

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Maria Luiza Bezerra de Souza

**FATORES ASSOCIADOS AO COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM MODELO
EXPERIMENTAL DE TEA COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL E LACTACIONAL AO
ÁCIDO VALPROICO: UM ESTUDO DE REVISÃO INTEGRATIVA.**

**RECIFE
2025**

MARIA LUIZA BEZERRA DE SOUZA

**FATORES ASSOCIADOS AO COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM MODELO
EXPERIMENTAL DE TEA COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL E LACTACIONAL AO
ÁCIDO VALPROICO: UM ESTUDO DE REVISÃO INTEGRATIVA.**

Monografia apresentada ao Curso de
Graduação em Nutrição da
Universidade Federal de Pernambuco
como requisito para obtenção de grau
de Nutricionista.

Área de concentração: Saúde.

Orientador(a): Profa. Dra. Tassia Karin Ferreira Borba

Coorientador(a): Profa. Dra. Isabeli Lins Pinheiro

RECIFE

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Souza, Maria Luiza Bezerra de .

Fatores associados ao comportamento alimentar em modelo experimental de TEA com exposição pré-natal e lactacional ao Ácido Valproico: um estudo de Revisão Integrativa / Maria Luiza Bezerra de Souza. - Recife, 2025.
49 : il.

Orientador(a): Tassia Karin Ferreira Borba

Cooorientador(a): Isabeli Lins Pinheiro

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Nutrição - Bacharelado, 2025.
10.

Inclui referências.

1. Transtorno do Espectro Autista. 2. Comportamento alimentar. 3. Ácido Valproico. 4. Modelo experimental. 5. Roedores. I. Borba, Tassia Karin Ferreira . (Orientação). II. Pinheiro, Isabeli Lins . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

MARIA LUIZA BEZERRA DE SOUZA

**FATORES ASSOCIADOS AO COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM MODELO
EXPERIMENTAL DE TEA COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL E LACTACIONAL AO
ÁCIDO VALPROICO: UM ESTUDO DE REVISÃO INTEGRATIVA.**

Monografia apresentada ao Curso de
Graduação em Nutrição da
Universidade Federal de Pernambuco
como requisito para obtenção de grau
de Nutricionista.

Área de concentração: Saúde.

Aprovado em: 17/12/2025.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Isabeli Lins Pinheiro (Co - Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Raquel Araújo de Santana (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Gisélia de Santana Muniz (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Para mim, a graduação sempre foi um sonho, felizmente alcançável e incentivado por todos que me cercam, ou por aqueles que, em algum momento, já fizeram parte da minha vida. É a essas pessoas que dirijo meus agradecimentos, não como algo inédito, mas como a reafirmação de um sentimento que procuro expressar diariamente. A gratidão, para mim, manifesta-se em gestos, atitudes e nas diferentes formas de amor que consigo oferecer em cada momento, mesmo quando não vem acompanhada de palavras explícitas. Ainda assim, hoje escolho agradecer a vocês por meio delas.

Agradeço aos meus pais, que, com a mesma idade que tenho hoje, me trouxeram ao mundo e, mesmo diante das dificuldades que surgiram, nunca deixaram de estar presentes. Obrigada por todo apoio, por todo suporte e por tantas vezes serem meu porto seguro. Vocês foram, e continuam sendo, essenciais. Cada passo que dou carrega a intenção de honrar tudo o que construíram em mim.

Agradeço à minha família, por cada gesto de apoio a eles. Vocês fortalecem a nossa caminhada. Obrigada aos que vieram antes de mim, abrindo caminho com suas histórias, e aos que chegaram depois, trazendo luz e renovação. À minha irmã, Gigi, e ao meu irmão, Cauã, obrigada por me darem forças simplesmente por existirem. Ser irmã mais velha é uma montanha-russa de emoções, responsabilidades e também uma das maiores alegrias da minha vida.

Aos meus amigos, Carlinhos, Louise, Paulo e João Victor, obrigada por se fazerem presentes, onde quer que seja e, acima de tudo, pela lealdade. Com vocês eu rio, choro, danço, canto, sonho e cozinho; com vocês eu vivo. E é ao lado de vocês que entendo, de verdade, que não há caminho leve sem quem caminha junto. Aos futuros nutricionistas e eterna patotinha, Geo, Paula, Bia, Gabriel e Rhuan, que a vida seja generosa e nos permita reencontros pelo caminho, agradeço a vocês pela paciência e pelo equilíbrio que encontramos juntos. E a Thamires, que chegou mais recentemente: obrigada pela escuta, pelo apoio e pela delicadeza de me ajudar a seguir. Amadurecer ao lado de todos vocês é gratificante.

Em nome de Isabeli agradeço a todos os docentes que acompanharam minha trajetória acadêmica. Professora, obrigada pela parceria, pela paciência e pela confiança. É inspirador ver alguém tão apaixonada pelo que faz. Espero que, um dia,

eu também possa abrir portas e oferecer caminhos mais leves a quem vier depois de mim.

E, por fim, meus mais sinceros agradecimentos a mim. Por nunca ter desistido.

RESUMO

O estudo analisou fatores associados ao comportamento alimentar em modelo experimental de Transtorno do Espectro Autista (TEA) induzido pela exposição pré-natal e lactacional ao ácido valproico (VPA), por meio de uma revisão integrativa da literatura. A revisão foi realizada em etapas de escolha e delimitação do tema; definição dos objetivos de pesquisa; busca nas bases de dados científicos: MEDLINE/Pubmed, LILACS, SCOPUS, EMBASE com os “Valproic Acid”, “Rodents”, “Feeding Behavior”; leitura na íntegra dos artigos encontrados; e sistematização dos resultados. Foram identificados 361 artigos nas bases, e 3 em busca manual, na triagem 12 artigos foram lidos na íntegra, e sistematizou evidências provenientes de 3 pesquisas pré-clínicas com roedores, examinando como diferentes protocolos de exposição ao VPA influenciam a ingestão alimentar, o comportamento social durante as refeições, a resposta neuroquímica e o crescimento pós-natal. Os resultados indicaram que a administração do VPA na gestação e/ou lactação alterou o comportamento alimentar dos animais, caracterizando-se por menor ingestão espontânea, hipofagia após privação energética, padrões circadianos de alimentação atípicos, prejuízos no comportamento social durante a refeição e alterações neurobiológicas, em especial no sistema serotoninérgico e vias de regulação da fome e saciedade. Conclui-se que o modelo experimental VPA na gestação e/ou lactação reproduz aspectos comportamentais e neurobiológicos relevantes do TEA humano, evidenciando que as alterações alimentares decorrem de disfunções homeostáticas e fatores sensoriais, motivacionais e sociais. Reforçamos o uso do modelo para investigação de mecanismos subjacentes ao comportamento alimentar no TEA e para o desenvolvimento de futuras intervenções nutricionais e terapêuticas.

Palavras-chave: transtorno do espectro autista; comportamento alimentar; ácido valproico; modelo experimental; roedores.

ABSTRACT

The study analyzed factors associated with feeding behavior in an experimental model of Autism Spectrum Disorder (ASD) induced by prenatal and lactational exposure to valproic acid (VPA), through an integrative literature review. The review followed the steps of selecting and delimiting the topic; defining the research objectives; searching scientific databases (MEDLINE/PubMed, LILACS, SCOPUS, and EMBASE) using the descriptors “Valproic Acid,” “Rodents,” and “Feeding Behavior”; full-text reading of the retrieved articles; and systematization of the results. A total of 361 articles were identified in the databases and 3 through manual search; during screening, 12 articles were read in full, and evidence from 3 preclinical rodent studies was systematized, examining how different VPA exposure protocols influence food intake, social behavior during meals, neurochemical responses, and postnatal growth. The results indicated that VPA administration during gestation and/or lactation altered the animals’ feeding behavior, characterized by reduced spontaneous intake, hypophagia after energy deprivation, atypical circadian feeding patterns, impairments in social behavior during meals, and neurobiological alterations, particularly in the serotonergic system and pathways involved in hunger and satiety regulation. It is concluded that the VPA experimental model during gestation and/or lactation reproduces relevant behavioral and neurobiological aspects of human ASD, demonstrating that feeding alterations stem from homeostatic dysfunctions as well as sensory, motivational, and social factors. We reinforce the use of this model for investigating mechanisms underlying feeding behavior in ASD and for supporting the development of future nutritional and therapeutic interventions.

Keywords: autism spectrum disorder; feeding behavior; valproic acid; experimental model; rodents.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	Contextualização do Transtorno do Espectro Autista (TEA) em humanos	13
2.2	Comportamento alimentar no Transtorno do Espectro Autista	15
2.3	Modelo experimental de autismo induzido pelo Ácido Valproico e comportamento alimentar	17
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo Geral	21
3.2	Objetivos Específicos	21
4	METODOLOGIA	22
4.1	Tipo de estudo: Integrativa	22
4.2	Crerérios de elegibilidade	24
4.2	Procedimento de coleta de dados	25
5	RESULTADOS	27
6	DISCUSSÃO	33
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada por manifestações comportamentais, como restrição social, deficiências na linguagem verbal e não verbal, comunicação restritiva e comportamento estereotipado (APA, 2013). As anormalidades no desenvolvimento também são características do autismo, as quais podem ser detectadas na primeira infância, mais especificamente nos primeiros três anos de vida e persistir até a idade adulta (Schmidt; Bosa, 2003).

Estima-se que, em escala global, aproximadamente uma em cada 88 crianças nascidas vivas seja diagnosticada com TEA, condição que apresenta maior prevalência entre indivíduos do sexo masculino. No Brasil, os dados do Censo Demográfico de 2022 indicam aproximadamente 2,4 milhões de pessoas com diagnóstico de TEA, correspondendo a cerca de 1,2% da população (IBGE, 2025). Esse crescimento pode estar relacionado à maior conscientização sobre o transtorno, ao aprimoramento dos critérios diagnósticos e a potenciais influências ambientais.

Apesar da relevância, a etiologia do TEA ainda permanece desconhecida. Acredita-se que seja multifatorial, associada a fatores genéticos e neurobiológicos, isto é, anomalia anatômica ou fisiológica do sistema nervoso central, problemas constitucionais inatos e interação entre múltiplos genes (Gomes *et al.*, 2014). Eventos intrauterinos também podem estar relacionados ao TEA, como a exposição a alguns fármacos ou drogas, exposição a toxinas, pesticidas e infecções maternas (Mandy *et al.*, 2016).

No contexto neurobiológico, o TEA está associado a alterações na conectividade neural e a desequilíbrios entre os sistemas excitatório e inibitório no cérebro, particularmente entre os neurotransmissores glutamatérgico e GABAérgico (Rubenstein; Merzenich, 2003). Disfunções em sistemas moduladores, como o serotoninérgico e o dopaminérgico, também são observados e contribuem para déficits em comportamentos sociais e de recompensa (Paval, 2017). Essas alterações neuroquímicas refletem-se em múltiplos domínios comportamentais, incluindo o comportamento alimentar.

O comportamento alimentar compreende os padrões e hábitos relacionados à ingestão de alimentos, incluindo preferências, aversões, seletividade e ritmos de

refeição (Martins; Young; Robson, 2008). Em indivíduos com TEA, observa-se com frequência uma seletividade alimentar exacerbada, hipersensibilidade a estímulos sensoriais (como textura, cor, temperatura e odor), neofobia alimentar e padrões ritualísticos durante as refeições (Bandini *et al.*, 2010). Tais comportamentos podem resultar em ingestão alimentar restrita, aumentando o risco de deficiências nutricionais e impactando a qualidade de vida dos indivíduos e de suas famílias (Leader *et al.*, 2020). Compreender os mecanismos que modulam o comportamento alimentar no TEA é essencial, uma vez que evidências apontam que disfunções hipotalâmicas e alterações na expressão de neuropeptídeos reguladores do apetite podem estar envolvidas nas irregularidades observadas na fome e na saciedade (Caria; Ciringione; De Falco, 2020).

Modelos experimentais têm desempenhado papel crucial na investigação desses mecanismos por meio de progressos substanciais na predição da complexa fisiopatologia do TEA. Isto pode ser atribuído ao papel crítico desempenhado por estes (Mabunga, *et al.*, 2015). Humanos autistas e roedores apresentam diversas similaridades quando expostos ao Ácido Valproico (VPA) na vida intrauterina, de modo que a utilização desta droga no período crítico do desenvolvimento em roedores têm sido utilizados como modelo experimental de autismo (Schneider; Przewlocki, 2005).

A validade de construto deste modelo refere-se à semelhança dos fatores etiológicos subjacentes ao transtorno entre o modelo animal e a doença humana que ele representa. O mecanismo etiológico pode envolver mudanças em marcas epigenéticas, níveis de expressão de determinantes genéticos, além de lesões cerebrais. Os endofenótipos ou marcadores biológicos da doença são avaliados para a validade aparente, demonstrando consistência com os fenótipos de TEA em humanos. A validade preditiva avalia a resposta ao tratamento (assim como os mecanismos da doença e a capacidade preditiva de alvos) do modelo, seja para comparar com a resposta humana ou para identificar medicamentos potencialmente benéficos para humanos. No modelo animal com VPA, drogas conhecidas e muitos candidatos a medicamentos foram avaliados quanto à sua aplicabilidade como potenciais terapêuticos (Mabunga, *et al.* 2015).

Diante da dispersão de dados na literatura e da necessidade de sintetizar as evidências produzidas sobre o tema, este estudo caracteriza-se como uma revisão

integrativa da literatura. Este método permite a busca, a avaliação crítica e a síntese de evidências disponíveis sobre o fenômeno investigado, possibilitando uma compreensão abrangente das variáveis que influenciam o comportamento alimentar no modelo experimental de TEA por ácido valproico e fornecendo subsídios para futuras investigações clínicas e experimentais.

Com base nesse contexto, o presente estudo busca responder se o consumo e o comportamento alimentar são variáveis alteradas em um organismo com autismo, induzido pela exposição ao ácido valproico na gestação e lactação em ratos Wistar, contribuindo para o entendimento das relações entre autismo e regulação alimentar. Considera-se, portanto, a hipótese de que o comportamento alimentar desses animais apresenta alterações que ultrapassam a seletividade alimentar tradicionalmente descrita, envolvendo reduções no volume consumido e alterações nos padrões de ingestão, possivelmente associadas a disfunções em mecanismos neurobiológicos de controle da fome e da saciedade.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Contextualização do Transtorno do Espectro Autista (TEA) em humanos:

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) da *American Psychiatric Association* (2013) como uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits persistentes na comunicação social, juntamente com padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. As manifestações comportamentais incluem restrição social, deficiências na linguagem verbal e não verbal, comunicação restritiva e comportamentos estereotipados (APA, 2013).

Além das características típicas do autismo, indivíduos com esta condição frequentemente apresentam comorbidades que afetam a sua qualidade de vida, como transtornos de ansiedade, déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), e alterações no comportamento alimentar (Curtin; Jojic; Bandini, 2014; Mazurek *et al.*, 2013). As anormalidades no desenvolvimento podem ser detectadas na primeira infância, geralmente nos primeiros três anos de vida e persistem até a idade adulta (Schmidt; Bosa, 2003).

A prevalência do transtorno do espectro autista tem aumentado globalmente. Atualmente, estima-se que uma em cada 88 crianças seja diagnosticada com o transtorno (Malwane *et al.*, 2022). No Brasil, enquanto em 2010 cerca de 500 mil pessoas viviam com TEA (Barbosa; Fernandes, 2009), dados do Censo Demográfico de 2022 apontam 2,4 milhões de diagnósticos, equivalentes a aproximadamente 1,2% da população (IBGE, 2025). Esse crescimento pode ser atribuído à maior conscientização sobre o transtorno, avanços nos métodos de diagnóstico e potenciais influências ambientais.

A etiologia do autismo é multifatorial, envolvendo uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Estudos mostram que múltiplos genes estão associados ao TEA, incluindo variações genéticas que aumentam a suscetibilidade ao transtorno (Gomes *et al.*, 2014). Fatores ambientais, como a exposição intrauterina a certos medicamentos (como o ácido valproico) (Schneider; Przewlocki, 2005), toxinas, pesticidas e infecções maternas (Mandy *et al.*, 2016), também têm sido relacionados ao risco de TEA. Além disso, complicações no parto, idade avançada dos pais (Sandin *et al.*, 2014) e deficiências nutricionais durante a gestação, como a deficiência de ferro e de ácido fólico, têm sido associadas ao

aumento do risco de desenvolvimento do transtorno (Gupta *et al.*, 2014; Gardener; Spiegelman; Buka, 2009).

No período pós-natal, embora a base genética e pré-natal determine predisposição, diversos agentes ambientais podem agravar o quadro em indivíduos suscetíveis, como infecções, inflamações sistêmicas, exposição a poluentes, estresse crônico e privação social, que podem alterar a plasticidade sináptica e o equilíbrio neuroquímico (Modabbernia; Velthorst; Reichenberg, 2017). Esses fatores não atuam isoladamente, mas interagem com vulnerabilidades genéticas e epigenéticas, contribuindo para a variabilidade clínica observada no TEA.

Alterações neurobiológicas no TEA incluem anomalias na conectividade neural e desequilíbrios nos neurotransmissores, que afetam o comportamento e a cognição dos indivíduos (Rubenstein; Merzenich, 2003). Esse desequilíbrio envolve, principalmente, alterações na razão excitação/inibição (E/I) no cérebro, resultantes de uma atividade reduzida do sistema inibitório GABAérgico e de uma hiperatividade do sistema excitatório glutamatérgico (Cellot; Cherubini, 2014). A redução da sinalização mediada por GABA compromete o controle da excitabilidade neuronal, enquanto o aumento de glutamato pode levar à hiperexcitabilidade cortical, associada a sintomas como irritabilidade, crises epiléticas, hipersensibilidade sensorial e alterações perceptivas. Além disso, disfunções em sistemas moduladores, como o serotoninérgico e o dopaminérgico, também têm sido observadas, contribuindo para déficits em comportamentos sociais e de recompensa (Pavál, 2017).

Estudos de neuroimagem e histopatologia revelam anomalias de conectividade entre regiões corticais e subcorticais, especialmente entre o córtex pré-frontal, o córtex temporal e o cerebelo, áreas responsáveis pela integração sensorial, regulação emocional e planejamento motor (Ecker; Bookheimer; Murphy, 2015). Essa conectividade atípica parece favorecer uma comunicação excessiva entre circuitos locais e uma redução das conexões de longo alcance, resultando em hiper-responsividade a estímulos externos e dificuldade em filtrar informações sensoriais (Just *et al.*, 2007). Essas alterações explicam, em parte, as percepções sensoriais exacerbadas frequentemente observadas em indivíduos com TEA, que podem manifestar-se como hipersensibilidade a sons, luzes, texturas e sabores, além de uma maior resistência à dor (Green *et al.*, 2015).

Evidências recentes também apontam disfunções hipotalâmicas no TEA, especialmente em núcleos relacionados à regulação do apetite, homeostase energética e respostas ao estresse (Caria; Ciringione; De Falco, 2020). Alterações na expressão de neuropeptídeos, como o neuropeptídeo Y (NPY), a orexina e a leptina, sugerem que o hipotálamo pode desempenhar papel importante nas alterações do comportamento alimentar e metabólico observadas em modelos experimentais e em indivíduos com TEA (Haar *et al.*, 2016). Essas descobertas reforçam a importância de compreender o TEA como uma condição que envolve não apenas o processamento cognitivo e social, mas também sistemas neuroendócrinos e sensoriais interligados, fornecendo subsídios para a discussão subsequente sobre comportamento alimentar no TEA.

2.2 Comportamento alimentar no Transtorno do Espectro Autista

O comportamento alimentar configura-se como um constructo multidimensional que transcende o ato mecânico da ingestão de nutrientes, englobando processos fisiológicos, psicossociais e sensoriais (Martins; Young; Robson, 2008). No Transtorno do Espectro Autista (TEA), tais dimensões frequentemente apresentam desvios significativos em relação ao desenvolvimento típico, manifestando-se por meio de padrões atípicos que podem comprometer tanto o estado nutricional quanto a dinâmica familiar. Essa configuração fenotípica consolidada pela busca por previsibilidade leva o indivíduo a manifestar preferências por alimentos com características sensoriais constantes, como ultraprocessados de texturas e sabores padronizados, enquanto as aversões surgem como respostas protetivas do sistema nervoso a estímulos interpretados como ameaçadores ou invasivos. (Martins; Young; Robson, 2008; Cermak; Curtin, Bandini, 2010)

Tal dinâmica frequentemente culmina em uma seletividade alimentar rigorosa, a qual se distingue do comportamento comum da infância por sua inflexibilidade e pela presença de uma neofobia acentuada, capaz de restringir drasticamente o repertório nutricional. Paralelamente, os ritmos de refeição sofrem interferências diretas da necessidade de manutenção da mesmice (*sameness*), resultando em rituais específicos quanto aos utensílios, horários e ambiente. Isso evidencia que a ingestão alimentar no TEA é mediada por uma organização cognitiva e sensorial singular, que se sobrepõe às necessidades biológicas convencionais (Martins;

Young; Robson, 2008; Bandini et al., 2010; Leader et al., 2020).

Embora a seletividade seja um dos aspectos mais difundidos, o comportamento alimentar no espectro é amplo e multifacetado. Crianças e adultos podem apresentar hipersensibilidade a estímulos como textura, cor, temperatura, odor ou sabor, resultando na recusa ou aceitação restrita de determinados grupos alimentares (Martins; Young; Robson, 2008). Ademais, podem manifestar padrões ritualísticos, episódios de hiperfagia ou compulsão alimentar, além da ingestão de substâncias não comestíveis e sem valor nutricional, condição conhecida como alotriofagia, picamalácia ou síndrome de pica. Somam-se a este quadro distúrbios gastrointestinais frequentes, que interferem diretamente na aceitação e ingestão alimentar (Leader et al., 2020; Cermak; Curtin; Bandini, 2010).

Essas alterações são amplamente atribuídas a disfunções na integração sensorial e à hiper ou hiporreatividade dos sistemas sensoriais. Enquanto a hiperatividade intensifica a percepção de estímulos gustativos ou táteis, favorecendo comportamentos de evitação, anomalias na conectividade entre regiões cerebrais envolvidas na regulação alimentar, incluindo o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipotálamo, interferem no processamento dos sinais de fome e saciedade (Membrino et al., 2008). Notavelmente, indivíduos com TEA apresentam uma desregulação na percepção desses sinais corporais internos, fenômeno denominado disfunção interoceptiva. Essa condição compromete a autorregulação, podendo resultar tanto em hiporreatividade ao jejum quanto em episódios de ingestão excessiva, quadros que são frequentemente exacerbados por comorbidades como ansiedade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (Leader et al., 2020; Cermak; Curtin; Bandini, 2010; Adams et al., 2022).

Adicionalmente, o eixo intestino-cérebro exerce influência preponderante sobre essas manifestações. Alterações na microbiota intestinal e na sinalização vagal podem modificar a percepção homeostática, contribuindo para a variabilidade dos padrões alimentares observada nesse grupo (Leader et al., 2020).

Neste sentido, a compreensão do comportamento alimentar em modelos experimentais é essencial para o desenvolvimento de intervenções eficazes. A utilização de modelos expostos ao ácido valproico (VPA) permite a observação detalhada dessas alterações em ambiente controlado, facilitando a identificação de fatores causais e a avaliação de potenciais estratégias nutricionais e

comportamentais para a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados (Schneider; Przewlocki, 2005).

2.3 Modelo experimental de autismo induzido pelo Ácido Valproico e comportamento alimentar

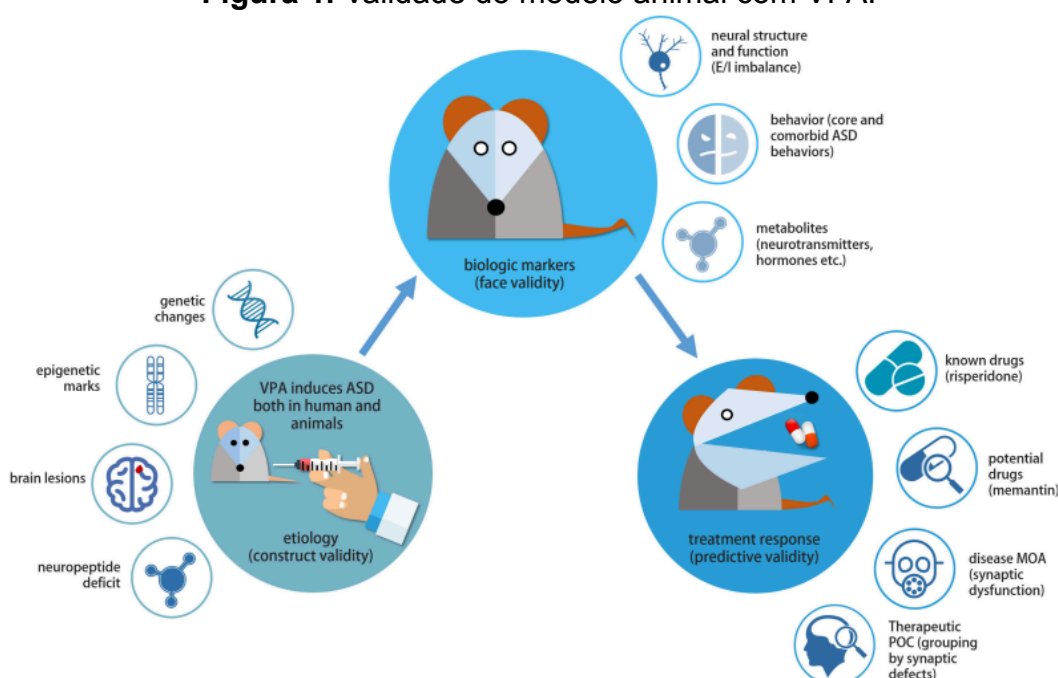
O ácido valproico (VPA), quimicamente denominado ácido 2-propilpentanóico, é um ácido graxo de cadeia curta com ampla aplicação clínica como anticonvulsivante (Löscher, 2002), no tratamento de enxaquecas (Emrich et al., 1980) e como estabilizador de humor (Gobbi e Janiri, 2006). No âmbito científico, a exposição a essa droga durante o período crítico do desenvolvimento em roedores consolidou-se como o modelo experimental padrão-ouro para o estudo do autismo (Schneider; Przewlocki, 2005). A eficácia deste protocolo reside na administração de uma única injeção intraperitoneal de VPA especificamente no 12,5º dia de gestação em ratas, momento que coincide com uma "janela de vulnerabilidade" crucial do neurodesenvolvimento fetal.

A escolha desse marco temporal fundamenta-se no processo de fechamento do tubo neural e no início da neurogênese de sistemas moduladores essenciais, como o sistema serotoninérgico no tronco encefálico (Rodier et al., 1996). A exposição ao agente teratogênico nesse estágio preciso interfere na proliferação e diferenciação celular, resultando em anormalidades estruturais e neuroquímicas persistentes. Consequentemente, os descendentes exibem endofenótipos que mimetizam fielmente as características observadas em humanos com TEA.

No âmbito experimental, o diagnóstico do fenótipo autístico nesses roedores é validado por um conjunto de marcadores físicos e comportamentais clássicos. Entre as alterações morfológicas, destaca-se a malformação da cauda (fenótipo de cauda curta ou tortuosa), um marcador teratogênico precoce da exposição ao VPA. Do ponto de vista comportamental, o modelo reproduz os três pilares do transtorno: a redução acentuada na interação e preferência social (avaliada em testes de três câmaras), o déficit na comunicação social evidenciado pela alteração no padrão de vocalizações ultrassônicas neonatais e o aumento expressivo de comportamentos repetitivos e estereotipias motoras, como o *grooming* excessivo (Schneider; Przewlocki, 2005; Mabunga et al., 2015).

Dessa forma, a robustez na manifestação desses comportamentos confere ao modelo uma alta validade de construto, como pode ser observado na figura 1, pois os fatores etiológicos subjacentes ao transtorno no modelo animal são semelhantes aos observados em humanos, incluindo alterações epigenéticas e lesões cerebrais que mimetizam as anomalias neurobiológicas no TEA (Rubenstein; Merzenich, 2003). Ademais, a validade preditiva do modelo é evidenciada pela resposta tanto no modelo animal, quanto em humanos, facilitando a identificação de potenciais intervenções terapêuticas (Mabunga *et al.*, 2015).

Figura 1. Validade do modelo animal com VPA.



Legenda: O modelo apresenta validade de construto, uma vez que a exposição pré-natal ao VPA reproduz fatores etiológicos associados ao TEA, incluindo alterações epigenéticas, modificações genéticas, lesões cerebrais e déficits de neuropeptídeos. Demonstra também validade de face, refletida na similaridade dos fenótipos observados nos animais com características do TEA, como alterações na estrutura e função neural (incluindo desequilíbrio excitatório-inibitório), distúrbios comportamentais típicos e alterações em metabólitos relacionados a neurotransmissores e hormônios. Por fim, o modelo possui validade preditiva, evidenciada pela responsividade a tratamentos farmacológicos já estabelecidos (como a risperidona), por seu potencial para avaliação de novos fármacos (como a memantina) e por sua utilidade na investigação de mecanismos fisiopatológicos, especialmente aqueles relacionados à disfunção sináptica, além de permitir a realização de estudos de prova de conceito (POC). MOA: mecanismo de ação; POC: prova de conceito. **Fonte:** Mabunga, *et al.*, 2015.

Os mecanismos neurobiológicos que subjazem às alterações no comportamento alimentar em indivíduos com TEA envolvem a interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. A exposição ao VPA durante a gestação pode induzir mudanças epigenéticas que afetam a expressão gênica relacionada ao desenvolvimento do sistema nervoso central, resultando em

alterações nos circuitos neurais responsáveis pela regulação do comportamento alimentar (Rubenstein; Merzenich, 2003). Desequilíbrios nos neurotransmissores, como a dopamina e a serotonina, têm sido associados a distúrbios alimentares e ao comportamento repetitivo observado no TEA. A hipersensibilidade sensorial, característica do TEA, está relacionada à hiperatividade dos circuitos sensoriais no cérebro, o que pode influenciar as preferências alimentares e a seletividade.

Diversos estudos têm investigado o comportamento alimentar em modelos animais de TEA, evidenciando alterações significativas na ingestão alimentar e nas preferências alimentares. Ratos expostos ao ácido valproico (VPA) durante a gestação demonstraram preferência reduzida por alimentos variados e aumento na ingestão de alimentos altamente calóricos, refletindo padrões observados em humanos com TEA (Bandini *et al.*, 2010).

Pal *et al.* (2022) caracterizaram a ingestão alimentar e a expressão de genes relacionados à alimentação em ratos expostos ao VPA. Os resultados indicaram que esses animais apresentaram ingestão reduzida de alimentos padrão e alterações na expressão de genes envolvidos na regulação do apetite, sugerindo disfunções na sinalização neural associada ao comportamento alimentar no TEA.

Klockars *et al.* (2021) discutem que a desregulação do apetite em indivíduos com TEA envolve alterações no sistema de recompensa mesolímbico e na sinalização da ocitocina, o que pode contribuir para padrões alimentares atípicos, incluindo o consumo excessivo de alimentos altamente palatáveis.

Adicionalmente, evidências recentes indicam que a interação entre os sistemas de oxitocina e dopamina no circuito mesolímbico desempenha um papel crucial na motivação e na percepção de recompensa, influenciando diretamente a regulação do apetite em indivíduos com TEA. A oxitocina modula a atividade dopaminérgica, afetando a resposta a estímulos recompensadores e a motivação para comportamentos alimentares (Rappeneau; Díaz, 2024). Essas desregulações neuroquímicas podem explicar comportamentos alimentares atípicos e reforçam a importância de modelos experimentais para a investigação detalhada desses mecanismos neurobiológicos.

Compreender o comportamento alimentar em modelos experimentais de TEA é essencial para o desenvolvimento de intervenções eficazes que visem melhorar a nutrição e a qualidade de vida dos indivíduos afetados. A utilização de modelos

expostos ao VPA permite a observação detalhada das alterações alimentares em um ambiente controlado, facilitando a identificação de fatores causais e a avaliação de possíveis intervenções nutricionais e/ou comportamentais (Schneider; Przewlocki, 2005).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral: Avaliar os aspectos do comportamento alimentar em modelo experimental de Transtorno do Espectro Autista (TEA) induzido pelo ácido valproico (VPA).

3.2 Objetivos específicos:

- Verificar se o modelo experimental de TEA induzida pelo VPA mimetiza padrões comportamentais alimentares, como consumo, neofobia e preferência alimentar;
- Identificar quais padrões do comportamento alimentar são mais proeminentes no modelo experimental de TEA pelo VPA;
- Determinar os possíveis mecanismos subjacentes aos padrões de comportamento alimentar no modelo experimental de TEA pelo VPA.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo: Integrativa

A presente pesquisa caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, tendo como propósito principal apresentar os conceitos fundamentais etapas necessárias para a construção desse tipo de revisão, fundamentando-se com base na mais recente evidência científica.

A revisão integrativa da literatura constitui de um método de investigação que possibilita a busca, análise crítica e síntese das evidências disponíveis acerca de um tema investigado. O resultado deste processo é a delimitação do estado atual do conhecimento, subsidiando a implementação de práticas mais eficazes na assistência e contribuindo para a otimização de recursos e redução de custos. Além disso, essa metodologia favorece a identificação de lacunas no conhecimento, servindo de base para novas pesquisas e avanços científicos (Mendes; Silveira; Galvão, 2008; Souza *et al.*, 2017).

Este estudo foi organizado com base nas etapas indicadas por Dantas e colaboradores (2022) em: Escolha e delimitação do tema; Definição dos objetivos e atividades de pesquisa; Identificação e busca nas bases de dados científicos; Leitura na íntegra dos artigos encontrados; Sistematização dos resultados.

- 1) Escolha e delimitação do tema: pesquisas pré-clínicas com roedores de modelo autista com ácido valproico na gestação e lactação;
- 2) Definição dos objetivos e atividades de pesquisa: identificar estudos que avaliaram os efeitos da exposição ao ácido valproico na gestação e lactação, como modelo para indução do autismo experimental, em roedores e avaliaram parâmetros relativos ao comportamento alimentar; organização dos tópicos para construção do trabalho de conclusão de curso;
- 3) Identificação e busca nas bases de dados científicos: as buscas foram realizadas em setembro e outubro de 2025 nas bases de dados científicos: MEDLINE/Pubmed, LILACS, SCOPUS, EMBASE. Para cada base de dados foi utilizada uma estratégia de busca específica (Quadro 1).

Quadro 1. Estratégias de busca e bases de dados

Bases de dados	Estratégia de busca
MEDLINE/Pubmed	<p>("Valproic Acid"[Mesh] OR "valproic acid"[tiab] OR "Valproate Sodium"[tiab] OR "Valproate"[tiab] OR "Autism"[tiab]) AND ("Feeding Behavior"[Mesh] OR "food intake"[tiab] OR "feeding"[tiab] OR "appetite"[tiab]) AND ("Rodentia"[Mesh] OR "rodents"[tiab] OR "rats"[tiab] OR "mice"[tiab])</p>
LILACS	<p>(mh:"ácido valproico" OR mh:"valproic acid" OR mh:"acide valproïque" OR tw:"ácido valproico" OR tw:"valproic acid" OR tw:"valproato de sódio" OR tw:"valproato" OR tw:"valproate sodium" OR tw:"valproate") AND (mh:"transtorno do espectro autista" OR mh:"autismo" OR mh:"autism" OR mh:"autisme" OR tw:"transtorno do espectro autista" OR tw:"autismo" OR tw:"autism" OR tw:"autisme") AND (mh:"comportamento alimentar" OR mh:"ingestão de alimentos" OR mh:"feeding behavior" OR mh:"food intake" OR tw:"comportamento alimentar" OR tw:"ingestão de alimentos" OR tw:"alimentação" OR tw:"apetite" OR tw:"feeding" OR tw:"food intake" OR tw:"appetite") AND (mh:"roedores" OR mh:"rats" OR mh:"mice" OR mh:"rodents" OR tw:"roedores" OR tw:"ratos" OR tw:"camundongos" OR tw:"rodents" OR tw:"rats" OR tw:"mice")</p>
SCOPUS	<p>TITLE-ABS-KEY("valproic acid" OR "valproate sodium" OR "valproate") AND TITLE-ABS-KEY("autism") AND TITLE-ABS-KEY("feeding behavior" OR "food intake" OR "feeding" OR "appetite") AND TITLE-ABS-KEY("rodents" OR "rats" OR "mice")</p>
EMBASE	<p>('valproic acid'/exp OR 'valproic acid':ti,ab,kw OR 'valproate sodium':ti,ab,kw OR 'valproate':ti,ab,kw OR 'autism':ti,ab,kw) AND ('feeding behavior'/exp OR 'food intake':ti,ab,kw OR 'feeding':ti,ab,kw OR 'appetite':ti,ab,kw) AND ('rodent'/exp OR 'rodents':ti,ab,kw OR 'rats':ti,ab,kw OR 'mice':ti,ab,kw)</p>

Os termos e palavras-chaves utilizados em inglês foram “Valproic Acid”, “Rodents”, “Feeding Behavior” foram utilizados de acordo com a descrição do DECS e do MESH. Além da busca sistemática nas bases, procedeu-se também à seleção manual de artigos, realizada por meio de consulta às listas de referências dos estudos previamente incluídos. A etapa 3 foi incorporada para identificar publicações potencialmente relevantes que não foram recuperadas pelas estratégias de busca automatizadas, seja por variações nos descritores, limitações dos indexadores ou ausência de indexação em determinadas bases. A seleção manual seguiu os

mesmos critérios de elegibilidade aplicados aos registros identificados nas bases de dados (Figura 2).

- 4) Leitura na íntegra dos artigos encontrados: os estudos identificados foram lidos completamente para análise detalhada, incluindo metodologia, resultados e discussões relacionadas ao comportamento alimentar em modelos experimentais de TEA;
- 5) Sistematização dos resultados: os dados extraídos dos artigos foram organizados e sintetizados em categorias temáticas, visando descrever padrões de comportamento alimentar, estratégias experimentais e achados relevantes para a compreensão dos efeitos da exposição ao ácido valproico durante a gestação e lactação em roedores.

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis para inclusão neste estudo os artigos experimentais primários que utilizaram roedores expostos ao ácido valproico (VPA) durante os períodos gestacional e lactacional. Foram excluídos estudos que empregaram outros modelos de autismo, como modelos genéticos ou exposição a diferentes agentes químicos, bem como pesquisas *in vitro*, estudos com humanos e investigações *in silico*. Ademais, foram desconsiderados trabalhos que não apresentaram uma comparação com dieta controle ou que se concentraram exclusivamente em marcadores genéticos ou proteicos como desfechos. Os artigos selecionados, após leitura integral, foram incluídos de acordo com os critérios estabelecidos para PICO (População, Exposição, Comparação e Desfechos), cujas características estão resumidas no Quadro 2.

Quadro 2. Critérios de elegibilidade

	Inclusão	Exclusão
População (P)	Roedores expostos na gestação ao ácido valproico (ratos, camundongos)	Modelos de autismo diferentes do VPA (como modelos genéticos ou outros agentes químicos; dieta obesogênica); estudos in vitro, pesquisas com humanos ou estudos in silico.
Exposição (E)	VPA Gestação e Lactação	Intervenção nutricional e não apresentarem grupos apenas com exposição ao VPA ou substância veículo.
Comparação (C)	Grupo controle (Veículo)	Estudos que não realizam comparação com grupo controle.
Outcomes (O)	<u>Desfechos primários:</u> Ingestão alimentar, Peso corporal, Comportamento alimentar. <u>Desfechos secundários:</u> Marcadores relacionados ao comportamento alimentar.	Outros comportamentos como emocionais, motores.

Fonte: Autoria própria, 2025.

4.3 Procedimento de coleta de dados

Para a etapa de coleta de dados da revisão integrativa, elaborou-se um instrumento estruturado em formato de quadro, com o propósito de sistematizar a extração das informações mais relevantes dos estudos incluídos. O quadro foi disposto de forma a abranger as seguintes categorias: autor e ano, espécie do roedor, amostra (n), exposição ao VPA e comparação. Esse modelo de organização possibilitou o registro padronizado e detalhado dos principais dados, favorecendo a comparação entre os trabalhos e assegurando maior consistência e precisão na interpretação dos achados.

O processo de triagem e seleção dos artigos está representado no fluxograma a seguir:

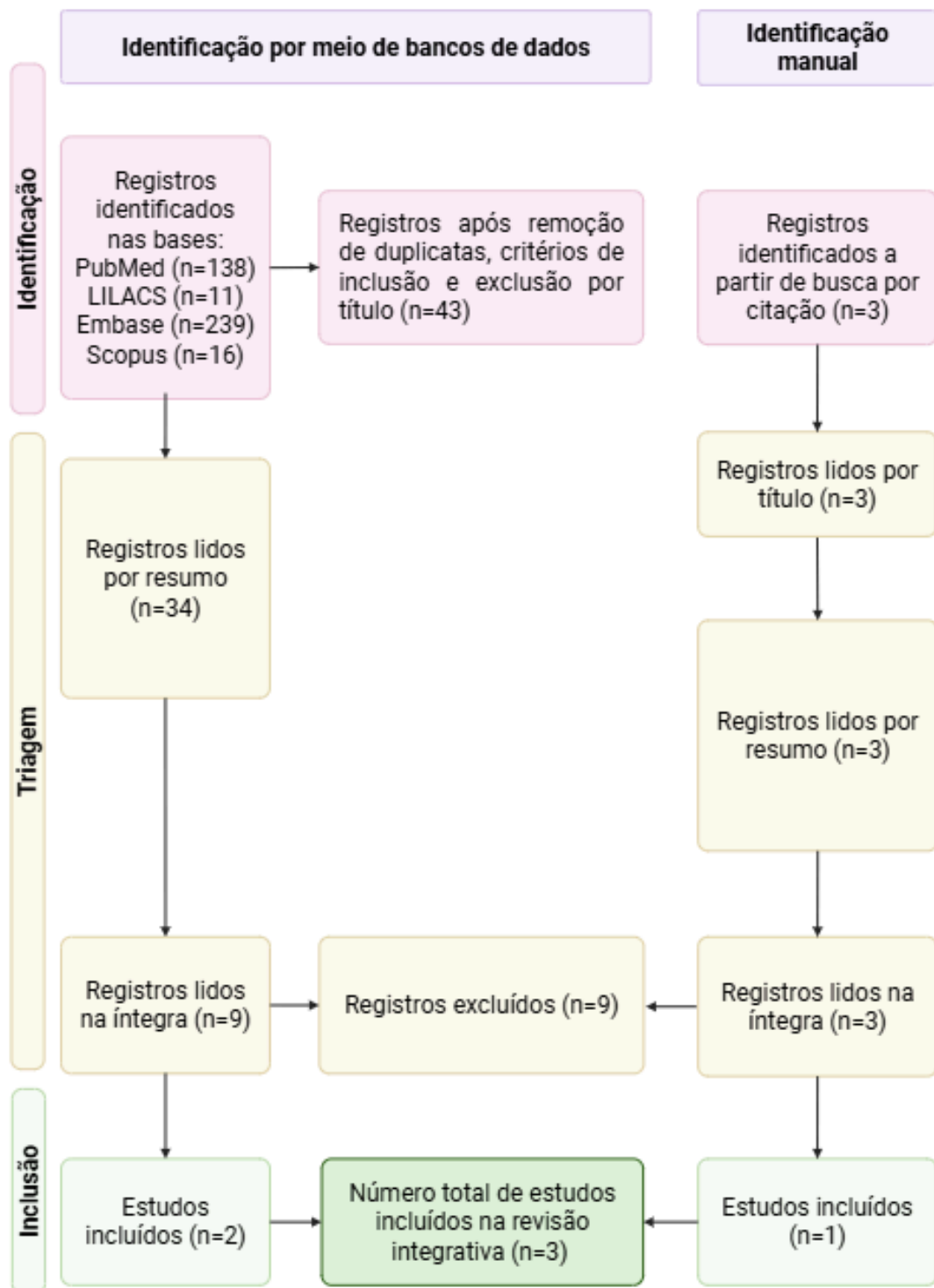


Figura 2. Triagem e seleção dos artigos. Fonte: Autoria própria, 2025.

5 RESULTADOS

Nesta etapa, são apresentados os achados referentes à caracterização dos estudos incluídos nesta revisão, cuja finalidade foi examinar os fatores associados ao comportamento alimentar em modelos experimentais de Transtorno do Espectro Autista (TEA) induzidos pela exposição pré-natal e lactacional ao ácido valproico (VPA). A sistematização dessas informações permitiu identificar como diferentes protocolos experimentais, envolvendo espécie de roedor, delineamento amostral, dose e período de administração do VPA, bem como os grupos de comparação, influenciam a interpretação dos efeitos comportamentais e neurobiológicos relacionados ao TEA.

O quadro 3 apresenta a caracterização detalhada dos estudos selecionados, destacando as principais variáveis metodológicas que compõem cada experimento. Esses elementos são fundamentais para contextualizar os achados subsequentes, especialmente no que diz respeito às respostas comportamentais associadas à ingestão alimentar, padrões de consumo, expressão gênica e outros marcadores utilizados para compreender o impacto do VPA no desenvolvimento dos roedores.

Dando continuidade à apresentação dos achados, após a caracterização metodológica dos estudos incluídos, procedeu-se à síntese das evidências relacionadas especificamente às alterações no comportamento alimentar observadas nos modelos experimentais de TEA induzidos por exposição ao ácido valproico. O Quadro 4 reúne informações essenciais sobre o objetivo de cada estudo, os métodos empregados para avaliar a ingestão alimentar e os principais resultados reportados. Essa sistematização permite identificar convergências e divergências nas abordagens utilizadas, além de possibilitar uma compreensão mais aprofundada sobre como o VPA influencia parâmetros alimentares nos roedores. A seguir, apresenta-se a síntese das evidências disponíveis.

Quadro 3. Caracterização dos estudos

AUTOR E ANO	ESPÉCIE DO ROEDOR	AMOSTRA (n)	EXPOSIÇÃO VPA	COMPARAÇÃO
Pal et al. (2022)	Ratos <i>Sprague-Dawley</i>	Grupo A: ingestão alimentar (VPA n=19) (CON n=19) Grupo B: análises de c-Fos e expressão gênica (n=9-10 VPA + 9-10 controle).	<u>Período de administração:</u> 12,5º dia de gestação <u>Dose:</u> 500mg/kg <u>Concentração e diluição:</u> solução de 500 mg/kg de NaCl 0,9% <u>Método de aplicação:</u> injeção intraperitoneal única	Solução fisiológica isovolumétrica (NaCl 0,9%) no 12,5º dia de gestação, em volume equivalente e pela mesma via de administração.
Ooka; Hironaka; Mukai (2014)	Ratos <i>Sprague-Dawley</i>	Grupo A: 2 ratos modelo autismo (n=6); Grupo B: 1 rato modelo + 1 rato controle (n=6); Grupo C: 2 ratos controle (n=6).	<u>Período de administração:</u> 10º dia de gestação; <u>Dose:</u> 800mg/kg; <u>Concentração e diluição:</u> VPA misturado em solução salina; <u>Método de aplicação:</u> administração oral (gavagem);	Solução salina no 10º dia de gestação, em volume equivalente pela mesma via de administração.

Tsujino et. al. (2007)	<i>Rattus norvegicus</i>	Grupo A: controle (n=32-36); Grupo B: VPA (n=32-36).	<p><u>Período de administração:</u> 9º dia de gestação;</p> <p><u>Dose:</u> 800 mg/kg;</p> <p><u>Concentração e diluição:</u> VPA dissolvido em água destilada ajustada a pH 9,6 com hidróxido de sódio (NaOH);</p> <p><u>Método de aplicação:</u> administração oral (gavage), sem sedação, utilizando tubo de alimentação infantil conectado a seringa de 2,5 mL.</p>	Água destilada, no 9º dia da gestação, em volume equivalente pela mesma via de administração.
---------------------------	--------------------------	--	---	---

Fonte: Autoria própria, 2025

Quadro 4. Impacto do ácido valproico no comportamento alimentar: evidências em modelos de TEA

AUTOR E ANO	OBJETIVO DO ESTUDO	IDADE DOS EXPERIMENTOS	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
Pal <i>et al.</i> (2022)	Investigar se o processamento neural e molecular da fome está alterado em ratos machos adultos com autismo induzido por valproato de sódio.	Do desmame até o DPN 225.	<p><u>Consumo ad libitum de ração padrão e água:</u></p> <p><u>Alimentação induzida por privação de energia:</u></p> <p><u>Alimentação após privação noturna de alimento e água:</u></p> <p><u>Trajetória do peso corporal:</u></p> <p><u>Ativação neuronal em animais famintos versus alimentados.</u></p>	<p><u>Consumo ad libitum de ração e água:</u> Ratos VPA ingeriram menos ração ad libitum, mas consumiram água de forma semelhante aos controles;</p> <p><u>Alimentação induzida por privação de energia:</u> Após privação, ratos VPA apresentaram menor ingestão de ração em comparação aos controles, mesmo quando apenas ração ou ração + água foram negadas.</p> <p><u>Alimentação após privação noturna de alimento e água:</u> A ingestão de ração nas primeiras 2h pós-jejum foi significativamente reduzida em VPA, enquanto a ingestão de água permaneceu inalterada;</p> <p><u>Trajetória do peso corporal:</u> Ratos VPA exibiram crescimento mais lento, com redução significativa da área sobre a curva e peso menor a partir do DPN 170;</p> <p><u>Ativação neuronal (c-Fos) em animais famintos vs alimentados:</u> Controles famintos mostraram redução de c-Fos em regiões chave relacionadas à fome / ratos VPA não apresentaram essa redução, exibindo ativação mantida ou aumentada, indicando resposta alterada ao estado energético.</p>

<p>Ooka; Hironaka; Mukai, (2014)</p>	<p>Determinar medidas apropriadas para abordar os problemas comportamentais associados à alimentação em crianças com TEA.</p>	<p>DPN 15 ao DPN 21.</p>	<p><u>Peso corporal</u></p> <p><u>Ingestão de alimentos e água</u></p> <p><u>Medição do comportamento alimentar</u> (definido pela refeição ingerida em conjunto, no qual dois ratos estão em condições de comer ração granulada ao mesmo tempo e <i>contatos físicos realizados durante as refeições</i>, que corresponde ao estado em que dois ratos comem ração em grânulos e os corpos de ambos os ratos entram em contato, desconsiderando o estado em que apenas suas caudas se tocam).</p>	<p><u>Peso corporal:</u> Aumentou ao longo do experimento em todos os grupos, sem diferenças significativas entre os grupos expostos ao VPA e controles;</p> <p><u>Ingestão de alimentos e água:</u> Não diferiu significativamente entre os grupos ao longo do período experimental, mantendo padrões semelhantes de consumo diário.</p> <p><u>Comportamento alimentar (refeição conjunta + contato corporal):</u> Ratos expostos ao VPA apresentaram redução consistente no número de refeições realizadas em conjunto e menos contatos corporais durante a alimentação quando comparados aos controles. O grupo modelo (A) exibiu os menores índices, enquanto os controles (C) mantiveram maior frequência de refeições simultâneas e contatos físicos.</p>
--	---	--------------------------	---	--

Tsuji et al. (2007)	Investigar se a exposição pré-natal ao ácido valproico altera o ritmo circadiano e os níveis cerebrais de serotonina.	DPN 28 ao 43. *Imunohistoquímica: DPN 91 e 119.	<p><u>Alimentação sob ciclo claro/escuro de 12 horas:</u></p> <p><u>Nível de 5-HT no córtex frontal;</u></p> <p><u>Alterações nos níveis de 5-HT no córtex frontal com modulações experimentais;</u></p> <p><u>Crescimento e maturação pós natal;</u></p> <p><u>Observação histológica de neurônios 5-HT no núcleo da rafe dorsal.</u></p>	<p><u>Alimentação sob ciclo claro/escuro de 12 h:</u> Ratos VPA mostraram menor variação circadiana na alimentação, com maior ingestão na fase clara e menor na fase escura quando comparados aos controles, apesar de ambos manterem o padrão de maior alimentação no período escuro.</p> <p><u>Nível basal de 5-HT no córtex frontal:</u> O grupo VPA apresentou níveis basais significativamente mais elevados de 5-HT extracelular no córtex frontal em comparação aos controles.</p> <p><u>Alterações nos níveis de 5-HT com modulações experimentais:</u> Durante alimentação e transição claro–escuro, ambos os grupos exibiram padrões paralelos de variação da 5-HT. O grupo VPA manteve valores consistentemente mais altos, porém sem diferenças significativas nessas condições específicas.</p> <p><u>Crescimento pós-natal:</u> Ratos expostos ao VPA apresentaram peso corporal menor entre a 4ª e 7ª semana, mas sem diferença na 8ª semana.</p> <p><u>Histologia de neurônios 5-HT no núcleo da rafe dorsal:</u> Observou-se deslocamento caudal da população de neurônios 5-HT no grupo VPA, com extensão a regiões mais caudais. O número total de neurônios 5-HT não diferiu entre os grupos.</p>
---------------------	---	--	--	--

Fonte: Autoria própria, 2025.

6 DISCUSSÃO

Os três artigos incluídos nesta revisão demonstram, de forma convergente, que a exposição pré-natal ao ácido valproico promove alterações relevantes nos padrões de comportamento alimentar, ainda que com variações na intensidade e no tipo de desfecho observado.

De maneira geral, os estudos evidenciam que os animais VPA tendem a apresentar menor ingestão alimentar espontânea, resposta hipofágica após privação energética, crescimento corporal reduzido e padrões atípicos de alimentação ao longo do ciclo claro/escuro, como identificado por Pal *et al.* (2022) e Tsujino *et al.* (2007). Além disso, embora o estudo de Ooka *et al.* (2014) não tenha encontrado diferenças significativas no consumo diário de ração e água, observou prejuízos marcantes no comportamento social durante a alimentação, reforçando que as alterações alimentares no modelo VPA podem ocorrer tanto pela via fisiológica quanto pela via comportamental. Em paralelo, o estudo de Tsujino *et al.* (2007) mostrou que essas mudanças comportamentais alimentares se relacionam a disfunções neuroquímicas, como níveis elevados de serotonina cortical e deslocamento caudal de neurônios 5-HT, sugerindo um elo entre alterações serotoninérgicas e regulação da fome. Assim, a análise conjunta dos três estudos revela um padrão coerente: apesar das diferenças metodológicas, todos apontam que o VPA afeta direta ou indiretamente a ingestão e a organização comportamental da alimentação, reforçando a hipótese de que o TEA experimental envolve tanto distúrbios homeostáticos quanto comportamentais ligados ao consumo alimentar.

A redução da ingestão de ração observada em Pal *et al.* (2022) pelos animais VPA, tanto em condições basais quanto após privação, sugere prejuízos associados ao ato alimentar. Essa evidência é coerente com estudos que mostram hipersensibilidade à recompensa em modelos de TEA, nos quais o consumo de soluções altamente palatáveis (açúcar, sacarina, leite) é preservado ou aumentado, enquanto alimentos nutricionalmente completos, porém com menor palatabilidade, são consumidos em menor quantidade (Klockars *et al.*, 2021). A seletividade alimentar em humanos, especialmente a preferência por alimentos energéticos, texturas específicas ou itens altamente palatáveis já é amplamente documentada (Diolordi *et al.*, 2014; Postorino *et al.*, 2015), e o presente conjunto de achados em roedores reforça a ideia de que o TEA envolve uma dissociação entre motivação

hedônica e respostas à necessidade energética. Esse padrão é, inclusive, compatível com relatos de que indivíduos autistas podem apresentar ingestão calórica reduzida ou flutuante na ausência de alimentos altamente preferidos (Williams *et al.*, 2000; Bölte; Özkara; Poustka, 2002).

O padrão de menor ganho de peso corporal e a redução significativa da área sob a curva de crescimento observado neste mesmo estudo em animais VPA ao longo do desenvolvimento pós natal também dialogam com estudos clínicos que indicam maior prevalência de baixo peso e menor IMC entre subgrupos do TEA (Sedgewick *et al.*, 2019). Essas alterações ponderais podem decorrer de diversos mecanismos, incluindo menor ingestão energética, como alimento (Zickgraf *et al.*, 2020), disfunções metabólicas e alterações neuroendócrinas.

A ausência de diferenças na ingestão de água entre os grupos, demonstrada por Pal *et al.* (2022) indica que mesmo diante de menor consumo alimentar, é um achado relevante e alinhado as evidências de que indivíduos com TEA podem apresentar padrões incomuns de hidratação, incluindo episódios de hiperdipsia (Mills; Wing, 2015). Uma vez que a ingestão hídrica é modulada tanto por fatores homeostáticos quanto por rotinas e preferências sensoriais, é possível que mecanismos independentes da fome estejam preservados nesses animais. Além disso, considerando que o comportamento em beber água envolve menor variabilidade sensorial do que a ingestão alimentar, é plausível que alterações relacionadas à seletividade não afetem a hidratação da mesma forma que afetam a alimentação.

Por outro lado, a ausência de diferenças significativas no peso corporal e na ingestão diária de alimentos e água entre os grupos expostos ao VPA e os controles observado em Ooka *et al.* (2014), complementa achados prévios em modelos animais que descrevem resultados heterogêneos quanto ao crescimento pós-natal e ao consumo energético em filhotes expostos a agentes teratogênicos. Trabalhos clássicos envolvendo exposição pré-natal ao VPA ou talidomida demonstraram que a modulação de trajetórias de crescimento pode variar de acordo com o período gestacional afetado e com o tipo de alteração neurobiológica induzida, especialmente no eixo serotoninérgico (Miyazaki; Narita; Narita, 2005; Rodier *et al.*, 1997). O estudo de Tsujino *et al.* (2007) mostrou que os animais VPA apresentaram menor peso corporal entre a 4ª e a 7ª semana de vida, embora essa diferença

desapareça na 8ª semana. A ausência de alterações na abertura ocular indica que a maturação inicial não foi afetada, o que reforça a ideia de que as diferenças corporais observadas são mais tardias e possivelmente secundárias a modificações comportamentais e neurofisiológicas, incluindo padrões alimentares irregulares.

Além disso, estudos epidemiológicos indicam que o TEA não apresenta um fenótipo nutricional ou ponderal uniforme em humanos (Mohammadi; Akhondzadeh, 2007), o que explica porque alguns modelos pré-clínicos, exibem crescimento físico preservado, enquanto outros revelam reduções importantes de peso ou alterações metabólicas.

Ademais, a manutenção do consumo alimentar e hídrico semelhante entre os grupos representada no estudo de Ooka *et al.*, 2014 sugere que, ao menos na fase inicial pós-desmame, os mecanismos homeostáticos básicos relacionados à ingestão podem permanecer relativamente preservados, consistente com o que já foi observado em estudos que avaliaram o comportamento alimentar após curtos períodos de privação ou exposição a dietas nutricionalmente adequadas (Reeves, 2003). Em contrapartida, a preservação desses parâmetros não exclui a presença de déficits comportamentais mais sutis, especialmente aqueles ligados à socialização durante a alimentação. É amplamente reconhecido que crianças com TEA apresentam seletividade alimentar, padrão restrito de preferências e comportamentos atípicos durante as refeições (Kodak; Piazza, 2008; Ooka *et al.*, 2012), e esse estudo reforça que aspectos da alimentação social podem ser fortemente impactados mesmo quando o volume ingerido e o crescimento físico se mantêm dentro do esperado.

A redução consistente nas refeições simultâneas e no número de contatos corporais entre os ratos VPA demonstra que o componente social do comportamento alimentar pode ser particularmente vulnerável à disfunção neurodesenvolvimental. Esse fenômeno é coerente com literatura que reporta prejuízos robustos nos domínios de interação social, responsividade e aproximação física em modelos animais com lesões precoces em estruturas-chave, como amígdala e cerebelo, regiões amplamente envolvidas na modulação emocional e na iniciação de comportamentos sociais (Bobee *et al.*, 2000). Em humanos, déficits sociais também estão entre os marcadores centrais do TEA (Kanner, 1968), e manifestações como evitar refeições coletivas, recusar-se a comer perto de outras crianças ou

demonstrar desconforto com proximidade física durante as refeições são amplamente documentadas (Borrero *et al.*, 2010).

Desse modo, a alimentação, sobretudo durante o período de desenvolvimento, deve ser compreendida não apenas sob a perspectiva nutricional, mas como um comportamento complexo no qual elementos motores, sensoriais, afetivos e sociais se integram (Smith, 2000). A diminuição das refeições conjuntas nos animais VPA pode refletir dificuldades de imitação, rigidez comportamental e padrões repetitivos, características amplamente discutidas na literatura sobre TEA (Bodfish *et al.*, 2000; Turner, 1999). Além disso, a menor frequência de contato físico durante a alimentação pode indicar déficits na busca por interação ou redução da responsividade social, convergindo com estudos que mostram diminuição de comportamentos de exploração social em roedores expostos ao VPA (Ooka *et al.*, 2012; Wolterink *et al.*, 2001).

Outro elemento a ser considerado é a dificuldade de adaptação a novos ambientes, que constitui um traço típico tanto em crianças com TEA quanto em modelos animais (Tsai, 1999). A introdução do cenário alimentar coletivo pode ter atuado como um estímulo aversivo ou como um contexto de maior demanda adaptativa para os ratos VPA, resultando em menor iniciativa para alimentar-se simultaneamente ou manter contato com o congênero. Essa hipótese é reforçada por evidências de que comportamentos sociais e alimentares sofrem forte influência da previsibilidade ambiental e da capacidade de regular respostas emocionais frente a mudanças (Hoffman *et al.*, 1986). Em humanos, há registros de aversão à alimentação em grupo, rejeição a locais específicos de refeição e maior probabilidade de desenvolver comportamentos de evitação durante a alimentação escolar ou familiar (Turner, 1999; Ooka *et al.*, 2012).

Em nível molecular, o VPA é conhecido por alterar vias serotoninérgicas, gabaérgicas e glutamatérgicas (Borrero *et al.*, 2010), as quais influenciam diretamente o comportamento alimentar e o peso corporal. Desregulações na serotonina, por exemplo, podem comprometer os mecanismos anorexígenos, influenciar circuitos hipotalâmicos e alterar a motivação para iniciar e manter a refeição, aspectos frequentemente relatados em estudos neurobiológicos do TEA.

Outro aspecto central diz respeito à ativação neuronal mediada por c-Fos, que é tipicamente reduzida em regiões chave durante o jejum em animais

saudáveis, especialmente no paraventricular (PVN) e supraóptico (SON) do hipotálamo, bem como em núcleos relacionados ao sistema de recompensa, como a amígdala central (CeA) e o núcleo accumbens (NAcc) (Angeles-castellanos; Aguilar-roblero; Escobar, 2004). Nos animais VPA, entretanto, esse padrão adaptativo não foi observado no estudo de Pal *et al.* (2022). Em vez disso, a ativação neuronal permaneceu elevada ou não respondeu ao estado energético, consistente com achados de alterações na via mesolímbica de recompensa em populações com TEA (Supekar *et al.*, 2018; Cascio *et al.*, 2012; Schmitz *et al.*, 2008). Isso pode indicar incapacidade de modular a motivação alimentar frente ao déficit energético, o que explica a menor ingestão pós privação observada. Além disso, alterações eletrofisiológicas e neuroquímicas relacionadas à recompensa já foram reportadas em modelos VPA (Schiavi *et al.*, 2019), reforçando que o processamento do valor motivacional do alimento pode estar comprometido nesses animais.

A ausência de modulação adequada de genes relacionados à fome e saciedade no hipotálamo e tronco encefálico em animais VPA, incluindo AgRP, receptores opioides, oxitocina e receptores de ocitocina, fornece uma base molecular que explica parte dos déficits comportamentais observados. A ocitocina, por exemplo, desempenha papel na regulação da ingestão alimentar e na percepção da fome (Head *et al.*, 2019), além de estar frequentemente alterada em indivíduos autistas. A observação de que IL-6 não aumentou em animais VPA após privação identificada em Pal *et al.* (2022) é particularmente relevante, uma vez que essa citocina está envolvida na homeostase energética, na regulação da glicose e na manutenção do balanço corporal (Timper *et al.*, 2017). Considerando que estados inflamatórios e neuroimunes são característicos de indivíduos com TEA (Stubbs, 1977), é plausível que a ausência de resposta adaptativa da IL-6 contribua para a disfunção alimentar observada.

A literatura complementa esse panorama ao destacar que alterações na microglia e na ultraestrutura sináptica induzidas pelo VPA (Gassowska-Dobrowolska *et al.*, 2020) podem comprometer a integração de sinais metabólicos e sensoriais relacionados ao alimento. Associadas a esse cenário, as frequentes comorbidades gastrointestinais em indivíduos com TEA como constipação, diarreia e disbiose (Madra *et al.*, 2020; Holingue *et al.*, 2018) podem influenciar negativamente a

experiência alimentar e modular circuitos cérebro-intestino, potencialmente exacerbando padrões alimentares restritivos. A comunicação bidirecional entre intestino e cérebro, seja via nervo vago, hormônios intestinais ou mediadores inflamatórios, reforça que alterações digestivas podem intensificar a disfunção alimentar central (Adams *et al.*, 2019) tornando o fenômeno multifatorial.

Os resultados obtidos por Tsujino *et al.* (2007) indicam que a exposição pré-natal ao VPA é capaz de modificar de forma ampla tanto parâmetros comportamentais relacionados ao ciclo circadiano quanto aspectos neuroquímicos e morfofuncionais do sistema serotoninérgico, compondo um perfil consistente com alterações frequentemente descritas em modelos animais de autismo. Em relação ao padrão alimentar, os autores observaram que, embora ambos os grupos mantivessem o comportamento esperado de maior ingestão na fase escura, os animais VPA exibiram menor variação circadiana, consumindo proporcionalmente mais alimento na fase clara. Essa atenuação do contraste entre os períodos claro/escuro indica que esses animais apresentam dificuldade em sincronizar a ingestão com o ciclo luz-escuro, o que se alinha à literatura que demonstra distúrbios do ritmo sono/vigília em indivíduos autistas (Schreck; Mulik; Smith, 2004). O fato de os ratos VPA apresentarem maior alimentação e atividade locomotora durante a fase destinada ao repouso sugere um padrão de fragmentação de sono semelhante ao observado clinicamente, onde atrasos no início do sono, redução da duração total e múltiplos despertares são frequentemente reportados (Schreck; Mulik; Smith, 2004).

Essas alterações comportamentais podem estar relacionadas às anormalidades neuroquímicas verificadas no estudo. Os autores encontraram elevação significativa dos níveis basais de serotonina extracelular no córtex frontal dos animais VPA, um achado que conversa com dados prévios que demonstram hiperserotonemia ou aumento da 5-HT cerebral em crianças autistas (Anderson *et al.*, 1987; Leboyer *et al.*, 1999) e em modelos animais expostos ao VPA ou talidomida (Narita *et al.*, 2002). Importante destacar que Tsujino *et al.* utilizaram microdiálise *in vivo* para mensurar 5-HT extracelular, enquanto estudos anteriores analisaram o conteúdo total em tecido homogeneizado, o que pode explicar divergências metodológicas. A elevação consistente de 5-HT no córtex frontal, inclusive na fase clara, contraria o padrão fisiológico esperado, em que a atividade

serotoninérgica diminui durante o sono (Jacobs; Fornal, 1999). Essa manutenção de níveis elevados em período de repouso pode contribuir para a redução do sono, maior vigília e, conseqüentemente, para o padrão alimentar desregulado observado.

No entanto, mesmo com a elevação basal da 5-HT cortical, os animais VPA apresentaram padrões paralelos aos controles durante a transição claro–escuro e durante a alimentação, ambos os grupos tiveram aumento da 5-HT no início da fase escura e elevação durante o ato alimentar. Esse resultado, compatível com os achados de Rueter e Jacobs (1996a, 1996b), sugere que o mecanismo responsivo de liberação de serotonina permanece funcional. A diferença fundamental está no ponto de partida, os valores basais mais altos, o que indica uma alteração tônica, e não fásica, do sistema serotoninérgico. Considerando que o córtex frontal recebe projeções predominantes do núcleo da rafe dorsal (Falcón, J. *et al.*, 1984), as modificações observadas nos níveis de 5-HT podem estar ligadas à anormalidade histológica identificada no estudo.

Do ponto de vista morfológico, os ratos VPA exibiram um deslocamento caudal dos neurônios 5-HT-positivos no núcleo da rafe dorsal, embora sem alteração no número total de células. Esse padrão já havia sido descrito por Miyazaki e colaboradores (2005) e foi anteriormente sugerido por Narita *et al.* (2002), reforçando que o VPA administrado em períodos críticos do desenvolvimento embrionário interfere no posicionamento e organização dos sistemas serotoninérgicos. Em humanos, alterações na síntese de 5-HT em regiões específicas do cérebro também já foram demonstradas em crianças autistas (Chugani *et al.*, 1997; Chugani, 2002), sugerindo que anomalias no desenvolvimento do sistema 5-HT constituem um mecanismo comum que atravessa modelos animais e achados clínicos. O deslocamento neuronal pode resultar em alterações no padrão de projeções serotoninérgicas para o córtex frontal, afetando o tônus da 5-HT nessa área e contribuindo para comportamentos alterados, inclusive os relacionados ao ritmo circadiano.

Tomados em conjunto, os achados encontrados nesta revisão indicam que tais alterações neurobiológicas repercutem de maneira particularmente evidente sobre o comportamento alimentar dos animais expostos ao ácido valproico. Observa-se, de forma consistente, que esses animais apresentam menor ingestão espontânea, resposta hiperfágica após privação energética, crescimento corporal

reduzido e desorganização do ritmo alimentar circadiano, como a menor diferenciação entre os períodos claro e escuro descrita por Tsujino *et al.* (2007). Paralelamente, aspectos sociais do ato de comer, como a realização de refeições simultâneas e a proximidade física durante a alimentação, também se encontram prejudicados, mesmo quando o volume diário consumido não difere do grupo controle, conforme relatado por Ooka *et al.* (2014). Esses achados, articulados às anomalias previamente reconhecidas em modelos VPA (Rodier *et al.*, 1997; Schneider; Przewlocki, 2005; Williams; Hersh, 1997), evidenciam que a exposição pré natal ao ácido valproico compromete simultaneamente componentes homeostáticos, motivacionais e sociais da ingestão alimentar, tornando o comportamento alimentar um domínio sensível e revelador das disfunções neurobiológicas presentes nesse modelo.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apontaram que animais expostos ao VPA apresentam, de forma recorrente, menor ingestão alimentar espontânea, resposta hipofágica após privação energética, atraso no crescimento pós-natal e padrões desregulados de alimentação ao longo do ciclo claro/escuro, indicando prejuízos tanto nos mecanismos homeostáticos quanto nos processos motivacionais que regulam o ato de comer. Ademais, evidências de alterações na interação social durante a alimentação, como menor frequência de refeições simultâneas e redução do contato físico, sugerem que dimensões sociais do comportamento alimentar também podem estar comprometidas nesse modelo. Tais achados refletem não apenas modificações comportamentais, mas também alterações neurobiológicas relevantes, incluindo disfunções serotoninérgicas, perturbações nos ritmos circadianos e respostas anormais em núcleos hipotalâmicos e áreas relacionadas ao sistema de recompensa. Assim, os estudos analisados demonstram que o comportamento alimentar constitui um domínio sensível às alterações induzidas pelo VPA, revelando interações complexas entre mecanismos neurobiológicos, metabólicos e comportamentais.

Do ponto de vista da Nutrição, compreender essas dinâmicas é fundamental, uma vez que distúrbios alimentares são frequentes em indivíduos com TEA e podem repercutir significativamente no estado nutricional, na saúde gastrointestinal, no desenvolvimento e na qualidade de vida. Ao reunir e discutir essas evidências, o presente trabalho contribui para o avanço do conhecimento sobre os determinantes biológicos do comportamento alimentar no TEA, oferecendo subsídios para futuras investigações que explorem intervenções nutricionais, estratégias de manejo e abordagens terapêuticas mais individualizadas. Por fim, destaca-se a necessidade de novos estudos que ampliem a compreensão das vias neuroendócrinas envolvidas nesse processo, explorem diferenças entre sexos e fases do desenvolvimento, e integrem parâmetros metabólicos, comportamentais e moleculares. Tais investigações são essenciais para fortalecer o diálogo entre neurociência, nutrição e saúde pública, contribuindo para práticas mais eficazes e embasadas no cuidado de pessoas com TEA.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, J. B. *et al.* Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. **Nutrients**, v. 14, n. 1, p. 1–23, 2022. DOI: 10.1186/1743-7075-8-34.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th ed. Washington: **APA**, 2013. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.
- ANDERSON, G. M. *et al.* Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 28, n. 6, p. 885–900, 1987. DOI: 10.1111/j.1469-7610.1987.tb00677.x.
- ANGELES-CASTELLANOS, Manuel; AGUILAR-ROBLERO, Raúl; ESCOBAR, Carolina. c-Fos expression in hypothalamic nuclei of food-entrained rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 286, n. 1, p. R158–R165, 2004. DOI: 10.1152/ajpregu.00216.2003.
- MAENNER, M. J. *et al.* Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 70, n. SS-11, p. 1–16, 03 dez. 2021. DOI: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
- BANDINI, L. G. *et al.* Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. **The Journal of Pediatrics**, v. 157, n. 2, p. 259–264, 2010. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.013.
- BARBOSA, M. R.; FERNANDES, F. D. Qualidade de vida dos cuidadores de crianças com transtorno do espectro autístico. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 14, p. 482–486, 2009. DOI: 10.1590/S1516-80342009000400009.
- BOBEE, S. *et al.* Effects of early midline cerebellar lesion on cognitive and emotional functions in the rat. **Behavioural Brain Research**, v. 112, n. 1–2, p. 107–117, 2000. DOI: 10.1016/S0166-4328(00)00166-2.
- BODFISH, J. W. *et al.* Varieties of repetitive behavior in autism: Comparisons to mental retardation. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 30, n. 3, p. 237–243, 2000. DOI: 10.1023/a:1005596502855.
- BÖLTE, Sven; ÖZKARA, Nihal; POUSTKA, Fritz. Autism spectrum disorders and low body weight. **International Journal of Eating Disorders**, v. 31, n. 3, p. 349–351, 2002.
- BORRERO, Carrie SW *et al.* Descriptive analyses of pediatric food refusal and acceptance. **Journal of Applied Behavior Analysis**, v. 43, n. 1, p. 71–88, 2010. DOI: 10.1901/jaba.2010.43-71.
- FANG, Ziji; ZHOU, Yinxiong; CHEN, Ke; WANG, Juelan; LIU, Xiaoli; JIA, Ping. Gut microbiota and autism spectrum disorder: advances in dietary intervention strategies

based on the microbiota-gut-brain axis mechanism. **Frontiers in Neuroscience**, v. 19, 2025. DOI: 10.3389/fnins.2025.1587818.

CARIA, Andrea; CIRINGIONE, Luciana; DE FALCO, Simona. Morphofunctional alterations of the hypothalamus and social behavior in autism spectrum disorders. **Brain sciences**, v. 10, n. 7, p. 435, 2020.

CASCIO, Carissa J. *et al.* Perceptual and neural response to affective tactile texture stimulation in adults with autism spectrum disorders. **Autism Research**, v. 5, n. 4, p. 231–244, 2012. DOI: 10.1002/aur.1224.

CELLOT, G.; CHERUBINI, E. GABAergic signaling as therapeutic target for autism spectrum disorders. **Frontiers in Pediatrics**, v. 2, p. 1–12, 2014. DOI: 10.3389/fped.2014.00070

CERMAK, S. A.; CURTIN, C.; BANDINI, L. G. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 110, n. 2, p. 238–246, fev. 2010. DOI: 10.1016/j.jada.2009.10.032.

CHUGANI, D. C. Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. **Molecular Psychiatry**, v. 7, n. 2, p. S16–S17, 2002. DOI: 10.1038/sj.mp.4001167.

CHUGANI, D. C. *et al.* Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. **Annals of Neurology**, v. 42, n. 4, p. 666–669, 1997. DOI: 10.1002/ana.410420420.

CURTIN, C.; JOJIC, M.; BANDINI, L. G. Obesity in children with autism spectrum disorder. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 22, n. 2, p. 93–103, 2014. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000031.

DANTAS, H. L. de L. *et al.* Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien – Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334–345, 2022. DOI: 10.24276/rrecien2022.12.37.334-345.

DIOLORDI, L. *et al.* Eating habits and dietary patterns in children with autism. **Eating and Weight Disorders**, v. 19, n. 3, p. 295–301, 2014. DOI: 10.1007/s40519-014-0137-0.

ECKER, C.; BOOKHEIMER, S. Y.; MURPHY, D. G. M. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 11, p. 1121–1134, 2015. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00050-2.

EMRICH, H. M. *et al.* Effect of sodium valproate on mania: the GABA-hypothesis of affective disorders. **Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten**, v. 229, n. 1, p. 1–16, 1980. DOI: 10.1007/BF00343800.

FALCÓN, J. *et al.* Immunocytochemical localization and circadian variations of serotonin and N-acetylserotonin in photoreceptor cells. Light and electron microscopic study in the teleost pineal organ. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 32, n. 5, p. 486–492, 1984. DOI: 10.1177/32.5.6371131.

GARDENER, H.; SPIEGELMAN, D.; BUKA, S. L. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, v. 198, n. 4, p. 289–297, 2011. DOI: 10.1192/bjp.bp.108.051672.

GAŚSOWSKA-DOBROWOLSKA, Magdalena et al. Alterations in tau protein level and phosphorylation state in the brain of the autistic-like rats induced by prenatal exposure to valproic acid. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 6, p. 3209, 2021. DOI: 10.3390/ijms22063209.

GESCHWIND, D. H.; STATE, M. W. Gene hunting in autism spectrum disorder: on the path to precision medicine. *The Lancet Neurology*, v. 14, n. 11, p. 1109–1120, 2015. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00044-7.

GOBBI, Gabriella; JANIRI, Luigi. Sodium-and magnesium-valproate in vivo modulate glutamatergic and GABAergic synapses in the medial prefrontal cortex. **Psychopharmacology**, v. 185, n. 2, p. 255-262, 2006. DOI: 10.1007/s00213-006-0317-3.

GOMES, P. T. et al. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**, v. 91, n. 2, p. 7-14, 2015. DOI: 10.1016/j.jped.2014.08.009.

GREEN, S. A. *et al.* Overreactive brain responses to sensory stimuli in youth with autism spectrum disorders. **Biological Psychiatry**, v. 77, n. 9, p. 844–853, 2015. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.08.004.

GUPTA, S. *et al.* Transcriptome analysis reveals dysregulation of innate immune response genes and neuronal activity-dependent genes in autism. **Molecular Autism**, v. 5, p. 1–20, 2014. DOI: 10.1038/ncomms6748.

Haar S, Berman S, Behrmann M, Dinstein I. Anatomical Abnormalities in Autism? *Cereb Cortex*. 2016 Apr;26(4):1440-52. doi: 10.1093/cercor/bhu242. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25316335.

HEAD, Mitchell A. et al. Effect of oxytocin on hunger discrimination. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 297, 2019. DOI: 10.3389/fendo.2019.00297.

HOLINGUE, Calliope et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. **Autism Research**, v. 11, n. 1, p. 24-36, 2018. DOI: 10.1002/aur.1854.

HOFFMAN, D. C.; BENINGER, R. J. Feeding behavior in rats is differentially affected by pimozide treatment depending on prior experience. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 24, n. 2, p. 259–262, 1986. DOI: 10.1016/0091-3057(86)90348-5.

IBGE. Censo Demográfico 2022: Pessoas com deficiência e TEA. Brasília: **IBGE**, 2025.

JACOBS, Barry L.; FORNAL, Casimir A. Activity of serotonergic neurons in behaving animals. *Neuropsychopharmacology*, v. 21, n. 2, p. 9S-15S, 1999. DOI: 10.1016/S0893-133X(99)00012-3

JUST, M. A. *et al.* Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an FMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. **Cerebral Cortex**, v. 17, n. 4, p. 951–961, 2007. DOI: 10.1093/cercor/bhl006.

KANNER, Leo. Early infantile autism revisited. **Psychiatry Dig**, v. 29, p. 17-28, 1968.
KARHU, E. *et al.* Nutritional interventions for autism spectrum disorder. **Nutrition Reviews**, v. 78, n. 7, p. 515–531, 2020. DOI: 10.1093/nutrit/nuz092.

KLOCKARS, A. *et al.* Neural basis of dysregulation of palatability-driven appetite in autism. *Current Nutrition Reports*, v. 10, n. 4, p. 391–398, 2021. DOI: 10.1007/s13668-021-00368-y.

KODAK, T.; PIAZZA, C. Assessment and behavioral treatment of feeding and sleeping disorders in children with autism spectrum disorders. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics**, v. 17, n. 4, p. 887–905, 2008. DOI: 10.1016/j.chc.2008.06.005.

LEADER, G. *et al.* Feeding Problems, Gastrointestinal Symptoms, Challenging Behavior and Sensory Issues in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. **Developmental Neurorehabilitation**, v. 23, n. 7, p. 1–13, 2020. DOI: 10.1007/s10803-019-04357-7.

LEBOYER, M. *et al.* Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. **Biological Psychiatry**, v. 45, n. 2, p. 158–163, 1999. DOI: 10.1016/s0006-3223(97)00532-5.

LÖSCHER, Wolfgang. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. **CNS drugs**, v. 16, n. 10, p. 669-694, 2002. DOI: 10.2165/00023210-200216100-00003.

MABUNGA, D. F. N. *et al.* Exploring the validity of valproic acid animal model of autism. **Experimental Neurobiology**, v. 24, n. 4, p. 285–299, 2015. DOI: 10.5607/en.2015.24.4.285.

MADRA, Moneek; RINGEL, Roey; MARGOLIS, Kara Gross. Gastrointestinal issues and autism spectrum disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, v. 29, n. 3, p. 501-513, 2020. DOI: 10.1016/j.chc.2020.02.005.

MALWANE, M. I. *et al.* A Delayed Diagnosis of Autism Spectrum Disorder in the Setting of Complex Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Cureus**, v. 14, n. 6, 2022. DOI: 10.7759/cureus.25825.

MANDY, W. *et al.* Annual Research Review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 57, n. 3, p. 271–292, 2016. DOI: 10.1111/jcpp.12501.

MARTINS, Y.; YOUNG, R. L.; ROBSON, D. C. Feeding and Eating Behaviors in Children with Autism and Typically Developing Children. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 38, p. 1878–1887, 2008. DOI: 10.1007/s10803-008-0583-5.

MAZUREK, M. O. *et al.* Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 41, n. 1, p. 165–176, 2013. DOI: 10.1007/s10802-012-9668-x.

MEMBRINO, Valentina *et al.* The role of oxidative stress in autism spectrum disorder: a narrative literature review. **Oxygen**, v. 3, n. 1, p. 34-44, 2023. DOI: 10.3390/oxygen3010004.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018.

MILLS, R.; WING, L.. Excessive drinking of fluids in children and adults on the autism spectrum: a brief report. **Advances in Autism**, v. 1, n. 2, p. 51–60, 2015. DOI: 10.1108/AIA-08-2015-0014.

MIYAZAKI, K.; NARITA, N.; NARITA, M.. Maternal administration of thalidomide or valproic acid causes abnormal serotonergic neurons in the offspring: implication for pathogenesis of autism. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 23, p. 287–297, 2005. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2004.05.004.

MODABBERNIA, A.; VELTHORST, E.; REICHENBERG, A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. **Molecular Autism**, v. 8, n. 1, p. 13–29, 2017. DOI: 10.1186/s13229-017-0121-4.

MOHAMMADI, M.-R.; AKHONDZADEH, S. Autism spectrum disorders: etiology and pharmacotherapy. **Current Drug Therapy**, v. 2, n. 2, p. 97–103, 2007. DOI: 10.2174/157488507780619095.

NARITA, N. *et al.* Increased monoamine concentration in the brain and blood of fetal thalidomide- and valproic acid-exposed rat: putative animal models for autism. **Pediatric Research**, v. 52, n. 4, p. 576–579, 2002. DOI: 10.1203/00006450-200210000-00018.

NEWSCHAFER, C. J. *et al.* The epidemiology of autism spectrum disorders. **Annual Review of Public Health**, v. 28, p. 235–258, 2007. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007.

OOKA, T.; TAKAHASHI, M.; MUKAI, Y.. The relationship between feeding characteristics and feeding function in children with intellectual disability. **Pediatric Dental Journal**, v. 22, n. 2, p. 145–154, 2012. DOI: 10.1016/S0917-2394(12)70265-3.

OOKA, T.; HIRONAKA, S.; MUKAI, Y. A primary study on feeding behaviors of autism model rat pups in the weaning period. **Pediatric Dental Journal**, v. 24, n. 1, p. 27-32, 2014. DOI: 10.1016/J.PDJ.2013.12.005.

PAL, T. *et al.* Mild hypophagia and associated changes in feeding-related gene expression and c-Fos immunoreactivity in adult male rats with sodium

valproate-induced autism. **Genes**, v. 13, n. 2, p. 259, 2022. DOI: 10.3390/genes13020259.

PAVÁL, D. A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder. **Developmental Neuroscience**, v. 39, n. 5, p. 355–360, 2017. DOI: 10.1159/000478725.

POSTORINO, V. *et al.* Clinical differences in children with autism spectrum disorder with and without food selectivity. **Appetite**, v. 92, p. 126–132, 2015. DOI: 10.1016/j.appet.2015.05.016.

RAPPENEAU, V.; DÍAZ, F. C. Convergence of oxytocin and dopamine signalling in neuronal circuits: insights into the neurobiology of social interactions across species. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 161, art. 105675, 2024. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2024.105675.

REEVES, P. G. Patterns of food intake and self-selection of macronutrients in rats during short-term deprivation of dietary zinc. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 14, n. 4, p. 232–243, 2003. DOI: 10.1016/s0955-2863(03)00006-8.

RODIER, P. M. *et al.* Linking etiologies in humans and animal models: Studies of autism. **Reproductive Toxicology**, v. 11, n. 2–3, p. 417–422, 1997. DOI: 10.1016/S0890-6238(97)80001-U

RUBENSTEIN, J. L. R.; MERZENICH, M. M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. **Genes, Brain and Behavior**, v. 2, n. 5, p. 255–267, 2003. DOI: 10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x.

RUETER, L. E.; JACOBS, B. L. A microdialysis examination of serotonin release in the rat forebrain induced by behavioral/environmental manipulations. **Brain Research**, v. 739, p. 57–69, 1996. DOI: 10.1016/s0006-8993(96)00809-8.

SANDIN, S. *et al.* The familial risk of autism. **JAMA**, v. 311, n. 17, p. 1770–1777, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.4144

SEEDGEWICK, Felicity; HILL, Vivian; PELLICANO, Elizabeth. ‘It’s different for girls’: Gender differences in the friendships and conflict of autistic and neurotypical adolescents. **Autism**, v. 23, n. 5, p. 1119–1132, 2019. DOI: 10.1177/1362361318794930.

SCHIAVI, Sara *et al.* Reward-related behavioral, neurochemical and electrophysiological changes in a rat model of autism based on prenatal exposure to valproic acid. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 13, p. 479, 2019. DOI: 10.3389/fncel.2019.00479.

SCHMIDT, C.; BOSA, C. A investigação do impacto do autismo na família: revisão crítica da literatura e proposta de um novo modelo. **Interação em Psicologia**, v. 7, n. 2, p. 111–120, 2003. DOI: 10.5380/psi.v7i2.3229.

SCHMITZ, Nicole *et al.* Neural correlates of reward in autism. **The British Journal of Psychiatry**, v. 192, n. 1, p. 19–24, 2008. DOI:10.1192/bjp.bp.107.036921.

SCHNEIDER, Tomasz; PRZEWŁOCKI, Ryszard. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 1, p. 80-89, 2005. DOI: 10.1038/sj.npp.1300518.

SCHRECK, Kimberly A.; MULICK, James A.; SMITH, Angela F. Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism. *Research in developmental disabilities*, v. 25, n. 1, p. 57-66, 2004. DOI: 10.1016/j.ridd.2003.04.007.

SENGUPTA, Pallav. The laboratory rat: relating its age with human's. **International journal of preventive medicine**, v. 4, n. 6, p. 624, 2013.

SMITH, Gerard P. The controls of eating: a shift from nutritional homeostasis to behavioral neuroscience. **Nutrition**, v. 16, n. 10, p. 814-820, 2000. DOI: 10.1016/s0899-9007(00)00457-3.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010. DOI: 10.1590/S1679-45082010RW1134.

STUBBS, E. Gene et al. Depressed lymphocyte responsiveness in autistic children. *Journal of autism and childhood schizophrenia*, v. 7, n. 1, p. 49-55, 1977. DOI: 10.1007/BF01531114.

SUPEKAR, Kaustubh et al. Deficits in mesolimbic reward pathway underlie social interaction impairments in children with autism. **Brain**, v. 141, n. 9, p. 2795-2805, 2018. DOI: 10.1093/brain/awy191.

TIMPER, Katharina et al. IL-6 improves energy and glucose homeostasis in obesity via enhanced central IL-6 trans-signaling. **Cell reports**, v. 19, n. 2, p. 267-280, 2017. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.03.043.

TSAI, Luke Y. Psychopharmacology in autism. **Psychosomatic medicine**, v. 61, n. 5, p. 651-665, 1999. DOI: 10.1097/00006842-199909000-00008.

TSUJINO, Naohisa *et al.* Abnormality of circadian rhythm accompanied by an increase in frontal cortex serotonin in animal model of autism. **Neuroscience research**, v. 57, n. 2, p. 289-295, 2007. DOI: 10.1016/j.neures.2006.10.018.

TURNER, Michelle. Annotation: Repetitive behaviour in autism: A review of psychological research. **The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines**, v. 40, n. 6, p. 839-849, 1999.

WILLIAMS, P. Gail; DALRYMPLE, Nancy; NEAL, Jamie. Eating habits of children with autism. **Pediatric Nursing**, v. 26, n. 3, p. 259, 2000. DOI: 10.1007/s40519-014-0137-0.

WILLIAMS, P. Gail; HERSH, Joseph H. A male with fetal valproate syndrome and autism. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 39, n. 9, p. 632-634, 1997. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07500.x.

WOLTERINK, Gerrit et al. Early amygdala damage in the rat as a model for neurodevelopmental psychopathological disorders. **European Neuropsychopharmacology**, v. 11, n. 1, p. 51-59, 2001. DOI: 10.1016/s0924-977x(00)00138-3.

ZICKGRAF, Hana F. et al. Rigidity and sensory sensitivity: Independent contributions to selective eating in children, adolescents, and young adults. **Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology**, v. 51, n. 5, p. 675-687, 2022. DOI: 10.1080/15374416.2020.1738236.