). Devido isso, as ferramentas de diagnóstico podem ser inespecíficas quando tratamos de traços autistas em mulheres, ocasionando em um diagnóstico tardio ou errôneo desse transtorno

(GIARELLI et al., 2010; LOOMES; HULL; MANDY, 2017; RUBENSTEIN; WIGGINS; LEE, 2015; YOUNG; OREVE; SPERANZA, 2018). Dessa maneira, fica evidente há necessidade de estudos para aumentar a compreensão do transtorno e o tratamento para mulheres com TEA.

3.3 Diagnóstico

Os sinais e sintomas podem se manifestar entre 6 e 12 meses de idade, porém essas apresentações diagnósticas podem não ser claras o suficiente para o julgamento clínico, sendo necessário um acompanhamento e avaliação clínica mais minuciosa, podendo ser considerado um diagnóstico mais seguro a partir dos 24 meses de idade (CHARMAN; BAIRD, 2002; GUTHRIE et al., 2013; RISI et al., 2006).

Os critérios de diagnose advêm da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e da 11ª revisão a Classificação Internacional de Doença (CID11) que contribuiu para a identificação precoce. Ambos se concentram em áreas centrais do transtorno como as deficiências de comunicação e interação social e comportamentos repetitivos, que são adquiridos após obtenção de informações detalhadas do desenvolvimento do paciente por familiares ou de outros indivíduos que associado ao exame clínico resulta no diagnóstico do transtorno (LORD et al., 2006; RISI et al., 2006). No DMS-5, existe uma classificação abrangente de TEA, englobando quatro transtornos que anteriormente eram separados como o transtorno autista, síndrome de Asperger, transtorno desintegrativo da infância e transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação (ARAÚJO; NETO, 2014).

3.4 Etiologia

Vários paradigmas foram desenvolvidos ao longo dos anos que podem estar associados a causa e o seu possível envolvimento no TEA, como os paradigmas relacionais, neurodiversidade, ambientais e genéticos, sendo esses dois últimos de profundo interesse para os pesquisadores (CHASTE; LEBOYER, 2012; CLARA et al., 2021). A etiologia do TEA é caracterizada como multifatorial e complexa devido ao seu conjunto amplo e variável de sintomas neuropsiquiátricos (CAREAGA et al., 2017; KRAKOWIAK et al., 2017; LORD et al., 2018a; VIEIRA et al., 2020).

O estado inflamatório crônico e de baixo grau em diferentes áreas do cérebro são associadas a etiologia do TEA devido principalmente ao aumento de citocinas pro-inflamatórias que foram associadas em estudos clínicos e pré-clínicos de TEA (ERTA; QUINTANA; HIDALGO, 2012; MASI et al., 2014; OTTUM et al., 2015). As citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6) e o interferon- γ (IFN- γ) regulam diversos processos de neurodesenvolvimento e servem como mediadores importantes de neuroinflamação através do seu papel de ativação da micróglia residente, macrófagos e células T, conseqüentemente essa neuroinflamação pode ocasionar em um dano ao tecido cerebral (HEUER et al., 2019; SASAYAMA et al., 2017; STREIT; MRAK; GRIFFIN, 2004).

Estudos relacionados a hereditariedade genética com familiares e gêmeos demonstram que a herdabilidade do autismo varia de 40 a 90% (CROSS-DISORDER GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM et al., 2013; GAUGLER et al., 2014a). Além disso, alterações em genes com importância para o desenvolvimento e função cerebral estão envolvidos no desenvolvimento do TEA, desde uma única mutação até um acúmulo de mais de mil alelos de baixo risco, metilação e acetilação das histonas, polimorfismos de nucleotídeo único são associados ao transtorno, incluindo a disfunção mitocondrial, neurodesenvolvimento anormal e disfunção da formação e estabilidade das sinapses durante o período de neurodesenvolvimento (ANNEY et al., 2012; BOURGERON, 2015; DURAND et al., 2007; GOINES; VAN DE WATER, 2010; JOSSIN, 2020a; ROSSIGNOL; FRYE, 2012; SANDERS et al., 2011).

Estudos demonstram que até 50% da incidência do TEA pode ser causada por drogas, exposições tóxicas, idade dos progenitores, nutrição entre outros (DENG et al., 2015; EDELSON; SAUDINO, 2009; GAUGLER et al., 2014b). Estudos demonstram que complicações gestacionais, como no cordão umbilical, lesão ou trauma no nascimento, hemorragia materna, anemia neonatal, incompatibilidade dos grupos sanguíneos ABO ou Rh foram associadas significativamente com o risco de desenvolver TEA (GARDENER; SPIEGELMAN; BUKA, 2009, 2011; JACKSON; ROBINSON, 2001; SAGHAZADEH et al., 2017; WANG et al., 2017).

O consumo de álcool e medicamentos durante a gestação bem como a exposição a infecções virais e/ou bacterianas e a exposição a xenobióticos também são considerados como um fator de risco (ATLADÓTTIR et al., 2010; ELIASSEN et al., 2010; GALLAGHER et al., 2018; JIANG et al., 2016; NAPOLI et al., 2013; PERRONE-MCGOVERN; SIMON-DACK; NICCOLAI, 2015; SHELTON et al., 2014; ZERBO et al., 2015). Dentre esses medicamentos, drogas antidepressivas e anticonvulsivantes são associadas ao atraso no desenvolvimento e mau funcionamento cognitivo associados ao TEA (KOBAYASHI et al., 2016; MEADOR, [s.d.]; VERONIKI et al., 2017).

A desregulação do eixo intestino-cérebro tem sido associada como possível fator de risco na patogênese do TEA (DAVOLI-FERREIRA; THOMSON; MCCOY, 2021; OH; CHEON, 2020; RISTORI et al., 2019). A disbiose microbiana no TEA é associada a um aumento da permeabilidade na barreira intestinal ocasionando em um comprometimento da absorção de nutrientes e favorecendo a entrada de endotoxinas e outros produtos bacterianos no sistema sanguíneo circulatório (DALTON et al., 2014; DE MAGISTRIS et al., 2010). Foi observado em estudos que pacientes com TEA apresentam uma anormalidade na fisiologia gastrointestinal como uma menor diversidade bacteriana (FINEGOLD et al., 2017; KANG et al., 2013), um desequilíbrio dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (FINEGOLD, 2008; WANG et al., 2013; WILLIAMS et al., 2012), uma maior abundância de espécies de *Clostridium* (FINEGOLD, 2008; FINEGOLD et al., 2002; PARRACHO, 2005; SONG; LIU; FINEGOLD, 2004) e uma redução de ácidos graxos de cadeias curtas (AGCCs), especificamente de butirato (ADAMS et al., 2011). Os AGCCs, como o butirato, propionato e acetato, são produzidos como produtos de fermentação por bactérias intestinais atuam atravessando a barreira sangue-cérebro (BBB) e participam na produção de serotonina e dopamina (DE ANGELIS et al., 2013).

3.5 Comorbidades

Existe uma alta incidência de comorbidades em crianças com TEA e que são associadas a sintomas mais graves relacionados ao autismo (GOLDMAN et al., 2011; JOSSIN, 2020b; KO et al., 2016; SIKORA et al., 2012). Um exemplo é a relação de disbiose e distúrbios gastrointestinais que podem estar associados com o

aumento da gravidade de sintomas neurocomportamentais como ansiedade, irritabilidade e retraimento social mais graves em crianças com TEA (DE THEIJE et al., 2011; ROSE et al., 2018).

Anormalidades imunológicas como alterações nas citocinas, imunoglobulinas, inflamação, atividade celular e autoimunidade são associados ao TEA, demonstrando um possível potencial de desregulação do sistema imune (KRAKOWIAK et al., 2017; MEAD; ASHWOOD, 2015; ONORE; CAREAGA; ASHWOOD, 2012; VARGAS et al., 2005). Outras comorbidades que são associados aos pacientes com TEA são o comprometimento metabólico (CHENG; RHO; MASINO, 2017), distúrbio gastrointestinal (BERDING; DONOVAN, 2016; KOHANE et al., 2012; MARLER et al., 2017) e distúrbio psiquiátrico ou neurológico (LORD et al., 2020).

3.6 Tratamento

O tratamento farmacológico aborda os sintomas comportamentais centrais do TEA que visam eliminar comportamentos inadequados como agressividade e sintomas obsessivos-compulsivos, como a utilização de drogas psicotrópicas, tais como aripiprazol e risperidona (MCPHEETERS et al., 2011). Esses medicamentos possuem efeitos colaterais graves, como nefropatia, hepatopatia e síndrome metabólica (ADLER et al., 2015), e várias crianças não corresponderam bem o tratamento (CANITANO, 2008; HURWITZ et al., 2012; STACHNIK; GABAY, 2010).

Devido as inúmeras comorbidades do TEA, é difícil encontrar um medicamento que seja eficaz nas suas principais deficiências comportamentais, bem como muitas vezes os pais procuram tratamentos alternativos que costumam ser caros e potencialmente perigosos para tratar os sintomas de seus filhos (BAUMAN, 2010; FATTORUSSO et al., 2019; MORGAN; ROY; CHANCE, 2003; RAO et al., 2009). Isso demonstra a importância de estudos com medicamentos complementares e alternativos para o tratamento desse transtorno.

3.7 Modelo animal em autismo

Os modelos animais de TEA foram desenvolvidos para atuar como um meio de avaliar potenciais fármacos e entender melhor a base neurológica do transtorno (LARNER et al., 2021b). Existe algumas características para que um

organismo seja um modelo adequado para estudar uma patologia como alteração biológica análoga que pode causar a doença humana e a resposta similar a tratamos que poderiam melhorar a doença (NORTON, 2013; PATTERSON, 2011; SILVERMAN et al., 2010).

Os animais submetidos a intervenções genéticas são utilizados frequentemente nos estudos de TEA, principalmente para realização de estudos moleculares e patológicos de alterações cerebrais relevantes (ORNOY; WEINSTEIN-FUDIM; ERGAZ, 2019). Os camundongos *knockout* que não possuem o gene FMR1, mutações no gene que codifica MECP2 e camundongos *BTBR T+ tj/J* desenvolvem comportamentos de interação social e comunicação prejudicados, bem como movimentos motores prejudicados e repetitivos (BHATTACHARYA et al., 2012; MEYZA; BLANCHARD, 2017; SAMACO et al., 2013).

Dentre os modelos não genéticos, existem os modelos de indução a partir de processo inflamatório ou infeccioso. Um exemplo disso é o modelo de indução por inflamação desencadeada pela injeção na gravidez com lipopolissacarídeos (LPS) ou ácido poliinosínico-políciclidílico (Poli IC), que ocasionam alterações patológicas e comportamentais semelhante aos autistas (BOKSA, 2010; CARPENTIER; DINGMAN; PALMER, 2011; OHKAWARA et al., 2015). Infecções ocasionadas pelo vírus influenza foi associado com anormalidades na prole como déficits de interação social e inibição pré-pulso (PATTERSON, 2009).

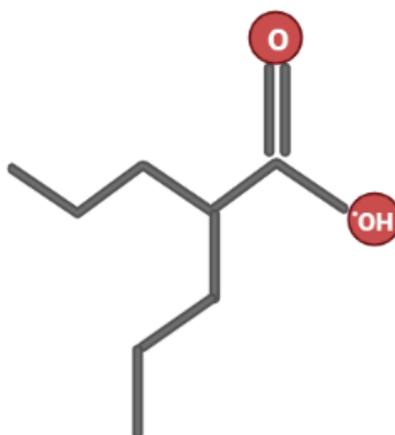
A exposição ao ácido valpróico (VPA) durante a gravidez demonstrou aumentar o risco de autismo em crianças. Além disso, roedores expostos no pré-natal a essa droga exibem fenótipos comportamentais característicos da condição humana. De fato, a exposição *in útero* de roedores ao VPA representa um modelo robusto de autismo exibindo validade de face, construto e preditiva (NICOLINI; FAHNESTOCK, 2018).

3.7.1 Modelo de indução de autismo por ácido valpróico

O ácido valpróico (VPA) é utilizado no tratamento de epilepsia, distúrbios de humor e enxaqueca, pode atuar na expressão gênica no período de neurogênese e ocasionar alterações no neurodesenvolvimento como por exemplo atrasar o fechamento do tubo neural (CHOMIAK; TURNER; HU, 2013; KIM et al., 2011;

ROULLET et al., 2010). Esse medicamento (Figura 1) exerce seus efeitos clínicos através de vários mecanismos que ainda são estudados atualmente, dentre eles são apontadas as alterações da sinalização GABAérgica (LINDE et al., 2013), distúrbios no metabolismo do ácido fólico (CHRISTENSEN et al., 2013), inibição da histona desacetilase (KATAOKA et al., 2013; PHIEL et al., 2001) e a ativação de mTORC1(SATO, 2016).

Figura 1 – Estrutura química do ácido valpróico (ácido 2-propilpentanóico)



Fonte: Autor, 2022.

Após a descoberta que a exposição pré-natal ao ácido valpróico através da ingestão materna resultou em uma maior incidência de TEA e que outras deficiências foram desenvolvidas na prole, esse medicamento começou a ser utilizado como um modelo para mimetizar os sintomas desse transtorno (MABUNGA et al., 2015; ROULLET; LAI; FOSTER, 2013a).

As características de deficiências de intelecto e cognitivo-comportamentais, ocasionar disbiose microbiana similar o que é observado no TEA e alterações cerebrais similares as que são descritas de crianças com TEA que são observadas, após a administração em quase qualquer estágio da gravidez, principalmente nas duas primeiras semanas do pós-natal (LIU et al., 2018; RODIER et al., 1997; ROMOLI et al., 2019; ROULLET et al., 2010; SCHNEIDER; PRZEWŁOCKI, 2005a; WAGNER et al., 2006a, 2006b).

Assim como a prevalência descrita para pacientes com TEA, ocorre uma alteração no fenótipo de TEA em filhotes fêmeas em modelos induzidos de VPA que

são associadas pelo possível papel desse medicamento na inibição da histona deacetilase (KONOPKO; DENSMORE; KRUEGER, 2017a). De acordo com Kuo e Liu (2022), “os machos têm uma tendência a terem fenótipos semelhantes ao TEA mais grave em comparação com as fêmeas”, como processamento de atenção (ANSHU et al., 2017), composição da microbiota intestinal (GU et al., 2021) e até mesmo alterações nas respostas imunes (DE THEIJE et al., 2014; KAZLAUSKAS et al., 2019; KONOPKO; DENSMORE; KRUEGER, 2017b; SCHNEIDER et al., 2008).

3.8 Gênero Aloe

O gênero Aloe compreende mais de 500 espécies e corresponde a uma suculenta planta tropical (Figura 2), resistente a seca que pertence à família Asphodelaceae (DING et al., 2014; PARK; LEE, 2006). Possui brotos ramificados ou não ramificados, com folhas revestidas com bordas verdes acinzentadas formando uma roseta, sendo que suas folhas são preenchidas com suco leitoso marrom ou amarelado que contém a maioria dos compostos bioativos (HEŞ et al., 2019).

Figura 2 – Ilustração botânica do *Aloe*.



Fonte: Aloe. Museu do Universo da farmácia, 2022. Disponível em: <https://museudouniversodafarmacia.com.br/acervo/moleculas-da-natureza/aloia-2/>. Acesso em 20 de setembro de 2022.

A composição química presente nas espécies do *Aloe* pode apresentar uma variação em quantidade e compostos, dependendo de fatores como a espécie, o cultivo, tempo de colheita, o clima, a posição das folhas no caule, a idade da planta e o método de cultivo (GOKULAN et al., 2019). Em sua composição o *Aloe* contém flavonoides, terpenóides, lectinas (BOUDREAU; BELAND, 2006; HARLEV et al., 2012), ácidos graxos, antraquinonas (SURJUSHE; VASANI; SAPLE, 2008^a),

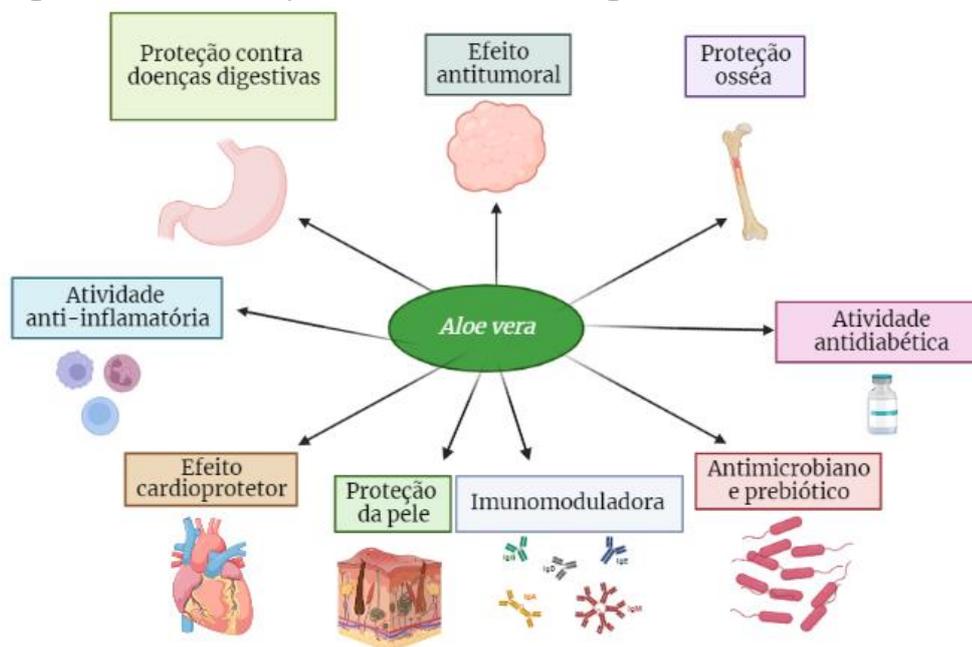
glicoproteínas (RAHMANI et al., 2015), homopolissacarídeos, polissacarídeos (GUPTA; RAWAT, 2017), taninos, esteróis (campesterol, β - sitosterol), enzimas (BENZIE; WACHTEL-GALOR, 2011), ácido salicílico, minerais como cálcio, cromo, cobre, ferro, magnésio, manganês, potássio, fósforo, sódio e zinco e vitaminas A, C, E, β – caroteno, B1, B2, B3, B6, colina, B12 e ácido fólico (RODRIGUES et al., 2018; SAHU et al., 2013).

3.8.1 *Aloe vera*

A *Aloe vera* (L.) Burm. F. ou *Aloe barbadensis* Miller, conhecida popularmente como babosa é a espécie mais comum do *Aloe*, utilizado como medicamento tradicional em diversas culturas por mais de 2000 anos para tratar empiricamente uma ampla lista de distúrbios e doenças (ATIBA et al., 2011; FOSTER; HUNTER; SAMMAN, 2011; REYNOLDS; DWECK, 1999; VOGLER; ERNST, 1999). A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o consumo oral do suco do *Aloe* como suplemento alimentar assim como a *European Commission* no primeiro anexo da regulamentação no. 1831/2003 (ULBRICHT et al., 2008).

Numerosos estudos demonstram os seus efeitos farmacológicos (Figura 3) como atividade anti-inflamatória (LANGMEAD; MAKINS; RAMPTON, 2004), atividade imunomoduladora (HALDER; MEHTA; MEDIRATTA, 2012), atividade antioxidante (ANILAKUMAR et al., 2010; HU; XU; HU, 2003), atividade antimicrobiana (HAQUE et al., 2019; NEJATZADEH-BARANDOZI, 2013; PHILIP; JOHN; IYER, 2012), além de testes *in vitro* que demonstraram o seu possível uso como um prebióticos (GULLÓN et al., 2015; TORNERO-MARTÍNEZ et al., 2019).

Figura 3 – Propriedades farmacológicas do *Aloe vera*



Fonte: Autor, 2022.

A *Aloe vera* demonstrou ter propriedades calmantes e reguladoras de humor, bem como também a redução de sintomas depressivos em animais (HALDER; MEHTA; MEDIRATTA, 2013; SHAKIB et al., 2019; TABATABAEI et al., 2017). O estudo Salehi e colaboradores (2011) demonstrou que o *Aloe vera* apresentou efeitos antidepressivos significativos quando comparado com o uso de fluoxetina no tratamento da depressão em ratos.

O Acemannan é o principal polissacarídeo bioativo do *Aloe vera*, do qual há muitas aplicações farmacológicas e biológicas nos campos médico e industrial, como em doenças bucais (BHALANG; THUNYAKITPISAL; RUNGSIRISATEAN, 2013), metabólicas, cardiovasculares e tumorais (DJERABA; QUERE, 2000).

Estudos demonstraram que outro componente do *Aloe vera*, aloína, exibiu propriedade antibacteriana para algumas bactérias comensais e diminuiu a produção de butirato em ratos *Sprague Dawley*, demonstrando um efeito neuromodulador (GOKULAN et al., 2019). O butirato foi associado como neuroprotetor que pode atuar como um modulador da função mitocondrial (DONOHOE et al., 2011). Além disso, existem artigos que sugerem a utilização do *Aloe vera* para possíveis efeitos nutracêuticos, ou seja, associação de complexo de nutrientes como suplemento alimentar, ou de seu butirato como forma de reduzir os sintomas de doenças de neurodesenvolvimento ou até mesmo no transtorno do

espectro autista (AJIBADE, 2018; YAGI; HASEGAWA; SHIBA, 2022; YAGI; PAL YU, 2018).

A comercialização de produtos à base de Aloe vem crescendo bastante nos últimos anos no mundo, porém no Brasil ainda há limitações para seu consumo por parte de órgãos reguladores como a ANVISA, especialmente pela falta de estudos que possam assegurar segurança e eficácia.

4 METODOLOGIA

4.1 Animais e Aspectos éticos

Foram utilizados ratos machos e fêmeas (*Rattus Norvegicus*) da linhagem *Wistar* (250-300g) provenientes do Biotério do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (UFC). Os animais ficaram alojados em gaiolas, com alimentos e água *ad libitum*, mantidos a um ciclo claro/escuro de 12h.

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Animal (CEUA) da UFC gerando o número de protocolo nº15120620-0 (Anexo A) e os experimentos foram conduzidos de acordo com o Guia de Cuidados e Usos de Animais de Laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (2010), sendo os animais manipulados de acordo com os princípios éticos de experimentação animal.

4.2 Drogas e soluções

O ácido valpróico (BIOLAB) e o *Aloe vera* (NOW FOODS) foram adquiridos comercialmente. O ácido valpróico (VPA) foi diluído em solução salina de 0,9% (100 mg/mL, pH 7,3) e foi administrado na dose de 400 mg/kg de peso no 12,5º dia pré-natal via intraperitoneal conforme o protocolo de LIU (2018). Esse período gestacional é uma fase sensível devido ocorrer a migração, diferenciação e sinaptogênese dos neurônios (FAVRE et al., 2015).

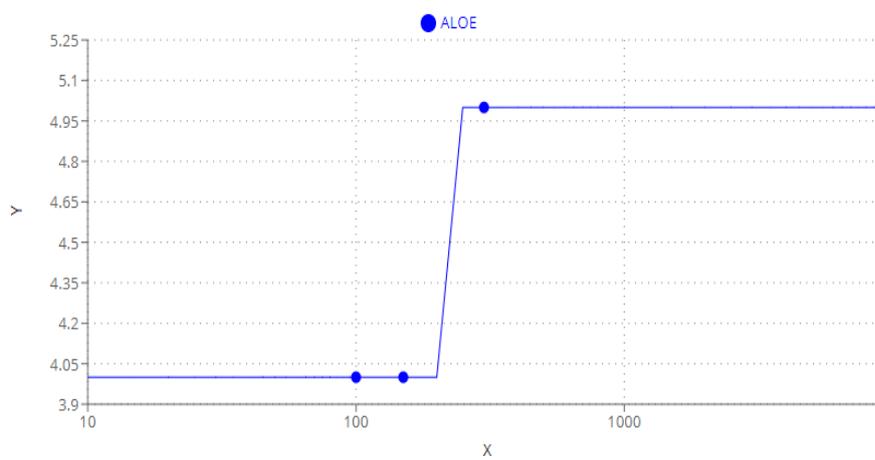
4.2.1 Determinação da dose de *Aloe vera* para o tratamento dos animais

Para determinação da dose ideal para tratar os ratos, realizamos um teste toxicidade em Zebrafish no Centro Universitário Christus (Unichristus), do qual foi submetido ao comitê de ética animal da Unichristus, gerando o número de protocolo 11/22. As doses do *Aloe vera* foram as de 100, 150 e 200 mg/kg seguindo o protocolo de Ekambaram, Perumal e Pavadai (EKAMBARAM; PERUMAL; PAVADAI, 2017) do qual é administrado as dosagens via intraperitoneal e realizado a análise do tempo de mortalidade dos peixes. Um grupo sem tratamento (Naive) foi utilizado como controle. As doses e o número de mortos foram utilizados para determinação do DL50 que foi expresso em mg/kg (Quest Graph™ LD50 Calculator, AAT Bioquest, Inc.).

De acordo com os resultados obtidos, as doses de 100 mg/kg e 150 mg/kg tem um menor perfil de toxicidade (Gráfico 1). Os estudos de Rajasekaran e colaboradores (2006) e Tabatabaei e colaboradores (2017) também utilizaram a dose de 100mg/kg de *Aloe vera* corroborando com esse trabalho.

O *Aloe vera* foi diluído em solução salina de 0,9% (100 mg/mL, pH 7,3) e foi administrado durante 28 dias.

Gráfico 1 – Análise da DL50 das doses de 100, 150 e 200 mg/kg de *Aloe vera* em modelo de toxicidade em *zebrafish*

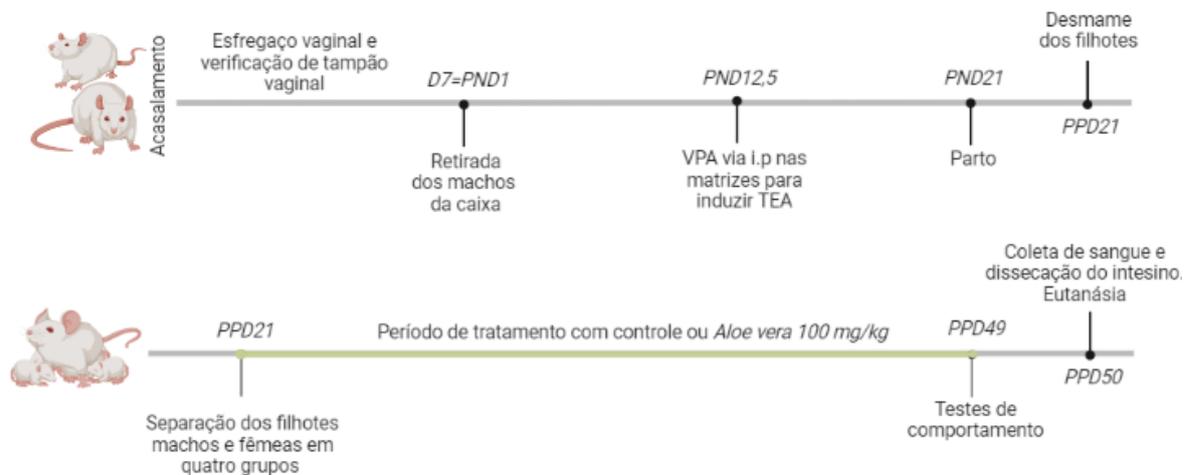


Fonte: AAT Bioquest, Inc. (2022, July 7). Quest Graph™ LD50 Calculator. AAT Bioquest. <https://www.aatbio.com/tools/ld50-calculator>

4.3 Protocolo experimental

Os ratos foram acasalados e mantidos em uma proporção de duas fêmeas para um macho por caixa durante 5 a 7 dias, onde foi realizado diariamente esfregaço vaginal para verificar a presença de espermatozoides e tampão vaginal. Caso não houvesse evidências de acasalamento, um novo macho seria introduzido no lugar do original, porém se fosse identificado a presença de espermatozoides, este foi denominado o 1º dia do pré-natal (Figura 4).

Figura 4 – Representação esquemática do desenho experimental



Legenda: D, dia; PND, dia pré-natal; PPD, pós-natal; I.p, intraperitoneal; VPA, ácido valpróico; TEA, transtorno de espectro autista; TC, testes comportamentais. Fonte: Autor, criado no biorender.

O processo de indução dos sintomas autísticos foi realizado no dia 12,5^o de gestação, sendo administrado 400 mg/kg de ácido valpróico (grupo induzido autismo) ou solução salina (grupo controle) nas matrizes via intraperitoneal (ip). Conforme podemos observar na Tabela 1, os filhotes provenientes dessas matrizes serão tratados a partir do dia do desmame (PPD 21) por um período de 28 dias por gavagem, via oral, com água destilada ou de *Aloe vera* (100mg/kg). No último dia de tratamento, os animais foram submetidos aos testes de comportamento e posteriormente (PPD50) dos animais foi realizado a coleta de sangue, a dissecação do intestino e eutanásia dos animais. No total foram utilizados 96 animais, sendo 48 fêmeas e 48 machos.

Tabela 1 – Identificação e distribuição dos grupos experimentais

GRUPO	ADM. NA MATRIZ	ADM. NO FILHOTE	SEXO	VIA DE ADM.	Nº DE ANIMAIS
1	Controle	Água destilada	Macho	Oral	12
2	Controle	<i>Aloe vera</i> (100mg/kg)	Macho	Oral	12
3	Controle	Água destilada	Fêmea	Oral	12
4	Controle	<i>Aloe vera</i> (100mg/kg)	Fêmea	Oral	12
5	Ácido valpróico	Água destilada	Macho	Oral	12

6	Ácido valpróico	<i>Aloe vera</i> (100mg/kg)	Macho	Oral	12
7	Ácido valpróico	Água destilada	Fêmea	Oral	12
8	Ácido valpróico	<i>Aloe vera</i> (100mg/kg)	Fêmea	Oral	12

4.4 Análise ponderal

O peso (gramas) dos animais foi mensurado diariamente por meio de uso de uma balança analítica (*BioLab* – Brasil) e calculado os valores médios de peso corporal de cada grupo durante os 28 dias de tratamento dos animais. Posteriormente, foi comparado o peso dos animais por grupo para avaliar se houve algum comprometimento.

4.5 Hemograma

O hemograma é um exame que avalia as células sanguíneas, ou seja, as da série branca e vermelha, contagem de plaquetas, reticulócitos e índices hematológicos. A coleta da amostra foi através de punção cardíaca, e, o sangue foi imediatamente encaminhado para o Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT/UFC). Para realização do hemograma será utilizado o aparelho *Mindray, BC-5150*. O resultado foi fornecido imediatamente com a contagem de células vermelhas (eritograma), da linha branca (leucograma) e plaquetas. O grupo controle foi utilizado como valor de referência para análise dos grupos testes.

4.6 Doseamento bioquímico

Para avaliar os efeitos dos preparados sobre o organismo animal, foi utilizado o Analisador Bioquímico Automático *Labmax plenno*, modelo *standard* (*Labtest*, Brasil). Os exames foram realizados seguindo os protocolos do fabricante do equipamento e dos kits reagentes para cada parâmetro a ser avaliado. Os resultados das provas bioquímicas sanguíneas foram fornecidos mediante a impressão automatizada, após a realização da leitura pelo analisador bioquímico. Os parâmetros bioquímicos analisados foram: fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatinina, ácido úrico, glicose, ureia, albumina, proteínas totais, globulinas, triglicerídeos, colesterol total e

frações. O grupo controle foi utilizado como valor de referência para análise dos grupos testes.

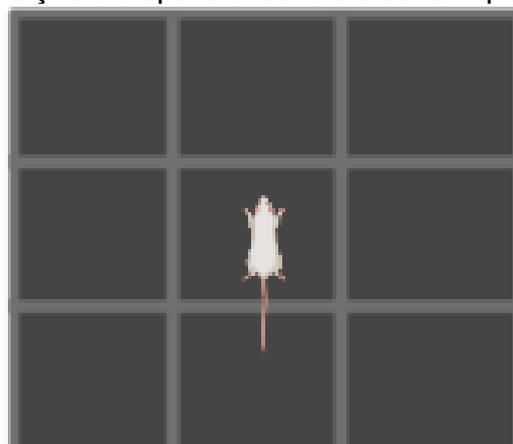
4.7 Testes comportamentais

No 49^a dia pós-natal, os filhotes foram submetidos aos testes de comportamento. Os testes realizados foram o campo aberto, labirinto em Y, interação social e de enterrar esferas. Entre os testes de comportamento foi realizado a limpeza dos aparatos com álcool 5% cada vez que um novo animal era testado, pois a limpeza minimiza os efeitos dos odores que o animal anterior produz, evitando interferências no comportamento do animal durante os testes (ARAKAWA et al., 2008).

4.7.1 Avaliação exploratória – Campo aberto (*Open field*)

O teste do campo aberto foi utilizado para analisar o estado exploratório e emocional dos animais (ARCHER, 1973). Foi realizado em uma arena quadrada (40 x 60 x 50 cm) de acrílico cercada durante seis minutos, do qual um será de adaptação. O piso da arena é dividido em nove quadrantes iguais (Figura 5), permitindo que a atividade locomotora e exploratória do animal seja mensurada pela quantificação dos cruzamentos (*crossings*) entre os quadrantes, além de possibilitar que as entradas na zona periférica sejam também mensuradas, bem como explorações verticais no qual o animal fica apenas apoiado com as duas patas traseiras sem tocar nas paredes de acrílico do aparato (*rearings*) e comportamentos de autolimpeza do qual o animal coça o dorso ou a face com as patas dianteiras (*grooming*).

Figura 5 – Ilustração do aparato do teste de campo aberto

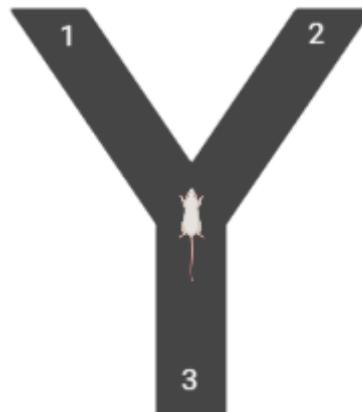


Fonte:Autor,2022.

4.7.2 Avaliação da memória espacial – Labirinto em Y (Y-maze)

Foi utilizado um labirinto em forma de Y com três “braços” (10 x 50 cm) brancos e opacos em um ângulo de 120° de separação entre eles (Figura 6). O animal foi colocado no centro do aparato sendo o deixado no ambiente por 8 minutos. Esse teste é para mesurar a vontade dos animais em explorar novos ambientes. Foi analisado se o animal após entrar muitas vezes em um determinado “braço” deixará de entra-lo. O número de entradas em cada “braço” foi registrado e depois será calculada a porcentagem de alternância entre os “braços” feita pelo animal, do qual somente foi considerado uma entrada quando todos os quatro membros do animal penetrarem em um “braço” do labirinto.

Figura 6 – Ilustração do labirinto em Y

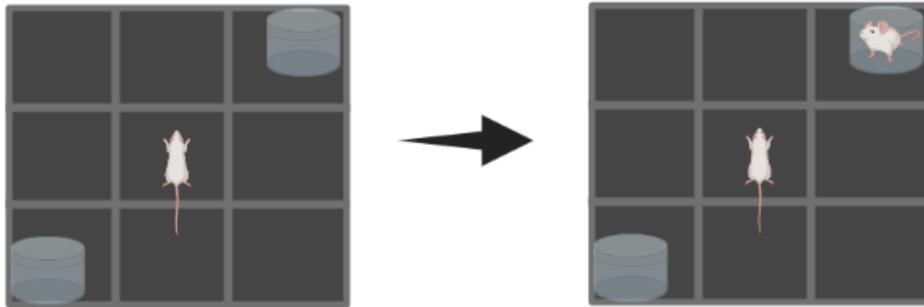


Fonte: Autor, 2022.

4.7.3 Avaliação da capacidade de interação – Teste de interação social adaptado (Social interaction)

O aparelho do teste adaptado foi uma arena quadrada de campo aberto (40 x 60 x 50 cm) de acrílico cercada com 9 quadrantes, onde nos quadrantes de extremidade laterais opostas foram colocadas duas gaiolas adaptadas, uma vazia e a outra onde será colocado outro animal desconhecido, do mesmo sexo e tamanho do animal que foi avaliado (Figura 7). Os ratos receberam 5 minutos de exploração. Nesse teste foi avaliado o número de entradas e o tempo que o animal teste permaneceu explorando o compartimento com animal e sem animal (RADYUSHKIN et al., 2009).

Figura 7 – Ilustração da interação social adaptado

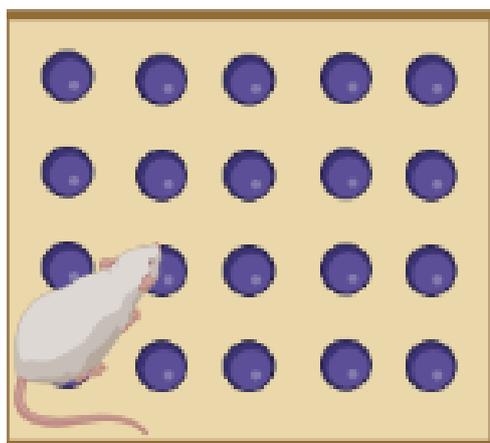


Fonte: Autor, 2022.

4.7.4 Avaliação de atividade compulsiva – Teste de *Marble-burying* (enterrar esferas)

Esse teste facilita a investigação do comportamento compulsivo, neofobia e ansiedade em roedores (TREIT, 1981). Para a realização do teste, utilizou-se uma caixa de material transparente, com 5 cm de maravalha como ‘cama’ (Figura 8). Após a disposição da maravalha na superfície, foram colocadas aproximadamente vinte pequenas esferas de vidro com cerca de um 1cm no diâmetro (coloquialmente conhecidas como “bolinhas de gude”) na caixa, sendo formadas cinco fileiras com quatro esferas cada e com intervalos de aproximadamente 1,5 cm. Os animais foram colocados cuidadosamente, para evitar a movimentação das bolas de gude ou da maravalha, na caixa com as bolinhas de gude e podem explorar por 30 minutos. As bolas foram consideradas escondidas se estiverem 2/3 enterradas na maravalha.

Figura 8 – Ilustração do teste de *marble burying*



Fonte: Autor, 2022.

4.8 Análise histológica

O intestino foi removido e pós-fixados com formol tamponado por 24 (vinte e quatro) horas e encaminhado para o Laboratório de Patologia do Centro Universitário Christus. O material foi processado, sendo submetidos a desidratação e diafanização, para posterior preparo de cortes histológicos com 5 μ m de espessura (Figura 10). As lâminas serão coradas pela hematoxilina-eosina (HE) e pelo ácido periódico de *Schiff* (PAS), para evidenciação das células caliciformes. Os cortes histológicos serão examinados em microscópio de luz (*AxionScope, Carl Zeiss, Inc., Gottingen, Germany*), do qual será avaliado o aspecto de vilos e cripta, assim como a presença de infiltrado inflamatório.



Fonte: Autor, 2022.

4.9 Análise dos dados

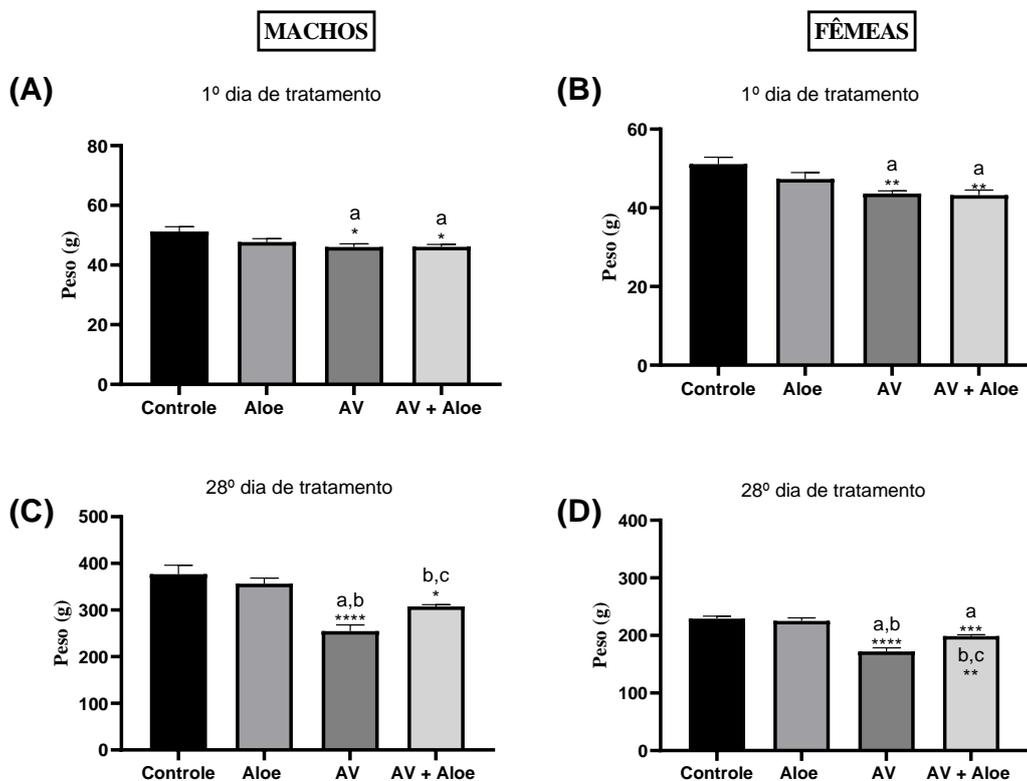
As análises estatísticas dos dados foram realizadas através *do software GraphPad Prism versão 5.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego California EUA)*. Os resultados foram analisados por Análise de Variância (ANOVA) *One-way* seguido pelo teste de Tukey (*post hoc*) ou *Two-way ANOVA* seguido pelo teste de Tukey (*post hoc*), sendo os valores representados pela Média \pm Erro Padrão da Média (EPM). O grau de significância utilizado foi $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Análise ponderal

O peso corporal dos filhotes machos e fêmeas foi observado diariamente do primeiro dia de tratamento ao vigésimo oitavo dia. Os animais expostos ao VPA no período pré-natal (Gráfico 2) apresentaram uma redução estatisticamente significativa de peso quando comparado aos grupos controle e *Aloe vera* ($p < 0,0001$).

Gráfico 2 – Análise ponderal dos animais no 1º e 28º dia de tratamento dos filhotes com idade de 21 dias com *Aloe vera* e solução salina.

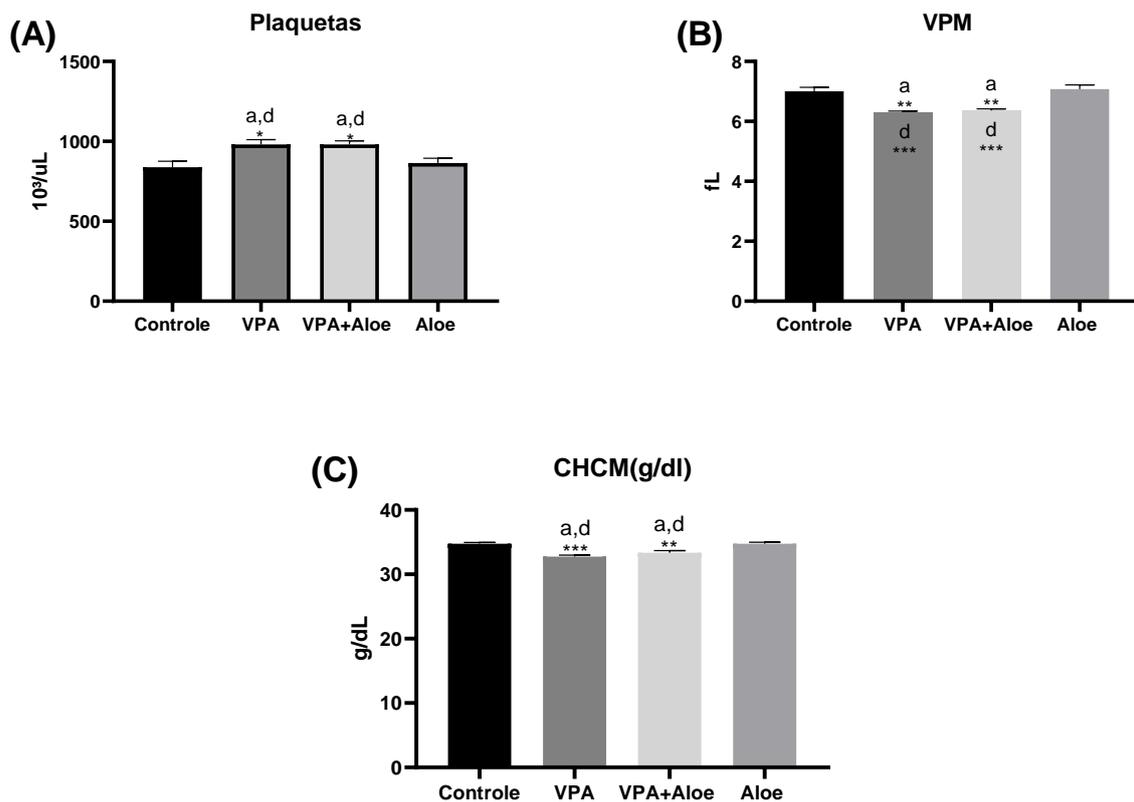


A análise ponderal dos animais foi realizada a partir do dia do desmame em PND21 (primeiro dia de tratamento). Os dados estão expressos como média \pm S.E.M ($n = 8-10$). (A) Peso corporal dos machos no primeiro dia de tratamento. Na figura a letra "a" representa $*p=0,0161$ controle vs. VPA e controle vs. VPA+Aloe. (B) Peso corporal dos machos no último dia de tratamento. Na figura a letra "a" $**p < 0,0001$ em controle vs. VPA e Aloe vs. VPA; "b" $*p=0,04$ Aloe vs. VPA+Aloe; "c" $*p=0,02$ VPA vs. VPA+Aloe (*one-way ANOVA* seguido do *post-hoc* de *Tukey*). (C) Peso corporal dos machos no primeiro dia de tratamento. Na figura a letra "a" representa $*p= 0,0061$ e $p= 0,0027$, controle vs. VPA e controle vs. VPA+Aloe. (D) Peso corporal dos machos no último dia de tratamento. Na figura a letra "a" e "c" $****p < 0,0001$ em controle vs. VPA e Aloe vs. VPA; "a" $***p=0,0008$ controle vs. VPA+Aloe; "c" $**p=0,04$, VPA vs. VPA+Aloe; "b" $**p=0,002$ Aloe vs. VPA+Aloe (*one-way ANOVA* seguido do *post-hoc* de *Tukey*). Abreviações: VPA, ácido valpróico; Aloe, *Aloe vera*.

5.2 Resultados hematológicos

Em relação aos parâmetros hematológicos, as plaquetas aumentaram estatisticamente significativo nos grupos que foram induzido autismo por ácido valpróico (VPA e VPA+Aloe) comparado aos controles (Controle e Aloe) [F (3, 34) = 5,930, $p=0,0023$]. O volume plaquetário médio (VPM) [F (3, 35) = 11,17, $p < 0,0001$] e a concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) [F (3, 34) = 12,7, $p < 0,0001$] estavam reduzidos estatisticamente significativas em comparação ao grupo controle e Aloe, porém nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos VPA e VPA + Aloe (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Parâmetros hematológicos de filhotes que foram induzido autismo por ácido valpróico na gestação e que foram tratados com *Aloe vera* a partir do desmame por 28 dias.



As matrizes foram administradas no 12,5 com ácido valpróico (400 mg/kg, via i.p) ou salina de 0,9% (100 mg/mL, via i.p). Após o desmame das proles, foi administrado Aloe vera (100 mg/kg, via oral) ou salina de 0,9% (100 mg/mL, via oral) por 28 dias nos filhotes. (A) Plaquetas. Na figura a letra “a” * $p=0,01$, controle vs. VPA, controle vs. VPA+ALOE e “b” * $p=0,04$ Aloe vs. VPA e * $p=0,03$ Aloe vs. VPA+Aloe. (F (3, 34) = 5,930, $p=0,0023$). (B) VPM. Na figura a letra “a” ** $p=0,004$ e ** $p=0,005$ em controle vs. VPA e controle vs. VPA+Aloe e a letra “b” *** $p=0,0005$ em Aloe vs. VPA e Aloe vs. VPA+Aloe (F (3, 35) = 11,17, $p < 0,0001$). (C) CHCM. Na figura a letra “a” ** $p=0,004$ em controle vs. VPA+Aloe e *** $p=0,0002$ em controle vs. VPA e a letra “b” *** $p=0,0001$ em Aloe vs. VPA e ** $p=0,002$ em Aloe vs. VPA+Aloe. (F (3, 34) = 12,7, $p < 0,0001$). Os dados estão expressos como média \pm S.E.M

(n = 8-12). (One-way ANOVA seguido do post-hoc de Tukey). Abreviações: VPA, ácido valpróico; Aloe, Aloe vera; VPM, volume plaquetário médio; CHCM, concentração da Hemoglobina Corpuscular Média.

Quanto aos outros parâmetros hematológicos como hemácias, hemoglobina, hematócrito, VCM, HCM e leucócitos não houve nenhuma diferença estatística significativa encontrada em todos os grupos podemos observar na Tabela 2 ($p < 0,05$).

Tabela 2 – Parâmetros hematológicos que não foram alterados

PARÂMETRO (UNIDADE)	CONTROLE (Média±SEM Mín-Máx)	VPA (Média±SEM Mín-Máx)	VPA +ALOE (Média±SEM Mín-Máx)	ALOE (Média±SEM Mín-Máx)
HEMÁCIAS	6,86±0,20 6,16-7,86	6,50±0,10 6,05-6,93	6,61±0,07 6,15-6,92	6,79±0,16 6,11-7,81
HEMOGLOBINA	13,97±0,20 13,10-15,00	13,34±0,25 12,20-14,40	14,31±0,21 13,00-15,40	14,04±0,20 13,00-15,00
HEMATÓCRITO	40,17±0,52 38,20-42,90	41,13±0,75 39,00-43,80	41,60±0,80 38,50-46,20	40,50±0,45 37,80-42,30
VCM	60,03±1,22 54,10-64,60	62,41±0,74 60,50-65,20	61,88±0,59 58,80-64,50	59,58±0,83 54,20-62,20
HCM	20,47±0,34 19,10-21,80	20,51±0,24 19,80-21,40	20,82±0,21 19,70-22,20	20,25±0,35 18,20-22,00
CHCM	34,74±0,21 33,60-35,80	34,75±0,24 31,70-33,80	32,74±0,25 31,60-35,00	33,35±0,32 33,70-35,90
LEUCÓCITOS	7,60±0,61 5,61-11,45	7,70±0,66 5,90-11,30	7,80±0,61 5,50-10,40	8,03±0,44 6,38-11,07
PLAQUETAS	838,7±37,01 683,0-991,0	980,9±30,11 868,0-1125,0	981,0±64,58 913,0-1128,0	864,2±29,71 693,0-985,0
VPM	7,00±0,13 6,40-7,50	6,31±0,02 6,20-6,40	6,36±0,04 6,20-6,60	7,22±0,14 6,60-7,80

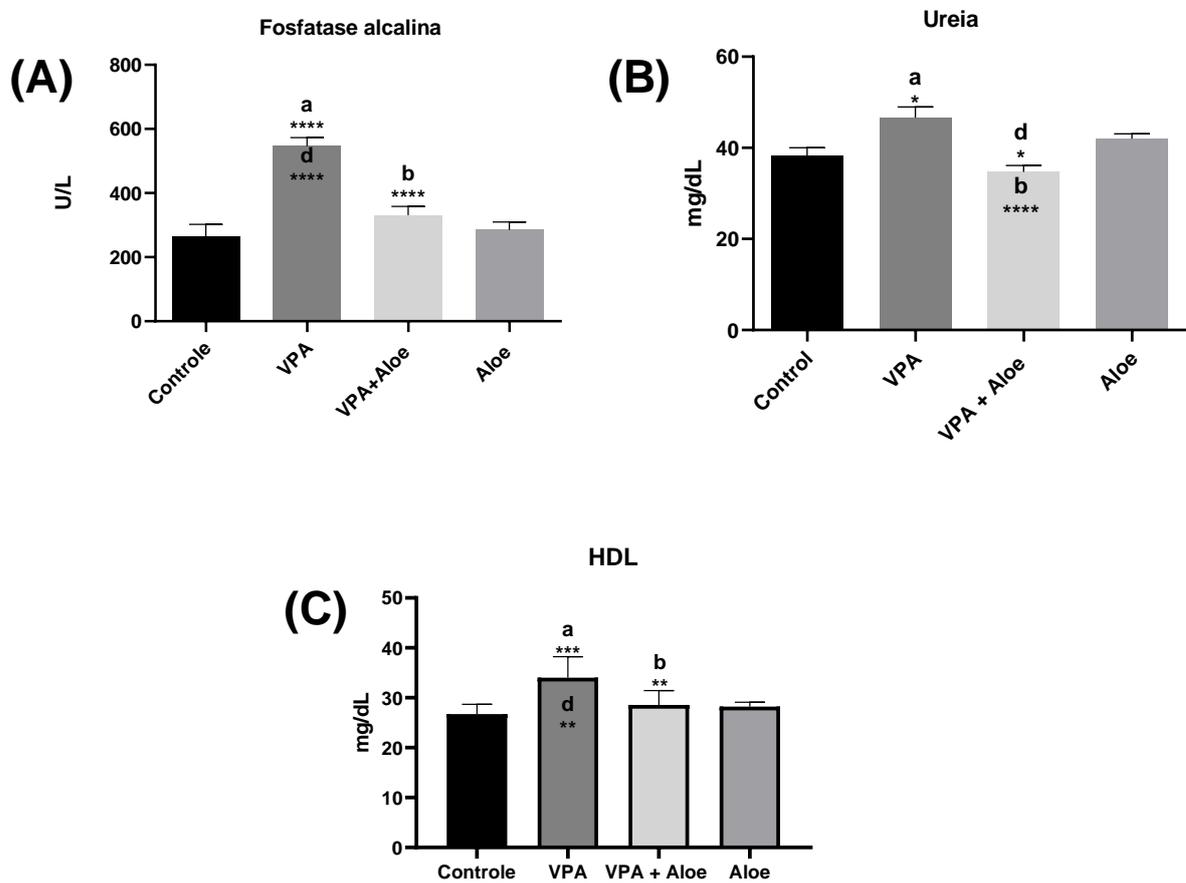
Legenda: SEM, Erro Padrão da Média; Mín, Mínimo; Máx, máximo; VCM, volume corpuscular médio; HCM, Hemoglobina Corpuscular Média.). (One-way ANOVA seguido do post-hoc de Tukey)

5.3 Resultados bioquímicos

Os resultados bioquímicos demonstraram que nos animais com administração de ácido valpróico obtiveram um aumento estatisticamente significativo da fosfatase alcalina quando comparada ao controle e o grupo Aloe, que

conseguiu ser revertido quando se comparou o grupo VPA com o grupo VPA + ALOE. No gráfico 4, observa-se que a ureia do grupo VPA houve um aumento estatisticamente significativo quando comparado ao controle, que conseguiu ser revertido estatisticamente quando se comparou o grupo VPA com o grupo VPA + ALOE ($p < 0,0001$). Observou-se uma alteração nos níveis de HDL de animais tratados com VPA que foi estatisticamente significativo em comparação ao grupo controle e com grupo que foi tratado somente com *Aloe vera*.

Gráfico 4 – Parâmetros bioquímicos alterados de filhotes que foi induzido autismo por ácido valpróico na gestação e que foram tratados com *Aloe vera* a partir do desmame por 28 dias.



As matrizes foram administradas no 12,5 com ácido valpróico (400 mg/kg, via i.p) ou salina de 0,9% (100 mg/mL, via i.p). Após o desmame das proles, foi administrado *Aloe vera* (100 mg/kg, via oral) ou salina de 0,9% (100 mg/mL, via oral) por 28 dias nos filhotes. (A) Fosfatase alcalina. Na figura, a letra “a” **** $p < 0,0001$ em controle vs. VPA, “d” **** $p < 0,0001$ em Aloe vs. VPA e “b” **** $p < 0,0001$ em VPA vs. VPA+Aloe ($F(3, 28) = 19,6, p < 0,0001$). (B) Ureia. Na figura, a letra “a” * $p = 0,01$ em controle vs. VPA, “d” * $p = 0,01$ em Aloe vs. VPA+Aloe e “b” **** $p < 0,0001$ em VPA vs. VPA+Aloe. Os dados estão expressos como média \pm S.E.M ($n = 8-12$). (C) HDL. Na figura, a letra “a” **** $p = 0,0007$ em controle vs. VPA, “d” ** $p = 0,001$ em Aloe vs. VPA e “b” ** $p = 0,002$ em VPA vs. VPA+Aloe. Os dados estão

expressos como média \pm S.E.M ($n = 7-9$). ($F(3, 29) = 8,697, p=0,0003$). (One-way ANOVA seguido do post-hoc de Tukey). Abreviações: VPA, ácido valpróico; Aloe, Aloe vera.

Quanto ao AST, ALT, proteínas totais, globulinas, ácido úrico, albumina, colesterol total e frações, glicemia e creatinina, nenhuma diferença estatística significativa foi encontrada entre os grupos como podemos observar na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados bioquímicos não alterados

PARÂMETRO (UNIDADE)	CONTROLE (Média\pmSEM)	VPA (Média\pmSEM)	VPA + ALOE (Média\pmSEM)	ALOE (Média\pmSEM)
Glicose (mg/dl)	318 \pm 25,58	331 \pm 23,61	305,9 \pm 14,92	313 \pm 15,51
Creatinina (mg/dl)	0,4 \pm 0,02	0,37 \pm 0,09	0,32 \pm 0,04	0,39 \pm 0,01
Colesterol total (mg/dl)	96,04 \pm 6,60	100,0 \pm 5,24	83,42 \pm 1,72	95,73 \pm 5,64
Triglicérides (mg/dl)	144,2 \pm 15,95	123,9 \pm 17,69	128,8 \pm 11,22	155,3 \pm 18,87
LDL (mg/dl)	29,88 \pm 4,87	38,38 \pm 3,56	31,58 \pm 2,11	35,40 \pm 3,56
VLDL (mg/dl)	28,83 \pm 3,19	24,78 \pm 3,53	24,09 \pm 3,53	25,00 \pm 2,58
Proteínas totais (g/dl)	6,38 \pm 0,16	6,42 \pm 0,11	6,32 \pm 0,11	6,63 \pm 0,15
Albumina (g/dl)	2,73 \pm 0,05	2,83 \pm 0,04	2,71 \pm 0,05	2,73 \pm 0,06
AST (U/l)	128,4 \pm 19,88	150,5 \pm 27,63	86,80 \pm 4,14	142,5 \pm 24,17
ALT (U/l)	51,17 \pm 2,77	47,25 \pm 1,27	41,80 \pm 2,2	48,60 \pm 3,09
Globulinas (U/l)	3,400 \pm 0,10	3,500 \pm 0,11	3,427 \pm 0,07	3,510 \pm 0,08
Ácido úrico (mg/dl)	2,45 \pm 0,22	2,35 \pm 0,15	2,21 \pm 0,12	2,40 \pm 0,15

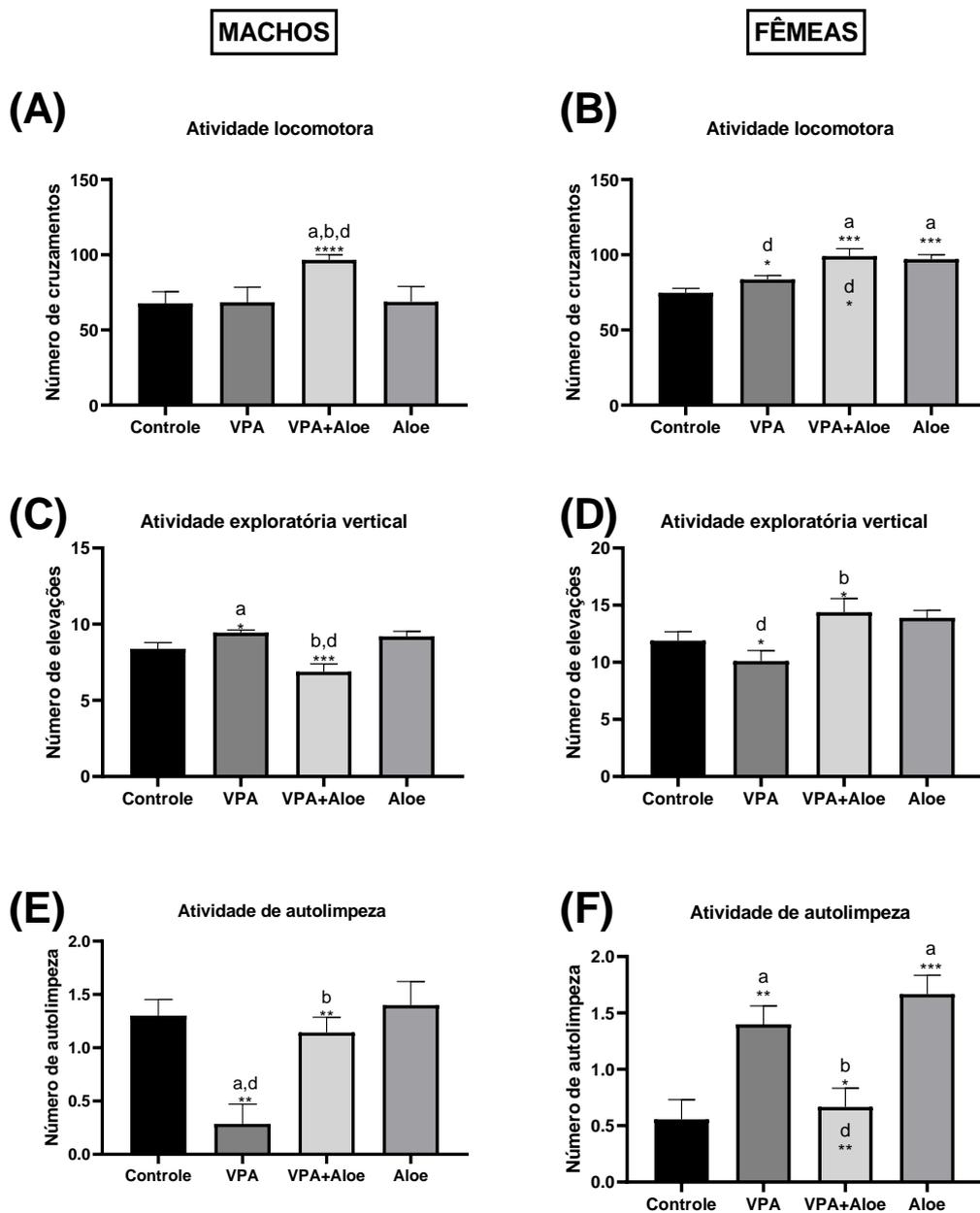
Legenda: SEM, Erro Padrão da Média; VCM, volume corpuscular médio; HCM, Hemoglobina Corpuscular Média.). One-way ANOVA seguido do post-hoc de Tukey ($n = 7-10$).

5.4 Resultados comportamentais

5.4.1 Teste de campo aberto

No teste de campo aberto, tanto nos machos como nas fêmeas demonstraram que houve alterações estatísticas significativa no grupo VPA. No campo aberto dos machos observamos que o tratamento com *Aloe vera* conseguiu reverter o número de comportamento de autolimpeza quando comparado ao grupo ácido valpróico, porém em relação ao número de cruzamentos observamos que os animais do grupo VPA+Aloe ocorreu um aumento estatístico significativo (Gráfico 5E e 5A). No grupo dos machos que foi administrado VPA, ocorreu um aumento no número de elevações em comparação ao controle que foi revertido pelo tratamento com *Aloe vera* (Gráfico 5C).

Gráfico 5 – Teste de campo aberto de filhotes que foi induzido autismo por ácido valpróico na gestação e que foram tratados com *Aloe vera* a partir do desmame por 28 dias.



As matrizes foram administradas no 12,5 com ácido valpróico (400 mg/kg, via i.p) ou salina de 0,9% (100 mg/mL, via i.p). Após o desmame das proles, foi administrado Aloe vera (100 mg/kg, via oral) ou salina de 0,9% (100 mg/mL, via oral) por 28 dias nos filhotes. Os testes de comportamento foram realizados no PND48. (A) Número de cruzamentos (*crossing*) de machos. Na figura, a letra “a”, “b” e “d” *** $p=0,0007$ corresponde a controle vs. VPA+Aloe, Aloe vs. VPA+Aloe e VPA vs. VPA+Aloe. ($F(3, 30) = 17,31, p<0,0001$). (B) Número de cruzamentos (*crossing*) de fêmeas. Na figura, a letra “a” *** $p=0,0002$ em controle vs. VPA+Aloe, *** $p=0,0003$ em controle vs. Aloe, “d” * $p=0,01$ em Aloe vs. VPA e “b” * $p=0,03$ em VPA vs. VPA+Aloe ($F(3, 31) = 11,20, p<0,0001$). (C) Número de elevações (*rearing*) de machos. Na figura a letra “a” * $p=0,04$ em controle vs. VPA, “d” *** $p=0,0002$ em Aloe vs. VPA+Aloe e “b” *** $p=0,005$ em VPA vs. VPA+Aloe. ($F(3, 31) = 9,639, p=0,0001$). (D) Número de elevações (*rearing*) de fêmeas. Na figura a letra “d” * $p=0,01$ em Aloe vs. VPA, “b” * $p=0,02$ em VPA vs. VPA+Aloe. ($F(3, 31) = 4,78, p=0,0075$). (E) Número de autolimpezas (*grooming*) de machos. Na figura a letra “a” ** $p=0,003$ em controle vs. VPA, “d” ** $p=0,02$ em Aloe vs. VPA e “b” ** $p=0,001$ em VPA vs. VPA+Aloe ($F(3, 31) = 14,5, p<0,0001$). (F) Número de autolimpezas (*grooming*) de fêmeas. Na figura a letra “a” *** $p=0,003$ em controle vs. Aloe, “a” ** $p=0,005$ em controle vs. VPA, “d” * $p=0,01$ em Aloe vs. VPA+Aloe e “b” ** $p=0,001$ em VPA vs. VPA+Aloe. ($F(3, 33) = 10,38, p<0,0001$). Os dados estão

expressos como média \pm S.E.M (n = 7-10). (*One-way* ANOVA seguido do post-hoc de Tukey). Abreviações: VPA, ácido valpróico; Aloe, Aloe vera. ANOVA seguido do post-hoc de Tukey.

Nas fêmeas, observamos que o grupo ácido valpróico associado ao Aloe teve alterações estatisticamente significativas relacionadas tanto com grupo ácido valpróico como com grupo controle, aumentando o número de cruzamentos e o número de elevações e reduzindo o número de autolimpeza em comparação ao grupo VPA (Gráfico 5B, 5D e 5F).

5.4.2 Labirinto em Y

Quanto ao teste do labirinto em Y, não houve diferença estatisticamente significativa no grupo de machos ou de fêmeas em relação ao tratamento, demonstrando que o ácido valpróico não alterou os parâmetros relacionados a memória e o tratamento com o *Aloe vera* não auxiliou no aumento desse parâmetro, pois não houve diferença estatisticamente significativa entre esses grupos (Tabela 4).

Tabela 4 – Resultado do teste do labirinto em Y

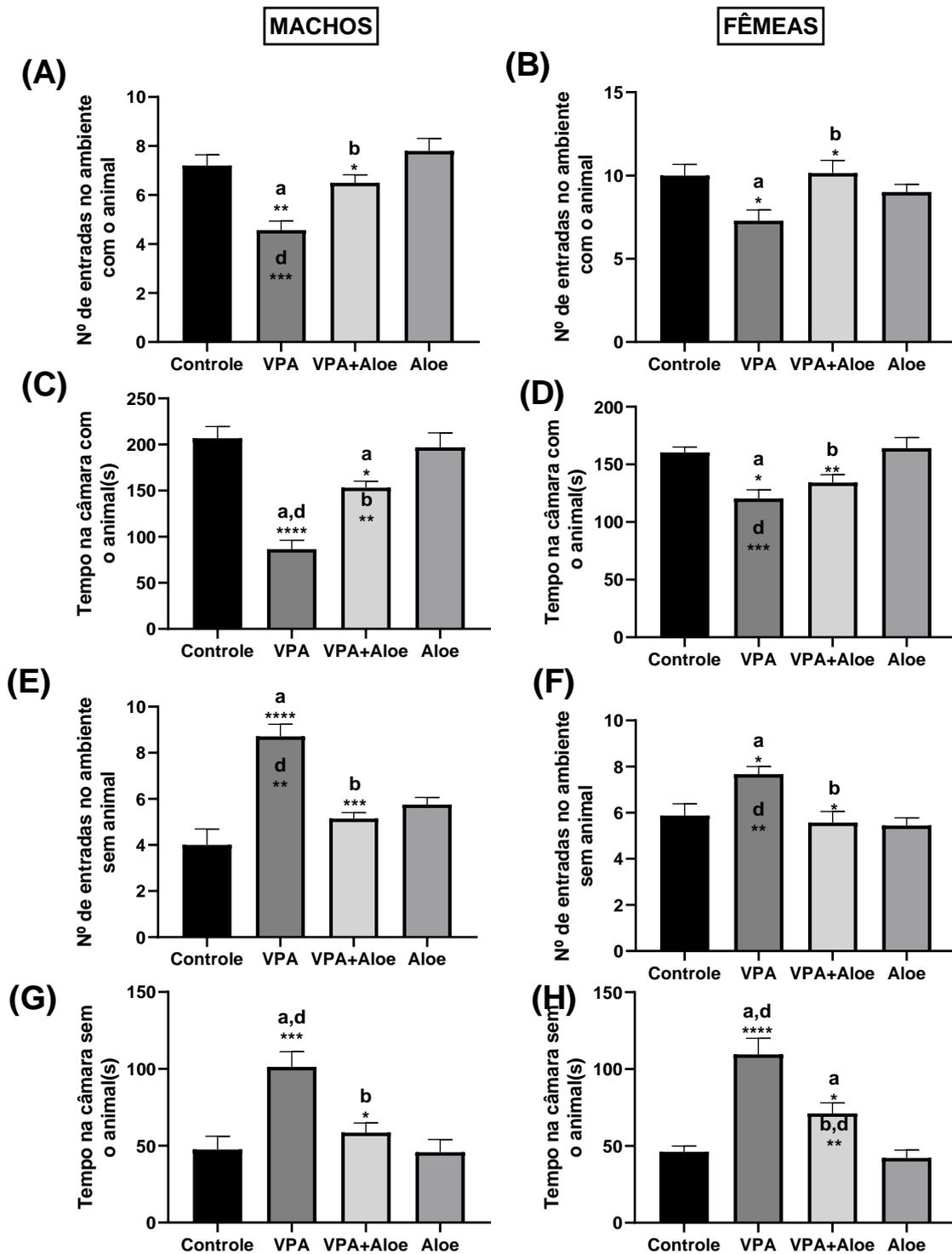
PARÂMETRO (UNIDADE)	GRUPO	MÉDIA \pm SEM	
		MACHOS	FÊMEAS
Alternância entre os braços	Controle	57,00 \pm 3,53	57,89 \pm 2,89
	VPA	56,55 \pm 2,15	53,24 \pm 2,95
	VPA+ALOE	55,70 \pm 3,42	59,09 \pm 2,55
	ALOE	63,25 \pm 2,33	60,77 \pm 2,65

Legenda: Macho, n = 7-11. Fêmea, n = 7-11. SEM, Erro Padrão da Média, One -way ANOVA, Tukey como post hoc test. Nenhum grupo foi significativo comparado ao controle e entre si (p > 0,05)

5.4.3 Interação social

Em ambos os sexos, o grupo que foi administrado VPA entrou mais vezes na câmara sem o animal e ficou mais tempo na câmara em que não tinha animal em comparação ao grupo controle (Gráfico 6). O tratamento com *Aloe vera* reduziu estatisticamente o número de entradas e o tempo de permanência no ambiente sem o animal. Além disso, no grupo dos machos e fêmeas foi observado que o tratamento com *Aloe vera* conseguiu reverter o déficit de sociabilidade ocasionado pelo grupo induzido com ácido valpróico.

Gráfico 6 – Teste de interação social de filhotes que foi induzido autismo por ácido valpróico na gestação e que foram tratados com Aloe vera a partir do desmame por 28 dias.



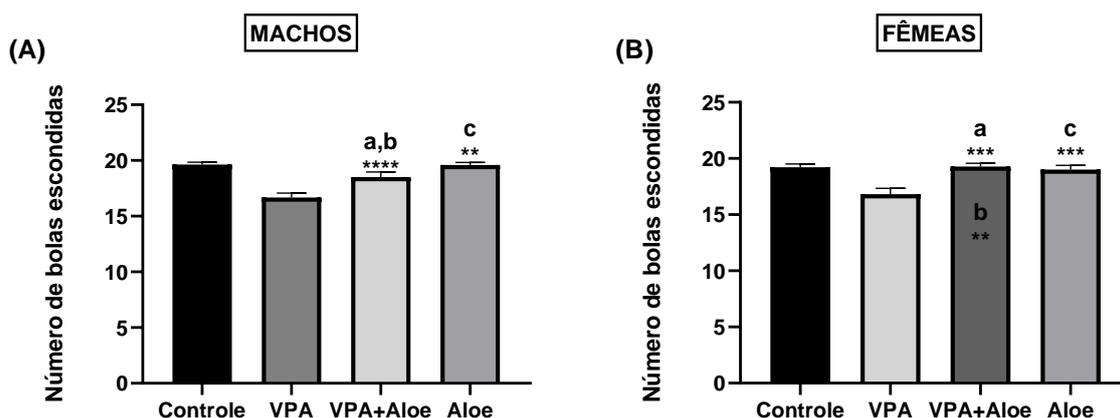
As matrizes foram administradas no 12,5 com ácido valpróico (400 mg/kg, via i.p) ou salina de 0,9% (100 mg/mL, via i.p). Após o desmame das proles, foi administrado Aloe vera (100 mg/kg, via oral) ou salina de 0,9% (100 mg/mL, via oral) por 28 dias nos filhotes. Os testes de comportamento foram realizados no PND48. (A) Número de entradas no ambiente com animal do grupo dos machos. Na figura a letra “a” ** $p < 0,0005$ em controle vs. VPA, “d” * $p = 0,04$ em Aloe vs. VPA+Aloe e “d” **** $p = 0,0001$ em Aloe vs. VPA e “b” * $p = 0,02$ em VPA vs. VPA+Aloe. (F (3, 27) = 12,27, $p < 0,0001$). (B) Número de entradas no ambiente com animal do grupo das fêmeas. Na figura a letra “a” * $p < 0,01$ em controle vs. VPA e “b” * $p = 0,01$ em VPA vs. VPA+Aloe. (F (3, 27) = 3,95, $p < 0,01$). (C) Tempo no

ambiente com o animal do grupo dos machos. Na figura a letra “a” * $p=0,02$ em controle vs. VPA+Aloe e **** $p=0,0001$ em controle vs. VPA, “d” **** $p<0,0001$ em Aloe vs. VPA e “b” ** $p=0,006$ em VPA vs. VPA+Aloe. (F (3, 25) = 18,03, $p<0,0001$). (D) Tempo no ambiente com o animal do grupo das fêmeas. Na figura a letra “a” ** $p<0,004$ em controle vs. VPA, “d” * $p=0,03$ em Aloe vs. VPA+Aloe e ** $p=0,001$ em Aloe vs. VPA. (F (3, 25) = 18,03, $p<0,0001$). (E) Número de entradas no ambiente sem o animal dos machos. Na figura a letra “a” **** $p<0,0001$ em controle vs. VPA, “d” * $p=0,01$ em Aloe vs. VPA e “b” * $P=0,04$ em VPA vs. VPA+Aloe. (F (3, 24) = 11,57, $p<0,0001$). (F) Nº de entradas no ambiente sem o animal das fêmeas. Na figura a letra “a” * $p=0,04$ em controle vs. VPA, “d” * $p=0,01$ em Aloe vs. VPA e “b” ** $p=0,007$ em VPA vs. VPA+Aloe. (F (3, 26) = 4,99, $p=0,0072$). (G) Tempo na câmera sem o animal dos machos. Na figura a letra “a” *** $p=0,0009$ em controle vs. VPA, “d” * $p=0,01$ em Aloe vs. VPA e “b” *** $p=0,0006$ em VPA vs. VPA+Aloe. (F (3, 25) = 8,619, $p=0,0004$). (H) Tempo na câmera sem o animal das fêmeas. Na figura a letra “a” **** $p=0,0001$ em controle vs. VPA, “a” * $p=0,03$ em controle vs. VPA+Aloe, “d” ** $p=0,002$ em Aloe vs. VPA+Aloe, “d” **** $p<0,0001$ em Aloe vs. VPA e “b” ** $p=0,002$ em VPA vs. VPA+Aloe. (F (3, 25) = 21,12, $p<0,0001$). Os dados estão expressos como média \pm S.E.M (n = 6-9). One-way ANOVA seguido do post-hoc de Tukey. Abreviações: VPA, ácido valpróico; Aloe, Aloe vera. ANOVA seguido do post-hoc de Tukey

5.4.4 Teste de marble burying (enterrar esferas)

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p < 0,0001$), indicando que no modelo utilizado nesse projeto, os animais com TEA apresentam comportamentos estereotipados ou padrões compulsivos e que o tratamento com *Aloe vera* pode reverter esse tipo de comportamento tanto em machos como em fêmeas (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Teste de marble burying de filhotes que foi induzido autismo por ácido valpróico na gestação e que foram tratados com Aloe vera a partir do desmame por 28 dias.



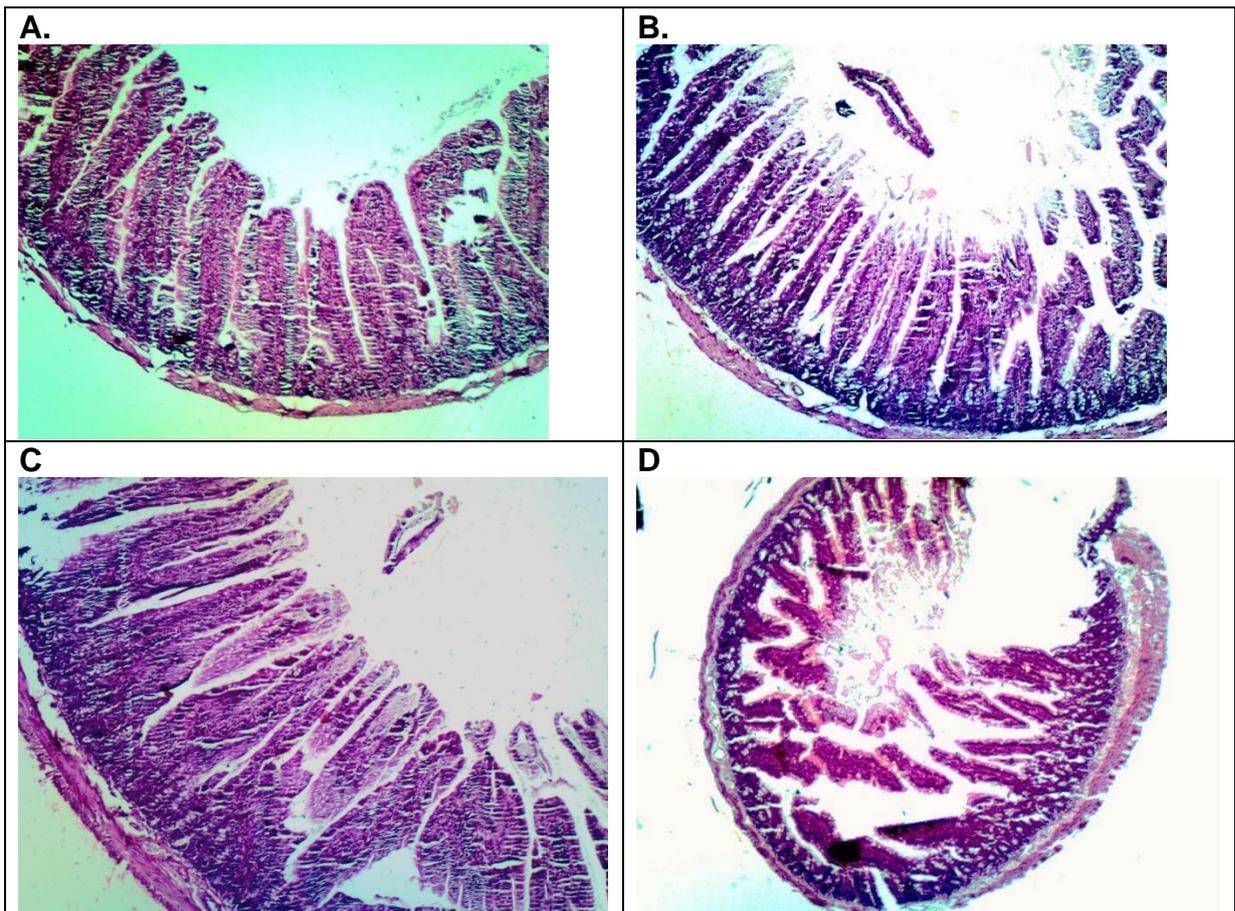
As matrizes foram administradas no 12,5 com ácido valpróico (400 mg/kg, via i.p) ou salina de 0,9% (100 mg/mL, via i.p). Após o desmame das proles, foi administrado Aloe vera (100 mg/kg, via oral) ou salina de 0,9% (100 mg/mL, via oral) por 28 dias nos filhotes. Os testes de comportamento foram realizados no PND48. (A) Machos Na figura a letra “a” **** $p<0,0001$ em controle vs. VPA, “b” ** $p=0,002$ em VPA vs. VPA+Aloe e “d” **** $p<0,0001$ em Aloe vs. VPA. (F (3, 34) = 19,01, $p<0,0001$). (B) Fêmeas. Na figura a letra “a” *** $p=0,0007$ em controle vs. VPA, “b” **** $p<0,0001$ em VPA vs. VPA+Aloe e “d” ** $p<0,003$ em Aloe vs. VPA. (F (3, 29) = 14,62, $p<0,0001$) Os dados estão expressos

como média \pm S.E.M (n = 9-11). One-way ANOVA seguido do post-hoc de Tukey. Abreviações: VPA, ácido valpróico; Aloe, Aloe vera. ANOVA seguido do post-hoc de Tukey.

5.5 Resultado da análise histológica

A análise do intestino delgado demonstrou a presença de alterações morfológicas em relação as microvilosidades dos machos (Figura 10). As células calciformes do controle são mais densas do que do grupo ácido valpróico e as vilosidades do controle se apresentaram mais largas do que a do grupo ácido valpróico (Figura 10A e 10B). Além disso, a coloração parece ser mais reduzida nos grupos de animais que as mães foram tratadas com ácido valpróico do que as que foram tratadas com controle.

Figura 10 – Análise microscópica (40x) do tamanho das vilosidades do intestino delgado dos machos



10.A – Intestino delgado de filhote macho do grupo controle. Painel 10.B – Intestino delgado de filhote macho do grupo Ácido valpróico. Painel 10.C – Intestino delgado de filhote do grupo que foi tratado somente com *Aloe vera*. Painel 10.D – Intestino delgado de filhote macho do grupo Ácido valpróico que realizou tratamento com *Aloe vera*.

O grupo VPA associado ao *Aloe vera* demonstrou ter alterações na presença de células calciformes menos densas do que o controle, com uma redução da altura de vilosidades e comprimento de criptas quando associado ao controle e ácido valpróico (Figura 10D). Com relação ao grupo tratado somente com o *Aloe vera* apresentou característica similares ao grupo controle.

6 DISCUSSÃO

O modelo de indução com VPA é comumente utilizado por mimetizar defeitos cognitivos que se assemelham-se aos sintomas centrais de pacientes com autismo, visto que essa exposição pré-natal afeta diferentes estágios do desenvolvimento neuronal causando neuro-inflamação (ROULLET; LAI; FOSTER, 2013b; SMITH; BROWN, 2014; ZHAO et al., 2019). Estudos relatam que o *Aloe vera* possui efeito anti-inflamatório, antioxidante, imunomoduladoras e neuroprotetoras (GAO et al., 2019; SAMARH; KHALAF; HAJHAMAD, 2017; YUEHUA, 2010; YUKSEL et al., 2016). Devido a esses efeitos, o presente trabalho investigou a influência do tratamento com *Aloe vera* (100 mg/kg) durante 28 dias em relação a indicadores bioquímicos, hematológicos e comportamentais, além da análise histológica das amostras intestinais para devida avaliação das alterações relacionadas.

Nos filhotes que do qual as matrizes receberam VPA no pré-natal, em comparação ao grupo controle, obtiveram uma redução de peso quando comparado ao controle e que se estendeu até o final do estudo, sugerindo uma desnutrição desses animais, esse resultado é característico da administração do ácido valpróico no tratamento pré-natal e pós-natal (AL-ASKAR et al., 2017; ORNOY et al., 2019; SCHNEIDER; PRZEWŁOCKI, 2005b).

O tratamento com o *Aloe vera* conseguiu reverter a perda de peso tanto em machos como em fêmeas, porém não ao ponto de ser significativo em relação ao controle. Os componentes bioativos do *Aloe vera* são associados por ter um papel fundamental no metabolismo de lipídios e de carboidrato, promovendo uma regulação do peso corporal normal (HEŞ et al., 2019).

Neste estudo, o grupo *Aloe vera* quando comparado ao controle obteve alterações no parâmetro hematológico e no parâmetro bioquímico que se indica

algum problema inflamatório. Em alguns estudos observou-se que o consumo excessivo do suco de *Aloe vera* pode ocasionar não somente em um forte efeito purgativo, inflamação intestinal e causar má absorção dos nutrientes (DEL VALLE-LAISEQUILLA et al., 2018; SALEHI et al., 2018; SURJUSHE; VASANI; SAPLE, 2008b)..

Há estudos que demonstram que os glóbulos vermelhos de pacientes com autismo podem ser afetados pelo estresse oxidativo e pela disfunção mitocondrial ocasionado pelo TEA em humanos, alterando a forma e a morfologia dos eritrócitos (BOLOTTA et al., 2018; PANGRAZZI; BALASCO; BOZZI, 2020). A administração de VPA na dose de 400 mg/kg no período pré-natal promoveu alterações hematológica: aumento das plaquetas, uma redução do volume plaquetário médio e da concentração de hemoglobina corpuscular média em comparação com o controle. Esse dano não foi revertido pelo tratamento com o *Aloe vera*. Além disso, a administração do *Aloe vera* não teve nenhuma diferença estatística significativa em relação ao controle, demonstrando que o *Aloe vera* isolado não alterou nenhum parâmetro hematológico.

A administração de VPA na dose de 400 mg/kg no período pré-natal promoveu uma alteração no aumento de ureia e fosfatase alcalina. Autores observaram que o VPA pode promover mudanças relevantes no metabolismo de animais quando administrado em altas doses e em fases iniciais de desenvolvimento embrionário, devido sua toxicidade pode causar aumento ou diminuição de parâmetros bioquímicos importantes através de danos em enzimas hepáticas e diminuição de proteínas correlacionadas com o transporte de colesterol em áreas cerebrais que mimetizam os efeitos que são associados ao TEA em humanos (ABDELKADER et al., 2020; CARTOCCI et al., 2019; CHEN et al., 2020; ELNAHAS et al., 2021; LARNER et al., 2021a, 2021b; ORNOY et al., 2019).

Existem estudos que demonstram que existe estudos contraditórios referentes ao perfil lipídico após o tratamento com VPA demonstrando que esse fator ainda é obscuro e necessita de estudos para destituir essas imprecisões (AKINDELE et al., 2015; CALANDRE et al., 1991; YALÇIN; HASSANZADEH; MAWLUD, 1997; ZUBERI et al., 2017). No nosso estudo, o VPA ocasionou um aumento do nível de HDL, que em alguns estudos é associado como um menor risco cardiovascular.

Contudo, estudo de Liu e colaboradores (2022) sugere que o alto nível de HDL pode estar associado a um risco aumentado de morte por todas as causas e morte cardiovascular.

O tratamento com *Aloe vera*, não somente reverteu os danos ocasionados pelo VPA, como não ocasionou alterações bioquímicas quando comparados ao controle. No estudo RAHOUI e colaboradores (2018), do qual utilizou 100 mg/kg e 200 mg/kg de *Aloe vera* em ratos obesos, conseguiram resultados semelhantes, reduzindo a hiperlipidemia, restaurando o LDL e HDL a concentrações encontradas ao grupo controle e reduziram os níveis de glicose, triglicerídeos e colesterol. Além disso, em um estudo de ARORA e colaboradores (2019) demonstraram que o tratamento com *Aloe vera* 300 mg/kg pode fornecer uma proteção renal, reduzindo o estresse oxidativo e renal e o perfil lipídico. Um dos mecanismos que podem estar associados com esse controle pode ser devido a grande quantidade de polissacarídeos de alto peso molecular que podem atuar regulando o metabolismo da glicose e lipídios (ABDELKADER et al., 2020; CARTOCCI et al., 2019; ELNAHAS et al., 2021).

No teste do campo aberto, é possível analisar o comportamento exploratório, a ansiedade e comportamentos repetitivos. Obteve-se resultados divergentes entre o grupo dos machos e o das fêmeas. O grupo induzido com VPA dos machos, quanto a locomoção não houve alterações significativas, porém nos machos e fêmeas ocorreu um aumento de atividade exploratória quando comparado ao grupo tratado. Entretanto, o grupo de animais machos que foi administrado *Aloe vera* desenvolveu significativamente uma maior locomoção do que o grupo controle, demonstrando que o *Aloe vera* pode ocasionar um efeito ansiogênico, o que difere do estudo de Kumar e colaboradores (2014), que demonstrou um efeito calmante, reduzindo do número de entradas no braço aberto no teste de labirinto em cruz elevado. Contudo, esse efeito pode ter sido ocasionado devido ter utilizado apenas extratos com 10% e 20% do extrato de *Aloe vera*.

O grupo ácido valpróico associado ao *Aloe vera* aumentou a atividade exploratória em ambos os sexos e reduziu o comportamento de elevação somente em machos, sugerindo um efeito neuroprotetor e amenizando o déficit ocasionado pelo VPA. Em um estudo com ratos Wistar machos diabéticos induzidos por

estreptozotocina, os animais tratados com somente com *Aloe vera* 100 mg/kg e o grupo induzido tratado com *Aloe vera* 100 mg/kg desempenharam um aumento na atividade locomotora, exploratória e autolimpeza, demonstrando um comportamento ansiogênico, o que corrobora com os nossos resultados (TABATABAEI et al., 2017). Em discordância, um estudo demonstrou que o *Aloe vera* não teve alterações significativas na locomoção de animais que foram tratados por via oral durante 21 dias, porém o teste utilizado para avaliar esse parâmetro foi o rotaroad, que é um equipamento que mede atividade motora, porém com foco na coordenação e equilíbrio dos animais, o que justifica a divergência de resultado (HALDER; MEHTA; MEDIRATTA, 2013).

O comportamento de autolimpeza e de enterrar esferas são associados ao comportamento estereotipados e repetitivos que estão presentes no TEA (ARAÚJO; NETO, 2014). O tratamento com *Aloe vera* foi capaz de reverter esse comportamento, demonstrando um possível efeito de neuroproteção contra estereotipias tanto em machos como em fêmeas no teste de enterrar esferas como no comportamento de autolimpeza do campo aberto. Além disso, no o comportamento de autolimpeza ocorreu uma alteração tanto em machos como em fêmeas de forma divergente em relação ao controle: os machos obtiveram uma tendência em reduzir e as fêmeas aumentaram esse comportamento. Há relatos de que fêmeas novas tem mais propensão a exibir estereotipias do que os machos quando submetidas ao modelo de indução de autismo por VPA (SCHNEIDER et al., 2008; SCHNEIDER; TURCZAK; PRZEWŁOCKI, 2006). Jeon (2018) sugere que “exista um mecanismo protetor ou compensatório feminino que consiga modular as diferenças sexuais no modelo de indução de autismo por VPA” devido as diferenças comportamentais em relação ao sexo.

Os animais de ambos os sexos do qual foram administrados VPA enterraram menos bolinhas de gude no teste de enterrar esferas em relação aos animais controle, corroborando com um estudo que utilizou ratos da linhagem *Long Evans* de ambos os sexos que obteram o mesmo resultado, porém divergiram na metodologia devido utilizarem um período habitual de 5 minutos e 20 minutos de teste (MCKINNELL et al., 2021). Vários autores relatam que os animais do qual são submetidos ao TEA por uso do VPA, demonstram uma maior tendência ao

comportamento de enterrar bolinhas do que o os animais controles, essa alteração pode ser explicada devido as distinções de metodologia, como por exemplo a linhagem do animal, a habitação do teste, a concentração de VPA e o período de desenvolvimento do animal (BARONIO et al., 2015; CRISTIANO et al., 2022; GANDHI; LEE, 2021; KIM et al., 2014).

O déficit na comunicação social e interação social é um comportamento característico do transtorno do espectro autista, devido à falta de reciprocidade socioemocional, dificuldade de fazer e manter relacionamentos e dificuldade de comunicação (FARAS; AL ATEEQI; TIDMARSH, 2010). O teste de interação social consiste em colocar dois roedores desconhecidos em um aparato e avaliar seu comportamento. Tanto em machos como em fêmeas, o VPA foi capaz de aumentar o número de entradas, e conseqüentemente o tempo, do animal na câmara sem o animal, indicando uma redução de sociabilidade, corroborando com outros estudos (DECKMANN et al., 2018; HILL et al., 2015; HIRSCH et al., 2018; MATTOS et al., 2020). O tratamento com *Aloe vera* conseguiu reverter esse déficit ocasionado pelo VPA tanto em machos como em fêmeas, que pode ser devido a sua capacidade de reduzir o dano oxidativo mediado por radicais livres ao córtex cerebral e hipocampo (PARIHAR et al., 2004).

Não foi observado alterações entre o grupo VPA e o grupo controle em relação ao teste de labirinto em Y que é utilizado para avaliar a memória de trabalho em ambos os sexos O *Aloe vera* sozinho não interferiu na memória e aprendizagem dos animais. No tratamento com doses maiores, 200 e 400 mg/kg, obteve-se uma melhora no aprendizado e na memória de camundongos no teste de esquiva passiva e labirinto em cruz elevado (HALDER; MEHTA; MEDIRATTA, 2013).

O intestino delgado é o local onde ocorre o processo de digestão química e absorção de nutrientes através da parede intestinal, visto que a mucosa com criptas de Lieberkühn é modificada justamente para aumentar a sua superfície, com a presença de células cilíndricas e células calciformes (ALMEIDA et al., 2016; NASCIUTTI et al., 2016). De acordo com Marler (2017), os distúrbios gastrointestinais são quatro vezes mais prevalentes em crianças com TEA.

O ácido valpróico foi associado com uma redução na coloração no citoplasma que foi associado a uma possível redução da reação digestiva no estudo de Kim e colaboradores (KIM et al., 2013). Além disso, o tratamento com o *Aloe vera* em animais induzido TEA conferiu uma redução do comprimento das criptas, esse efeito foi observado no estudo é fortemente relacionado a uma renovação tecidual lenta que favorece o intestino delgado reduzindo as possibilidades de danos ocasionados por patógenos ao intestino (SUJATHA et al., 2017)

Entretanto, à baixa a altura das criptas intestinais é um efeito negativo no grupo ácido valpróico associado ao *Aloe vera*, pois demonstra que aquele local não poderá ter um alcance maior de absorção de nutrientes (GHAZANFARI; MOHAMMADI; ADIB MORADI, 2015; NASSIRI MOGHADDAM; ALIZADEH-GHAMSARI, 2013). Contudo, de acordo com os dados obtidos de nosso estudo não houve uma alteração que correspondesse a esse efeito.

Observou-se em animais do grupo *Aloe vera*, que o padrão morfológico do intestino delgado se assemelha ao do controle, não ocasionando danos nas estruturas morfológicas. Estudos demonstraram que o *Aloe vera* pode atenuar gastropatia induzida por indometacina(WERAWATGANON et al., 2014), promover cicatrização da mucosa e aumentar os níveis de citocinas associadas ao processo inflamatório em colite induzida(KESHAVARZI et al., 2014) e aumenta a absorção de vitaminas C e E (VINSON; AL KHARRAT; ANDREOLI, 2005).

7 LIMITAÇÕES

O presente trabalho apresentou algumas limitações em sua realização. Nas análises hematológicas e bioquímicas podemos considerar que tivemos um prejuízo em relação ao número de animais de cada grupo analisado que foi pequeno, para que pudéssemos realizar uma melhor análise estatística tivemos que somar as amostras de machos e fêmeas, não sendo possível analisá-las isoladamente.

Outro ponto a ser discutido é de que teria sido interessante avaliar regiões cerebrais específicas quanto a concentrações de neurotransmissores e presença de estresse oxidativo, tais achados poderiam justificar os resultados comportamentais encontrados e acrescentariam ao estudo, bem como realizar a análise histológica do

fígado e rins para avaliar os efeitos hepáticos e renais ocasionados pelo VPA e a análise imuno-histoquímica da histologia do intestino delgado.

Porém, o estudo propôs uma abordagem sobre o modelo de indução de autismo com VPA e o tratamento dos filhotes com *Aloe* com resultados significantes em diversos parâmetros avaliados, desta forma consideramos que estes achados venha a contribuir numa perspectiva futura de aprofundarmos o estudo do uso da babosa no TEA.

Novas pesquisas são necessárias para clarificar as inconsistências encontradas na literatura em relação ao modelo translacional do ácido valpróico, bem como também, a realização de análises mais abrangentes como em relação as concentrações neurotransmissores e exames de imagem do tratamento com *Aloe vera*.

8 CONCLUSÃO

A administração do ácido valpróico causou danos relevantes quanto aos indicadores hematológicos e bioquímicos e comportamentos autista-símile do quais o tratamento via oral com *Aloe vera* foi capaz de reverter a maioria destas alterações. Foi observada a reversão da perda ponderal tanto em machos como fêmeas e de alguns danos bioquímicos (ureia, HDL e fosfatase alcalina). Além disso, em alguns comportamentos alterados, produzindo aumento da locomoção, reversão do comportamento repetitivo e estereotipado e melhora de interação social, bem como reduzindo os efeitos ocasionados pelo ácido valpróico no intestino delgado.

Esse foi o um dos primeiros estudos pré-clínico realizado com o *Aloe vera* no tratamento do autismo. Os achados iniciais demonstraram que o *Aloe vera* pode melhorar parâmetros comportamentais e bioquímicos, reduzindo os efeitos tóxicos do ácido valpróico e desenvolvendo um possível efeito hepatoprotetor, sugerindo uma perspectiva positiva para tratamento de sintomas do autismo e abrindo uma nova via de estudo para utilização desse fitoterápico em transtornos mentais.

REFERENCIAS

ABDELKADER, Noha F.; ELYAMANY, Mohammed; GAD, Amany M.; ASSAF, Naglaa; FAWZY, Hala M.; ELESAWY, Wesam H. Ellagic acid attenuates liver toxicity induced by valproic acid in rats. **Journal of Pharmacological Sciences**, [S. l.], v. 143, n. 1, p. 23–29, 2020. DOI: 10.1016/j.jphs.2020.01.007.

ABDOLLAHNEJAD, Fatemeh; MOSADDEGH, Mahmoud; NASOOHI, Sanaz; MIRNAJAFI-ZADEH, Javad; KAMALINEJAD, Mohammad; FAIZI, Mehrdad. Study of Sedative-Hypnotic Effects of Aloe vera L. Aqueous Extract through Behavioral Evaluations and EEG Recording in Rats. **Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 293–300, 2016.

ADAMS, James B. et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. **Nutrition and Metabolism**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 34, 2011. DOI: 10.1186/1743-7075-8-34. Disponible em: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/8/1/34>.

ADLER, Benjamin A.; WINK, Logan K.; EARLY, Maureen; SHAFFER, Rebecca; MINSHAWI, Noha; MCDOUGLE, Christopher J.; ERICKSON, Craig A. Drug-refractory aggression, self-injurious behavior, and severe tantrums in autism spectrum disorders: A chart review study. **Autism**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 102–106, 2015. DOI: 10.1177/1362361314524641.

AJIBADE, A. D. **POSSIBLE EFFECTS OF NUTRACEUTICALS IN THE MANAGEMENT OF SOME NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS IN NIGERIAN CHILDREN**. [s.l: s.n.].

AKINDELE, Abidemi J.; OTUGUOR, Edafe; SINGH, Dharendra; OTA, Duncan; BENEBO, Adokiye S. Hypoglycemic, antilipidemic and antioxidant effects of valproic acid in alloxan-induced diabetic rats. **European Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 762, p. 174–183, 2015. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.044.

AL-ASKAR, Maha; BHAT, Ramesa Shafi; SELIM, Manar; AL-AYADHI, Laila; EL-ANSARY, Afaf. Postnatal treatment using curcumin supplements to amend the damage in VPA-induced rodent models of autism. **BMC Complementary and**

Alternative Medicine, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 259, 2017. DOI: 10.1186/s12906-017-1763-7.

ALMEIDA, Wellington Mauricio; FRAGA, Kléber Botelho; AGUIAR JÚNIOR, Francisco Carlos Amanajás; MAGALHÃES, Carolina Peixoto. ANÁLISE HISTOLÓGICA DO TRATO INTESTINAL DO *Caracara plancus* (Miller, 1777). **Ciência Animal Brasileira**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 425–434, 2016. DOI: 10.1590/1089-6891v17i334289.

ANDERSON, George; SEO, Moonsang; BERK, Michael; CARVALHO, Andre; MAES, Michael. Gut Permeability and Microbiota in Parkinson's Disease: Role of Depression, Tryptophan Catabolites, Oxidative and Nitrosative Stress and Melatonergic Pathways. **Current Pharmaceutical Design**, [S. l.], v. 22, n. 40, p. 6142–6151, 2016. DOI: 10.2174/1381612822666160906161513.

ANILAKUMAR, K. R.; SUDARSHANAKRISHNA, K. R.; CHANDRAMOHAN, G.; ILAIYARAJA, N.; KHANUM, Farhath; BAWA, A. S. Effect of Aloe vera gel extract on antioxidant enzymes and azoxymethane-induced oxidative stress in rats. **Indian journal of experimental biology**, [S. l.], v. 48, n. 8, p. 837–42, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21341543>.

ANNEY, Richard et al. Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorders. **Human Molecular Genetics**, [S. l.], v. 21, n. 21, p. 4781–4792, 2012. DOI: 10.1093/hmg/dds301.

ANSHU, Kumari; NAIR, Ajay Kumar; KUMARESAN, U. D.; KUTTY, Bindu M.; SRINATH, Shoba; LAXMI, T. Rao. Altered attentional processing in male and female rats in a prenatal valproic acid exposure model of autism spectrum disorder. **Autism Research**, [S. l.], v. 10, n. 12, p. 1929–1944, 2017. DOI: 10.1002/aur.1852.

ARAKAWA, Hiroyuki; BLANCHARD, D. Caroline; ARAKAWA, Keiko; DUNLAP, Christopher; BLANCHARD, Robert J. Scent marking behavior as an odorant communication in mice. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, [S. l.], v. 32, n. 7, p. 1236–48, 2008. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.012.

ARAÚJO, Álvaro Cabral; NETO, Francisco Lotufo. A Nova Classificação Americana Para os Transtornos Mentais - o DSM-5. **Revista Brasileira de Terapia**

Comportamental e Cognitiva, [S. l.], v. XVI, n. 1, p. 67–82, 2014. DOI: 10.1021/cm011154w.

ARCHER, John. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal behaviour**, [S. l.], v. 21, n. 2, p. 205–35, 1973. DOI: 10.1016/s0003-3472(73)80065-x.

ARORA, Mandeep Kumar; SARUP, Yogesh; TOMAR, Ritu; SINGH, Mary; KUMAR, Puspendra. Amelioration of Diabetes-Induced Diabetic Nephropathy by *Aloe vera*: Implication of Oxidative Stress and Hyperlipidemia. **Journal of Dietary Supplements**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 227–244, 2019. DOI: 10.1080/19390211.2018.1449159.

ASOKKUMAR, Kuppusamy; RAMACHANDRAN, Subramaniam. Herb-Drug Interactions: Focus on Adverse Drug Reactions and Pharmacovigilance of Herbal Medicines. *Em: Herbal Medicine in India*. Singapore: Springer Singapore, 2020. p. 547–571. DOI: 10.1007/978-981-13-7248-3_33.

ATIBA, Ayman; NISHIMURA, Mayumi; KAKINUMA, Shizuko; HIRAOKA, Takeshi; GORYO, Masanobu; SHIMADA, Yoshiya; UENO, Hiroshi; UZUKA, Yuji. Aloe vera oral administration accelerates acute radiation-delayed wound healing by stimulating transforming growth factor- β and fibroblast growth factor production. **The American Journal of Surgery**, [S. l.], v. 201, n. 6, p. 809–818, 2011. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.06.017.

ATLADÓTTIR, Hjördis Ó.; THORSEN, Poul; ØSTERGAARD, Lars; SCHENDEL, Diana E.; LEMCKE, Sanne; ABDALLAH, Morsi; PARNER, Erik T. Maternal Infection Requiring Hospitalization During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, [S. l.], v. 40, n. 12, p. 1423–1430, 2010. DOI: 10.1007/s10803-010-1006-y.

BAIO, Jon et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. **MMWR. Surveillance Summaries**, [S. l.], v. 67, n. 6, p. 1–23, 2018. DOI: 10.15585/mmwr.ss6706a1.

BAIRD, Gillian; SIMONOFF, Emily; PICKLES, Andrew; CHANDLER, Susie; LOUCAS, Tom; MELDRUM, David; CHARMAN, Tony. Prevalence of disorders of the autism

spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). **The Lancet**, [S. l.], v. 368, n. 9531, p. 210–215, 2006. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69041-7.

BARONIO, Diego; CASTRO, Kamila; GONCHOROSKI, Taylor; DE MELO, Gabriela Mueller; NUNES, Gustavo Della Flora; BAMBINI-JUNIOR, Victorio; GOTTFRIED, Carmem; RIESGO, Rudimar. Effects of an H3R Antagonist on the Animal Model of Autism Induced by Prenatal Exposure to Valproic Acid. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. e0116363, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0116363.

BAUMAN, Margaret L. Medical comorbidities in autism: Challenges to diagnosis and treatment. **Neurotherapeutics**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 320–327, 2010. DOI: 10.1016/j.nurt.2010.06.001.

BAXTER, A. J.; BRUGHA, T. S.; ERSKINE, H. E.; SCHEURER, R. W.; VOS, T.; SCOTT, J. G. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. **Psychological Medicine**, [S. l.], v. 45, n. 3, p. 601–613, 2015. DOI: 10.1017/S003329171400172X.

BECK, Roberto; BUSS, Luis Henrique; NEVES, Jackson. **Prevalência de dados de transtorno do espectro autista no município de Armazém – SC.** <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/14049?mode=full> Tubaarão- SC(Curso de Educação Física – Licenciatura) – Programa de Graduação, , 2021.

BENZIE, Iris F. F.; WACHTEL-GALOR, Sissi. **Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects.** [s.l.] : CRC press, 2011.

BEOPOULOS, Athanasios; GEA, Manuel; FASANO, Alessio; IRIS, François. Autonomic Nervous System Neuroanatomical Alterations Could Provoke and Maintain Gastrointestinal Dysbiosis in Autism Spectrum Disorder (ASD): A Novel Microbiome–Host Interaction Mechanistic Hypothesis. **Nutrients**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 65, 2021. DOI: 10.3390/nu14010065.

BERDING, Kirsten; DONOVAN, Sharon M. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: current knowledge and research needs. **Nutrition Reviews**, [S. l.], v. 74, n. 12, p. 723–736, 2016. DOI: 10.1093/nutrit/nuw048.

BHALANG, Kanokporn; THUNYAKITPISAL, Pasutha; RUNGSIRISATEAN, Nuttanit. Acemannan, a Polysaccharide Extracted from Aloe vera, Is Effective in the Treatment of Oral Aphthous Ulceration. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 429–434, 2013. DOI: 10.1089/acm.2012.0164.

BHATTACHARYA, Aditi; KAPHZAN, Hanoch; ALVAREZ-DIEPPA, Amanda C.; MURPHY, Jaclyn P.; PIERRE, Philippe; KLANN, Eric. Genetic removal of p70 S6 kinase 1 corrects molecular, synaptic, and behavioral phenotypes in fragile X syndrome mice. **Neuron**, [S. l.], v. 76, n. 2, p. 325–37, 2012. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.07.022.

BHATTARAI, Yogesh; MUNIZ PEDROGO, David A.; KASHYAP, Purna C. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology**, [S. l.], v. 312, n. 1, p. G52–G62, 2017. DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27881403>.

BOKSA, Patricia. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: A review of findings from animal models. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 881–897, 2010. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.03.005.

BOLOTTA, Alessandra et al. Oxidative Stress in Autistic Children Alters Erythrocyte Shape in the Absence of Quantitative Protein Alterations and of Loss of Membrane Phospholipid Asymmetry. **Oxidative medicine and cellular longevity**, [S. l.], v. 2018, p. 6430601, 2018. DOI: 10.1155/2018/6430601.

BOUDREAU, Mary D.; BELAND, Frederick A. An evaluation of the biological and toxicological properties of Aloe barbadensis (miller), Aloe vera. **Journal of environmental science and health. Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 103–54, 2006. DOI: 10.1080/10590500600614303.

BOURGERON, Thomas. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 16, n. 9, p. 551–563, 2015. DOI: 10.1038/nrn3992.

BRIGIDA, Anna Lisa; SCHULTZ, Stephen; CASCONI, Mariana; ANTONUCCI, Nicola; SINISCALCO, Dario. Endocannabinoid Signal Dysregulation in Autism Spectrum Disorders: A Correlation Link between Inflammatory State and Neuro-Immune Alterations. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 18, n. 7, 2017. DOI: 10.3390/IJMS18071425. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5535916/](#). Acesso em: 3 fev. 2023.

BUESCHER, Ariane V. S.; CIDAV, Zuleyha; KNAPP, Martin; MANDELL, David S. Costs of Autism Spectrum Disorders in the United Kingdom and the United States. **JAMA Pediatrics**, [S. l.], v. 168, n. 8, p. 721, 2014. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.210. Disponível em: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2014.210>.

CALANDRE, E. P.; RODRIGUEZ-LOPEZ, C.; BLAZQUEZ, A.; CANO, D. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. **Acta Neurologica Scandinavica**, [S. l.], v. 83, n. 4, p. 250–253, 1991. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1991.tb04691.x.

CANITANO, Roberto. Risperidone in the treatment of behavioral disorders associated with autism in children and adolescents. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [S. l.], p. 723, 2008. DOI: 10.2147/NDT.S1450.

CAREAGA, Milo; ROGERS, Sally; HANSEN, Robin L.; AMARAL, David G.; VAN DE WATER, Judy; ASHWOOD, Paul. Immune Endophenotypes in Children With Autism Spectrum Disorder. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 81, n. 5, p. 434–441, 2017. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.08.036.

CARPENTIER, Pamela A.; DINGMAN, Andra L.; PALMER, Theo D. Placental TNF- α Signaling in Illness-Induced Complications of Pregnancy. **The American Journal of Pathology**, [S. l.], v. 178, n. 6, p. 2802–2810, 2011. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.02.042.

CARTOCCI, Veronica; TONINI, Claudia; DI PIPPO, Tiziana; VUONO, Florenzia; SCHIAVI, Sara; MARINO, Maria; TREZZA, Viviana; PALLOTTINI, Valentina. Prenatal exposure to valproate induces sex-, age-, and tissue-dependent alterations of

cholesterol metabolism: Potential implications on autism. **Journal of Cellular Physiology**, [S. l.], v. 234, n. 4, p. 4362–4374, 2019. DOI: 10.1002/jcp.27218.

CATHCART, Paul; STEBBING, Justin. Aloe vera, a natural cancer soother? **The Lancet Oncology**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 421, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00161-3.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. **Surveillance Summaries**, [S. l.], v. 70, n. 11, 2021.

CHARMAN, Tony; BAIRD, Gillian. Practitioner Review: Diagnosis of autism spectrum disorder in 2- and 3-year-old children. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 289–305, 2002. DOI: 10.1111/1469-7610.00022.

CHASTE, Pauline; LEBOYER, Marion. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 281–292, 2012. DOI: 10.31887/DCNS.2012.14.3/pchaste.

CHEN, Oswald; TAHMAZIAN, Isabelle; FERRARA, Hannah J.; HU, Bin; CHOMIAK, Taylor. The early overgrowth theory of autism spectrum disorder: Insight into convergent mechanisms from valproic acid exposure and translational models. *Em: [s.l: s.n.]*. p. 275–300. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2020.04.014.

CHENG, Ning; RHO, Jong M.; MASINO, Susan A. Metabolic Dysfunction Underlying Autism Spectrum Disorder and Potential Treatment Approaches. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, [S. l.], v. 10, 2017. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00034.

CHOMIAK, Taylor; TURNER, Nathanael; HU, Bin. What We Have Learned about Autism Spectrum Disorder from Valproic Acid. **Pathology Research International**, [S. l.], v. 2013, p. 1–8, 2013. DOI: 10.1155/2013/712758.

CHRISTENSEN, Jakob; GRØNBORG, Therese Koops; SØRENSEN, Merete Juul; SCHENDEL, Diana; PARNER, Erik Thorlund; PEDERSEN, Lars Henning; VESTERGAARD, Mogens. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism

Spectrum Disorders and Childhood Autism. **JAMA**, [S. l.], v. 309, n. 16, p. 1696, 2013. DOI: 10.1001/jama.2013.2270.

CLARA, Ana; RIBEIRO, Pinesso; RINALDI NAVE, Carolina; TORRES ANTONUCCI, Adriano; ANDRADE BATISTELLA, Victor. FATORES ETIOLÓGICOS E RISCOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DE ESPECTRO AUTISTA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. Etiologic factors and associated risks with autism spectrum disorder: literature review. **Pediatria**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 1–12, 2021. DOI: 10.5935/1676-0166.20210016. Disponível em: <http://www.jornaldepediatria.org.br/>.

CRISTIANO, Claudia; VOLPICELLI, Floriana; CRISPINO, Marianna; LACIVITA, Enza; RUSSO, Roberto; LEOPOLDO, Marcello; CALIGNANO, Antonio; PERRONE-CAPANO, Carla. Behavioral, Anti-Inflammatory, and Neuroprotective Effects of a Novel FPR2 Agonist in Two Mouse Models of Autism. **Pharmaceuticals**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 161, 2022. DOI: 10.3390/ph15020161.

CROEN, Lisa A. et al. Maternal Mid-Pregnancy Autoantibodies to Fetal Brain Protein: The Early Markers for Autism Study. **Biological psychiatry**, [S. l.], v. 64, n. 7, p. 583, 2008. DOI: 10.1016/J.BIOPSYCH.2008.05.006. Disponível em: </pmc/articles/PMC2574992/>. Acesso em: 3 fev. 2023.

CROSS-DISORDER GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. **Nature genetics**, [S. l.], v. 45, n. 9, p. 984–94, 2013. DOI: 10.1038/ng.2711.

DALTON, Neil; CHANDLER, Susie; TURNER, Charles; CHARMAN, Tony; PICKLES, Andrew; LOUCAS, Tom; SIMONOFF, Emily; SULLIVAN, Peter; BAIRD, Gillian. Gut Permeability in Autism Spectrum Disorders. **Autism Research**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 305–313, 2014. DOI: 10.1002/aur.1350. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/aur.1350>.

DAVIS, RH; MARO, NP. Aloe vera and gibberellin. Anti-inflammatory activity in diabetes. **Journal of the American Podiatric Medical Association**, [S. l.], v. 79, n. 1, p. 24–26, 1989. DOI: 10.7547/87507315-79-1-24. Disponível em: <http://www.japmaonline.org/doi/abs/10.7547/87507315-79-1-24>.

DAVOLI-FERREIRA, Marcela; THOMSON, Carolyn A.; MCCOY, Kathy D. Microbiota and Microglia Interactions in ASD. **Frontiers in immunology**, [S. l.], v. 12, p. 676255, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.676255.

DE ANGELIS, Maria et al. Fecal Microbiota and Metabolome of Children with Autism and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 8, n. 10, p. e76993, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0076993. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0076993>.

DE MAGISTRIS, Laura et al. Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 418–424, 2010. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181dcc4a5. Disponível em: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005176-201010000-00006>.

DE THEIJE, Caroline G. M.; KOELINK, Pim J.; KORTE-BOUWS, Gerdien A. H.; LOPES DA SILVA, Sofia; KORTE, S. Mechiel; OLIVIER, Berend; GARSSSEN, Johan; KRANEVELD, Aletta D. Intestinal inflammation in a murine model of autism spectrum disorders. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S. l.], v. 37, p. 240–247, 2014. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.004.

DE THEIJE, Caroline G. M.; WU, Jiangbo; DA SILVA, Sofia Lopes; KAMPHUIS, Patrick J.; GARSSSEN, Johan; KORTE, S. Mechiel; KRANEVELD, Aletta D. Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. **European Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 668, p. S70–S80, 2011. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.07.013. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299911007886>.

DECKMANN, Iohanna; SCHWINGEL, Gustavo Brum; FONTES-DUTRA, Mellanie; BAMBINI-JUNIOR, Victorio; GOTTFRIED, Carmem. Neuroimmune Alterations in Autism: A Translational Analysis Focusing on the Animal Model of Autism Induced by Prenatal Exposure to Valproic Acid. **Neuroimmunomodulation**, [S. l.], v. 25, n. 5–6, p. 285–299, 2018. DOI: 10.1159/000492113. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/492113>.

DEL VALLE-LAISEQUILLA, Cecilia Fernández; TREJO-JASSO, Cristian; HUERTA-CRUZ, Juan Carlos; BARRANCO-GARDUÑO, Lina Marcela; RODRÍGUEZ-SILVERIO, Juan; ROCHA-GONZÁLEZ, Héctor Isaac; REYES-GARCÍA, Juan Gerardo. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of D-norpseudoephedrine, triiodothyronine, atropine, aloin, and diazepam in obese patients^[P]_[SEP]. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, [S. l.], v. 56, n. 11, p. 531–538, 2018. DOI: 10.5414/CP203292.

DENG, Wenlin; ZOU, Xiaobing; DENG, Hongzhu; LI, Jianying; TANG, Chun; WANG, Xueqin; GUO, Xiaobo. The Relationship Among Genetic Heritability, Environmental Effects, and Autism Spectrum Disorders. **Journal of Child Neurology**, [S. l.], v. 30, n. 13, p. 1794–1799, 2015. DOI: 10.1177/0883073815580645.

D'EUFEMIA, P.; CELLI, M.; FINOCCHIARO, R.; PACIFICO, L.; VIOZZI, L.; ZACCAGNINI, M.; CARDI, E.; GIARDINI, O. Abnormal intestinal permeability in children with autism. **Acta Paediatrica**, [S. l.], v. 85, n. 9, p. 1076–1079, 1996. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14220.x. Disponible em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14220.x>.

DIAZ HEIJTZ, Rochellys et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S. l.], v. 108, n. 7, p. 3047–52, 2011. DOI: 10.1073/pnas.1010529108. Disponible em: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1010529108>.

DING, Wen-Jing; WU, Xiao-Fang; ZHONG, Jia-Sheng; WAN, Jin-Zhi. Effects of temperature, pH and light on the stability of aloin A and characterisation of its major degradation products. **International Journal of Food Science & Technology**, [S. l.], v. 49, n. 7, p. 1773–1779, 2014. DOI: 10.1111/ijfs.12500.

DJERABA, A.; QUERE, P. In vivo macrophage activation in chickens with Acemannan, a complex carbohydrate extracted from Aloe vera. **International Journal of Immunopharmacology**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 365–372, 2000. DOI: 10.1016/S0192-0561(99)00091-0. Disponible em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0192056199000910>.

DOENYAS, Ceymi. Dietary interventions for autism spectrum disorder: New perspectives from the gut-brain axis. **Physiology & Behavior**, [S. l.], v. 194, p. 577–582, 2018. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.07.014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938418305080>.

DONOHOE, Dallas R.; GARGE, Nikhil; ZHANG, Xinxin; SUN, Wei; O'CONNELL, Thomas M.; BUNGER, Maureen K.; BULTMAN, Scott J. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. **Cell metabolism**, [S. l.], v. 13, n. 5, p. 517–26, 2011. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.

DURAND, Christelle M. et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 25–27, 2007. DOI: 10.1038/ng1933.

EDELSON, Lisa R.; SAUDINO, Kimberly J. Genetic and Environmental Influences on Autistic-Like Behaviors in 2-Year-Old Twins. **Behavior Genetics**, [S. l.], v. 39, n. 3, p. 255–264, 2009. DOI: 10.1007/s10519-009-9270-3.

EKAMBARAM, Sanmuga Priya; PERUMAL, Senthamil Selvan; PAVADAI, Selvaranjani. Anti-inflammatory effect of *Naravelia zeylanica* DC via suppression of inflammatory mediators in carrageenan-induced abdominal oedema in zebrafish model. **Inflammopharmacology**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 147–158, 2017. DOI: 10.1007/s10787-016-0303-2.

ELIASSEN, M.; TOLSTRUP, J. S.; NYBO ANDERSEN, A. M.; GRONBAEK, M.; OLSEN, J.; STRANDBERG-LARSEN, K. Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders--a population-based prospective study of 80 552 children and their mothers. **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 39, n. 4, p. 1074–1081, 2010. DOI: 10.1093/ije/dyq056.

ELNAHAS, Esraa M. et al. Validation of prenatal versus postnatal valproic acid rat models of autism: A behavioral and neurobiological study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 108, p. 110185, 2021. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110185.

ERTA, María; QUINTANA, Albert; HIDALGO, Juan. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. **International journal of biological sciences**, [S. l.], v. 8,

n. 9, p. 1254–1266, 2012. DOI: 10.7150/IJBS.4679. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23136554/>. Acesso em: 28 jan. 2023.

ESHUN, Kojo; HE, Qian. Aloe Vera: A Valuable Ingredient for the Food, Pharmaceutical and Cosmetic Industries—A Review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [S. l.], v. 44, n. 2, p. 91–96, 2004. DOI: 10.1080/10408690490424694. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408690490424694>.

FARAS, Hadeel; AL ATEEQI, Nahed; TIDMARSH, Lee. Autism spectrum disorders. **Annals of Saudi medicine**, [S. l.], v. 30, n. 4, p. 295–300, 2010. DOI: 10.4103/0256-4947.65261.

FARO, Katia Carvalho Amaral; SANTOS, Rosita Barral; BOSA, Cleonice Alves; WAGNER, Adriana; SILVA, Simone Souza da Costa. Autismo e mães com e sem estresse: análise da sobrecarga materna e do suporte familiar. **Psico**, [S. l.], v. 50, n. 2, p. e30080, 2019. DOI: 10.15448/1980-8623.2019.2.30080.

FATTORUSSO, Antonella; DI GENOVA, Lorenza; DELL'ISOLA, Giovanni; MENCARONI, Elisabetta; ESPOSITO, Susanna. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. **Nutrients**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 521, 2019. DOI: 10.3390/nu11030521. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/3/521>.

FAVRE, MÃ´nica R.; LA MENDOLA, Deborah; MEYSTRE, Julie; CHRISTODOULOU, Dimitri; COCHRANE, Melissa J.; MARKRAM, Henry; MARKRAM, Kamila. Predictable enriched environment prevents development of hyper-emotionality in the VPA rat model of autism. **Frontiers in Neuroscience**, [S. l.], v. 9, 2015. DOI: 10.3389/fnins.2015.00127.

FINEGOLD, Sydney M. et al. Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 35, n. s1, p. S6–S16, 2002. DOI: 10.1086/341914. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/341914>.

FINEGOLD, Sydney M. Therapy and epidemiology of autism--clostridial spores as key elements. **Medical hypotheses**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 508–11, 2008. DOI:

10.1016/j.mehy.2007.07.019. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904761>.

FINEGOLD, Sydney M.; SUMMANEN, Paula H.; DOWNES, Julia; CORBETT, Karen; KOMORIYA, Tomoe. Detection of *Clostridium perfringens* toxin genes in the gut microbiota of autistic children. **Anaerobe**, [S. l.], v. 45, p. 133–137, 2017. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.02.008.

FOADODDINI, M.; ALINEJAD MOFRAD, S. Effect of Aloe vera Extract on Depression in People with Prediabetes. **Modern Care Journal**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. e100927, 2020. DOI: 10.5812/modernc.100927. Disponível em: <https://brieflands.com/articles/mcj-100927.html>.

FOSTER, Meika; HUNTER, Duncan; SAMMAN, Samir. **Evaluation of the nutritional and metabolic effects of Aloe vera**. [s.l.] : chapter, 2011. v. 3

FREITAS, V. S.; RODRIGUES, R. A. F.; GASPI, F. O. G. Propriedades farmacológicas da Aloe vera (L.) Burm. f. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 299–307, 2014. DOI: 10.1590/S1516-05722014000200020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722014000200020&lng=pt&tlng=pt.

FURLANO, Raoul I. et al. Colonic CD8 and $\gamma\delta$ T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. **The Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 138, n. 3, p. 366–372, 2001. DOI: 10.1067/mpd.2001.111323.

GALLAGHER, C.; MCCARTHY, F. P.; RYAN, R. M.; KHASHAN, A. S. Maternal Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Retrospective Analysis of the Millennium Cohort Study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, [S. l.], v. 48, n. 11, p. 3773–3782, 2018. DOI: 10.1007/s10803-018-3626-6.

GANDHI, Tanya; LEE, Charles C. Neural Mechanisms Underlying Repetitive Behaviors in Rodent Models of Autism Spectrum Disorders. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [S. l.], v. 14, 2021. DOI: 10.3389/fncel.2020.592710.

GANZ, Michael L. The Lifetime Distribution of the Incremental Societal Costs of Autism. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, [S. l.], v. 161, n. 4, p. 343, 2007. DOI: 10.1001/archpedi.161.4.343. Disponível em: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.161.4.343>.

GAO, Yan; KUOK, Kit leng; JIN, Ying; WANG, Ruibing. Biomedical applications of Aloe vera. **Critical reviews in food science and nutrition**, [S. l.], v. 59, n. sup1, p. S244–S256, 2019. DOI: 10.1080/10408398.2018.1496320.

GARDENER, Hannah; SPIEGELMAN, Donna; BUKA, Stephen L. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 195, n. 1, p. 7–14, 2009. DOI: 10.1192/bjp.bp.108.051672.

GARDENER, Hannah; SPIEGELMAN, Donna; BUKA, Stephen L. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. **Pediatrics**, [S. l.], v. 128, n. 2, p. 344–355, 2011. DOI: 10.1542/peds.2010-1036.

GAUGLER, Trent et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. **Nature genetics**, [S. l.], v. 46, n. 8, p. 881–5, 2014. a. DOI: 10.1038/ng.3039.

GAUGLER, Trent et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 46, n. 8, p. 881–885, 2014. b. DOI: 10.1038/ng.3039.

GHAZANFARI, S.; MOHAMMADI, Z.; ADIB MORADI, M. Effects of Coriander Essential Oil on the Performance, Blood Characteristics, Intestinal Microbiota and Histological of Broilers. **Revista Brasileira de Ciência Avícola**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 419–426, 2015. DOI: 10.1590/1516-635X1704419-426.

GIARELLI, Ellen; WIGGINS, Lisa D.; RICE, Catherine E.; LEVY, Susan E.; KIRBY, Russell S.; PINTO-MARTIN, Jennifer; MANDELL, David. Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. **Disability and health journal**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 107–16, 2010. DOI: 10.1016/j.dhjo.2009.07.001.

GOINES, Paula; VAN DE WATER, Judy. The immune system's role in the biology of autism. **Current Opinion in Neurology**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 111–117, 2010. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283373514.

GOKULAN, Kuppan; KOLLURU, Pranav; CERNIGLIA, Carl E.; KHARE, Sangeeta. Dose-Dependent Effects of Aloin on the Intestinal Bacterial Community Structure, Short Chain Fatty Acids Metabolism and Intestinal Epithelial Cell Permeability. **Frontiers in microbiology**, [S. l.], v. 10, p. 474, 2019. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00474.

GOLDMAN, Suzanne E.; MCGREW, Susan; JOHNSON, Kyle P.; RICHDALÉ, Amanda L.; CLEMONS, Traci; MALOW, Beth A. Sleep is associated with problem behaviors in children and adolescents with Autism Spectrum Disorders. **Research in Autism Spectrum Disorders**, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 1223–1229, 2011. DOI: 10.1016/j.rasd.2011.01.010.

GOMES, Paulyane T. M.; LIMA, Leonardo H. L.; BUENO, Mayza K. G.; ARAÚJO, Liubiana A.; SOUZA, Nathan M. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 91, n. 2, p. 111–121, 2015. DOI: 10.1016/j.jped.2014.08.009.

GU, You-Yu; HAN, Ying; LIANG, Jing-Jing; CUI, Ya-Nan; ZHANG, Bi; ZHANG, Ying; ZHANG, Shao-Bin; QIN, Jiong. Sex-specific differences in the gut microbiota and fecal metabolites in an adolescent valproic acid-induced rat autism model. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, [S. l.], v. 26, n. 12, p. 1585–1598, 2021. DOI: 10.52586/5051.

GULLÓN, Beatriz; GULLÓN, Patricia; TAVARIA, Freni; ALONSO, José Luis; PINTADO, Manuela. In vitro assessment of the prebiotic potential of Aloe vera mucilage and its impact on the human microbiota. **Food & Function**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 525–531, 2015. DOI: 10.1039/C4FO00857J. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4FO00857J>.

GUPTA, Akhilesh; RAWAT, Swati. Clinical importance of aloe vera: Review. **Research Journal of Topical and Cosmetic Sciences**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 30, 2017. DOI: 10.5958/2321-5844.2017.00004.8.

GUTHRIE, Whitney; SWINEFORD, Lauren B.; NOTTKE, Charly; WETHERBY, Amy M. Early diagnosis of autism spectrum disorder: stability and change in clinical

diagnosis and symptom presentation. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, [S. l.], v. 54, n. 5, p. 582–590, 2013. DOI: 10.1111/jcpp.12008.

HALDER, Sumita; MEHTA, Ashish K.; MEDIRATTA, Pramod K. Augmented humoral immune response and decreased cell-mediated immunity by Aloe vera in rats. **Inflammopharmacology**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 343–346, 2012. DOI: 10.1007/s10787-012-0134-8. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10787-012-0134-8>.

HALDER, Sumita; MEHTA, Ashish K.; MEDIRATTA, Pramod K. *Aloe vera* improves memory and reduces depression in mice. **Nutritional Neuroscience**, [S. l.], v. 16, n. 6, p. 250–254, 2013. DOI: 10.1179/1476830512Y.0000000050.

HAQUE, S. D.; SAHA, S. K.; SALMA, U.; NISHI, M. K.; RAHAMAN, M. S. Antibacterial Effect of Aloe vera (*Aloe barbadensis*) leaf gel against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. **Mymensingh medical journal: MMJ**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 490–496, 2019. DOI: 31391416. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31391416>.

HARLEV, Eli; NEVO, Eviatar; LANSKY, Ephraim P.; OFIR, Rivka; BISHAYEE, Anupam. Anticancer potential of aloes: antioxidant, antiproliferative, and immunostimulatory attributes. **Planta medica**, [S. l.], v. 78, n. 9, p. 843–52, 2012. DOI: 10.1055/s-0031-1298453. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516934>.

HEŚ, Marzanna; DZIEDZIC, Krzysztof; GÓRECKA, Danuta; JĒDRUSEK-GOLIŃSKA, Anna; GUJSKA, Elżbieta. Aloe vera (L.) Webb.: Natural Sources of Antioxidants - A Review. **Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)**, [S. l.], v. 74, n. 3, p. 255–265, 2019. DOI: 10.1007/s11130-019-00747-5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31209704>.

HEUER, Luke S. et al. An Exploratory Examination of Neonatal Cytokines and Chemokines as Predictors of Autism Risk: The Early Markers for Autism Study. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 86, n. 4, p. 255–264, 2019. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.04.037. Disponível em: <http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322319313745/fulltext>. Acesso em: 28 jan. 2023.

HILL, Denise S.; CABRERA, Robert; WALLIS SCHULTZ, Deeann; ZHU, Huiping; LU, Wei; FINNELL, Richard H.; WLODARCZYK, Bogdan J. Autism-Like Behavior and Epigenetic Changes Associated with Autism as Consequences of *In Utero* Exposure to Environmental Pollutants in a Mouse Model. **Behavioural Neurology**, [S. l.], v. 2015, p. 1–10, 2015. DOI: 10.1155/2015/426263.

HIRSCH, Mauro Mozael et al. Behavioral alterations in autism model induced by valproic acid and translational analysis of circulating microRNA. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 115, p. 336–343, 2018. DOI: 10.1016/j.fct.2018.02.061.

HU, Yun; XU, Juan; HU, Qihui. Evaluation of Antioxidant Potential of Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) Extracts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S. l.], v. 51, n. 26, p. 7788–7791, 2003. DOI: 10.1021/jf034255i. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf034255i>.

HUDSON, Chloe C.; HALL, Layla; HARKNESS, Kate L. Prevalence of Depressive Disorders in Individuals with Autism Spectrum Disorder: a Meta-Analysis. **Journal of Abnormal Child Psychology**, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 165–175, 2019. DOI: 10.1007/s10802-018-0402-1.

HURWITZ, Romy; BLACKMORE, Roger; HAZELL, Philip; WILLIAMS, Katrina; WOOLFENDEN, Susan. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD008372.pub2.

JACKSON, AA; ROBINSON, SM. Dietary guidelines for pregnancy: a review of current evidence. **Public Health Nutrition**, [S. l.], v. 4, n. 2b, p. 625–630, 2001. DOI: 10.1079/PHN2001146.

JEON, Se Jin et al. Sex-specific Behavioral Features of Rodent Models of Autism Spectrum Disorder. **Experimental Neurobiology**, [S. l.], v. 27, n. 5, p. 321–343, 2018. DOI: 10.5607/en.2018.27.5.321.

JIANG, Hai-yin; XU, Lian-lian; SHAO, Li; XIA, Rong-man; YU, Zheng-he; LING, Zong-xin; YANG, Fan; DENG, Min; RUAN, Bing. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. **Brain**,

Behavior, and Immunity, [S. l.], v. 58, p. 165–172, 2016. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.06.005.

JOSSIN, Yves. Reelin Functions, Mechanisms of Action and Signaling Pathways During Brain Development and Maturation. **Biomolecules**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 964, 2020. a. DOI: 10.3390/biom10060964.

JOSSIN, Yves. Reelin Functions, Mechanisms of Action and Signaling Pathways During Brain Development and Maturation. **Biomolecules**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 964, 2020. b. DOI: 10.3390/biom10060964.

KANG, Dae-Wook; PARK, Jin Gyoon; ILHAN, Zehra Esra; WALLSTROM, Garrick; LABAER, Joshua; ADAMS, James B.; KRAJMALNIK-BROWN, Rosa. Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 8, n. 7, p. e68322, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0068322. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0068322>.

KANNER, Leo. Autistic disturbances of affective contact. **Nervous child**, [S. l.], v. 2, n. 3, p. 217–250, 1943.

KATAOKA, Shunsuke; TAKUMA, Kazuhiro; HARA, Yuta; MAEDA, Yuko; AGO, Yukio; MATSUDA, Toshio. Autism-like behaviours with transient histone hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 91–103, 2013. DOI: 10.1017/S1461145711001714.

KAZLAUSKAS, Nadia; SEIFFE, Araceli; CAMPOLONGO, Marcos; ZAPPALA, Cecilia; DEPINO, Amaicha Mara. Sex-specific effects of prenatal valproic acid exposure on sociability and neuroinflammation: Relevance for susceptibility and resilience in autism. **Psychoneuroendocrinology**, [S. l.], v. 110, p. 104441, 2019. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104441.

KESHAVARZI, Zakieh; REZAPOUR, Taha Mohammad; VATANCHIAN, Mehran; ZARE HESARI, Mohammad; NABIZADE HAGHIGHI, Hadi; IZANLU, Mostafa; SABAGHIAN, Maryam; SHAHVEISI, Kaveh. The effects of aqueous extract of Aloe vera leaves on the gastric acid secretion and brain and intestinal water content

following acetic acid- induced gastric ulcer in male rats. **Avicenna journal of phytomedicine**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 137–43, 2014.

KIM, Ji-Woon et al. Subchronic Treatment of Donepezil Rescues Impaired Social, Hyperactive, and Stereotypic Behavior in Valproic Acid-Induced Animal Model of Autism. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 9, n. 8, p. e104927, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0104927.

KIM, Ji-Woon; CHOI, Chang Soon; KIM, Ki Chan; PARK, Jin Hee; SEUNG, Hana; JOO, So Hyun; YANG, Sung Min; SHIN, Chan Young; PARK, Seung Hwa. Gastrointestinal Tract Abnormalities Induced by Prenatal Valproic Acid Exposure in Rat Offspring. **Toxicological Research**, [S. l.], v. 29, n. 3, p. 173–179, 2013. DOI: 10.5487/TR.2013.29.3.173.

KIM, Ki Chan; KIM, Pitna; GO, Hyo Sang; CHOI, Chang Soon; YANG, Sung-II; CHEONG, Jae Hoon; SHIN, Chan Young; KO, Kwang Ho. The critical period of valproate exposure to induce autistic symptoms in Sprague–Dawley rats. **Toxicology Letters**, [S. l.], v. 201, n. 2, p. 137–142, 2011. DOI: 10.1016/j.toxlet.2010.12.018.

KO, Chanyoung; KIM, Namwook; KIM, Eunjoo; SONG, Dong Ho; CHEON, Keun-Ah. The effect of epilepsy on autistic symptom severity assessed by the social responsiveness scale in children with autism spectrum disorder. **Behavioral and Brain Functions**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 20, 2016. DOI: 10.1186/s12993-016-0105-0.

KOBAYASHI, Tohru; MATSUYAMA, Tasuku; TAKEUCHI, Masanobu; ITO, Shinya. Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: A systematic review and meta-analysis. **Reproductive Toxicology**, [S. l.], v. 65, p. 170–178, 2016. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.07.016.

KODAK, Tiffany; PIAZZA, Cathleen C. Assessment and behavioral treatment of feeding and sleeping disorders in children with autism spectrum disorders. **Child and adolescent psychiatric clinics of North America**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 887–905, 2008. DOI: 10.1016/J.CHC.2008.06.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18775376/>. Acesso em: 28 jan. 2023.

KOGAN, Michael D. et al. Prevalence of Parent-Reported Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Among Children in the US, 2007. **Pediatrics**, [S. l.], v. 124, n. 5, p. 1395–1403, 2009. DOI: 10.1542/peds.2009-1522.

KOHANE, Isaac S. et al. The Co-Morbidity Burden of Children and Young Adults with Autism Spectrum Disorders. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. e33224, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0033224.

KONOPKO, Melissa A.; DENSMORE, Allison L.; KRUEGER, Bruce K. Sexually Dimorphic Epigenetic Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Fetal Brain in the Valproic Acid Model of Autism Spectrum Disorder. **Developmental Neuroscience**, [S. l.], v. 39, n. 6, p. 507–518, 2017. a. DOI: 10.1159/000481134.

KONOPKO, Melissa A.; DENSMORE, Allison L.; KRUEGER, Bruce K. Sexually Dimorphic Epigenetic Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Fetal Brain in the Valproic Acid Model of Autism Spectrum Disorder. **Developmental Neuroscience**, [S. l.], v. 39, n. 6, p. 507–518, 2017. b. DOI: 10.1159/000481134.

KOOPMAN, Margreet; EL AIDY, Sahar. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triologue in depression. **Current Opinion in Psychiatry**, [S. l.], v. 30, n. 5, p. 369–377, 2017. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000350.

KRAKOWIAK, Paula; GOINES, Paula E.; TANCREDI, Daniel J.; ASHWOOD, Paul; HANSEN, Robin L.; HERTZ-PICCIOTTO, Irva; VAN DE WATER, Judy. Neonatal Cytokine Profiles Associated With Autism Spectrum Disorder. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 81, n. 5, p. 442–451, 2017. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.08.007.

KUMAR, Rajesh; JEHAN, Massarat; SAHU, Monika. Evaluation of antianxiety activity of lyophilized Aloe vera succulent in Albino Swiss mice. **INDIAN JOURNAL OF APPLIED RESEARCH**, [S. l.], v. 4, n. 10, p. 413–415, 2014.

KUO, Hsiao-Ying; LIU, Fu-Chin. Pathophysiological Studies of Monoaminergic Neurotransmission Systems in Valproic Acid-Induced Model of Autism Spectrum Disorder. **Biomedicines**, [S. l.], v. 10, n. 3, 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10030560.

LANGMEAD, L.; MAKINS, R. J.; RAMPTON, D. S. Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 521–527, 2004. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01874.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2004.01874.x>.

LARNER, Olivia; ROBERTS, Jane; TWISS, Jeffery; FREEMAN, Linnea. A Need for Consistency in Behavioral Phenotyping for ASD: Analysis of the Valproic Acid Model. **Autism research and treatment**, [S. l.], v. 2021, p. 8863256, 2021. a. DOI: 10.1155/2021/8863256.

LARNER, Olivia; ROBERTS, Jane; TWISS, Jeffery; FREEMAN, Linnea. A Need for Consistency in Behavioral Phenotyping for ASD: Analysis of the Valproic Acid Model. **Autism Research and Treatment**, [S. l.], v. 2021, p. 1–10, 2021. b. DOI: 10.1155/2021/8863256.

LARSEN, Nadja et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. **PloS one**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. e9085, 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0009085. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20140211>.

LINDE, Mattias; MULLENERS, Wim M.; CHRONICLE, Edward P.; MCCRORY, Douglas C. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD010611.

LIU, Chang; DHINDSA, Devinder; ALMUWAQQAT, Zakaria; SUN, Yan V.; QUYYUMI, Arshed A. Very High High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Cardiovascular Mortality. **The American Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 167, p. 43–53, 2022. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.11.041.

LIU, Fang; HORTON-SPARKS, Kayla; HULL, Vanessa; LI, Robert W.; MARTÍNEZ-CERDEÑO, Verónica. The valproic acid rat model of autism presents with gut bacterial dysbiosis similar to that in human autism. **Molecular Autism**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 61, 2018. DOI: 10.1186/s13229-018-0251-3. Disponível em: <https://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13229-018-0251-3>.

LIU, Feitong; LI, Jie; WU, Fan; ZHENG, Huimin; PENG, Qionglings; ZHOU, Hongwei. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. **Translational Psychiatry**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 43, 2019. DOI: 10.1038/s41398-019-0389-6.

LIU, Xianchen; HUBBARD, Julie A.; FABES, Richard A.; ADAM, James B. Sleep Disturbances and Correlates of Children with Autism Spectrum Disorders. **Child Psychiatry and Human Development**, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 179–191, 2006. DOI: 10.1007/s10578-006-0028-3.

LOOMES, Rachel; HULL, Laura; MANDY, William Polmear Locke. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. l.], v. 56, n. 6, p. 466–474, 2017. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.03.013.

LORD, Catherine et al. Autism spectrum disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 5, 2020. DOI: 10.1038/s41572-019-0138-4.

LORD, Catherine; ELSABBAGH, Mayada; BAIRD, Gillian; VEENSTRA-VANDERWEELE, Jeremy. Autism spectrum disorder. **The Lancet**, [S. l.], v. 392, n. 10146, p. 508–520, 2018. a. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.

LORD, Catherine; ELSABBAGH, Mayada; BAIRD, Gillian; VEENSTRA-VANDERWEELE, Jeremy. Autism spectrum disorder. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 392, n. 10146, p. 508, 2018. b. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2. Disponível em: /pmc/articles/PMC7398158/. Acesso em: 28 jan. 2023.

LORD, Catherine; RISI, Susan; DILAVORE, Pamela S.; SHULMAN, Cory; THURM, Audrey; PICKLES, Andrew. Autism From 2 to 9 Years of Age. **Archives of General Psychiatry**, [S. l.], v. 63, n. 6, p. 694, 2006. DOI: 10.1001/archpsyc.63.6.694.

LOUIS, Petra. Does the Human Gut Microbiota Contribute to the Etiology of Autism Spectrum Disorders? **Digestive Diseases and Sciences**, [S. l.], v. 57, n. 8, p. 1987–1989, 2012. DOI: 10.1007/s10620-012-2286-1.

MABUNGA, Darine Froy N.; GONZALES, Edson Luck T.; KIM, Ji-Woon; KIM, Ki Chan; SHIN, Chan Young. Exploring the Validity of Valproic Acid Animal Model of

Autism. **Experimental neurobiology**, [S. l.], v. 24, n. 4, p. 285–300, 2015. DOI: 10.5607/en.2015.24.4.285.

MAENNER, Matthew J. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. **MMWR. Surveillance Summaries**, [S. l.], v. 69, n. 4, p. 1–12, 2020. DOI: 10.15585/mmwr.ss6904a1.

MALKKI, Hemi. Chaperone protein clusterin is involved in amyloid- β -associated entorhinal atrophy in early AD. **Nature Reviews Neurology**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 60–60, 2014. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.1.

MARLER, Sarah et al. Association of Rigid-Compulsive Behavior with Functional Constipation in Autism Spectrum Disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, [S. l.], v. 47, n. 6, p. 1673–1681, 2017. DOI: 10.1007/s10803-017-3084-6. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10803-017-3084-6>.

MASI, A.; QUINTANA, D. S.; GLOZIER, N.; LLOYD, A. R.; HICKIE, I. B.; GUASTELLA, A. J. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. **Molecular Psychiatry** 2015 20:4, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 440–446, 2014. DOI: 10.1038/mp.2014.59. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mp201459>. Acesso em: 3 fev. 2023.

MASI, Anne; DEMAYO, Marilena M.; GLOZIER, Nicholas; GUASTELLA, Adam J. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. **Neuroscience Bulletin**, [S. l.], v. 33, n. 2, p. 183–193, 2017. DOI: 10.1007/s12264-017-0100-y.

MATTOS, Bruna da Silveira et al. Quercetin prevents alterations of behavioral parameters, delta-aminolevulinic dehydratase activity, and oxidative damage in brain of rats in a prenatal model of autism. **International Journal of Developmental Neuroscience**, [S. l.], v. 80, n. 4, p. 287–302, 2020. DOI: 10.1002/jdn.10025.

MCKINNELL, Zach E.; MAZE, Tessa; RAMOS, Alejandro; CHALLANS, Brandon; PLAKKE, Bethany. Valproic acid treated female Long-Evans rats are impaired on attentional set-shifting. **Behavioural brain research**, [S. l.], v. 397, p. 112966, 2021. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112966.

MCPARTLAND, James; VOLKMAR, Fred R. Autism and related disorders. **Handbook of clinical neurology**, [S. l.], v. 106, p. 407–18, 2012. DOI: 10.1016/B978-0-444-52002-9.00023-1.

MCPHEETERS, Melissa L.; WARREN, Zachary; SATHE, Nila; BRUZEK, Jennifer L.; KRISHNASWAMI, Shanthi; JEROME, Rebecca N.; VEENSTRA-VANDERWEELE, Jeremy. A Systematic Review of Medical Treatments for Children With Autism Spectrum Disorders. **Pediatrics**, [S. l.], v. 127, n. 5, p. e1312–e1321, 2011. DOI: 10.1542/peds.2011-0427.

MEAD, Jennifer; ASHWOOD, Paul. Evidence supporting an altered immune response in ASD. **Immunology Letters**, [S. l.], v. 163, n. 1, p. 49–55, 2015. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.11.006.

MEADOR, Kimford J. Effects of in utero antiepileptic drug exposure. **Epilepsy currents**, [S. l.], v. 8, n. 6, p. 143–7, [s.d.]. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2008.00273.x.

MEYZA, K. Z.; BLANCHARD, D. C. The BTBR mouse model of idiopathic autism – Current view on mechanisms. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 76, p. 99–110, 2017. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.037.

MORGAN, Caryl N.; ROY, Meera; CHANCE, Patrick. Psychiatric comorbidity and medication use in autism: a community survey. **Psychiatric Bulletin**, [S. l.], v. 27, n. 10, p. 378–381, 2003. DOI: 10.1192/pb.27.10.378.

NAINI, Mahvash Alizade et al. Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Healing-Promoting Effects of Aloe vera Extract in the Experimental Colitis in Rats. **Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM**, [S. l.], v. 2021, p. 9945244, 2021. DOI: 10.1155/2021/9945244.

NAPOLI, Eleonora; HUNG, Connie; WONG, Sarah; GIULIVI, Cecilia. Toxicity of the Flame-Retardant BDE-49 on Brain Mitochondria and Neuronal Progenitor Striatal Cells Enhanced by a PTEN-Deficient Background. **Toxicological Sciences**, [S. l.], v. 132, n. 1, p. 196–210, 2013. DOI: 10.1093/toxsci/kfs339.

NASCIUTTI, Luiz Eurico; NARCISO, Marcelo Sampaio; LIMA, Ana Valêsca Pinto De; BRITO, Gerly Anne de Castro; ORIÁ, Reinaldo Barreto. Histologia do Tubo

Digestório. *Em: Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica.* [s.l.] : Editora Edgard Blücher, 2016. p. 273–314. DOI: 10.5151/9788580391893-12.

NASSIRI MOGHADDAM, Hassan; ALIZADEH-GHAMSARI, Amir Hossein. Improved performance and small intestinal development of broiler chickens by dietary L-glutamine supplementation. **Journal of Applied Animal Research**, [S. l.], v. 41, n. 1, p. 1–7, 2013. DOI: 10.1080/09712119.2012.738214.

NEJATZADEH-BARANDOZI, Fatemeh. Antibacterial activities and antioxidant capacity of Aloe vera. **Organic and Medicinal Chemistry Letters**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 5, 2013. DOI: 10.1186/2191-2858-3-5. Disponível em: <http://orgmedchemlett.springeropen.com/articles/10.1186/2191-2858-3-5>.

NICOLINI, Chiara; FAHNESTOCK, Margaret. The valproic acid-induced rodent model of autism. **Experimental Neurology**, [S. l.], v. 299, p. 217–227, 2018. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.04.017.

NORTON, William H. J. Toward developmental models of psychiatric disorders in zebrafish. **Frontiers in Neural Circuits**, [S. l.], v. 7, 2013. DOI: 10.3389/fncir.2013.00079.

OH, Donghun; CHEON, Keun-Ah. Alteration of Gut Microbiota in Autism Spectrum Disorder: An Overview. **Soa--ch'ongsonyon chongsin uihak = Journal of child & adolescent psychiatry**, [S. l.], v. 31, n. 3, p. 131–145, 2020. DOI: 10.5765/jkacap.190039.

OHKAWARA, Takeshi; KATSUYAMA, Takashi; IDA-ETO, Michiru; NARITA, Naoko; NARITA, Masaaki. Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons. **Brain and Development**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 88–93, 2015. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.03.007.

ONORE, Charity; CAREAGA, Milo; ASHWOOD, Paul. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 383–392, 2012. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.08.007.

O'REILLY, Christian; LEWIS, John D.; ELSABBAGH, Mayada. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. e0175870, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0175870.

ORNOY, Asher; WEINSTEIN-FUDIM, Liza; ERGAZ, Zivanit. Prevention or Amelioration of Autism-Like Symptoms in Animal Models: Will it Bring Us Closer to Treating Human ASD? **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 1074, 2019. DOI: 10.3390/ijms20051074.

ORNOY, Asher; WEINSTEIN-FUDIM, Liza; TFILIN, Matanel; ERGAZ, Zivanit; YANAI, Joseph; SZYF, Moshe; TURGEMAN, Gadi. S-adenosyl methionine prevents ASD like behaviors triggered by early postnatal valproic acid exposure in very young mice. **Neurotoxicology and Teratology**, [S. l.], v. 71, p. 64–74, 2019. DOI: 10.1016/j.ntt.2018.01.005.

OTTUM, Payton A.; ARELLANO, Gabriel; REYES, Lilian I.; IRURETAGOYENA, Mirentxu; NAVES, Rodrigo. Opposing roles of interferon-gamma on cells of the central nervous system in autoimmune neuroinflammation. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 6, n. OCT, p. 539, 2015. DOI: 10.3389/FIMMU.2015.00539/BIBTEX. Acesso em: 28 jan. 2023.

PANGRAZZI, Luca; BALASCO, Luigi; BOZZI, Yuri. Oxidative Stress and Immune System Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. **International journal of molecular sciences**, [S. l.], v. 21, n. 9, 2020. DOI: 10.3390/ijms21093293.

PARIHAR, M. S.; CHAUDHARY, Madhulika; SHETTY, Rajani; HEMNANI, Taruna. Susceptibility of hippocampus and cerebral cortex to oxidative damage in streptozotocin treated mice: prevention by extracts of *Withania somnifera* and *Aloe vera*. **Journal of Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 397–402, 2004. DOI: 10.1016/j.jocn.2003.09.008.

PARK, Young In; LEE, Seung Ki. **New perspectives on Aloe**. [s.l.] : Springer, 2006.

PARRACHO, H. M. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. **Journal of Medical Microbiology**, [S. l.], v. 54, n. 10, p. 987–991, 2005. DOI: 10.1099/jmm.0.46101-0. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.46101-0>.

PASSOS, Beatriz Carneiro; KISHIMOTO, Mariana Sayuri Cabral. O impacto do diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista na família e relações familiares / The impact of the diagnosis of Autism Spectrum Disorder on the family and family relationships. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 5827–5832, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n1-394.

PATTERSON, Paul H. Immune involvement in schizophrenia and autism: Etiology, pathology and animal models. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 204, n. 2, p. 313–321, 2009. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.12.016.

PATTERSON, PAUL H. Modeling Autistic Features in Animals. **Pediatric Research**, [S. l.], v. 69, n. 5 Part 2, p. 34R-40R, 2011. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318212b80f.

PERRONE-MCGOVERN, Kristin; SIMON-DACK, Stephanie; NICCOLAI, Lindsay. Prenatal and Perinatal Factors Related to Autism, IQ, and Adaptive Functioning. **The Journal of Genetic Psychology**, [S. l.], v. 176, n. 1, p. 1–10, 2015. DOI: 10.1080/00221325.2014.987201.

PHIEL, Christopher J.; ZHANG, Fang; HUANG, Eric Y.; GUENTHER, Matthew G.; LAZAR, Mitchell A.; KLEIN, Peter S. Histone Deacetylase Is a Direct Target of Valproic Acid, a Potent Anticonvulsant, Mood Stabilizer, and Teratogen. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 276, n. 39, p. 36734–36741, 2001. DOI: 10.1074/jbc.M101287200.

PHILIP, Jeswin; JOHN, Sheila; IYER, Priya. Antimicrobial activity of *Aloevera barbedensis*, *Daucus carota*, *Emblica officinalis*, Honey and *Punica granatum* and formulation of a health drink and salad. **Malaysian Journal of Microbiology**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 141–147, 2012.

RADYUSHKIN, K. et al. Neuroligin-3-deficient mice: model of a monogenic heritable form of autism with an olfactory deficit. **Genes, Brain and Behavior**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 416–425, 2009. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2009.00487.x.

RAHMANI, Arshad H.; ALDEBASI, Yousef H.; SRIKAR, Sauda; KHAN, Amjad A.; ALY, Salah M. Aloe vera: Potential candidate in health management via modulation of biological activities. **Pharmacognosy reviews**, [S. l.], v. 9, n. 18, p. 120–6, 2015.

DOI: 10.4103/0973-7847.162118. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392709>.

RAHOUI, Walid; MERZOUK, Hafida; EL HACI, Imad Abdelhamid; BETTIOUI, Reda; AZZI, Rachid; BENALI, Mohamed. Beneficial effects of Aloe vera gel on lipid profile, lipase activities and oxidant/antioxidant status in obese rats. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 48, p. 525–532, 2018. DOI: 10.1016/j.jff.2018.07.050.

RAJASEKARAN, Subbiah; RAVI, Kasiappan; SIVAGNANAM, Karuran; SUBRAMANIAN, Sorimuthu. BENEFICIAL EFFECTS OF ALOE VERA LEAF GEL EXTRACT ON LIPID PROFILE STATUS IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 232–237, 2006. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04351.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1681.2006.04351.x>.

RAO, A. Venket; BESTED, Alison C.; BEAULNE, Tracey M.; KATZMAN, Martin A.; IORIO, Christina; BERARDI, John M.; LOGAN, Alan C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. **Gut Pathogens**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 6, 2009. DOI: 10.1186/1757-4749-1-6. Disponível em: <http://gutpathogens.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-4749-1-6>.

REYNOLDS, T.; DWECK, A. C. Aloe vera leaf gel: a review update. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 68, n. 1–3, p. 3–37, 1999. DOI: 10.1016/S0378-8741(99)00085-9.

RISI, SUSAN; LORD, CATHERINE; GOTHAM, KATHERINE; CORSELLO, CHRISTINA; CHRYSLER, CHRISTINA; SZATMARI, PETER; COOK, EDWIN H.; LEVENTHAL, BENNETT L.; PICKLES, ANDREW. Combining Information From Multiple Sources in the Diagnosis of Autism Spectrum Disorders. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. l.], v. 45, n. 9, p. 1094–1103, 2006. DOI: 10.1097/01.chi.0000227880.42780.0e.

RISTORI, Maria Vittoria; QUAGLIARIELLO, Andrea; REDDEL, Sofia; IANIRO, Gianluca; VICARI, Stefano; GASBARRINI, Antonio; PUTIGNANI, Lorenza. Autism,

Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. **Nutrients**, [S. l.], v. 11, n. 11, 2019. DOI: 10.3390/nu11112812.

RODIER, Patricia M.; INGRAM, Jennifer L.; TISDALE, Barbara; CROOG, Victoria J. Linking etiologies in humans and animal models: Studies of autism. **Reproductive Toxicology**, [S. l.], v. 11, n. 2–3, p. 417–422, 1997. DOI: 10.1016/S0890-6238(97)80001-U.

RODRIGUES, Luiza Lucy Oliveira et al. Mutagenic, antioxidant and wound healing properties of Aloe vera. **Journal of ethnopharmacology**, [S. l.], v. 227, p. 191–197, 2018. DOI: 10.1016/j.jep.2018.08.034.

ROMERO, Marina; AGUILAR, Juan Manuel; DEL-REY-MEJÍAS, Ángel; MAYORAL, Fermín; RAPADO, Marta; PECIÑA, Marta; BARBANCHO, Miguel Ángel; RUIZ-VEGUILLA, Miguel; LARA, José Pablo. Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: A comparative study between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnosis. **International Journal of Clinical and Health Psychology**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 266–275, 2016. DOI: 10.1016/j.ijchp.2016.03.001.

ROMOLI, Michele; MAZZOCCHETTI, Petra; D'ALONZO, Renato; SILIQUINI, Sabrina; RINALDI, Victoria Elisa; VERROTTI, Alberto; CALABRESI, Paolo; COSTA, Cinzia. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. **Current Neuropharmacology**, [S. l.], v. 17, n. 10, p. 926–946, 2019. DOI: 10.2174/1570159X17666181227165722.

ROSE, Destanie R. et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S. l.], v. 70, p. 354–368, 2018. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.03.025. Disponible em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159118300783>.

ROSSIGNOL, D. A.; FRYE, R. E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 290–314, 2012. DOI: 10.1038/mp.2010.136.

ROULLET, F. I.; WOLLASTON, L.; DECATANZARO, D.; FOSTER, J. A. Behavioral and molecular changes in the mouse in response to prenatal exposure to the anti-

epileptic drug valproic acid. **Neuroscience**, [S. l.], v. 170, n. 2, p. 514–522, 2010. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.06.069.

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**, [S. l.], v. 36, p. 47–56, 2013. a. DOI: 10.1016/j.ntt.2013.01.004.

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**, [S. l.], v. 36, p. 47–56, 2013. b. DOI: 10.1016/j.ntt.2013.01.004.

RUBENSTEIN, Eric; WIGGINS, Lisa D.; LEE, Li-Ching. A Review of the Differences in Developmental, Psychiatric, and Medical Endophenotypes Between Males and Females with Autism Spectrum Disorder. **Journal of developmental and physical disabilities**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 119–139, 2015. DOI: 10.1007/s10882-014-9397-x.

SAGHAZADEH, Amene; AHANGARI, Narges; HENDI, Kasra; SALEH, Fatemeh; REZAEI, Nima. Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. **Reviews in the Neurosciences**, [S. l.], v. 28, n. 7, p. 783–809, 2017. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0015.

SAHU, Pankaj K.; GIRI, Deen Dayal; SINGH, Ritu; PANDEY, Priyanka; GUPTA, Sharmistha; SHRIVASTAVA, Atul Kumar; KUMAR, Ajay; PANDEY, Kapil Dev. Therapeutic and Medicinal Uses of <i>Aloe vera</i>: A Review. **Pharmacology & Pharmacy**, [S. l.], v. 04, n. 08, p. 599–610, 2013. DOI: 10.4236/pp.2013.48086.

SALEHI, Bahare et al. Aloe Genus Plants: From Farm to Food Applications and Phytopharmacotherapy. **International journal of molecular sciences**, [S. l.], v. 19, n. 9, 2018. DOI: 10.3390/ijms19092843.

SALEHI, Bahareh; BIAZAR, Esmail; JAHROMI, Mahsa Hadipour; ROMANI, Hanie Akbari. **Antidepressant effects of Aloe vera hydroalcoholic extract on Mice Model** **Journal of Paramedical Sciences (JPS) Summer**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: www.SID.ir.

SALONEN, Anne; DE VOS, Willem M.; PALVA, Airi. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. **Microbiology**, [S. l.], v. 156, n. 11, p. 3205–3215, 2010. DOI: 10.1099/mic.0.043257-0. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.043257-0>.

SAMACO, Rodney C.; MCGRAW, Christopher M.; WARD, Christopher S.; SUN, Yaling; NEUL, Jeffrey L.; ZOGHBI, Huda Y. Female Mecp2+/- mice display robust behavioral deficits on two different genetic backgrounds providing a framework for pre-clinical studies. **Human Molecular Genetics**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 96–109, 2013. DOI: 10.1093/hmg/dds406.

SAMARH, Samer N.; KHALAF, Najm A.; HAJHAMAD, Mohammed M. Evidence based medical use of aloe vera extracts, short review of literature. **International Journal of Research in Medical Sciences**, [S. l.], v. 5, n. 10, p. 4198, 2017. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20174547.

SANDERS, Stephan J. et al. Multiple Recurrent De Novo CNVs, Including Duplications of the 7q11.23 Williams Syndrome Region, Are Strongly Associated with Autism. **Neuron**, [S. l.], v. 70, n. 5, p. 863–885, 2011. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.002.

SASAYAMA, Daimei et al. Negative Correlation between Serum Cytokine Levels and Cognitive Abilities in Children with Autism Spectrum Disorder. **Journal of Intelligence 2017, Vol. 5, Page 19**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 19, 2017. DOI: 10.3390/JINTELLIGENCE5020019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-3200/5/2/19/htm>. Acesso em: 28 jan. 2023.

SATO, Atsushi. mTOR, a Potential Target to Treat Autism Spectrum Disorder. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, [S. l.], v. 15, n. 5, p. 533–543, 2016. DOI: 10.2174/1871527315666160413120638.

SCHNEIDER, Tomasz; PRZEWŁOCKI, Ryszard. Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Animal Model of Autism. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 80–89, 2005. a. DOI: 10.1038/sj.npp.1300518.

SCHNEIDER, Tomasz; PRZEWŁOCKI, Ryszard. Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Animal Model of Autism. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 80–89, 2005. b. DOI: 10.1038/sj.npp.1300518. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/1300518>.

SCHNEIDER, Tomasz; ROMAN, Adam; BASTA-KAIM, Agnieszka; KUBERA, Marta; BUDZISZEWSKA, Bogusława; SCHNEIDER, Karolina; PRZEWŁOCKI, Ryszard. Gender-specific behavioral and immunological alterations in an animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. **Psychoneuroendocrinology**, [S. l.], v. 33, n. 6, p. 728–740, 2008. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.02.011.

SCHNEIDER, Tomasz; TURCZAK, Joanna; PRZEWŁOCKI, Ryszard. Environmental Enrichment Reverses Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Issues for a Therapeutic Approach in Autism. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 36–46, 2006. DOI: 10.1038/sj.npp.1300767.

SENA, Tito. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações**. [s.l.: s.n.]. v. 11 DOI: 10.5007/1807-1384.2014v11n2p96.

SERRA, Dayse. AUTISMO, FAMÍLIA E INCLUSÃO. **Polêmica**, [S. l.], v. 9, 2010.

SHAKIB, Zahra; SHAHRAKI, Naghmeh; RAZAVI, Bibi Marjan; HOSSEINZADEH, Hossein. *Aloe vera* as an herbal medicine in the treatment of metabolic syndrome: A review. **Phytotherapy Research**, [S. l.], v. 33, n. 10, p. 2649–2660, 2019. DOI: 10.1002/ptr.6465.

SHELTON, Janie F.; GERAGHTY, Estella M.; TANCREDI, Daniel J.; DELWICHE, Lora D.; SCHMIDT, Rebecca J.; RITZ, Beate; HANSEN, Robin L.; HERTZ-PICCIOTTO, Irva. Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 122, n. 10, p. 1103–1109, 2014. DOI: 10.1289/ehp.1307044.

SIKORA, Darryn M.; JOHNSON, Kyle; CLEMONS, Traci; KATZ, Terry. The Relationship Between Sleep Problems and Daytime Behavior in Children of Different Ages With Autism Spectrum Disorders. **Pediatrics**, [S. l.], v. 130, n. Supplement_2, p. S83–S90, 2012. DOI: 10.1542/peds.2012-0900F.

SILVERMAN, Jill L.; YANG, Mu; LORD, Catherine; CRAWLEY, Jacqueline N. Behavioural phenotyping assays for mouse models of autism. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 11, n. 7, p. 490–502, 2010. DOI: 10.1038/nrn2851.

SINISCALCO, Dario; SCHULTZ, Stephen; BRIGIDA, Anna Lisa; ANTONUCCI, Nicola. Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders. **Pharmaceuticals**, [S. l.], v. 11, n. 2, 2018. DOI: 10.3390/PH11020056. Disponível em: /pmc/articles/PMC6027314/. Acesso em: 3 fev. 2023.

SMITH, Victoria; BROWN, Nick. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. **Archives of disease in childhood. Education and practice edition**, [S. l.], v. 99, n. 5, p. 198, 2014. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305636.

SONG, Y.; LIU, C.; FINEGOLD, S. M. Real-Time PCR Quantitation of Clostridia in Feces of Autistic Children. **Applied and Environmental Microbiology**, [S. l.], v. 70, n. 11, p. 6459–6465, 2004. DOI: 10.1128/AEM.70.11.6459-6465.2004. Disponível em: <http://aem.asm.org/cgi/doi/10.1128/AEM.70.11.6459-6465.2004>.

STACHNIK, Joan; GABAY, Michael. Emerging role of aripiprazole for treatment of irritability associated with autistic disorder in children and adolescents. **Adolescent health, medicine and therapeutics**, [S. l.], v. 1, p. 105–14, 2010. DOI: 10.2147/AHMT.S9819.

STREIT, Wolfgang J.; MRAK, Robert E.; GRIFFIN, W. Sue T. Microglia and neuroinflammation: A pathological perspective. **Journal of Neuroinflammation**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 1–4, 2004. DOI: 10.1186/1742-2094-1-14/METRICS. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-1-14>. Acesso em: 3 fev. 2023.

SUJATHA, Tamilvanan; ABHINAYA, Sivasankar; SUNDER, Jai; THANGAPANDIAN, Marudhai; KUNDU, Anandamoy. Efficacy of early chick nutrition with Aloe vera and Azadirachta indica on gut health and histomorphometry in chicks. **Veterinary World**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 569–573, 2017. DOI: 10.14202/vetworld.2017.569-573.

SURJUSHE, Amar; VASANI, Resham; SAPLE, D. G. Aloe vera: a short review. **Indian journal of dermatology**, [S. l.], v. 53, n. 4, p. 163–6, 2008. a. DOI: 10.4103/0019-5154.44785.

SURJUSHE, Amar; VASANI, Resham; SAPLE, DG G. Aloe vera: A short review. **Indian Journal of Dermatology**, [S. l.], v. 53, n. 4, p. 163, 2008. b. DOI: 10.4103/0019-5154.44785. Disponível em: <http://www.e-ijid.org/text.asp?2008/53/4/163/44785>.

TABATABAEI, Seyed Reza Fatemi; GHADERI, Shahab; BAHRAMI-TAPEHEBUR, Mohammad; FARBOOD, Yaghoob; RASHNO, Masome. Aloe vera gel improves behavioral deficits and oxidative status in streptozotocin-induced diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 96, p. 279–290, 2017. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.146.

TORNERO-MARTÍNEZ, Antonio; CRUZ-ORTIZ, Rubén; JARAMILLO-FLORES, María Eugenia; OSORIO-DÍAZ, Perla; ÁVILA-REYES, Sandra Victoria; ALVARADO-JASSO, Guadalupe Monserrat; MORA-ESCOBEDO, Rosalva. In vitro Fermentation of Polysaccharides from Aloe vera and the Evaluation of Antioxidant Activity and Production of Short Chain Fatty Acids. **Molecules**, [S. l.], v. 24, n. 19, p. 3605, 2019. DOI: 10.3390/molecules24193605. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/19/3605>.

TREIT, Dallas R. **Conditioned defensive burying: a new paradigm for the study of anxiolytic agents**. University of British Columbia, , 1981.

TSAI, Peter T. et al. Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice. **Nature**, [S. l.], v. 488, n. 7413, p. 647–651, 2012. DOI: 10.1038/nature11310.

TYE, Charlotte; RUNCLES, Abigail K.; WHITEHOUSE, Andrew J. O.; ALVARES, Gail A. Characterizing the Interplay Between Autism Spectrum Disorder and Comorbid Medical Conditions: An Integrative Review. **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 9, 2019. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00751.

ULBRICHT, Catherine et al. An Evidence-Based Systematic Review of Aloe vera by the Natural Standard Research Collaboration. **Journal of Herbal Pharmacotherapy**,

[S. I.], v. 7, n. 3–4, p. 279–323, 2008. DOI: 10.1080/15228940802153339. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15228940802153339>.

VARGAS, Diana L.; NASCIMBENE, Caterina; KRISHNAN, Chitra; ZIMMERMAN, Andrew W.; PARDO, Carlos A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. **Annals of Neurology**, [S. I.], v. 57, n. 1, p. 67–81, 2005. DOI: 10.1002/ana.20315.

VERONIKI, Areti Angeliki et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. **BMC Medicine**, [S. I.], v. 15, n. 1, p. 95, 2017. DOI: 10.1186/s12916-017-0845-1.

VIEIRA, Ana Clara Viana; MARTINS, Antônio Augusto Emerick; TENSOL, Izanara Karla Ventura; BARBOSA, Kassia Isabel; PIMENTA, Natália Maria Riêra; LIMA, Bruna Soares Souza. Autismo: uma revisão integrativa. **Revista Saúde Dinâmica**, [S. I.], v. 2, 2020.

VINSON, J. A.; AL KHARRAT, H.; ANDREOLI, L. Effect of Aloe vera preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. **Phytomedicine**, [S. I.], v. 12, n. 10, p. 760–765, 2005. DOI: 10.1016/j.phymed.2003.12.013.

VOGLER, B. K.; ERNST, E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. **The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners**, [S. I.], v. 49, n. 447, p. 823–8, 1999.

WAGNER, George C.; REUHL, Kenneth R.; CHEH, Michelle; MCRAE, Paulette; HALLADAY, Alycia K. A New Neurobehavioral Model of Autism in Mice: Pre- and Postnatal Exposure to Sodium Valproate. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, [S. I.], v. 36, n. 6, p. 779–793, 2006. a. DOI: 10.1007/s10803-006-0117-y.

WAGNER, George C.; REUHL, Kenneth R.; CHEH, Michelle; MCRAE, Paulette; HALLADAY, Alycia K. A New Neurobehavioral Model of Autism in Mice: Pre- and Postnatal Exposure to Sodium Valproate. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, [S. I.], v. 36, n. 6, p. 779–793, 2006. b. DOI: 10.1007/s10803-006-0117-y.

WANG, Chengzhong; GENG, Hua; LIU, Weidong; ZHANG, Guiqin. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism. **Medicine**, [S. l.], v. 96, n. 18, p. e6696, 2017. DOI: 10.1097/MD.0000000000006696.

WANG, Lv; CHRISTOPHERSEN, Claus T.; SORICH, Michael J.; GERBER, Jacobus P.; ANGLE, Many T.; CONLON, Michael A. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. **Molecular Autism**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 42, 2013. DOI: 10.1186/2040-2392-4-42. Disponível em: <http://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/2040-2392-4-42>.

WERAWATGANON, Duangporn; RAKANANURAK, Narisorn; SALLAPANT, Sasipim; PRUEKSAPANICH, Piyapan; SOMANAWAT, Kanjana; KLAIKEAW, Naruemon; RERKNIMITR, Rungsun. Aloe vera attenuated gastric injury on indomethacin-induced gastropathy in rats. **World journal of gastroenterology**, [S. l.], v. 20, n. 48, p. 18330–7, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18330.

WILLIAMS, Brent L.; HORNIG, Mady; PAREKH, Tanmay; LIPKIN, W. Ian. Application of Novel PCR-Based Methods for Detection, Quantitation, and Phylogenetic Characterization of *Sutterella* Species in Intestinal Biopsy Samples from Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. **mBio**, [S. l.], v. 3, n. 1, 2012. DOI: 10.1128/mBio.00261-11. Disponível em: <https://mbio.asm.org/lookup/doi/10.1128/mBio.00261-11>.

XIE, Jing; WU, Jun; YANG, Sihui; ZHOU, Huaijun. Network Pharmacology-Based Study on the Mechanism of Aloe Vera for Treating Cancer. **Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM**, [S. l.], v. 2021, p. 6077698, 2021. DOI: 10.1155/2021/6077698.

YAGI, Akira; HASEGAWA, Megumi; SHIBA, Kosuke. Prophylactic Role of Butyrate Fermented in Aloe Vera Gel on Autism Spectrum Disorder, Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Insomnia, and Basedow's Disease: Case Reports of Aloe Vera Juice Ingestion. **Journal of Gastroenterology and Hepatology Research**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 3647–3651, 2022. DOI: 10.17554/2224-3992.2022.11.1043.

YAGI, Akira; PAL YU, Byung. Immune Modulation by Microbiota Sources: Effects of Aloe vera gel and Butyrate. **Journal of Gastroenterology and Hepatology Research**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 2681–2689, 2018. DOI: 10.17554/j.issn.2224-3992.2018.07.791. Disponível em:

<http://www.ghrnet.org/index.php/joghr/article/view/2447>.

YALÇIN, ERDİNÇ; HASSANZADEH, AHMAD; MAWLUD, KHAYRYA. The effects of long-term anticonvulsive treatment on serum lipid profile. **Pediatrics International**, [S. l.], v. 39, n. 3, p. 342–345, 1997. DOI: 10.1111/j.1442-200X.1997.tb03749.x.

YOUNG, H.; OREVE, M. J.; SPERANZA, M. Clinical characteristics and problems diagnosing autism spectrum disorder in girls. **Archives de Pédiatrie**, [S. l.], v. 25, n. 6, p. 399–403, 2018. DOI: 10.1016/j.arcped.2018.06.008.

YUEHUA, WANG. Protective effects of Aloe vera extract on mitochondria of neuronal cells and rat brain. **China Journal of Chinese Materia Medica**, [S. l.], v. 35, n. 3, 2010. DOI: 10.4268/cjcm20100324.

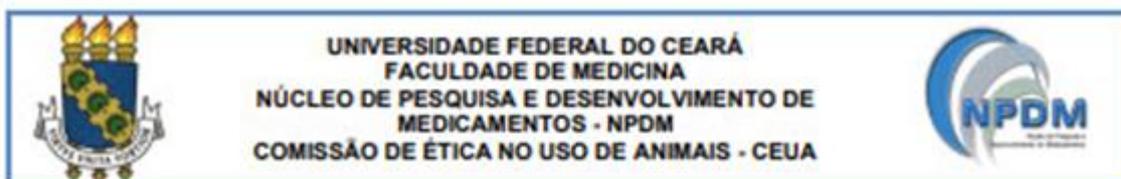
YUKSEL, Yasemin; GUVEN, Mustafa; KAYMAZ, Burak; SEHITOGLU, Muserref Hilal; ARAS, Adem Bozkurt; AKMAN, Tarik; TOSUN, Murat; COSAR, Murat. Effects of *Aloe Vera* on Spinal Cord Ischemia–Reperfusion Injury of Rats. **Journal of Investigative Surgery**, [S. l.], v. 29, n. 6, p. 389–398, 2016. DOI: 10.1080/08941939.2016.1178358.

ZERBO, Ousseny; QIAN, Ying; YOSHIDA, Cathleen; GREYER, Judith K.; VAN DE WATER, Judy; CROEN, Lisa A. Maternal Infection During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, [S. l.], v. 45, n. 12, p. 4015–4025, 2015. DOI: 10.1007/s10803-013-2016-3.

ZHAO, Hui et al. Maternal valproic acid exposure leads to neurogenesis defects and autism-like behaviors in non-human primates. **Translational Psychiatry**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 267, 2019. DOI: 10.1038/s41398-019-0608-1.

ZUBERI, Nudrat A.; BAIG, Mukhtiar; BANO, Shazia; BATOOL, Zehra; HAIDER, Saeeda; PERVEEN, Tahira. Assessment of atherosclerotic risk among patients with epilepsy on valproic acid, lamotrigine, and carbamazepine treatment. **Neurosciences**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 114–118, 2017. DOI: 10.17712/nsj.2017.2.20160342

ANEXO A – DECLARAÇÃO DE ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA ANIMAL



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "USO DO ALOE VERA COMO PREBIÓTICO PARA TRATAR DISBIOSE DE RATOS WISTAR EM MODELO DE AUTISMO INDUZIDO POR ÁCIDO VALPRÓICO", registrada com o protocolo **15120620-0**, sob a responsabilidade de **Gislei Frota Aragão** e **Dara da Silva Mesquita**, 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 30 / 07 / 2020.

We hereby certify that the project entitled "USE OF ALOE VERA AS A PREBIOTIC TO TREAT DYSBIOSIS OF WISTAR RATS IN A MODEL OF AUTISM INDUCED BY VALPROIC ACID", identified by the protocol number **15120620-0**, and conducted by **Gislei Frota Aragão** and **Dara da Silva Mesquita** 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 07 / 30 / 2020.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Início: AGOSTO/2020 Fim: DEZEMBRO/2021
Espécie	Rato heterogênico
Linhagem	Wistar
Nº de animais autorizados	380
Peso	250 - 400g
Idade	85 a 90 dias
Sexo	Macho (180) e fêmea (200)
Origem (fornecedor)	Biotério do NPDM
Local do experimento	Biotério do NPDM

Fortaleza, Ceará, 04 de agosto de 2020


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