

ANÁLISE DE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS EM CAMUNDONGOS FÊMEAS SUBMETIDOS AO MODELO DE AUTISMO INDUZIDO POR SEPARAÇÃO MATERNA

Samille de Souza Gonçalves Sales^{1*}

Ranieri Sales de Souza Santos^{2**}

RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno neurodesenvolvimental, caracterizado por um déficit de comunicação social, comportamentos estereotipados e repetitivos, interesses restritos e interação social mútua atípica. A etiologia e neurobiologia do autismo tem sido o foco de diversos estudos, por isso, a Separação Materna (SM) tem sido um dos modelos animais de autismo mais utilizados. A grande maioria dos modelos animais de TEA foram desenvolvidos e validados apenas em machos, de forma que tem sido reconhecida a necessidade de considerar o sexo feminino em estudos pré-clínicos. Deste modo, o presente estudo teve como objetivo analisar as alterações comportamentais em camundongos fêmeas submetidos ao modelo experimental de autismo por Separação Materna. Os animais, exceto o grupo controle, foram submetidos à separação materna do 1º ao 14º Dia Pós Natal (DPN), sendo separados das mães e colocados sozinhos em gaiolas individuais sem maravalha durante 3 h/dia. A fim de avaliar a presença de estereotipias, comportamentos repetitivos, ansiedade e sociabilidade dos animais, foram realizados os seguintes testes comportamentais relacionados ao autismo durante a infância e adolescência (DPN 28-42): Comportamento repetitivo de autolimpeza; Enterramento de esferas de vidro; Campo Aberto; Labirinto em Y e Interação Social. Descobrimos que a separação materna impactou nos comportamentos relacionados ao autismo. Especificamente, observamos um déficit significativo na porcentagem de sequências corretas no teste do labirinto em Y, indicando alterações no comportamento exploratório ou na memória dos animais. Além disso, houve uma diminuição da sociabilidade avaliada no teste de interação social, bem como um aumento dos comportamentos repetitivos de autolimpeza. Por outro lado, não foi identificado efeito direto do modelo sobre a locomoção, o movimento de rearing e o comportamento repetitivo de enterrar esferas de vidro. Nesse sentido, o estudo atual mostrou que a Separação Materna provocou comportamentos semelhantes aos autistas em camundongos do sexo feminino, especialmente no que se refere ao comportamento exploratório, memória, sociabilidade e comportamentos estereotipados e repetitivos.

Palavras-chave: Autismo. Modelo animal. Separação materna.

ABSTRACT

^{1*} Discente do curso de Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB). E-mail: samillegoncalves@aluno.unilab.edu.br

^{2**} Docente do curso de Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB). Doutorando em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual do Ceará (UECE). E-mail: ranierisantos@unilab.edu.br

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by a deficit in social communication, stereotyped and repetitive behaviors, restricted interests, and atypical mutual social interaction. The etiology and neurobiology of autism have been the focus of several studies, therefore, maternal separation (MS) has been one of the most widely used animal models of autism. The vast majority of animal models of ASD have been developed and validated only in males, so the need to consider females in preclinical studies has been recognized. Thus, the present study aimed to analyze behavioral changes in female mice submitted to the experimental model of autism by maternal separation. The animals, except for the control group, were submitted to maternal separation from the 1st to the 14th Postnatal Day (PND), being separated from the mothers and placed alone in individual cages without shavings for 3 h/day. In order to assess the presence of stereotypies, repetitive behaviors, anxiety, and sociability of the animals, the following behavioral tests related to autism were performed during childhood and adolescence (PND 28-42): Repetitive self-grooming behavior; Glass bead burying; Open Field; Y-maze, and Social Interaction. We found that maternal separation impacted autism-related behaviors. Specifically, we observed a significant deficit in the percentage of correct sequences in the Y-maze test, indicating alterations in the exploratory behavior or memory of the animals. In addition, there was a decrease in sociability assessed in the social interaction test, as well as an increase in repetitive self-grooming behaviors. On the other hand, no direct effect of the model on locomotion, rearing movement, and repetitive glass bead burying behavior was identified. In this sense, the current study showed that Maternal Separation provoked autistic-like behaviors in female mice, especially with regard to exploratory behavior, memory, sociability and stereotyped and repetitive behaviors.

Keywords: Autism. Animal model. Maternal separation.

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno neurodesenvolvimental, caracterizado por um déficit de comunicação social, comportamentos estereotipados e repetitivos, interesses restritos e interação social mútua atípica (Releases Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, 2022). O TEA é uma doença de início precoce que, segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 2023), apresenta alta prevalência, pois 1 a cada 160 crianças apresenta este transtorno. Este transtorno, em geral, está associado a outras condições como epilepsia, depressão, ansiedade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, bem como outros comportamentos desafiadores (Scholey *et al.*, 2022).

Embora o autismo seja mais comum em homens do que em mulheres, estudos mostram que as ferramentas de diagnóstico são tendenciosas e levam a um número equivocado, considerando que o autismo em mulheres não é tão facilmente detectado quanto em homens (Zaccarelli-Magalhães *et al.*, 2024). A expressão do autismo no sexo feminino tem características semelhantes ao fenótipo masculino, como dificuldades na interação social e comunicação, comportamentos restritos e repetitivos e respostas sensoriais incomuns.

Porém, é válido ressaltar que existem diferenças em como elas são expressas e em qual nível (Hull *et al.*, 2017).

Mulheres diagnosticadas com TEA, em geral, apresentam menores dificuldades sociais, pois têm maior motivação social do que os homens; demonstram diferentes áreas de interesse em comparação aos homens; e, muitas vezes, podem apresentar um fenômeno de camuflagem, que se refere ao uso de estratégias conscientes ou inconscientes para minimizar as características autistas em um ambiente social (Antezana *et al.*, 2019; Hull; Petrides; Mandy, 2020). Por esses motivos, mais pesquisas são necessárias, particularmente sobre o sexo feminino.

O autismo é comumente reconhecido como um transtorno majoritariamente genético, todavia, recentemente foi descoberto que fatores ambientais, como a separação materna (SM) no início da vida, possui um impacto significativo na etiologia do transtorno do espectro autista (Mansouri *et al.*, 2021b). Sabe-se que a exposição ao estresse durante a infância pode ter efeitos prejudiciais a longo prazo no desenvolvimento do cérebro. O estresse crônico decorrente do isolamento social logo no início da vida contribui para um déficit no desempenho da aprendizagem e da memória e em distúrbios psicológicos (Dallé; Daniels; Mabandla, 2020).

A etiologia e neurobiologia do autismo tem sido o foco de diversos estudos, entretanto o uso de modelos humanos limita a compreensão de mecanismos disfuncionais associados à patofisiologia deste transtorno. Sendo assim, a fim de elucidar o efeito das interações sócio-parentais no início dos distúrbios do neurodesenvolvimento, como o TEA, a separação materna precoce e o isolamento social são modelos animais úteis. Estudos recentes mostram que o isolamento materno neonatal como um modelo de baixo cuidado materno e estresse no início da vida desencadeia comportamentos semelhantes aos do autismo em fases posteriores da vida (Mansouri *et al.*, 2020).

A grande maioria dos modelos animais de TEA foram desenvolvidos e validados apenas em machos (Kokras; Dalla, 2014). Isso ocorre pela suposição de que a variação cíclica dos hormônios sexuais em fêmeas poderia confundir os resultados (Beery; Zucker, 2011). Conseqüentemente, durante anos, as descobertas em machos foram generalizadas para fêmeas. Hoje em dia há uma consciência de que a influência do sexo tem um impacto importante na função cerebral, e, por isso, a necessidade de considerar o sexo feminino em estudos pré-clínicos tem sido reconhecida (Napolitano *et al.*, 2022).

Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar se a separação materna durante os primeiros dias de vida de camundongos fêmeas poderia causar, na fase da infância e adolescência, anormalidades comportamentais sociais semelhantes às descritas no TEA.

MATERIAL E MÉTODOS

As atividades experimentais foram desenvolvidas no Biotério da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB.

Animais

Inicialmente, foram utilizados 9 camundongos, 3 machos e 6 fêmeas, provenientes do Biotério da UNILAB, como matrizes para reprodução e posterior uso de seus filhotes para experimentação. Os animais foram mantidos no Biotério da UNILAB em uma sala com temperatura controlada ($23 \pm 1^\circ \text{C}$), com alimentos e água *ad libitum* e com ciclos claro/escuro de 12/12 horas.

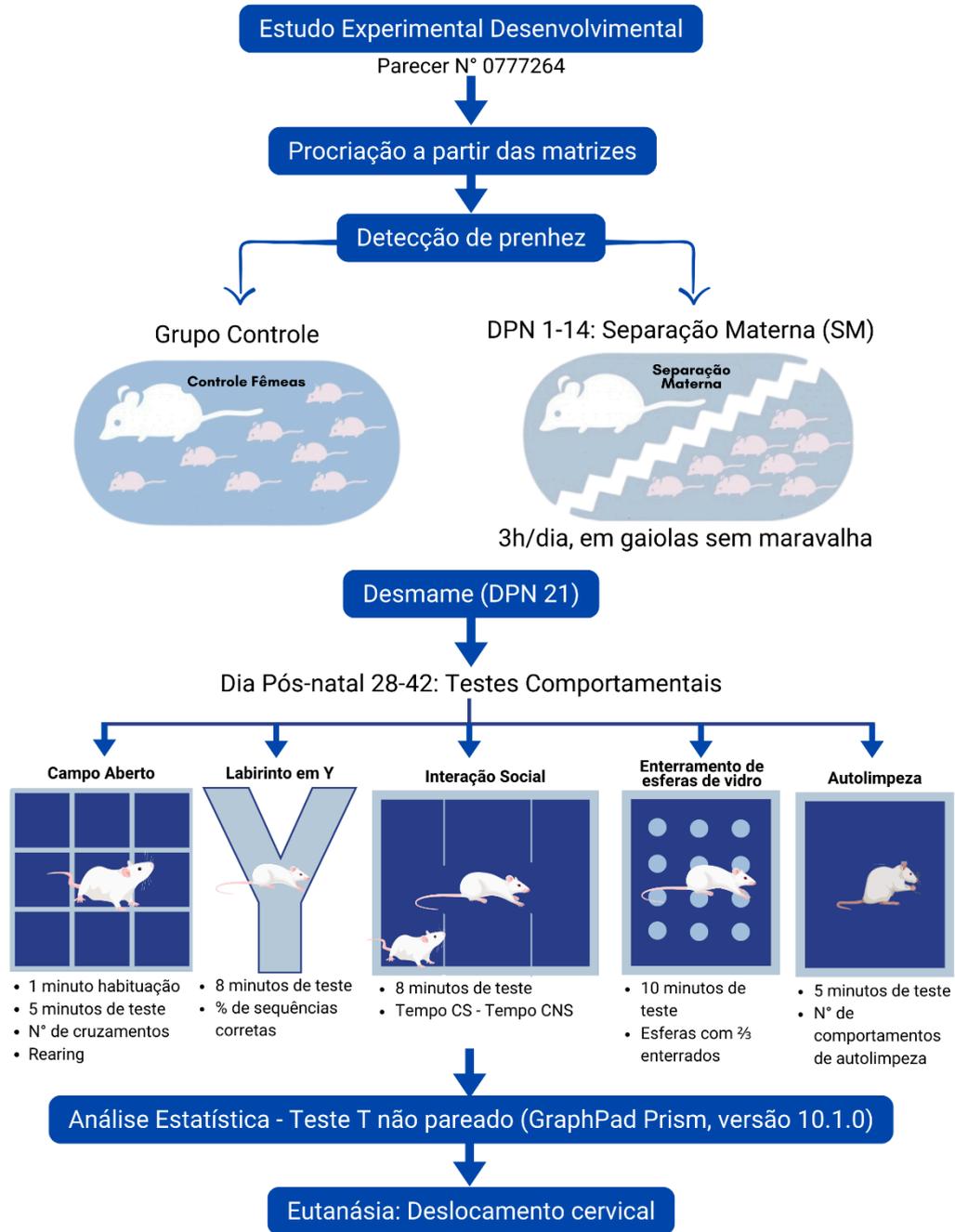
As fêmeas matrizes foram então monitoradas diariamente para detecção da prenhez. As que ficaram prenhes foram então separadas em gaiolas individuais, sendo acompanhadas diariamente até o dia do parto, denominado dia pós-natal 0 (DPN0).

Procedimento experimental

Após o nascimento dos animais, os filhotes foram divididos em dois grupos: controle e separação materna. A separação materna ocorreu do 1º ao 14º DPN. Para isso, os animais foram separados das mães e colocados sozinhos em gaiolas individuais sem maravalha, dentro de pequenos potes, mantidos sob o aquecimento de bolsas térmicas para evitar hipotermia, durante 3 h/dia (de 10h às 13h).

Logo após o período de isolamento diário, os filhotes foram transferidos de volta à gaiola original com suas mães. Após 14 dias de isolamento, os filhotes permaneceram com suas mães continuamente até o desmame no DPN 21. Durante o período em que os animais do Grupo Separação Materna foram privados do contato com a mãe, os animais do Grupo Controle não foram submetidos a qualquer manipulação. Posteriormente, no DPN 21, os animais foram separados por sexo, sendo selecionados para o presente estudo apenas as fêmeas, formando 2 grupos: I) Controle fêmeas e II) Separação materna fêmeas, onde cada grupo foi composto por um “n” de 10 animais. O procedimento foi realizado conforme o fluxograma abaixo.

Figura 1 – Desenho Experimental.



Fonte: Autoria própria (2025).

Testes Comportamentais

Os testes comportamentais relacionados ao autismo, foram realizados durante o período da infância e adolescência (DPN 28-42) de todos os animais, sempre no mesmo horário, entre 10:00 e 16:00. As estereotípias, comportamentos repetitivos semelhantes a ansiedade, atividade motora, memória e sociabilidade foram avaliados através dos respectivos testes: Comportamento repetitivo de autolimpeza; Enterramento de esferas de vidro; Campo

Aberto; Labirinto em Y e Interação Social. Após o último teste comportamental os animais foram eutanasiados através de deslocamento cervical.

Teste do Campo Aberto

Trata-se de um teste para avaliação do comportamento exploratório e locomoção dos animais estudados. Esse teste foi realizado utilizando um aparato que consiste em uma plataforma em acrílico transparente, de modo que o animal em teste não pudesse fugir. Para facilitar a quantificação da atividade locomotora dos animais, o piso do campo aberto é dividido em nove espaços, por entre os quais o animal circulava. Foi analisado, por 5 minutos, o número de cruzamentos entre os quadrados e a frequência com que o roedor se sustentava apenas sobre as patas traseiras no campo (rearing).

Teste Labirinto em Y

Esse teste foi realizado em um labirinto em forma de Y com três braços plásticos opacos em um ângulo entre si de 120°. Após a introdução no centro do labirinto, era permitido ao animal, explorar livremente os três braços. Ao longo de múltiplas entradas nos braços, o animal deveria mostrar uma tendência para entrar em um braço diferente do que visitou anteriormente. A sequência de entradas era registrada, com o objetivo de calcular a porcentagem de alternância. Era considerada uma entrada quando todos os quatro membros do animal estavam dentro do braço.

Teste de Interação Social

Foi utilizado um aparato que consiste em uma caixa retangular de acrílico dividido em três câmaras iguais, no qual o animal tem acesso às três câmaras por meio de pequenas aberturas presentes nas divisórias entre as câmaras. Era então acrescentado um animal estranho dentro de uma gaiola em uma das câmaras laterais (câmara social) e uma gaiola vazia na outra câmara lateral (câmara oposta). Foi permitido ao animal teste percorrer e explorar todas as câmaras por um período de 8 minutos. O tempo que o animal passava em cada uma das três câmaras era cronometrado e a interação social foi definida como: (o tempo gasto na câmara social) – (o tempo gasto na câmara oposta).

Teste de Enterramento de esferas de vidro

Esse teste foi realizado em uma gaiola convencional, contendo uma “cama” de maravalha com profundidade de 2cm, sobre a qual foram colocadas 12 esferas de vidro de

forma organizada em 3 colunas com 4 esferas em cada coluna. Os animais eram colocados na gaiola-teste e deixados durante 10 minutos. Ao final, foi feita a análise anotando quantas esferas tiveram mais de 2/3 de enterramento na maravalha.

Teste do Comportamento repetitivo de autolimpeza

Para avaliação deste comportamento, o roedor era colocado em uma gaiola padrão vazia, sendo o primeiro minuto de habituação sem que seja marcada nenhuma pontuação. Nos 5 minutos seguintes, era registrada a quantidade de vezes que o animal faz o movimento.

Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi realizada através do software GraphPad Prism, versão 10.1.0. Os resultados obtidos nos testes comportamentais foram analisados através do teste T não pareado. Valores significativos para todas as análises foram considerados quando $p < 0,05$.

Comitê de Ética

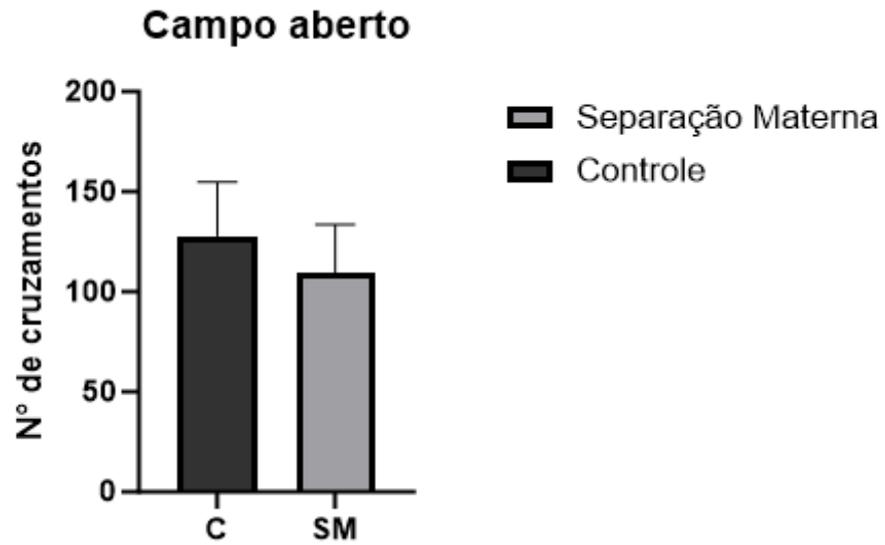
Todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com diretrizes do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e após ter sido aprovado pelo o Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da UNILAB – Parecer N° 0777264.

RESULTADOS

Teste do Campo Aberto

Conforme mostrado na Figura 2, não foram evidenciadas diferenças significativas entre o número de cruzamentos dos grupos controle e separação materna. Esses resultados sugerem que a separação materna não afeta a ansiedade ou a locomoção dos camundongos fêmeas.

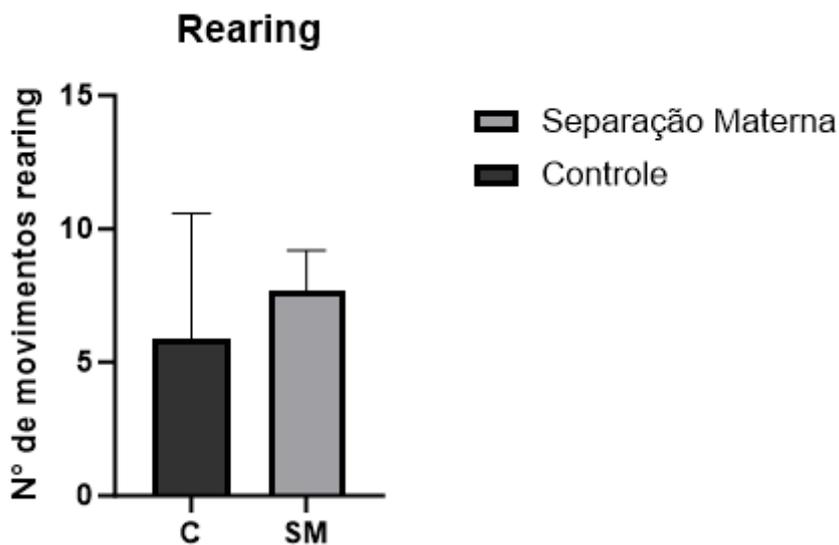
Figura 2 – Resultado Análise Estatística Teste do Campo Aberto.



Fonte: Autoria própria (2025).

Outro parâmetro avaliado no teste do campo aberto foi a quantidade de vezes em que o animal realizava o movimento de “rearing”, que consiste no comportamento no qual o animal eleva-se sobre as patas posteriores, permanecendo na posição vertical. Como observado na Figura 3, não houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo separação materna ($p = 0.2615$), sendo observada uma média de 5,90 movimentos no grupo controle e 7,70 no grupo separação materna. Esse resultado sugere que a separação materna também não afeta o comportamento de rearing em camundongos fêmeas.

Figura 3 – Resultado Análise Estatística Teste de Rearing.

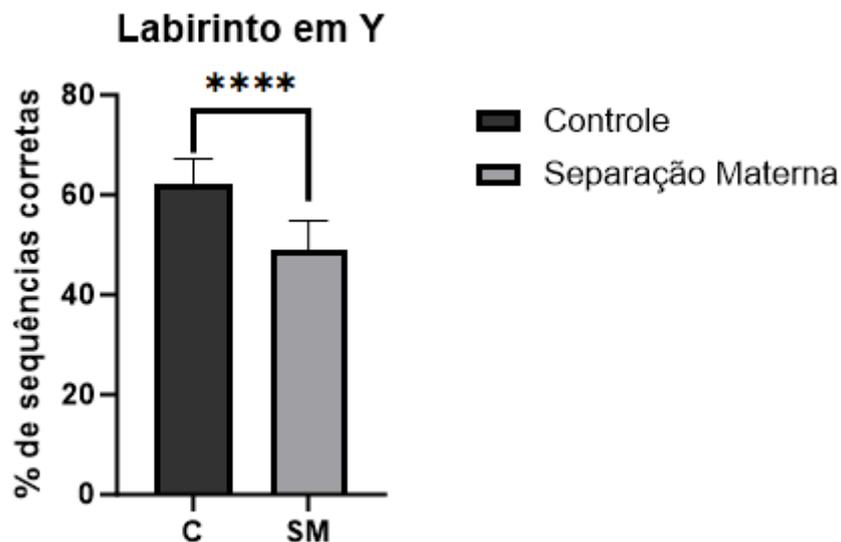


Fonte: Autoria própria (2025).

Teste de labirinto em Y

Na análise dos resultados do teste do labirinto em Y, foram encontradas interações significativas. Foi identificado, que camundongos fêmeas pertencentes aos grupos separação materna apresentaram um déficit significativo na porcentagem de sequências corretas, com uma média de 48,90% em comparação aos controles que tiveram uma média de 62,11% (Figura 4). Tal resultado sugere que a separação materna tem um efeito significativo no desempenho do labirinto em Y, possivelmente refletindo alterações no comportamento exploratório ou na memória dos animais.

Figura 4 – Resultado Análise Estatística Teste do Labirinto em Y.

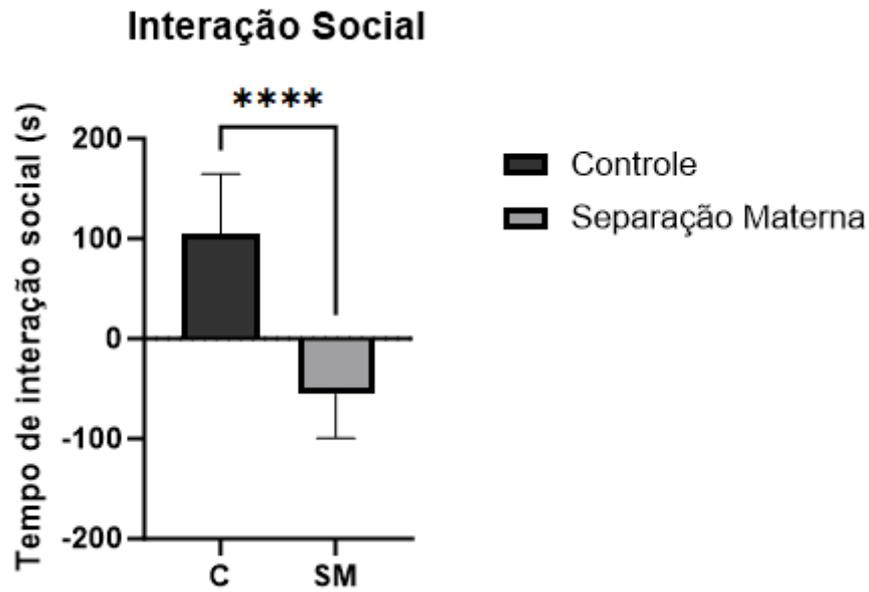


Fonte: Autoria própria (2024).

Teste de Interação Social

Na análise estatística do teste de interação social foram encontradas interações significativas, pois as fêmeas pertencentes ao grupo separação materna apresentaram um déficit significativo na sua interação social quando comparadas ao controle. Isso sugere que a separação materna, reduz significativamente a interação social, tendo em vista que neste teste é avaliada a preferência do camundongo em teste por interagir com um estímulo social (S) versus um estímulo não social (NS). A diferença substancial nas médias previstas entre os grupos controle e separação materna corrobora essa conclusão, considerando uma média de 104.2 para as fêmeas controle e uma média de -55.50 para as fêmeas submetidas a separação materna.

Figura 5 – Resultado Análise Estatística Teste de Interação Social.



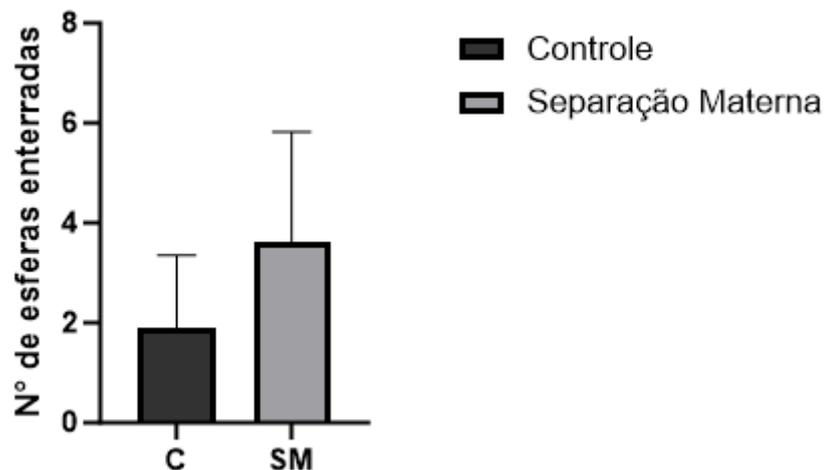
Fonte: Autoria própria (2025).

Teste de enterramento de esferas de vidro

A análise estatística do teste de enterramento de esferas não evidenciou diferenças significativas entre o número de esferas enterradas pelas fêmeas do grupo separação materna e as fêmeas do grupo controle. Apesar de a média do número de esferas enterradas pelas fêmeas separação materna (3.6) ter sido maior que a média do grupo controle (1.9), no teste t não pareado, a diferença não foi significativa. Tal resultado sugere que a separação materna não impactou no número de comportamentos repetitivos do tipo enterramento de esferas.

Figura 6 – Resultado Análise Estatística Teste de Enterramento de Esferas.

Enterramento de Esferas

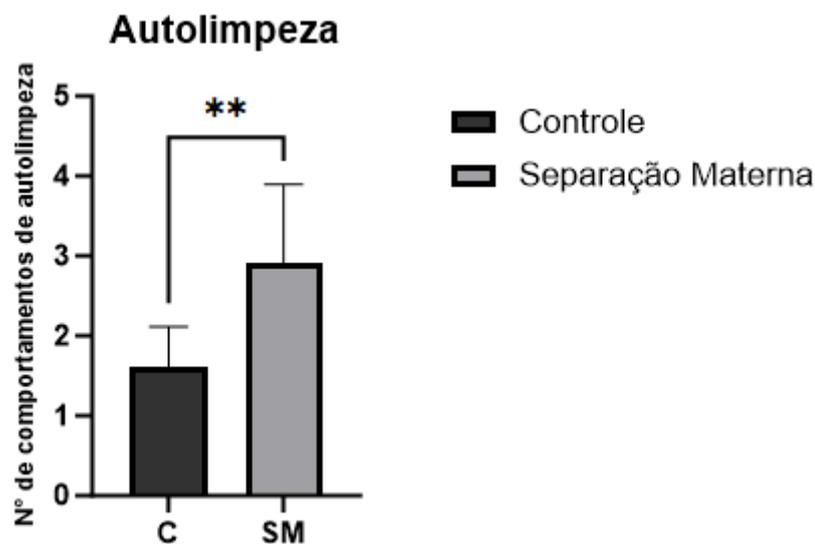


Fonte: Autoria própria (2025).

Teste do Comportamento Repetitivo de Autolimpeza

Na análise do comportamento repetitivo de autolimpeza, foram encontradas diferenças significativas. Camundongos fêmeas pertencentes ao grupo separação materna apresentaram níveis elevados do comportamento repetitivo de autolimpeza quando comparados aos controles. Tal resultado sugere que a separação materna afeta os comportamentos repetitivos e estereotipados de autolimpeza em camundongos fêmeas.

Figura 7 – Resultado Análise Estatística Teste do Comportamento Repetitivo de Autolimpeza.



Fonte: Autoria própria (2024).

DISCUSSÃO

A principal descoberta no presente trabalho foi que a separação materna impactou nos comportamentos relacionados ao autismo em camundongos fêmeas submetidos ao modelo de indução do autismo. Especificamente, observamos um déficit significativo na porcentagem de sequências corretas no teste do labirinto em Y, indicando alterações no comportamento exploratório ou na memória dos animais. Além disso, houve uma diminuição da sociabilidade avaliada no teste de interação social, bem como um aumento dos comportamentos repetitivos de autolimpeza. Por outro lado, não foi identificado efeito direto do modelo sobre a locomoção, o movimento de rearing e o comportamento repetitivo de enterrar esferas de vidro.

Estudos recentes revelaram a significativa influência do estresse no início da vida no desenvolvimento de anormalidades do neurodesenvolvimento (Farzan *et al.*, 2023). O estudo de Račekov *et al.* (2009) identificou neurogênese reduzida em várias regiões do cérebro em

animais submetidos ao estresse pós-natal precoce. Associado a isso, foi mostrado que o autismo está associado a uma diminuição da neurogênese no cérebro, de modo que existem evidências de que a Separação Materna pode estar relacionada ao desenvolvimento de TEA (Bicker *et al.*, 2021; Farzan *et al.*, 2023; Khaledi *et al.*, 2023; Makris *et al.*, 2023). Sob essa perspectiva, foi demonstrado que a SM em modelos animais induz comportamentos semelhantes aos do autismo, como comportamentos repetitivos, comportamentos semelhantes aos de ansiedade, comprometimento da memória e comprometimento da interação social (Mansouri *et al.*, 2021).

O número de cruzamentos do teste de campo aberto pode ser usado como uma medida da locomoção basal, bem como um indicador de comportamentos de ansiedade. No estudo desenvolvido por Soztutar *et al.* (2016), ratos machos e fêmeas que passaram pela separação materna e um estressor posterior mostraram um aumento nos movimentos horizontais em comparação com aqueles em grupos não estressados. Sendo assim, o estresse associado à SM poderia exercer um efeito na locomoção. No presente estudo, todavia, não foi identificada uma diferença entre os grupos, sugerindo assim que o modelo de indução do autismo por separação materna não impactou nesses comportamentos de ansiedade.

O Transtorno do Espectro Autista é caracterizado pelo início precoce de alterações de memória (Amri *et al.*, 2022). Nessa perspectiva, o estudo de Yin *et al.* (2021) mostrou que animais com comportamentos semelhantes ao do autismo mostraram uma menor sequência de alternâncias corretas no labirinto em Y quando comparados ao grupo controle. Semelhante a isto, o nosso estudo mostrou que os animais submetidos à separação materna apresentaram uma menor porcentagem de alternâncias corretas quando comparados ao grupo controle, sugerindo que a separação materna impactou na memória e aprendizagem desses camundongos.

Os principais sintomas do TEA são defeitos na interação social e na comunicação, bem como comportamentos repetitivos e estereotipados. No que se refere às relações sociais, estudos como o de Karimi *et al.* (2023) mostram que camundongos submetidos à separação materna apresentam índices de sociabilidade e preferência social reduzidos no teste de interação social, sugerindo comunicação social prejudicada. De modo semelhante, outro estudo mostrou que camundongos com características semelhantes às do autismo apresentam interações sociais diminuídas, com menores índices de sociabilidade e preferência social (Yin *et al.*, 2023). Em concordância com essas descobertas, nosso estudo revelou que camundongos submetidos à SM exibiram comunicações sociais reduzidas e apresentaram menor interação com o animal estranho em comparação ao grupo de controle.

Conforme Dutra *et al.*, (2023), comportamentos estereotipados, repetitivos e rígidos são amplamente considerados como características e atributos diagnósticos centrais e definidores do TEA. O estudo de Jarrar *et al.* (2022), utilizando um protocolo de separação materna mostrou que no teste de enterramento de esferas, os camundongos que haviam sido separados enterraram um número significativamente maior de bolinhas de gude do que camundongos não separados. O comportamento de enterrar é um comportamento normal em roedores selvagens e de laboratório que pode ter por objetivo armazenar alimentos para acumulação, proteger contra objetos nocivos e prejudiciais e fornece um ambiente apropriado para reprodução. Todavia, estudos têm sugerido que o comportamento excessivo de enterramento em camundongos, pode estar relacionado a uma previsão válida de transtornos relacionados à compulsão e comportamentos repetitivos e obsessivos, a exemplo o TEA (Taylor; Lerch; Chourbaji, 2017). No presente estudo, entretanto, o comportamento de enterramento de esferas não foi afetado pelo protocolo de separação materna adotado, indicando que o modelo não impactou significativamente no surgimento de comportamentos repetitivos e compulsivos.

Sob essa perspectiva, tem-se que o aumento da autolimpeza em um ambiente novo em comparação ao ambiente doméstico (gaiola) pode promover mudanças na ansiedade, locomoção ou comportamentos compulsivos dos animais.

Estudos como o de Carter *et al.* (2011), mostraram que camundongos se autolimpavam mais em um ambiente novo, demonstrando que essa exposição a ambientes novos e indutores de estresse aumenta as tendências de autolimpeza. Em estudo semelhante de Mansouri *et al.* (2021a), com protocolo de separação materna, os animais pertencentes ao o grupo de separação materna apresentaram maior expressão de comportamentos de autolimpeza. De modo semelhante, nosso estudo evidenciou um maior número de comportamentos de autolimpeza nos animais submetidos a separação materna, sugerindo que o modelo de separação materna afetou os comportamentos repetitivos de autolimpeza em camundongos.

CONCLUSÃO

O estudo atual mostrou que a Separação Materna, aplicada como um evento estressor precoce, provocou comportamentos semelhantes aos autistas em camundongos do sexo feminino, especialmente no que se refere ao comportamento exploratório, memória, sociabilidade e comportamentos estereotipados e repetitivos.

Os resultados obtidos corroboram com a hipótese de que a separação materna tem impacto direto nesses aspectos comportamentais de roedores. De fato, estudos adicionais são

necessários para esclarecer os mecanismos exatos subjacentes a essa associação, bem como para avaliar a influência do sexo nesse transtorno, comparando o sexo feminino e masculino.

REFERÊNCIAS

- AL-AMRI, A. H. et al. PDZD8 Disruption Causes Cognitive Impairment in Humans, Mice, and Fruit Flies. *Biological Psychiatry*, v. 92, n. 4, p. 323–334, 15 ago. 2022. Disponível em: [10.1016/j.biopsych.2021.12.017](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.12.017). Acesso em: 30 abr. 2025.
- ANTEZANA, L. et al. Gender differences in restricted and repetitive behaviors and interests in youth with autism. *Autism Research*, v. 12, n. 2, p. 274–283, 17 fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.2049>. Acesso em: 30 abr. 2025
- BEERY, A. K.; ZUCKER, I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 35, n. 3, p. 565–572, 1 jan. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.002>. Acesso em: 30 abr. 2025
- BICKER, F. et al. Criss-crossing autism spectrum disorder and adult neurogenesis. *Journal of neurochemistry*, v. 159, n. 3, p. 452–478, 1 nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jnc.15501>. Acesso em: 30 abr. 2025
- CARTER, M. D. et al. Absence of Preference for Social Novelty and Increased Grooming in Integrin $\beta 3$ Knockout Mice: Initial Studies and Future Directions. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, v. 4, n. 1, p. 57, fev. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.180>. Acesso em: 30 abr. 2025
- DALLÉ, E.; DANIELS, W. M. U.; MABANDLA, M. V. Long-Term Treatment with Fluvoxamine Decreases Nonmotor Symptoms and Dopamine Depletion in a Postnatal Stress Rat Model of Parkinson’s Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2020, n. 1, p. 1941480, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/1941480>. Acesso em: 30 abr. 2025.
- DUTRA, M. L. et al. Maternal immune activation induces autism-like behavior and reduces brain-derived neurotrophic factor levels in the hippocampus and offspring cortex of C57BL/6 mice. *Neuroscience Letters*, v. 793, p. 136974, 10 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136974>. Acesso em: 30 abr. 2025.
- FARZAN, M. et al. Protective effects of vanillic acid on autistic-like behaviors in a rat model of maternal separation stress: Behavioral, electrophysiological, molecular and histopathological alterations. *International immunopharmacology*, v. 118, 1 maio 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110112>. Acesso em: 30 abr. 2025.
- HULL, L. et al. “Putting on My Best Normal”: Social Camouflaging in Adults with Autism Spectrum Conditions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 47, n. 8, p. 2519–2534, 19 ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/27546330241266726>. Acesso em: 30 abr. 2025.
- HULL, L.; PETRIDES, K. V.; MANDY, W. The Female Autism Phenotype and Camouflaging: a Narrative Review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*,

v. 7, n. 4, p. 306–317, 29 dez. 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s40489-020-00197-9>. Acesso em: 30 abr. 2025.

JARRAR, Q. et al. Prolonged Maternal Separation Reduces Anxiety State and Increases Compulsive Burying Activity in the Offspring of BALB/c Mice. *Journal of Personalized Medicine* 2022, Vol. 12, Page 1921, v. 12, n. 11, p. 1921, 17 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jpm12111921>. Acesso em: 30 abr. 2025.

KARIMI, P. et al. Umbelliprenin via increase in the MECP2 and attenuation of oxidative stress mitigates the autistic-like behaviors in mouse model of maternal separation stress. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1300310>. Acesso em: 30 abr. 2025.

KHALEDI, F. et al. Possible role of NO/NMDA pathway in the autistic-like behaviors induced by maternal separation stress in mice. *PLOS ONE*, v. 18, n. 10, 1 out. 2023. Disponível em: [10.1371/journal.pone.0292631](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292631). Acesso em: 30 abr. 2025.

KOKRAS, N.; DALLA, C. Sex differences in animal models of psychiatric disorders. *British Journal of Pharmacology*, v. 171, n. 20, p. 4595–4619, 1 out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.12710>. Acesso em: 30 abr. 2025.

MAKRIS, G.; ELEFThERIADES, A.; PERVANIDOU, P. Early Life Stress, Hormones, and Neurodevelopmental Disorders. *Hormone research in paediatrics*, v. 96, n. 1, p. 17–24, 1 mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000523942>. Acesso em: 30 abr. 2025.

MANSOURI, M. et al. Autistic-like behaviours and associated brain structural plasticity are modulated by oxytocin in maternally separated rats. *Behavioural Brain Research*, v. 393, p. 112756, 1 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112756>. Acesso em: 30 abr. 2025.

MANSOURI, M. et al. Dual Profile of Environmental Enrichment and Autistic-Like Behaviors in the Maternal Separated Model in Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 3, p. 1173, 25 jan. 2021a. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22031173>. Acesso em: 30 abr. 2025.

MANSOURI, M. et al. Dual Profile of Environmental Enrichment and Autistic-Like Behaviors in the Maternal Separated Model in Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 3, p. 1173, 1 fev. 2021b. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22031173>. Acesso em: 30 abr. 2025.

NAPOLITANO, A. et al. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: Diagnostic, Neurobiological, and Behavioral Features. *Frontiers in psychiatry*, v. 13, 13 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.889636>. Acesso em: 30 abr. 2025.

OPAS – Organização Pan- Americana de Saúde – Transtorno do Espectro Autista. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>. Acesso em: 22 jan. 2025.

RAČEKOVÁ, E. et al. Maternal separation induced alterations of neurogenesis in the rat rostral migratory stream. *Cellular and molecular neurobiology*, v. 29, n. 6–7, p. 811–819, set. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10571-009-9362-x>. Acesso em: 30 abr. 2025.

RELEASES DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS. APA. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/apa-releases-diagnostic-and-statistical-manual-of-mental-disorders-fifth-edition-text-revision-dsm-5-tr>. Acesso em: 22 jan. 2025.

SCHOLEY, A. et al. Vitamin A Status Is More Commonly Associated With Symptoms and Neurodevelopment in Boys With Autism Spectrum Disorders-A Multicenter Study in China. *Frontiers in Nutrition* | www.frontiersin.org, v. 1, p. 851980, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.851980>. Acesso em: 30 abr. 2025.

SOZTUTAR, E.; COLAK, E.; ULUPINAR, E. Gender- and anxiety level-dependent effects of perinatal stress exposure on medial prefrontal cortex. *Experimental neurology*, v. 275 Pt 2, p. 274–284, 1 jan. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.06.005>. Acesso em: 30 abr. 2025.

TAYLOR, G. T.; LERCH, S.; CHOURBAJI, S. Marble burying as compulsive behaviors in male and female mice. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, v. 77, n. 3, p. 254–260, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29182616/>. Acesso em: 30 abr. 2025.

YIN, B. et al. GM1 Reduced the Symptoms of Autism Spectrum Disorder by Suppressing α -Syn Through Activating Autophagy. *Journal of molecular neuroscience: MN*, v. 73, n. 4–5, p. 287–296, 1 maio 2023a. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12031-023-02110-5>. Acesso em: 30 abr. 2025.

ZACCARELLI-MAGALHÃES, J. et al. Do Autistic and Depressed Rats Express the Same Type of Maternal Care? *Neuroscience*, v. 536, p. 72–78, jan. 2024. Disponível em: [10.1016/j.neuroscience.2023.11.024](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.11.024). Acesso em: 30 abr. 2025.