



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE ODONTOLOGIA, FARMÁCIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

GABRIEL ANGELO DE AQUINO

ESTUDO DO COMPORTAMENTO DEPRESSIVO ASSOCIADO AO MODELO DE
LESÃO POR PRESSÃO

FORTALEZA

2018

GABRIEL ANGELO DE AQUINO

ESTUDO DO COMPORTAMENTO DEPRESSIVO ASSOCIADO AO MODELO DE
LESÃO POR PRESSÃO

Monografia apresentada ao Curso de Enfermagem do Departamento de Enfermagem da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.

Coorientadora: Msc. Caren Nádia Soares de Sousa.

FORTALEZA

2018

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

A669e Aquino, Gabriel Angelo de.

Estudo do comportamento depressivo associado ao modelo de lesão por pressão / Gabriel Angelo de Aquino. – 2018.

56 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Enfermagem, Fortaleza, 2018.

Orientação: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.

Coorientação: Profa. Ma. Caren Nádia Soares de Sousa.

1. Lesão por pressão. 2. Depressão. 3. Estresse. 4. Comportamento. I. Título.

CDD 610.73

GABRIEL ANGELO DE AQUINO

ESTUDO DO COMPORTAMENTO DEPRESSIVO ASSOCIADO AO MODELO DE
LESÃO POR PRESSÃO

Monografia apresentada ao Curso de Enfermagem do Departamento de Enfermagem da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Aprovada em: 06 / 12 / 18.

BANCA EXAMINADORA

Silvânia Maria Mendes Vasconcelos

Prof.^a Dr.^a Silvânia Maria Mendes Vasconcelos (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Caren Nádia Soares de Sousa

Msc.^a Caren Nádia Soares de Sousa (Coorientadora)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ingridy da Silva Medeiros

Bel.^a Ingridy da Silva Medeiros

Universidade Federal do Ceará (UFC)

A deus, a minha família, em especial a minha mãe e aos meus amigos, por sempre me darem o apoio necessário para continuar.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por ser o meu suporte nas horas mais difíceis.

À minha família, por sempre acreditarem no meu potencial e por todo o apoio necessário para que eu pudesse chegar até aqui. À minha mãe, Vilani Aquino, pelo respeito e confiança nas minhas escolhas.

Aos meus amigos, Izabel Cristina, Rodrigo Machado, Michaeli Moura, Nathália Zimmer, Gabriel Albrecht e Eva Souza, por serem o meu apoio nos momentos de angústia e sofrimento vivido durante esses anos, e por serem os responsáveis pelos melhores momentos que eu pude viver na faculdade. Ao meu amigo baiano, Gabriel Cruz, por ser o meu alicerce na reta final da graduação.

A minha amiga/tutora de laboratório, Ingridy Medeiros, pelo aprendizado e ensinamento na realização dos experimentos e por sempre estar disposta a me ajudar.

A minha coorientadora, Caren Soares, por sempre acreditar no meu potencial e no meu projeto e por todos os ensinamentos compartilhados. A minha orientadora, Prof.^a Silvânia Vasconcelos, por ter me recebido de forma tão acolhedora no laboratório e por todas as oportunidades recebidas. Pessoas que são exemplos de profissionais. Agradeço imensamente pela oportunidade que recebi.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro fornecido para a realização da pesquisa.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.” (Arthur Schopenhauer)

RESUMO

A lesão por pressão (LP) é um dano localizado na pele e/ou tecidos moles subjacentes, geralmente sobre uma proeminência óssea ou relacionada ao uso de dispositivo médico ou a outro artefato, sendo motivo de grande preocupação nos serviços de saúde, devido a sua alta incidência. Esses tipos de lesões podem ser vistos como fatores geradores de sofrimento e estudos têm sugerido sua relação com o desenvolvimento da depressão. Uma vez que é um transtorno psiquiátrico grave e incapacitante, sendo considerado pela Organização Mundial de Saúde como a principal causa de incapacidade em todo o mundo, fazendo-se necessário identificar os fatores envolvidos no seu surgimento. Nessa perspectiva, o objetivo desta pesquisa foi investigar os efeitos do modelo animal de lesão por pressão sobre variáveis comportamentais e parâmetros oxidativos de camundongos. Foram utilizados camundongos *Swiss* machos (25-30g), os quais, durante 4 dias consecutivos foram submetidos ao ciclo de isquemia/reperfusão (I/R) que totaliza 24 horas, tiveram dois imãs colocados na pele da região dorsal. No 5º dia os animais foram submetidos aos seguintes testes comportamentais: campo aberto, labirinto em cruz elevada, suspensão de cauda e preferência por sacarose. Em seguida, os animais foram eutanasiados por decapitação e o córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado foram dissecados para mensuração dos parâmetros oxidativos. No teste de campo aberto, o grupo da LP mostrou redução do número de *crossings* em comparação ao grupo controle, enquanto o número de *rearings* e *groomings* não sofreram alterações. No teste do labirinto em cruz elevado, o grupo LP apresentou diminuição do número de entradas e tempo de permanência no braço aberto quando comparado ao grupo controle, além disso o número de entradas e o tempo de permanência no braço fechado foram maiores no grupo LP quando comparado ao grupo controle. No teste da suspensão de cauda, o grupo LP apresentou um aumento do tempo de imobilidade quando comparado ao grupo controle. No teste de preferência por sacarose, a LP induziu um comportamento do tipo anedonia demonstrado por uma redução no consumo de sacarose. Quanto a análise dos parâmetros oxidativos, a LP provocou um aumento dos níveis de malondialdeído em todas as áreas cerebrais estudadas e uma redução dos níveis de glutathiona reduzida. Desse modo, observa-se que a LP causou comprometimento da atividade locomotora e exploratória, induziu ao comportamento ansioso-símile, depressivo-símile e alterou os parâmetros oxidativos nas áreas cerebrais dos animais, sugerindo a necessidade de desenvolvimento de outros estudos que investiguem os mecanismos envolvidos nesse contexto e demonstrando a importância de uma ampliação da atenção aos transtornos de humor em pacientes com lesão por pressão, pela possibilidade de

associação com a depressão.

Palavras-Chave: Lesão por pressão. Depressão. Estresse. Comportamento.

ABSTRACT

Evaluation of depressive-like behavior associated with a model of pressure injury

Pressure injury (PI) is a localized injury to the underlying skin and/or soft tissues, usually on a prominent bone or related to the use of a medical device or other artifacts and is a major concern in the health services due to its high incidence. These types of injuries are considered as factors that cause suffering. Some studies have suggested their association with the development of depression. Depression is a severe and disabling psychiatric disorder, considered by the World Health Organization as the main cause of disability worldwide. Thus, it is necessary to identify the factors involved in its emergence. In this regard, we aimed to investigate the effects of the animal model of pressure injury on depressive-like behaviors and oxidative parameters on the brain areas of mice. Male *Swiss* mice (25-30g) were used, which for 4 consecutive days were submitted to the ischemia/reperfusion cycle (I/R), for 24 hours. They had two imams placed on the skin of the dorsal region. On the 5th day the animals were submitted to the following behavioral tests: open field test, elevated plus maze, tail suspension, and sucrose preference. Afterward, the animals were euthanized by decapitation and the prefrontal cortex, hippocampus and striatum were dissected to measure the oxidative parameters. In the open field test, the PI group showed a reduction in the number of crossings compared to the control group, while the number of rearings and groomings did not change. In the elevated plus maze test, the PI group presented a decrease in the number of entries and time spent in the open arm when compared to the control group, in addition, the number of entries and time spent in the closed arm were higher in the PI group when compared to the control group. In the tail suspension test, the PI group showed an increase in immobility time when compared to the control group. In the preference test for sucrose, PI induced an anhedonia-like behavior shown by a reduction of sucrose consumption. Regarding the analysis of the oxidative parameters, the PI caused an increase in the levels of malondialdehyde in all the brain areas studied and a reduction in the levels of glutathione. Taken together, our results showed that PI caused impairment of the locomotor and exploratory activity, induced anxiety-like, depressive-like behavior and altered the oxidative parameters in the brain areas of the animals, suggesting the need for the development of other studies investigating the mechanisms involved in this context and demonstrating the importance of an increased attention to mood disorders in patients with pressure injury.

Keywords: Pressure injury. Depression. Stress. Behavior.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Alterações comportamentais no teste de campo aberto associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos.....	31
Figura 2 – Alterações comportamentais no teste do labirinto em cruz elevado associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos.....	32
Figura 3 – Alterações comportamentais no teste da suspensão de cauda associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos.....	33
Figura 4 – Alterações comportamentais no teste de preferência por sacarose associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos.....	34
Figura 5 – Alterações dos parâmetros oxidativos nos níveis de GSH no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos.....	35
Figura 6 – Alterações dos parâmetros oxidativos nos níveis de MDA no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fluxograma de tratamento.....	27
Tabela 2 – Resumo dos efeitos associados ao modelo de lesão por pressão em camundongos.....	36

ABREVIATURAS E SIGLAS

CE	Corpo estriado
CEPA	Comitê de ética e pesquisa animal
cm	Centímetros
CPF	Córtex pré-frontal
DTNB	Reagente de Ellman
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EGF	Fator de crescimento epidérmico
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
FGF	Fator de crescimento fibroblástico
g	Gramma
GSH	Glutationa reduzida
h	Hora
HC	Hipocampo
HPP	Hipotálamo-hipófise-adrenal
i.p.	Intraperitoneal
I/R	Isquemia/Reperusão
Kg	Quilograma
LCE	Labirinto em cruz elevado
LP	Lesão por pressão
MDA	Malondialdeído
mcg	Micrograma
mg	Miligrama
min	Minutos
ml	Mililitro
NEBA	Número de entradas no braço aberto
NEBF	Número de entradas no braço fechado
NO	Óxido nítrico
NO ₂	Dióxido de nitrogênio
NO ₂ ⁻	Nitrito
nm	Nanômetro

NPUAP	<i>National Pressure Ulcer Advisory Panel</i>
O ₂ ⁻	Ânion superóxido
OH ⁻	Radical hidroxila
ONOO ⁻	Peroxinitrito
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
pH	Potencial de hidrogênio
rpm	Rotações por minuto
TBARS	Espécies reativas ao ácido tiobabitérico
TGF- β	Fator de transformação do crescimento beta
TGF- α	Fator de transformação do crescimento alfa
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TPBA	Tempo de permanência no braço aberto
TPBF	Tempo de permanência no braço fechado
μ L	Microlitro
UTI	Unidade de terapia intensiva
WHO	Organização mundial de saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Lesão por pressão.....	17
<i>1.1.1</i>	<i>Definição.....</i>	<i>17</i>
<i>1.1.2</i>	<i>Epidemiologia</i>	<i>17</i>
<i>1.1.3</i>	<i>Fisiopatologia</i>	<i>18</i>
<i>1.1.4</i>	<i>Cicatrização</i>	<i>19</i>
<i>1.1.4.1</i>	<i>Fase Inflamatória.....</i>	<i>20</i>
<i>1.1.4.2</i>	<i>Fase proliferativa.....</i>	<i>20</i>
<i>1.1.4.3</i>	<i>Fase de remodelamento.....</i>	<i>21</i>
1.2	Modelos Experimentais de lesão por pressão.....	22
1.3	A Lesão por pressão e sua relação com a depressão	22
2	RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	25
3	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivo Geral.....	27
3.2	Objetivos Específicos.....	27
4	MATERIAS E MÉTODOS	28
4.1	Modelo de indução da lesão por pressão.....	28
4.2	Desenho e protocolo experimental	28
4.3	Animais.....	29
4.4	Testes Comportamentais.....	29
<i>4.4.1</i>	<i>Avaliação da atividade exploratória.....</i>	<i>29</i>
<i>4.1.1.1</i>	<i>Teste do Campo Aberto</i>	<i>29</i>
<i>4.4.2</i>	<i>Avaliação da atividade ansiolítica</i>	<i>30</i>
<i>4.4.2.1</i>	<i>Teste do Labirinto em Cruz Elevado</i>	<i>30</i>
<i>4.4.3</i>	<i>Avaliação da atividade antidepressiva</i>	<i>30</i>
<i>4.4.3.1</i>	<i>Teste Suspensão de Cauda.....</i>	<i>30</i>
<i>4.4.3.2</i>	<i>Teste de preferência por sacarose</i>	<i>30</i>
<i>4.4.4</i>	<i>Parâmetros de estresse oxidativo</i>	<i>31</i>
<i>4.4.5</i>	<i>Determinação de Glutationa Reduzida.....</i>	<i>31</i>
<i>4.4.6</i>	<i>Níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico</i>	<i>31</i>
4.5	Análise estatística.....	32
5	RESULTADOS	33
5.1	Avaliação comportamental.....	33

5.1.1	<i>Avaliação da atividade locomotora e exploratória</i>	33
5.1.2	<i>Avaliação do comportamento ansioso-símile</i>	34
5.1.3	<i>Avaliação do comportamento depressivo-símile</i>	35
5.2	Avaliação de parâmetros oxidativos	36
5.2.1	<i>Avaliação dos níveis de Glutathione Reduzida</i>	36
5.2.2	<i>Avaliação da peroxidação lipídica</i>	37
6	DISCUSSÃO	39
7	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS	46
	ANEXO A – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	55

1 INTRODUÇÃO

1.1 Lesão por pressão

1.1.1 Definição

Segundo a *National Pressure Ulcer Advisory Panel* - NPUAP (2016) Lesão por pressão (LP) é um agravo situado na pele e/ou tecidos moles subjacentes, comumente sobre uma proeminência óssea ou relacionada ao uso de dispositivo médico ou a outro artefato. Essas lesões poderão se mostrar em pele íntegra ou como úlcera aberta, na maioria das vezes dolorosa. E ocorre como resultado da pressão intensa e/ou prolongada em combinação com o cisalhamento. A tolerância à pressão e ao cisalhamento pode ser influenciada pelo microclima, perfusão, nutrição, comorbidades e pela condição do tecido.

Até o ano de 2016 o termo utilizado para caracterizar esse tipo de ferida era úlcera por pressão, mas a NPUAP optou por substituir a denominação antiga, úlcera por pressão, utilizada para classificar o dano provocado pela pressão aos tecidos moles, pela expressão "lesão por pressão". O termo "lesão" mostrou-se mais inclusivo para todos os seis estágios (SOBEST, 2016).

1.1.2 Epidemiologia

A incidência das LPs pode variar consideravelmente de acordo com o ambiente clínico e com as características do paciente, sendo que em pacientes agudamente hospitalizados ou naqueles que necessitam de cuidados institucionais de longo prazo, as LPs tendem a ocorrer com maior recorrência (SANDERS; PINTO, 2012; NPUAP, 2016). Estimativas apontam que, anualmente e somente nos Estados Unidos, de um a três milhões de pessoas desenvolvem LP, mais de 2,5 milhões de lesões são tratadas em pacientes de instituições de cuidados agudos e 60 mil morrem de complicações secundárias a essa condição (DORNER, 2009).

Um estudo mostra que em mais de 90% dos casos, a LP não é a causa original das internações, e sim outras comorbidades que levaram ao aparecimento das LPs. Dados norte-americanos reforçam essa problemática mostrando um aumento no número de internações envolvendo este tipo de lesão em aproximadamente 80% entre os anos de 1993 e 2006 (BERLOWITZ, 2016). Dados obtidos a partir de um estudo conduzido na Holanda apontam ainda que a incidência desse tipo de lesão foi determinada em 10,9% e outro na Austrália com 18% (MISTIAEN *et al.*, 2010).

Corroborando essa ideia, um estudo piloto de prevalência de LP conduzido em diversos hospitais de cinco países europeus, (Suécia, Itália, Bélgica, Portugal e Reino Unido), totalizando 5.947 pacientes observados, mostrou que 1.078 pacientes (18,1%) apresentavam LP. A prevalência global encontrada, por país, foi de: Suécia - 23,0%, Itália - 8,0%, Bélgica - 21,0%, Portugal - 12,5%, Reino Unido - 21,0% (SILVA *et al.*, 2013)

No Brasil, ainda que não existam muitos trabalhos que explorem a incidência e a prevalência de LPs, alguns estudos demonstraram que para pacientes crônicos e acamados internados em hospitais gerais, a incidência dessas lesões está entre 17,7% e 39,8% (ANSEMI *et al.*, 2003; ROGENSKI; SANTOS, 2005). Atestando este fato, um outro estudo realizado com pacientes de lesões medulares internados em um hospital-escola, apontou a ocorrência de LP em 42,5% dos indivíduos que participaram do estudo (NOGUEIRA; CALIRI; HAAS, 2006). Uma pesquisa realizada em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um Hospital Universitário do Sul do Brasil mostrou uma incidência de LP de 25,67% entre os pacientes avaliados (BAVARESCO; MEDEIROS; LUCENA, 2008). Em uma outra pesquisa realizada em uma UTI em Minas Gerais, observou-se que a ocorrência de pelo menos uma lesão por pressão por paciente foi de 35,2% (GOMES *et al.*, 2010).

Um estudo realizado em um hospital de Porto Alegre mostrou que os pacientes em maior risco de desenvolver LP foram em sua maioria mulheres e idosos que estivessem hospitalizados em unidades clínicas, principalmente por doenças cerebrovasculares, cardiovasculares, pulmonares, neoplasias e com comorbidades relacionadas a doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e metabólicas (LUCENA *et al.*, 2011).

1.1.3 Fisiopatologia

Os ciclos de isquemia e reperfusão são apontados como os principais fatores causais das LPs. Todavia, outros fatores são considerados como decisórios na magnitude do dano a ser causado; como por exemplo cisalhamento e fricção, umidade, idade, nutrição, estado psicossocial, perda sensorial, mobilidade, temperatura corporal elevada, tolerância tecidual à pressão, pressão arterial diastólica baixa, tabagismo, fluxo de líquido intersticial, contraturas, espasticidades, *diabetes mellitus*, doença vascular periférica, alguns medicamentos, raça, mobilidade, a intensidade da pressão e a duração da pressão exercida sobre o tecido (PIEPER, 2007; HASHIMOTO; KUROSE; KAWAMATA, 2008).

A LP ocorre quando a pressão intersticial excede a pressão intracapilar, promovendo uma deficiência de perfusão tecidual, o que interfere no transporte de nutrientes ao tecido. Esta situação é mais comum em áreas de proeminências ósseas, pois o osso e a superfície de

contato da área exercem uma pressão sobre a pele e partes moles ocasionando a isquemia no local. (WADA; NETO; FERREIRA, 2010)

Quando a pressão externa que é exercida sobre o tecido ultrapassa 32 mmHg, desencadeia um processo de oclusão e trombose vascular. Dessa forma, o líquido intersticial que diminui a tensão entre as células se transfere para outros locais e, como consequência, as células entram em contato direto umas com as outras, provocando o rompimento de suas membranas. Decorrente da falta de oxigênio e nutrientes, as células que permanecem íntegras passam a utilizar metabolismo anaeróbico, produzindo lactato e, por conseguinte, desenvolvendo acidose tecidual. (KOSIAK, 1961; KROUSKOP *et al.*, 1978; REDDY; COCHRAN, 1981)

Devido a sua alta sensibilidade à anoxia, o sistema linfático também sofre danos, tornando-se ineficaz na remoção de produtos tóxicos intracelulares e intersticiais que se acumulam no local, danificando as células que resistiram à isquemia. Concomitante ao processo descrito anteriormente, o fluxo sanguíneo reestabelecido durante a reperfusão aumenta o infiltrado inflamatório leucocitário, com neutrófilos predominando no início e, posteriormente, os monócitos se diferenciando em macrófagos. Estes liberam mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio. Dessa forma, somados aos danos desenvolvidos na isquemia, a reperfusão gera ainda mais destruição tecidual causando necrose e apoptose (KROUSKOP *et al.*, 1978; COCHRAN, 1981; BARRICK; CAMPBELL; OWEN, 1999; REDDY; TSUJI *et al.*, 2005; JIANG *et al.*, 2011).

1.1.4 Cicatrização

Após a ação dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da LP e com o cessar da pressão e do processo inflamatório que acontece concomitantemente, o organismo tenta restaurar a homeostasia anterior à lesão. Isso acontece através da regeneração da integridade e função da pele. Para tanto, é requerido um processo multifacetado denominado cicatrização, no qual existem muitos mecanismos que precisam ser melhor elucidados (GURTNER *et al.*, 2008).

A cicatrização é um processo dinâmico e complexo, envolvendo interações entre matriz extracelular, mecanismos celulares e moleculares. Os eventos da cicatrização iniciam-se imediatamente após o dano e são divididos em três principais fases, sendo elas: inflamatória, proliferativa e de remodelamento (LI; CHEN; KIRSNER, 2007).

1.1.4.1 Fase Inflamatória

Esta fase se origina posteriormente a lesão, seguida de uma liberação de substâncias vasoconstritoras, como prostaglandinas e tromboxano A₂, através das membranas celulares. O endotélio que foi lesionado e as plaquetas incentivam a cascata da coagulação. Identificando a hemostasia, essa cascata tem seu início com o desprendimento de grânulos das plaquetas, os quais contêm mediadores que levam neutrófilos à ferida (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006; CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007).

O coágulo é composto por colágeno, plaquetas e trombina, que servem de reservatório proteico para síntese de citocinas e fatores de crescimento, aumentando seus efeitos. Contudo, a resposta inflamatória tem origem com a vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, facilitando a quimiotaxia. Neutrófilos são as primeiras células a chegar à ferida, com maior concentração 24 horas após a lesão. São convocadas por substâncias quimiotáticas liberadas pelas plaquetas. Os neutrófilos se ligam à parede do endotélio mediante ligação com as selectinas, produzindo radicais livres que auxiliam na eliminação bacteriana e são gradativamente substituídos por macrófagos (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006; CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007).

Os macrófagos são levados para a ferida após 48-96 horas da lesão, e são as principais células antes dos fibroblastos chegarem e darem início a replicação. Têm papel importante na finalização do desbridamento começado pelos neutrófilos e sua maior ajuda é a liberação de citocinas e fatores de crescimento, além de auxiliarem na angiogênese, fibroplasia e síntese de matriz extracelular, fundamentais para a transição da fase inflamatória para a proliferativa (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006; CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007).

1.1.4.2 Fase proliferativa

A fase proliferativa é formada por quatro etapas essenciais: epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Em seres humanos, esta fase tem início em torno do quarto dia após a lesão e se prolonga aproximadamente até o término da segunda semana. A epitelização ocorre de maneira precoce. Se a membrana basal estiver ileso, as células epiteliais migram em direção superior e as camadas normais da epiderme são restauradas em três dias. Se a membrana basal for lesada, as células epiteliais das bordas da ferida iniciam a proliferação na tentativa de restituir a barreira protetora (LAWRENCE; DIEGELMANN, 1994; CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007).

A angiogênese é instigada pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e é caracterizada pela migração de células endoteliais e formação de capilares, sendo primordial para a cicatrização eficaz (CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007).

A finalização da fase proliferativa é a construção de tecido de granulação. Os fibroblastos e as células endoteliais são as principais células da fase proliferativa. Vale salientar que os fibroblastos dos tecidos próximos migram para a lesão. Entretanto necessitam ser ativados para mudarem seu estado de quiescência. Um dos fatores de crescimento mais importante na proliferação e estimulação dos fibroblastos é o Fator derivado de plaquetas (PDGF12). Logo em seguida o Fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) é liberado. Ele ativa os fibroblastos para a formação de colágeno tipo I e posteriormente se transformam em miofibroblastos, que ajudam na contração da ferida. Dentre os fatores de crescimento envolvido no processo cicatricial podem ser descritos o PDGF, que facilita o crescimento celular, a quimiotaxia e a síntese matricial; o fator de crescimento epidérmico (EGF), que ativa a epitelização; o fator transformador alfa (TGF- α), responsável pela angiogênese e pela epitelização; o fator de crescimento fibroblástico (FGF), que promove a proliferação celular e angiogênese e o TGF- β , responsável pelo acréscimo da síntese matricial (WITTE; BARBUL, 1997; CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007).

1.1.4.3 Fase de remodelamento

A característica determinante desta fase é a deposição de colágeno de forma estruturada, por isso é a mais importante clinicamente. O colágeno produzido primariamente é mais fino do que o colágeno presente na pele normal, e tem conformação paralela à pele. Com o tempo, o colágeno inicial (colágeno tipo III) é reabsorvido e um colágeno mais espesso é brotado e organizado ao longo das linhas de tensão. Estas alterações se mostram em aumento da força tênsil da ferida. A organização da nova matriz é um processo importante da cicatrização. Fibroblastos e leucócitos produzem collagenases que facilitam a lise da matriz antiga. A cicatrização tem êxito quando há equilíbrio entre a formação da nova matriz e a lise da matriz antiga, havendo sucesso quando a deposição é maior. Mesmo após um ano a ferida apresentará um colágeno menos organizado do que o da pele sã, e a força tênsil jamais retornará a 100%, a área recuperada alcançará apenas em torno de 80% da sua força tênsil anterior e isso acontece após três meses de cicatrização (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006; LI; CHEN; KIRSNER, 2007).

1.2 Modelos Experimentais de lesão por pressão

Existem vários modelos experimentais de lesão por pressão que podem ser utilizados em animais. Os modelos em animais foram desenvolvidos pela necessidade de simular o ambiente clínico e os fenômenos envolvidos na pressão não aliviada por períodos variáveis de tempo. A maioria dos modelos animais na pesquisa de LPs utilizam carga cíclica para induzir uma lesão experimental confiável e reproduzível, ou seja, submetem o tecido a mais de um ciclo de isquemia e reperfusão (SALCIDO; POPESCU; AHN, 2007).

Dentre os modelos pesquisados e avaliados, o modelo de isquemia e reperfusão parece ser o menos invasivo e mais seguro para ser empregado, pois utiliza dois ímãs aplicados na pele do dorso do animal para causar uma LP.

Estudos que utilizaram o método de Isquemia/Reperfusão (I/R) demonstram sua efetividade na indução da LP e uma maior sobrevivência dos animais, pois não os submete a nenhum tipo de intervenção cirúrgica, nem de contenção, além de ser mais fácil a execução e permitir que os animais fiquem livres para realizarem suas atividades. A diferença entre o modelo atual e o original de Stadler *et al.* (2004) é que estudos mais recentes identificaram que o número de ciclos de I/R necessários para uma melhor formação das lesões, é 4 ou 5 ciclos, em vez de apenas 3, pois com 4 ou 5 ciclos as LPs adquiriam melhores características do tipo de lesão proposta para os estudos (CUI *et al.*, 2013; LIMA, 2013).

A utilização do modelo de Stadler adaptado no presente estudo, visou investigar as possíveis complicações de uma lesão crônica, como por exemplo o desenvolvimento de comportamentos do tipo depressivo. O estudo não buscou estabelecer o modelo como forma de indução de depressão em animais, mas avaliar as influências e repercussões sistêmicas de uma LP, bem como suas complicações.

1.3 A Lesão por pressão e sua relação com a depressão

As LPs podem ser vistas como fatores geradores de sofrimento, tanto físico como emocional, nas pessoas por ser uma condição que gera um desgaste multifatorial. Influenciando de forma direta na autoestima, o que interfere negativamente na autoimagem e na qualidade de vida, fatores que, somados, aumentam o risco de desenvolver quadros depressivos (ALMEIDA *et al.*, 2013).

Uma pesquisa que avaliou, através do Inventário de Avaliação de Depressão de Beck, a quantidade de sintomas e os níveis de depressão nos clientes com feridas crônicas, mostrou que dezesseis (53,3%) clientes que possuíam uma lesão por pressão demonstraram

depressão leve à moderada e cinco (16,7%), depressão de moderada a grave. Dez clientes diabéticos com pé ulcerado (55,60%) apresentaram depressão leve à moderada e quatro (22,20%), sem depressão ou depressão mínima, mostrando dessa forma que clientes com lesões crônicas tendem a desenvolver quadros depressivos (SANTO *et al.*, 2013).

Outro ponto que merece destaque é a relação entre as LPs e dor crônica. Um estudo analisou a associação entre sintomas depressivos e de ansiedade em vinculação à dor crônica, além de explorar o impacto desses sintomas na saúde e na qualidade de vida destes indivíduos. Os autores concluíram que 70% dos participantes da pesquisa apresentaram sintomas de ansiedade e 60% sintomas de depressão, fato que chama atenção, pois um dos sintomas que é bastante referido em pessoas com LPs é a dor constante (COSTA *et al.*, 2006).

Assim, podemos entender a LP como um fator que causa complicações secundárias, que vão além dos aspectos físicos de uma lesão. Os estudos citados acima sugerem uma relação desse tipo de ferida com o desenvolvimento de transtornos mentais, especialmente a depressão.

O transtorno depressivo é identificado através de perda de interesse ou prazer, tristeza profunda, distúrbios de sono ou apetite, sentimento de culpa ou baixa autoestima, sentimento de cansaço e baixa concentração. A depressão pode ser longa, duradoura ou recorrente, prejudicando substancialmente a habilidade de um indivíduo executar funções no trabalho ou na escola ou lidar com a vida diária. No seu estágio mais grave, a depressão pode levar ao suicídio (WHO, 2017).

A depressão é entendida como uma desordem multifatorial e tem sido discutida com frequência no meio científico. Ainda que a sua etiologia não esteja bem descrita, muitas teorias se propõem a explicar a patogênese da depressão, integrando diferentes fatores biológicos, sociais e psicológicos (SOARES, 2015).

Dentre as teorias elaboradas como mecanismos fisiopatológicos do transtorno depressivo podemos citar a deficiência de monoaminas (NUTT, 2008), neuroinflamação (MAES *et al.*, 2011), alterações na função do receptor e do fator neurotrófico (PITTENGER; DUMAN, 2008), predisposição genética e influência de fatores ambientais (BONDY; ZILL, 2004; LOHOFF; FERRARO, 2010), disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (CARROLL, 2007) e da via do óxido nítrico (MANTOVANI, 2003), estresse oxidativo (NG, 2008) e atualmente, disfunção do sistema glutamatérgico (SANACORA; TRECCANI; POPOLI, 2012).

O estresse é algo que lidamos diariamente e que é suportado pela maioria das pessoas. Quando ocorre um fracasso de adaptação bem sucedida durante as diversas situações

estressante que somos submetidos no nosso cotidiano, isso resulta em problemas, como a depressão (MAES et al., 2000; MICHEL et al., 2007). Já foi demonstrado que o estresse tem um importante papel no desenvolvimento da depressão (NESTLER et al., 2002).

O estresse leva ao dano oxidativo, sendo este causado por espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs), os radicais livres. As principais EROs são o ânion superóxido (O_2^-), o radical hidroxila (OH^\cdot) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), enquanto as principais ERNs são o óxido nítrico (NO), o dióxido de nitrogênio (NO_2) e o peroxinitrito ($ONOO^\cdot$) (FINKEL; HOLBROOK, 2000). Estas moléculas podem danificar proteínas celulares, lipídios, carboidratos e ácidos nucleicos (FILOMENI; CIRIOLO, 2006).

Embora existam diversos mecanismos de proteção contra os radicais livres, um certo grau de dano oxidativo é inerente à vida aeróbia e acredita-se que seja subjacente ao processo de envelhecimento e influencie a vida útil do organismo (SIES, 1997; FINKEL; HOLBROOK, 2000; DAVIES, 2001). O cérebro parece ser mais suscetível às EROs devido ao alto teor de ácidos graxos insaturados, ao alto consumo de oxigênio e a escassez de sistemas antioxidantes de defesa (FINKEL; HOLBROOK, 2000).

O estresse crônico tem sido amplamente utilizado em pesquisas com animais para mimetizar os distúrbios da depressão, pois esse modelo tenta reproduzir o mais próximo dos estressores da vida cotidiana em humanos (WILLNER et al., 1987; HENN; VOLLMAYR, 2005). A LP, sendo considerada como um fator que gera estresse crônico, estaria diretamente relacionada com o desenvolvimento de quadros depressivos.

Dessa forma, percebe-se que os estudos têm demonstrado que além do déficit monoaminérgico existe uma implicação do estresse no desenvolvimento da depressão. Nesta perspectiva, o objetivo dessa pesquisa foi investigar as possíveis complicações de uma LP, uma lesão crônica, e o desenvolvimento de comportamento depressivo.

2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Quando uma pessoa passa a ter uma ferida crônica, como uma lesão por pressão, é desencadeada uma sucessão de mudanças na vida do indivíduo, como o isolamento social, a necessidade de habituação com as trocas diárias de curativos, as alterações na atividade física e deambulação, o uso de medicamentos contínuos e, especialmente, os distúrbios de autoimagem. Todas essas mudanças acabam por promover a desmotivação e a incapacidade para o autocuidado e para as atividades de vida e de convívio social, dimensões que quando encontram-se alteradas, muitas vezes estão ligadas com o desenvolvimento de quadros depressivos e de ansiedade (BEDIN *et al.*, 2011).

O resultado negativo na qualidade de vida dos pacientes com LP ou outro tipo de ferida crônica é gerado por muitos aspectos inter-relacionados, incluindo odor, mobilidade reduzida, falta de sono e aumento da frequência de troca de curativos, presença de exsudato e dor (CHASE *et al.*, 2000; CAVALINI; MORIYA; PELÁ, 2002). Para clientes com lesões crônicas de cicatrização complexa, essas complicações produzem a perda de independência, alterações de humor, isolamento social e familiar, comprometimento da autoestima e da autoimagem, levando à ansiedade e depressão (YAMADA; SANTOS, 2005).

Já foi demonstrado que a lesão por pressão prolonga a hospitalização, dificulta a recuperação do doente e aumenta o risco para o desenvolvimento de outras complicações, sendo a LP um fator que apresenta um acréscimo no sofrimento físico e emocional da pessoa hospitalizada (BLANES *et al.*, 2004). A organização Mundial de Saúde considera a depressão como a principal causa de incapacidade em todo o mundo e que tem contribuído de forma importante para a carga global de doenças (WHO, 2017).

A literatura mostra que são vários os fatores que podem causar prejuízos na cicatrização de feridas, que podem ser afetadas em uma ou mais fases do processo de cicatrização (GUO; DIPIETRO, 2010). Destarte, pacientes que apresentam sintomas depressivos correlacionados com uma lesão entram em um ciclo de retroalimentação negativa, no qual tanto a depressão influencia negativamente na cicatrização, quanto o retardo na cicatrização potencializa o aparecimento de sintomas depressivos, tendo como resultado final o aumento do tempo de hospitalização.

Segundo um relatório divulgado pela *World Health Organization* (WHO), o Brasil está em primeiro lugar no *ranking* latino-americano da depressão e em quinto lugar no mundial. Segundo as estimativas da instituição ligada à ONU, em 2015 cerca de 322 milhões de pessoas (ou 4,4% da população global) sofriam com desordens depressivas, das quais mais

de 11,5 milhões eram brasileiras — ou 5,8% da população nacional. O número de pessoas que vivem com depressão aumentou 18% entre 2005 e 2015 (WHO, 2017).

Mesmo com o avanço do conhecimento de LPs e suas complicações, ainda temos uma lacuna no que se refere ao entendimento da relação desse tipo de lesão e o possível desenvolvimento de comportamento depressivo. Dessa forma, estudos pré-clínicos que busquem estabelecer essa relação ainda precisam ser explorados para que essa possível relação seja melhor elucidada na literatura.

Portanto, é notório que as lesões por pressão merecem uma atenção especial da equipe multiprofissional, no sentido de prevenir o seu aparecimento ou favorecer o seu tratamento, pois as complicações de uma LP afetam negativamente a vida das pessoas acometidas e causam prejuízo econômico para saúde ao prolongar a hospitalização.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Investigar os efeitos do modelo animal de lesão por pressão sobre variáveis comportamentais e parâmetros oxidativos de camundongos.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos do modelo animal de lesão por pressão sobre o comportamento exploratório, depressivo-símile e ansioso-símile em camundongos;
- Avaliar os efeitos do modelo animal de lesão por pressão sobre parâmetros de estresse oxidativo em áreas cerebrais (córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado) de camundongos.

4 MATERIAS E MÉTODOS

4.1 Modelo de indução da lesão por pressão

O modelo adotado para ser realizado no estudo foi o de Stadler *et al.* (2004), modificado, por ser menos invasivo e mais seguro para ser utilizado, pois utiliza dois ímãs colocados na pele do dorso do animal que geram uma pressão de 50 mmHg, onde um único ciclo de isquemia/reperfusão (I/R) é constituído por um período de 12 horas de posicionamento dos ímãs, seguido por liberação ou período de repouso de 12 horas, para que as lesões adquiram as características do tipo de lesão proposta para o estudo são necessários 4 ou 5 ciclos (CUI *et al.*, 2013; LIMA, 2013), mostrando assim a necessidade de modificação do protocolo.

Os ímãs que foram usados são placas cerâmicas magnéticas de ferrite, isotrópico (Imãtec Produtos Magnéticos, Pedreira, São Paulo, Brasil) com medidas de 12 mm de diâmetro por 5 mm de espessura, com peso médio de 2,4g e 1 Gauss de campo magnético.

Para realização do posicionamento dos ímãs, os animais foram anestesiados todos os dias do protocolo com cetamina 10% e xilazina 2% nas doses de 100mg/Kg e 10 mg/Kg i.p., respectivamente. No primeiro dia de protocolo, após a anestesia foi feita a tricotomia do dorso do animal e a limpeza com álcool isopropílico 70%. Em seguida a pele do dorso foi suavemente mobilizada para cima e os dois ímãs foram posicionados. Durante a fase de indução da LP, nos ciclos de I/R os animais foram mantidos separados em diferentes gaiolas para um melhor controle da indução da LP e manutenção do posicionamento dos ímãs.

Os animais não foram imobilizados, anestesiados ou tiveram qualquer restrição durante o período de I/R, apenas no momento de posicionamento do ímã. Depois de colocados os ímãs, dentro de alguns minutos os animais retornaram às suas atividades normais, sendo permitido alimento e água *ad libitum*.

4.2 Desenho e protocolo experimental

O protocolo (Tabela 1) foi proposto para investigar os efeitos do modelo animal de lesão por pressão sobre variáveis comportamentais e parâmetros oxidativos de camundongos. Os animais foram divididos nos grupos descritos a seguir e a lesão por pressão foi induzida como descrito acima, esperou-se que se formassem duas feridas em cada animal.

- **Grupo controle:** animais que foram mantidos em caixas separadas sem a indução da lesão, apenas com aplicação do anestésico do primeiro ao quarto dia do protocolo.

- **Grupo SHAM:** animais que foram submetidos a indução da lesão por pressão.

Tabela 1- Fluxograma de tratamento

Dia	1	2	3	4	5
Indução da lesão	X	X	X	X	
Testes comportamentais, dissecação das áreas cerebrais					X

No quinto dia do protocolo, os animais foram submetidos aos seguintes testes comportamentais: campo aberto, labirinto em cruz elevada, suspensão de cauda e preferência por sacarose. Imediatamente após os testes comportamentais os animais foram eutanasiados por decapitação para a retirada do córtex pré-frontal (CPF), do hipocampo (HC) e do corpo estriado (CE) para a avaliação de parâmetros oxidativos.

4.3 Animais

Foram utilizados camundongos *Swiss* machos, com peso entre 25-30g, provenientes do Biotério do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará (UFC). Os mesmos foram mantidos em ambiente com temperatura controlada ($22\pm 1^\circ\text{C}$), com ciclo claro/escuro de 12 horas e recebendo água e comida à vontade. Os métodos utilizados estão de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa Animal (CEPA) da UFC sob protocolo de nº 93/2017.

4.4 Testes Comportamentais

4.4.1 Avaliação da atividade exploratória

4.1.1.1 Teste do Campo Aberto

O aparato é feito de acrílico (paredes transparentes e piso preto, 30 x 30 x 15 cm) dividido em nove quadrantes iguais. A metodologia de (ARCHER, 1973) foi utilizada para avaliar a atividade exploratória do animal. Os principais parâmetros observados foram: número de cruzamentos (movimentação espontânea), número de comportamentos de

autolimpeza (*grooming*) e exploração vertical (*rearing*), registrados durante um tempo de cinco minutos, após um minuto de habituação.

4.4.2 Avaliação da atividade ansiolítica

4.4.2.1 Teste do Labirinto em Cruz Elevado

O Labirinto em Cruz Elevado (LCE) (LISTER, 1987) é formado por dois fechados (30 x 5 x 25 cm) e dois braços abertos em sentidos opostos (30 x 5 x 25 cm), formando uma estrutura de cruz. Os braços abertos e fechados estão ligados por uma plataforma central (5 x 5 cm). A plataforma e as paredes laterais dos braços fechados são formadas através de acrílico transparente e o chão em acrílico preto. O aparato está elevado a uma altura de 45 cm do nível do chão. No presente teste os animais são posicionados no centro do aparelho com a cabeça na direção dos braços fechados. O comportamento dos camundongos foi avaliado por cinco minutos. As medidas comportamentais registradas no teste foram: frequência de entradas e o tempo gasto nos braços fechados e abertos.

3.4.3 Avaliação da atividade antidepressiva

4.4.3.1 Teste Suspensão de Cauda

No teste da Suspensão de cauda, os camundongos ficam suspensos a 50 cm do chão por uma fita fixada a um cm a partir da ponta da cauda e o tempo de imobilidade durante uma sessão de cinco minutos é registrado (STERU, 1985). Os animais foram testados individualmente após a realização do protocolo, sendo considerado imóvel apenas quando permanecesse passivamente suspenso.

4.4.3.2 Teste de preferência por sacarose

Para a avaliação do comportamento do tipo anedonia foi realizado o teste de preferência por sacarose (MAO et al., 2014). Setenta e duas horas antes do teste, os animais foram treinados para se adaptar a solução de sacarose 1%: duas garrafas de solução de sacarose 1% foram fornecidas à caixa dos animais, sem o fornecimento de água. Vinte e quatro horas mais tarde, uma das garrafas de sacarose foi substituída por água, condição que permanecerá por mais 24h. Após a adaptação, os animais foram privados de comida e água por 24 h. O teste foi realizado às 08:00 da manhã e durante a realização do mesmo os animais foram alojados em caixas individuais com livre acesso a duas garrafas: uma

contendo 100 ml de solução de sacarose 1% e outra contendo 100 ml de água. Após 1 h, os volumes de solução de sacarose e água consumidos foram registrados e a preferência a sacarose foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{Preferência por sacarose} = \frac{\text{Consumo de sacarose}}{\text{Consumo de água} + \text{consumo de sacarose}} \times 100$$

4.4.4 Parâmetros de estresse oxidativo

Os parâmetros de estresse oxidativo nas áreas cerebrais foram avaliados no quinto dia de protocolo. Os animais foram eutanasiados por rápida decapitação e seus cérebros foram removidos. As áreas cerebrais CPF, HC e CE foram dissecadas sob o gelo, e, posteriormente, armazenadas a -80°C até serem utilizadas para os ensaios.

4.4.5 Determinação de Glutathiona Reduzida

Os níveis de GSH foram avaliados para estimar defesas endógenas contra o estresse oxidativo. O método é baseado na reação de reagente de Ellman (DTNB), com grupos tiol livres. As áreas serão diluídas em tampão de 0,02 M de EDTA (10% w/v) e adicionadas a uma solução de ácido tricloroacético a 50%. Após centrifugação (3000 rpm/15 min), o sobrenadante do homogeneizado foi recolhido e os níveis de GSH foram determinados (SEDLAK; LINDSAY, 1968). Resumidamente, as amostras foram misturadas com 0,4 M de tampão tris-HCl, pH 8,9 e 0,01 M de DTNB. Níveis de GSH foram determinados por espectrofotometria a 412 nm, calculada com base numa curva padrão de glutathiona e expressos como ng de GSH/g de tecido úmido.

4.4.6 Níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico

A peroxidação lipídica foi avaliada pela mensuração de substâncias tiobarbitúricas ácido-reativas (TBARS) nos homogenatos. As amostras foram homogeneizadas com tampão fosfato de potássio monobásico 50 mM pH 7,4 e 63µL do homogenato foi misturado a 100 µL de ácido perclórico 35%, sendo estas centrifugadas (7000 rpm/15 min), tendo sido 150 µL do sobrenadante recuperados e misturado com 50 µL de ácido tiobarbitúrico 1,2%, e, em seguida, estas amostras foram aquecidas em um banho de água fervente por 30 minutos. Após o resfriamento, a peroxidação lipídica foi determinada por absorvância a 535 nm e foi expressa como mcg de MDA/g de tecido úmido (OHKAWA; OHISHI; YAGI, 1979).

4.5 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada através do software *GraphPad Prism 6*, San Diego Califórnia, EUA. Para comparação dos dados paramétricos, foi utilizado o teste “t” de Student para comparação de médias de dois grupos. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas em $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

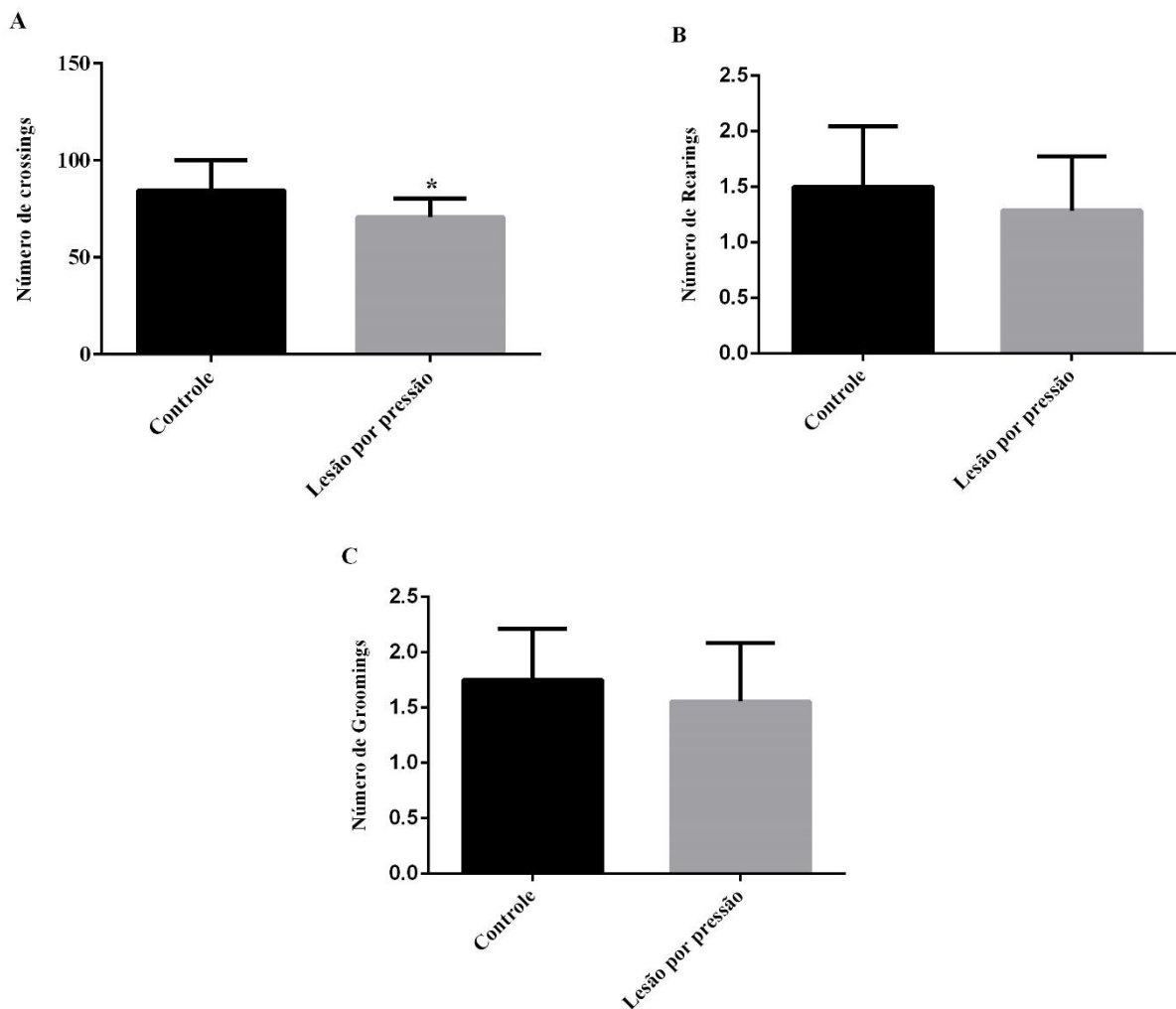
5.1 Avaliação comportamental

5.1.1 Avaliação da atividade locomotora e exploratória

No teste de campo aberto, o grupo LP apresentou redução do número de *croosings* (Figura 1A) quando comparado ao grupo controle ($p < 0,05$).

Em relação ao número de *rearings* (Figura 1B) e *groomings* (Figura 1C) nenhum efeito estatisticamente significativo foi observado.

Figura 1 – Alterações comportamentais no teste de campo aberto associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos



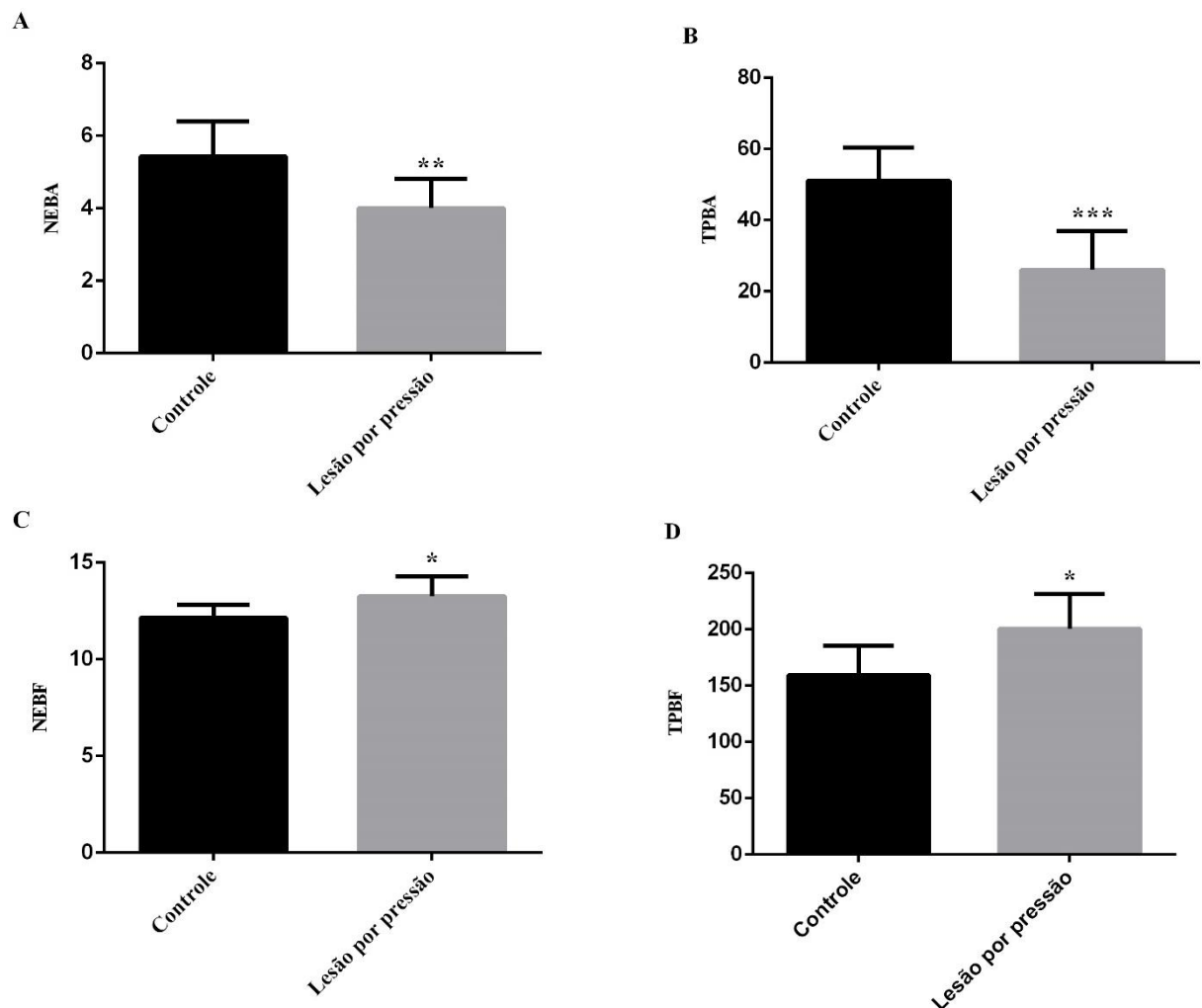
Efeitos do modelo de lesão por pressão em camundongos no teste de campo aberto. Os animais foram submetidos a indução da lesão por pressão durante 4 dias e no 5º dia do protocolo os animais foram submetidos ao teste comportamental. Cada coluna representa a significância \pm EPM de 8-10 animais por grupo. * $p < 0,05$ versus controle.

5.1.2 Avaliação do comportamento ansioso-símile

No teste do labirinto em cruz elevado, o grupo LP apresentou diminuição no número de entradas no braço aberto ($p < 0,01$) (Figura 2A) e redução do tempo de permanência nesse ambiente quando comparado ao grupo controle ($p < 0,001$) (Figura 2B).

Quanto ao número de entradas no braço fechado (Figura 2C) e ao tempo de permanência nesse ambiente (Figura 2D), no grupo LP observou-se um aumento desses parâmetros quando comparado ao grupo controle ($p < 0,05$).

Figura 2 – Alterações comportamentais no teste do labirinto em cruz elevado associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos.

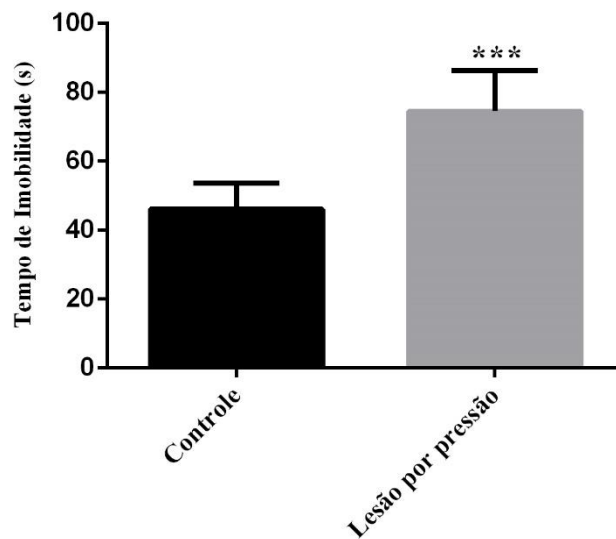


Efeitos do modelo de lesão por pressão em camundongos no teste do labirinto em cruz elevado. Os animais foram submetidos a indução da lesão por pressão durante 4 dias e no 5º dia do protocolo os animais foram submetidos ao teste comportamental. Cada coluna representa a significância \pm EPM de 8-10 animais por grupo. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ versus controle. Abreviações: NEBA – número de entradas no braço aberto; TPBA – tempo de permanência no braço aberto; NEBF – número de entradas no braço fechado; TPBF – tempo de permanência no braço fechado.

5.1.3 Avaliação do comportamento depressivo-símile

No teste da suspensão de cauda (Figura 3), o grupo LP apresentou aumento do tempo de imobilidade quando comparado ao grupo controle ($p < 0,001$).

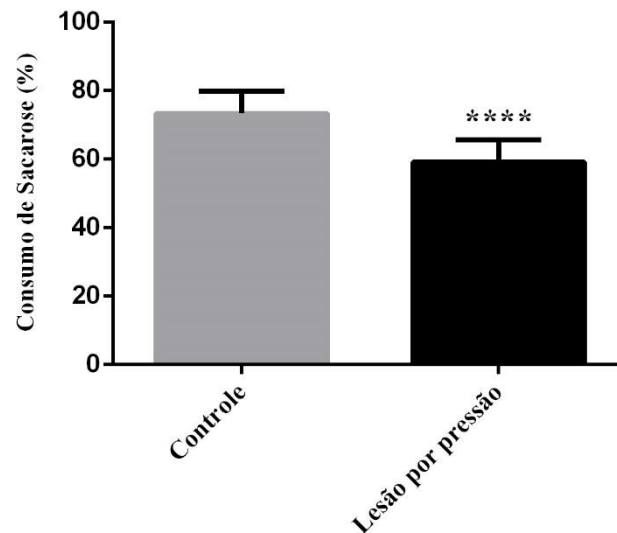
Figura 3 – Alterações comportamentais no teste da suspensão de cauda associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos.



Efeitos do modelo de lesão por pressão em camundongos no tempo de imobilidade no teste da suspensão de cauda. Os animais foram submetidos a indução da lesão por pressão durante 4 dias e no 5º dia do protocolo os animais foram submetidos ao teste comportamental. Cada coluna representa a significância \pm EPM de 8-10 animais por grupo. *** $p < 0,001$ versus controle.

No teste de preferência por sacarose (Figura 4), o grupo LP apresentou uma diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo controle, mostrando que a LP induziu um comportamento do tipo anedonia demonstrado por uma redução no consumo de sacarose ($p < 0,0001$).

Figura 4 – Alterações comportamentais no teste de preferência por sacarose associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos.



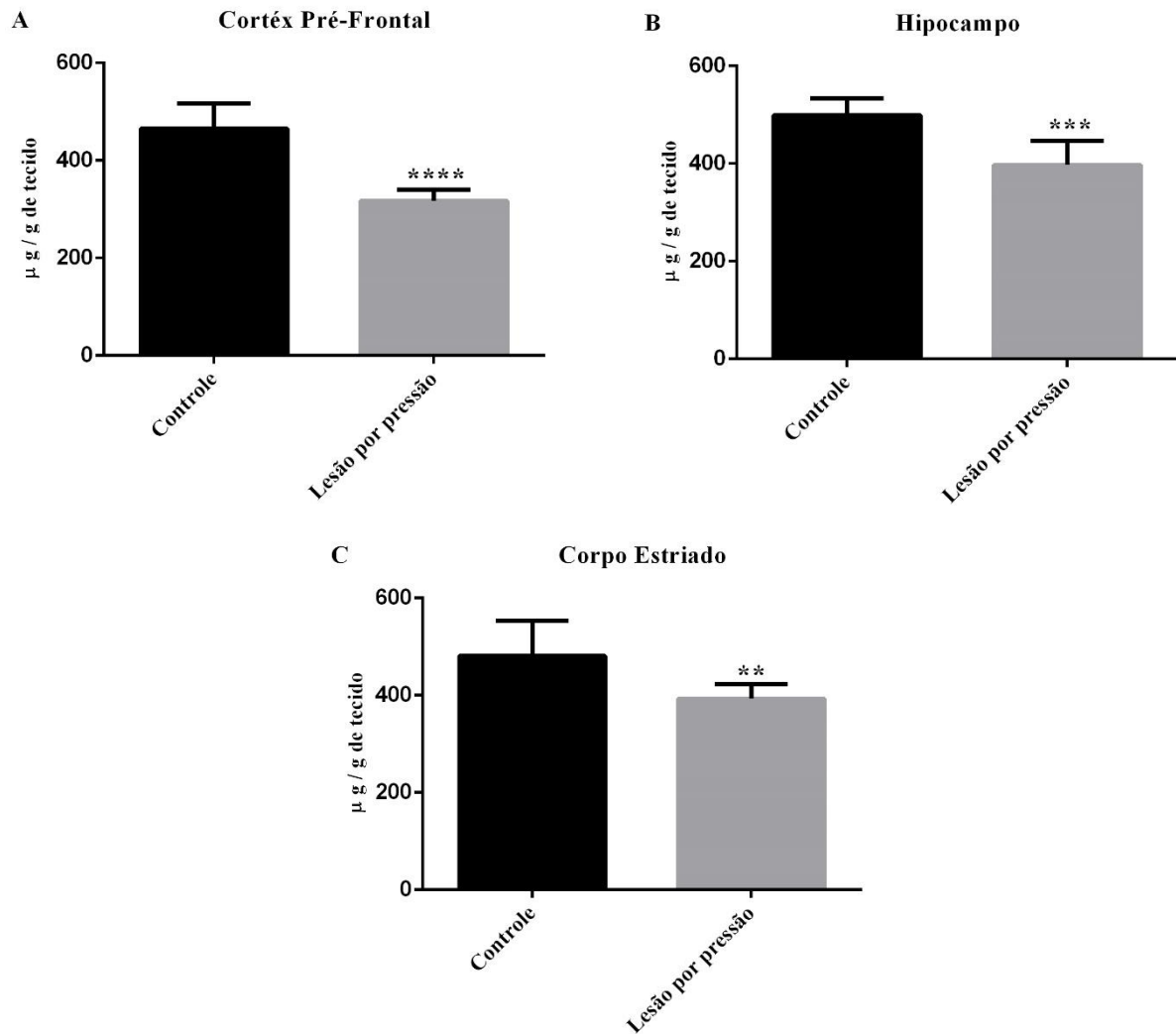
Efeitos do modelo de lesão por pressão em camundongos no teste de preferência por sacarose. Os animais foram submetidos a indução da lesão por pressão durante 4 dias e no 7º dia do protocolo os animais foram submetidos ao teste comportamental. Cada coluna representa a significância \pm EPM de 9-11 animais por grupo. ****p<0,0001 versus controle.

5.2 Avaliação de parâmetros oxidativos

5.2.1 Avaliação dos níveis de Glutathiona Reduzida

As concentrações de GSH mostraram-se reduzidos no córtex pré-frontal ($p<0,0001$) (Figura 5A), hipocampo ($p<0,001$) (Figura 5B) e corpo estriado ($p<0,01$) (Figura 5C) de animais submetidos ao modelo de lesão por pressão quando comparado ao grupo controle.

Figura 5 – Alterações dos parâmetros oxidativos nos níveis de Glutaciona reduzida no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos.

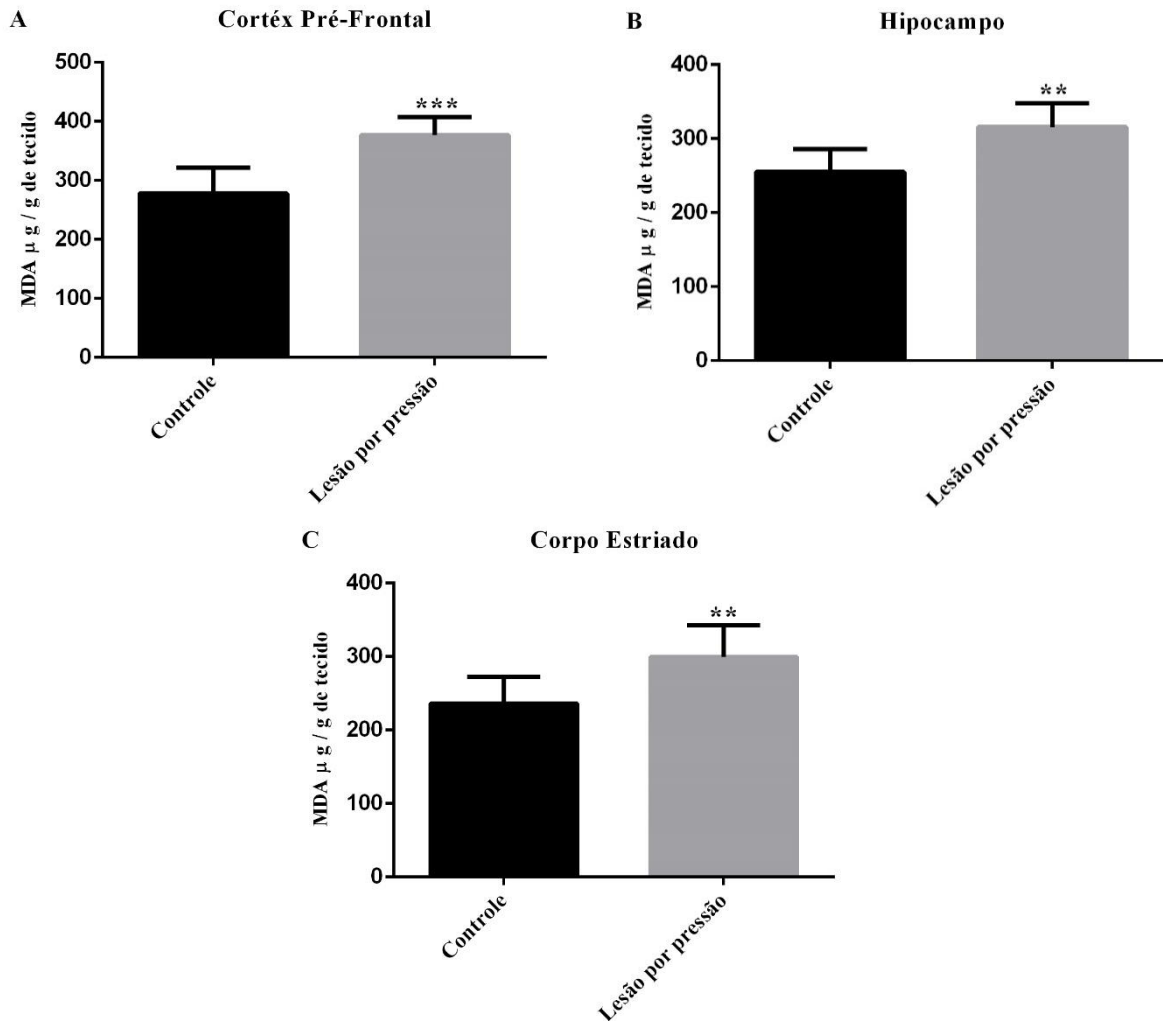


Efeitos do modelo de lesão por pressão em camundongos nos níveis de glutaciona reduzida em áreas cerebrais. Os animais foram submetidos a indução da lesão por pressão durante 4 dias e no 5º dia do protocolo as áreas cerebrais foram dissecadas e armazenadas a -80°C até a realização do teste. Cada coluna representa a significância \pm EPM de 9-11 animais por grupo. **p<0,01, ***p<0,001 e ****p<0,0001 versus controle.

5.2.2 Avaliação da peroxidação lipídica

Em relação à peroxidação lipídica, mostrou-se um aumento dos níveis de malondialdeído (MDA) no córtex pré-frontal (p<0,001) (Figura 6A), hipocampo (p<0,01) (Figura 6B) e corpo estriado (p<0,01) (Figura 6C) de animais submetidos ao modelo de lesão por pressão quando comparado ao grupo controle.

Figura 6 – Alterações dos parâmetros oxidativos nos níveis de MDA no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado associadas a modelo de lesão por pressão em camundongos.



Efeitos do modelo de lesão por pressão em camundongos nos níveis de MDA em áreas cerebrais. Os animais foram submetidos a indução da lesão por pressão durante 4 dias e no 5º dia do protocolo as áreas cerebrais foram dissecadas e armazenadas a -80°C até a realização do teste. Cada coluna representa a significância ± EPM de 9-11 animais por grupo. **p<0,01 e ***p<0,001 versus controle.

Tabela 2 – Resumo dos efeitos associados ao modelo de lesão por pressão em camundongos.

	Teste do campo aberto			Teste do labirinto em cruz elevado			Teste da suspensão de cauda	Preferência à sacarose	TBARS			GSH			
	Crossing	Rearing	Grooming	NEBA	TPBA	NEBF			TPBF	CPF	HC	CE	CPF	HC	CE
LP*	↓	↔	↔	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↓	↓

Grupo comparado com o grupo controle (*). Redução (↓), aumento (↑) e ausência de efeito estatisticamente significativo (↔). LP – lesão por pressão; NEBA – número de entradas no braço aberto; TPBA – tempo de permanência no braço aberto; NEBF – número de entrada no braço fechado; TPBF – tempo de permanência no braço fechado; CPF – córtex pré-frontal; HC – hipocampo; CE – corpo estriado.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro a investigar as influências de um modelo de lesão por pressão sobre alterações comportamentais e parâmetros oxidativos em camundongos. A LP foi capaz de comprometer a atividade locomotora e exploratória, induziu ao comportamento ansioso-símile, depressivo-símile e alterou os parâmetros oxidativos nas áreas cerebrais dos camundongos.

Diversos estudos têm mostrado que as condições físicas crônicas possuem uma forte associação com o aumento do risco de desenvolvimento de quadros depressivos (MOUSSAVI et al., 2007; LEE; LING; TSANG, 2010; YUNMING et al., 2012; LUPPA et al., 2012), destacando a importância de se investigar a LP e sua relação com a depressão, pois a LP é um tipo de lesão crônica, que pode levar meses até a sua cicatrização (NAN et al., 2012).

Apesar de a LP ainda não ter sido elucidada como uma forma de indução da depressão, o modelo adotado nesta pesquisa assemelha-se com os estudos que trabalham com eventos estressores crônicos que buscam simular as condições próximas da vida cotidiana que induzem uma depressão relativamente realista (WILLNER et al., 1987; HENN; VOLLMAYR, 2005).

A aplicação de modelos que simulam o estresse cotidiano promovem redução da preferência a sacarose, aumento de fatores pró-inflamatórios e alterações em parâmetros oxidativos, como o aumento da peroxidação lipídica (WILLNER, 2005; KUMAR; KUHAD; CHOPRA, 2011).

Já se tem elucidado que o estresse tem um importante papel no desenvolvimento da depressão (NESTLER et al., 2002). A resposta do organismo ao estresse é regulada principalmente pelo cortisol (HERMAN et al., 2003) e em situações onde ocorre o fracasso de adaptação a estímulos estressores, o cortisol tende a desregular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (MAES et al., 2000; MICHEL et al., 2007). Existem diversos estudos que estabelecem a correlação direta de depressão com a disfunção do eixo HHA, pois existe a proposição que a hiperativação do eixo HHA de fato é um marcador de depressão (BARDEN, 2004; THOMSON; CRAIGHEAD, 2008; FURAY; BRUESTLE; HERMAN, 2008). Diante do exposto, testes comportamentais e neuroquímicos foram realizados para identificação dos efeitos do modelo de LP em animais.

A fim de investigar a atividade locomotora e exploratória dos animais, realizou-se o teste do campo aberto. Nesse teste, os animais da LP reduziram o número de *crossings* em

comparação ao grupo controle, demonstrando que a lesão está associada a redução da atividade de locomoção. Esses achados são ratificados por estudos recentes que avaliaram o desenvolvimento de quadros depressivos, demonstrando que há uma diminuição da atividade locomotora dos animais (BAY-RICHTER et al., 2015; IERACI; MALLEI; POPOLI, 2016; WONG et al., 2016).

Achado semelhante foi demonstrado numa pesquisa que avaliou especificamente o comportamento depressivo de animais que foram submetidos a uma série de eventos estressores, na qual demonstrou-se que os animais estressados tiveram uma significativa redução da atividade locomotora no teste de campo aberto, sugerindo assim, mudanças na motivação e na emocionalidade, sintomas semelhantes à depressão em humanos (RYGULA et al., 2005).

Um estudo que avaliou a prática de atividade física, indicou que a depressão tem influência sobre a realização de atividades físicas, demonstrando que pessoas com sintomas depressivos não realizam ou diminuem essa prática, fato que pode ser exacerbado na presença de situações crônicas, como uma lesão crônica (GONÇALVES et al., 2014).

Para avaliação do comportamento ansioso-símile, foi realizado o teste do labirinto em cruz elevado, que é baseado no medo natural dos camundongos de espaços abertos, desprotegidos e elevados (HOGG, 1996). No teste do labirinto em cruz elevado, os animais submetidos a agentes ansiogênicos passam menos tempo nos braços abertos do que os animais do grupo controle, enquanto os animais sob efeito de drogas ansiolíticas gastam mais tempo nesse compartimento (COSTA et al., 2014).

De acordo com esse teste, o grupo da LP demonstrou uma redução no número de entradas e no tempo de permanência nos braços abertos, aliado ao aumento de entradas nos braços fechados, assim como um maior tempo de permanência nesses espaços, sugerindo a indução de comportamento ansioso-símile. Os estudos demonstram que os níveis de ansiedade estão aumentados em condições de estresse, sendo refletido por esse teste através de um menor tempo gasto nos braços abertos (NESTLER; HYMAN, 2010; AMPUERO et al., 2015).

Reforçando esses dados, um estudo clínico que avaliou a associação entre ansiedade e comorbidades, apontou que os pacientes com determinadas situações clínicas, como uma lesão, apresentaram uma maior gravidade dos sintomas de ansiedade, sendo plausível o entendimento que ter uma situação física, como uma lesão, leva ao aumento da ansiedade devido as consequências ou desconforto associado à condição e a sua cronicidade, devido ao estresse de forma prolongada (NILES et al., 2015).

No presente estudo, a avaliação do comportamento depressivo-símile foi realizada por meio dos testes da suspensão de cauda e preferência por sacarose. O teste de suspensão de cauda baseia-se no fato de que, quando suspensos, camundongos demonstram um padrão temporal de movimentação para fugir seguido de imobilidade, sendo esse um dos testes relevantes para demonstrar o comportamento semelhante à depressão. O aumento do tempo de imobilidade nesse teste sugere um comportamento depressivo. Uma variedade de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo depressão, são caracterizados por perturbações no comportamento (STERU et al., 1985; CRYAN; MOMBÉREAU; VASSOUT, 2005; ALMEIDA, 2006).

Corroborando essa ideia, estudos que utilizaram modelos de estresse, demonstram que os animais que apresentam um comportamento depressivo-símile exibem um aumento no tempo de imobilidade durante esse teste (AUTRY et al., 2009; YANG et al., 2016; ZHAO et al., 2018). De modo semelhante o grupo submetido ao modelo de indução de lesão por pressão apresentou aumento do tempo de imobilidade no teste de suspensão de cauda quando comparado com o grupo controle.

Além dos sintomas já abordados, é importante a avaliação de um sintoma bastante característico da depressão, a anedonia ou perda de interesse/prazer, caracterizada como um importante marcador comportamental de depressão (FRAGUAS JÚNIOR; ALVES, 2002). Para investigar esse comportamento foi realizado o teste de preferência por sacarose, que se caracteriza pela diminuição da capacidade de resposta a recompensas, que no teste é mostrado através de uma redução do consumo da solução glicosada (WILLNER, 1997, 2005).

De acordo com este teste, o modelo de LP causou uma diminuição no consumo de sacarose. Estudos mostram que animais submetidos a um modelo de indução de lesão apresentam um fenótipo do tipo-depressivo observado pela significativa diminuição no percentual de consumo de sacarose (WU et al., 2014; MALDONADO-BOUCHARD et al., 2016). Ratificando esse achado, um estudo que avaliou a relação de feridas crônicas e o desenvolvimento de quadros neuropsiquiátricos, demonstrou que pacientes que possuem uma lesão por pressão tendem a apresentar desde quadros leves a graves de depressão (SANTO et al., 2013).

Em concordância, um estudo clínico realizado com 50 pacientes com lesão medular e lesão por pressão avaliados através do Inventário de Depressão de Beck, demonstrou que 14 (28%) tiveram depressão leve a moderada. Além disso verificou-se que 48 (96%) pacientes apresentaram como sintoma de depressão a distorção da imagem corporal; 48

(96%), ideia suicida; 31 (62%), autodepreciação; 30 (60%), retração social e falta de satisfação 24 (48%) (ALMEIDA et al., 2013).

Em adição às alterações comportamentais, o modelo animal de LP também foi capaz de causar alterações nos parâmetros oxidativos, levando ao aumento dos níveis de MDA e redução dos níveis GSH no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado, características da fisiopatologia da depressão. Esses dados corroboram estudos que apontam uma forte associação entre o aumento do estresse oxidativo e o desenvolvimento de quadros depressivos (SZANTON et al., 2012; RAWDIN et al., 2013; PALTA et al., 2014).

Tendo em vista os diversos distúrbios oxidativos estabelecidos em pesquisas com depressão, incluindo elevada quantidade de produtos da peroxidação lipídica, como o malondialdeído (MDA) (BILICI et al., 2001; KHANZODE et al., 2003; HERKEN et al., 2007) e redução dos níveis GSH, um importante antioxidante (AHMED et al., 2016), além da avaliação comportamental, a investigação de parâmetros oxidativos mostra-se muito importante na busca do entendimento da fisiopatologia da depressão.

Foi visto neste estudo que os animais da LP foram induzidos a um dano oxidativo. Isto se mostrou através do aumento dos níveis de MDA e redução da concentração de GSH no córtex pré-frontal, dessa forma o modelo se mostra como um fator desencadeante dos sintomas depressivos associado a essa área cerebral. O córtex pré-frontal, uma das áreas do cérebro mais estudadas na biologia da depressão, está associado a funções importantes, como a resolução de problemas, análise, controle de impulsos, motivação, atenção seletiva, controle de emoção e memória de trabalho (GARCIA *et al.*, 2009; LI *et al.*, 2010; CAI *et al.*, 2013; STAHL, 2014). Estudos mostram que os quadros depressivos em modelos de animais estressados evoluem com o aumento dos níveis de MDA e redução da concentração de GSH no córtex pré-frontal (KUMAR; KUHAD; CHOPRA, 2011 AMPUERO et al., 2015).

Semelhante aos resultados obtidos no córtex pré-frontal, o presente estudo mostrou também que os animais submetidos ao modelo de LP apresentaram aumento dos níveis de MDA e redução da concentração de GSH no hipocampo, uma área do cérebro que está intimamente associada com sintomas como apatia, perda de interesse, alterações do sono, alterações no peso/apetite e déficit de memória, vistos em muitos pacientes deprimidos (JIANG *et al.*, 2013; BAI *et al.*, 2014; JAYAWEERA *et al.*, 2015). De fato, as evidências sugerem que animais submetidos a situações de estresse e que desenvolvem comportamento depressivo, devido ao dano oxidativo e aos prejuízos celulares, apresentam uma elevação nos níveis de MDA e redução da concentração de GSH nessa área cerebral (HEMMERLE; HERMAN; SEROOGY, 2012; PATKI et al., 2013; SALIM, 2017) confirmando os resultados aqui apresentados.

O presente estudo também mostrou que o modelo de LP também foi capaz de aumentar os níveis de MDA e redução da concentração de GSH no corpo estriado de camundongos. Embora existam poucos estudos sobre o envolvimento do corpo estriado na neurobiologia da depressão, esta área é de fundamental importância para a compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia desta doença, pois está relacionada à recompensa, cognição e movimento, sendo responsável pelos sintomas de falta de motivação, fadiga e alterações psicomotoras observadas em pacientes deprimidos (HARRINGTON, 2012; WALTHER *et al.*, 2012).

Outro importante fator relacionado ao estresse oxidativo é o GSH que possui papel central na biotransformação e eliminação de xenobióticos e na defesa das células contra o estresse oxidativo (HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA, 2008). Dados na literatura mostram que a depleção das concentrações de GSH estão associadas ao desenvolvimento de comportamento depressivo (DEAN *et al.*, 2009; PERIĆ *et al.*, 2017; MOTAGHINEJAD *et al.*, 2017), relacionado principalmente a inibição da síntese de glutathione em situações de estresse (MASOOD *et al.*, 2008). Em consonância com os dados encontrados na literatura, os animais que tiveram a LP apresentaram redução nos níveis de GSH no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado.

Corroborando com os dados encontrados, um estudo que trabalhou no mesmo panorama desta pesquisa, utilizando-se de fatores estressores, também identificou aumento da peroxidação lipídica, além de níveis diminuídos de glutathione reduzida e diminuição da atividade das enzimas catalase e superóxido dismutase (KUMAR; KUHAD; CHOPRA, 2011). Todos esses resultados encontrados no presente estudo fortalecem a possibilidade de se estabelecer uma forte associação entre uma LP e o desenvolvimento de quadros depressivos.

Considerando os resultados encontrados nesse estudo pré-clínico, existe a possibilidade de uma forte correlação com os quadros depressivos em pessoas com LP, pois os estudos mostram que a questão das LPs é o estresse gerado por longos períodos, pois esse tipo de ferida pode estar diretamente relacionado com quadros depressivos em pacientes. Visto que, um estudo, onde participaram 50 pacientes com lesões crônicas que foi utilizado o inventário de Avaliação de Depressão de Beck, observou-se que 64% dos pacientes apresentaram depressão moderada e 10% depressão grave (SALOMÉ; BLANES; FERREIRA, 2011), evidenciando que as lesões possuem um forte envolvimento com os quadros depressivos.

O modelo de LP mostrou-se capaz de induzir alterações comportamentais e pró-

oxidativas, sugerindo que a lesão é um fator relacionado ao desenvolvimento de alterações associadas à depressão. Como o presente estudo foi o primeiro a avaliar as repercussões de uma lesão periférica a nível de sistema nervoso central, os resultados aqui obtidos foram discutidos baseados no estresse gerado pela LP, mas a literatura acerca de um modelo de ferida relacionado com alterações comportamentais e oxidativas em animais ainda é incipiente, o que levou a uma certa limitação na utilização de estudos anteriores que abordassem a relação de uma LP e a depressão.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo é o primeiro a demonstrar que a indução de lesão por pressão em animais está relacionada ao desenvolvimento de sintomas do tipo depressivos, evidenciando, assim, a importância de se investigar os aspectos envolvidos na relação entre LP e transtornos psiquiátricos como a depressão.

As feridas crônicas podem ser consideradas um problema de saúde pública, pois elas possuem um significativo impacto socioeconômico para pacientes, familiares e sistema de saúde como um todo, pois representam um acréscimo no tempo de hospitalização, aliado ao sofrimento físico e emocional das pessoas, sendo observado ainda que o sofrimento gerado por uma lesão pode estar diretamente relacionado como o desenvolvimento de quadros depressivos.

Sendo assim, a LP merece toda a atenção, principalmente da enfermagem que lida diretamente no cuidado de feridas, no sentido de prevenir o seu aparecimento ou favorecer o seu tratamento, pois o manejo adequado de uma lesão culmina em uma cicatrização otimizada, reduzindo as influências negativas de uma LP. Esta pesquisa reforça a necessidade de redirecionar a atenção à saúde dos pacientes com LP, devendo os profissionais de saúde buscarem identificar alterações emocionais e entender que uma lesão crônica não se limita a prejuízos de nível local, podendo estar envolvida com alterações do humor.

Apesar de nossos achados sugerirem a relação da lesão por pressão com quadros depressivos, muito ainda há para se entender sobre os reais efeitos de uma LP e sua relação com a fisiopatologia da depressão. Investigações acerca deste modelo animal de LP abordando a avaliação de parâmetros inflamatórios ou monoaminérgicos, diferenças entre sexo ou mesmo a utilização de substâncias de cicatrização local para diminuir os efeitos da lesão a nível neural, por exemplo, ainda são inexistentes.

Nessa perspectiva, estudos pré-clínicos utilizando o modelo de LP para entender melhor sua relação com a depressão, precisam ser encorajados.

REFERÊNCIAS

- AHMED, A. K. et al. A non-invasive method to produce pressure ulcers of varying severity in a spinal cord-injured rat model. **Spinal Cord**, v. 54, n. 12, p. 1096–1104, 21 dez. 2016.
- ALMEIDA, R. N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**. Rio de Janeiro: [s.n.]. 2006.
- ALMEIDA, S. A. DE. Avaliação da qualidade de vida em pacientes com diabetes mellitus e pé ulcerado. **Rev Bras Cir Plást**, v. 28, n. 1, p. 142–6, 2013.
- ALMEIDA, S. A. DE et al. Depressão em indivíduos com lesão traumática de medula espinhal com úlcera por pressão. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 28, n. 2, p. 282–288, jun. 2013.
- AMPUERO, E. et al. Two Chronic Stress Models Based on Movement Restriction in Rats Respond Selectively to Antidepressant Drugs: Aldolase C As a Potential Biomarker. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 10, p. pyv038, 26 mar. 2015.
- ANSEMI, M.L. *et al.* Estudo da incidência de úlceras de pressão, segundo cuidado de enfermagem. **Rev Formação**, vol. 3, n. 7, p.57-72, 2003.
- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal behaviour**, v. 21, n. 2, p. 205–35, maio 1973..
- BAI, M.; ZHUA, X.; ZHANGA, Y.; ZHANGA, S.; ZHANGA, L.; XUEA, L.; ZHONGA, M.; ZHANG, X. Anhedonia was associated with the dysregulation of hippocampal HTR4 and microRNA Let-7a in rats. **Physiology & Behavior**, v.129, p.135–141, 2014.
- BARDEN, N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathophysiology of depression. **Journal of psychiatry & neuroscience : JPN**, v. 29, n. 3, p. 185–93, maio 2004.
- BARRICK, B.; CAMPBELL, E. J.; OWEN, C. A. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. **Wound Repair Regen.**, v. 7, n. 6, p. 410-422, nov./dez. 1999.
- BAVARESCO, A.; MEDEIROS, R. H.; LUCENA, A. F. Implantação da escala de braden em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 32, n. 4, p. 703–710, 2008.
- BAY-RICHTER, C. et al. Behavioural and neurobiological consequences of macrophage migration inhibitory factor gene deletion in mice. **Journal of neuroinflammation**, v. 12, p. 163, 4 set. 2015.
- BEDIN, L. F. et al. Estratégias de promoção da autoestima, autonomia e autocuidado das pessoas com feridas crônicas. **Revista Gaúcha De Enfermagem**, v. 35, p. 61–67, 2011.
- BERLOWITZ, D. Epidemiology, pathogenesis, and risk assessment of pressure ulcers. **Up to date**, 2016. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-risk-assessment-of-pressure-ulcers>>. Acesso em: 21 maio. 2018.

- BILICI, M. et al. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. **Journal of affective disorders**, v. 64, n. 1, p. 43–51, abr. 2001.
- BLANES, L. et al. Avaliação clínica e epidemiológica das úlceras por pressão em pacientes internados no Hospital São Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 2, p. 182–187, abr. 2004.
- BONDY, B.; ZILL, P. Pharmacogenetics and Psychopharmacology. **Curr. Opin. Pharmacol**, v. 4, n. 1, p. 72–78, 2004.
- BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. The Basic Science of Wound Healing. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 117, n. SUPPLEMENT, p. 12S–34S, jun. 2006.
- CAI, X.; KALLARACKAL, A.J.; KVARTA, M.D.; GOLUSKIN, S.; GAYLOR, K.; BAILEY, A.M.; LEE, H.K.; HUGANIR, R.L.; THOMPSON, S.M. Local potentiation of excitatory synapses by serotonin and its alteration in rodent models of depression. **Nat. Neurosci.**, v.6, p.464–472, 2013.
- CAMPOS, A. C. L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A. K. Cicatrização de feridas. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 20, n. 1, p. 51–58, mar. 2007.
- CARROLL, B.J.; CASSIDY, F.; NAFTOLOWITZ, D. et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. **Acta Psychiatr Scand**, n.115(433), p.90–103, 2007.
- CAVALINI, F.; MORIYA, T.; PELÁ, N. Síndrome de fournier: a percepção do seu portador. **Revista Esc Enferm USP**, v. 36, n. 2, p. 108–114, 2002.
- CHASE, S. K. et al. Living With Chronic Venous Leg Ulcers: A Descriptive Study of Knowledge and Functional Health Status. **Journal of Community Health Nursing**, v. 17, n. 1, p. 1–13, mar. 2000.
- COSTA, A. A. et al. A computational model for exploratory activity of rats with different anxiety levels in elevated plus-maze. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 236, p. 44–50, 30 out. 2014.
- COSTA, E. C. *et al.* Capacidade de idosos da comunidade para desenvolver Atividades de Vida Diária e Atividades Instrumentais de Vida Diária. **Acta Paul Enferm**, v. 19, n. 1, p. 43–48, 2006.
- CRYAN, J. F.; MOMBÉREAU, C.; VASSOUT, A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4–5, p. 571–625, jan. 2005.
- CUI, W. *et al.* Interleukin-17 expression in murine pressure ulcer tissues. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 5, n. 3, p. 803–806, mar. 2013.
- DAVIES, K. J. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and

replacement systems. **IUBMB life**, v. 50, n. 4–5, p. 279–89, 1 out. 2001.

DEAN, O. et al. Glutathione depletion in the brain disrupts short-term spatial memory in the Y-maze in rats and mice. **Behavioural Brain Research**, v. 198, n. 1, p. 258–262, 2 mar. 2009.

DORNER, B. et al. The Role of Nutrition in Pressure Ulcer Prevention and Treatment. **Advances in Skin & Wound Care**, v. 22, n. 5, p. 212–221, maio 2009.

FILOMENI, G.; CIRIOLO, M. R. Redox Control of Apoptosis: An Update. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 8, n. 11–12, p. 2187–2192, nov. 2006.

FINKEL, T.; HOLBROOK, N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, v. 408, n. 6809, p. 239–247, 9 nov. 2000.

FRAGUAS JUNIOR, R.; ALVES, T.C.T.F. Depressão no Hospital Geral: estudo de 136 casos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 48, n. 3, p.225-230, 2002 .

FURAY, A. R.; BRUESTLE, A. E.; HERMAN, J. P. The Role of the Forebrain Glucocorticoid Receptor in Acute and Chronic Stress. **Endocrinology**, v. 149, n. 11, p. 5482–5490, nov. 2008.

GARCIA, I.S.; COMIM, C.M.; VALVASSORI, S.S.; REUS, G.Z.; STERTZ, L.; KAPCZINSKI, F.; GAVIOLI, E.C.; QUEVEDO, J. Ketamine treatment reverses behavioral and physiological alterations induced by chronic mild stress in rats. **Prog. Neuro-psychoph**, v. 33, p.450–455, 2009

GONÇALVES, A. K. et al. Qualidade de vida e sintomas depressivos em idosos de três faixas etárias praticantes de atividade física. **Revista Kairós : Gerontologia**, v. 17, n. 3, p. 79–94, 30 set. 2014.

GUO, S.; DIPIETRO, L. A. Factors affecting wound healing. **Journal of dental research**, v. 89, n. 3, p. 219–29, mar. 2010.

GURTNER, G. C.; WERNER, S.; BARRANDON, Y.; LONGAKER, M. T. Wound repair and regeneration. **Nature**, v. 453, n. 7193, p. 314-321, mai. 2008.

HARRINGTON, M.E. Neurobiological studies of fatigue. **Progress in Neurobiology**, v. 99,n. 2, p.93–105, 2012.

HASHIMOTO, M.; KUROSE, T.; KAWAMATA, S. Comparison between a weight compression and a magnet compression for experimental pressure ulcers in the rat. Histological studies and effects of anesthesia. **Arch. Histol. Cytol.**, v. 71, n. 5, p. 303-316, dez. 2008.

HEMMERLE, A. M.; HERMAN, J. P.; SEROOGY, K. B. Stress, depression and Parkinson's disease. **Experimental neurology**, v. 233, n. 1, p. 79–86, jan. 2012.

HENN, F. A.; VOLLMAYR, B. Stress models of depression: Forming genetically vulnerable strains. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4–5, p. 799–804, jan. 2005.

- HERKEN, H. et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. **Archives of medical research**, v. 38, n. 2, p. 247–52, fev. 2007.
- HERMAN, J. P. et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 24, n. 3, p. 151–80, jul. 2003.
- HOGG, S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 54, n. 1, p. 21–30, maio 1996.
- HUBER, P. C.; ALMEIDA, W. P.; FÁTIMA, Â. DE. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Quím. Nova**, v. 31, n. 5, p. 1170–1179, 2008.
- IERACI, A.; MALLEI, A.; POPOLI, M. Social Isolation Stress Induces Anxious-Depressive-Like Behavior and Alterations of Neuroplasticity-Related Genes in Adult Male Mice. **Neural plasticity**, v. 2016, p. 6212983, 2016.
- JAYAWEERA, H.K.; HICKIE, I.B.; DUFFY, S.L.; HERMENS, D.F.; MOWSZOWSKI, L.; DIAMOND, K.; TERPENING, Z.; PARADISE, M.; LEWIS, S.J.; LAGOPOULOS, J.; NAISMITH, S.L. Mild Cognitive Impairment Subtypes in Older People With Depressive Symptoms: Relationship With Clinical Variables and Hippocampal Change. **J Geriatr Psychiatry Neurol.**, 2015, pii: 0891988715573535.
- JIANG, W.; LI, S.; LIU, J.; SUN, Y.; ZHOU, S.; ZHU, W.; SHI, J.; LU, L. Hippocampal CLOCK protein participates in the persistence of depressive-like behavior induced by chronic unpredictable stress. **Psychopharmacology**, v.227(1), p.79-92, 2013.
- KHANZODE, S. D. et al. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. **Redox report: communications in free radical research**, v. 8, n. 6, p. 365–70, 19 dez. 2003.
- KOSIAK, M. Etiology of decubitus ulcers. **Arch Phys Med Rehabil.**, v. 42, p. 19-29, jan. 1961.
- KROUSKOP, T. A. *et al.* Mechanisms of decubitus ulcer formation--an hypothesis. **MedHypotheses.**, v. 4, n. 1, p. 37-39, jan./fev. 1978.
- KUMAR, B.; KUHAD, A.; CHOPRA, K. Neuropsychopharmacological effect of sesamol in unpredictable chronic mild stress model of depression: behavioral and biochemical evidences. **Psychopharmacology**, v. 214, n. 4, p. 819–828, 20 abr. 2011.
- LAWRENCE, W. T.; DIEGELMANN, R. F. Growth factors in wound healing. **Clinics in dermatology**, v. 12, n. 1, p. 157–69, 1994.

LEE, S.; LING, Y.; TSANG, A. Community-Based Co-Morbidity of Depression and Chronic Physical Illnesses in Hong Kong. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 40, n. 3, p. 339–348, 8 set. 2010.

LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. **Clin Dermatol.**, v. 25, n. 1, p. 9-18, jan./fev. 2007.

LI, N.; LEE, B.; LIU, R.J.; BANASR, M.; DWYER, J.M.; IWATA, M.; LI, X.Y.; AGHAJANIAN, G.; DUMAN, R.S. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. **Science**, v.329, p.959–964, 2010.

LIMA, R. O. **Cicatrização da úlcera por pressão experimental com fumaça de moxa palito de *Artemisia vulgaris* em comundongos.** 150 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2013.

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

LOHOFF, F.W.; FERRARO, T.N. Pharmacogenetic considerations in the treatment of psychiatric disorders. **Expert Opin Pharmacother**, n.11, p.423–439, 2010.

LUCENA, A. F. *et al.* Perfil clínico e diagnósticos de enfermagem de pacientes em risco para úlcera por pressão. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 19, n. 3 p. 1–8, 2011.

LUPPA, M. et al. Prevalence and risk factors of depressive symptoms in latest life-results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+). **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 27, n. 3, p. 286–295, mar. 2012.

MAES, M. *et al.* A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, n.35, p.676–692, 2011.

MAES, M. et al. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. **Journal of affective disorders**, v. 58, n. 3, p. 241–6, jun. 2000.

MANTOVANI, M., PERTILE, R., CALIXTO, J.B., SANTOS, A.R., RODRIGUES, A.L. Melatonin exerts an antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors and the L-arginine-nitric oxide pathway. **Neurosci. Lett**, n.343, p.1–4, 2003.

MAO, Q. Q. et al. Brain-derived neurotrophic factor signalling mediates the antidepressant-like effect of piperine in chronically stressed mice. **Behavioural Brain Research**, v. 261, p. 140–145, 2014.

MASOOD, A. et al. Reversal of Oxidative Stress-Induced Anxiety by Inhibition of Phosphodiesterase-2 in Mice. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 326, n. 2, p. 369–379, 1 ago. 2008.

MICHEL, T. M. et al. Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder—a postmortem study. **Psychiatry Research**, v. 151, n. 1–2, p. 145–150, 30 maio 2007.

MISTIAEN *et al.* The effectiveness of the Australian Medical Sheepskin for the prevention of pressure ulcers in somatic nursing home patients: a prospective multi-centre randomised controlled trial (ISRCTN17553857). **BMC Health Serv Res.**, v. 8, n. 4, 2010.

MOTAGHINEJAD, M. et al. Effects of acute doses of methylphenidate on inflammation and oxidative stress in isolated hippocampus and cerebral cortex of adult rats. **Journal of Neural Transmission**, v. 124, n. 1, p. 121–131, 28 jan. 2017.

MOUSSAVI, S. et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. **The Lancet**, v. 370, n. 9590, p. 851–858, 8 set. 2007.

NAN, H. et al. Depressive symptoms in people with chronic physical conditions: prevalence and risk factors in a Hong Kong community sample. **BMC Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 198, 14 dez. 2012.

NATIONAL PRESSURE ULCER ADVISORY PANEL. **Pressure Ulcer Stages Revised** Washington, 2016. Disponível em: <<http://www.npuap.org/about-us/>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

NESTLER, E. J. et al. Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, n. 1, p. 13–25, 28 mar. 2002.

NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E. Animal models of neuropsychiatric disorders. **Nature Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 1161–1169, 27 out. 2010.

NG, F.; BERK, M.; DEAN, O. et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. **Int J Neuropsychopharmacol**, n.11, p.851-76, 2008.

NILES, A. N. et al. Anxiety and depressive symptoms and medical illness among adults with anxiety disorders. **Journal of psychosomatic research**, v. 78, n. 2, p. 109–115, fev. 2015.

NOGUEIRA, P. C.; CALIRI, M. H. L.; HAAS, V. J. Profile of patients with spinal cord injuries and occurrence of pressure ulcer at a university hospital. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 3, p. 372–377, jun. 2006.

NUTT, D. J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. **J Clin Psychiatry**, n.69, p.4–7, 2008.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351–358, jun. 1979. out. 2014.

PALTA, P. et al. Depression and Oxidative Stress: results from a meta-analysis of observational studies. **Psychosomatic Medicine**, v. 76, n. 1, p. 12–19, jan. 2014.

PATKI, G. et al. Depression, anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and inflammation in a rat model of social stress. **Brain research**, v. 1539, p. 73–86, 20 nov. 2013.

PERIĆ, I. et al. Fluoxetine reverses behavior changes in socially isolated rats: role of the hippocampal GSH-dependent defense system and proinflammatory cytokines. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 267, n. 8, p. 737–749, 4 dez. 2017.

PIEPER, B. Mechanical Forces: Pressure, Shear, and Friction. In: BRYANT, R. A.; NIX, D. P. **Acute & Chronic Wounds: current management concepts**. 3. ed. St. Louis: Elsevier, 2007.

PITTENGER, C.; DUMAN, R.S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, n.33, p.88-109, 2008.

RAWDIN, B. J. et al. Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 31, p. 143–152, jul. 2013.

REDDY, N. P.; COCHRAN, G. V. Interstitial fluid flow as a factor in decubitus ulcer formation. **J Biomech.**, v. 14, n. 12, p. 879-881, 1981.

ROGENSKI, N. M. B.; SANTOS, V. L. C. DE G. Estudo sobre a incidência de úlceras por pressão em um hospital universitário. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 4, p. 474–480, ago. 2005.

RYGULA, R. et al. Anhedonia and motivational deficits in rats: Impact of chronic social stress. **Behavioural Brain Research**, v. 162, n. 1, p. 127–134, jul. 2005.

SALCIDO, R.; POPESCU, A.; AHN, C. Animal Models in Pressure Ulcer Research. **J Spinal Cord Med**, v. 30, p. 107–116, 2007.

SALIM, S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 360, n. 1, p. 201–205, jan. 2017.

SALOMÉ, G. M.; BLANES, L.; FERREIRA, L. M. Avaliação de sintomas depressivos em pessoas com diabetes mellitus e pé ulcerado. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 38, n. 5, p. 327–333, out. 2011.

SANACORA, G.; TRECCANI, G.; POPOLI, M. Towards a glutamate hypothesis of depression An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. **Neuropharmacology**, v.62, p.63-77, 2012.

SANDERS, L. S. C.; PINTO, F. J. M. Ocorrência de úlcera por pressão em pacientes internados em um hospital público de Fortaleza-CE. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 16, n. 2, p. 166–170, 2012.

SANTO, P. et al. Avaliação do nível de depressão em indivíduos com feridas crônicas. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 28, n. 4, p. 665–671, 2013.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. Estimation of Total, Protein-Bound, and Nonprotein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellman's Reagent. **Analytical Biochemistry**, v. 25, p. 192–205, 1968.

SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Experimental physiology**, v. 82, n. 2, p. 291–5, mar. 1997.

SILVA, A.J. *et al.* Custo econômico do tratamento das úlceras por pressão: uma abordagem teórica. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.47, n.4, p. 971-976, 2013.

SOARES, C.N.S. **Efeitos comportamentais e neuroquímicos de ácido alfa- lipóico e desvenlafaxina em modelo animal de depressão induzido por corticosterona**. 2015. 96 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceara, Fortaleza, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTOMATERAPIA. **Tradução do FAQ de 13 de Maio de 2016 do National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP)**. Disponível em: <<http://sobest.org.br/noticia/138>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

STADLER, I. *et al.* Development of a Simple, Noninvasive, Clinically Relevant Model of Pressure Ulcers in the Mouse. **Journal of Investigative Surgery**, v. 17, n. 4, p. 221–227, 9 jan. 2004.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas**. 4. Ed. São Paulo: Guanabara Koogan. 2014. 713 p.

STERU, L. The tail suspension test : A new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, p. 367–370, 1985.

SZANTON, S. L. *et al.* Racial Discrimination Is Associated with a Measure of Red Blood Cell Oxidative Stress: A Potential Pathway for Racial Health Disparities. **International Journal of Behavioral Medicine**, v. 19, n. 4, p. 489–495, 13 dez. 2012.

THOMSON, F.; CRAIGHEAD, M. Innovative Approaches for the Treatment of Depression: Targeting the HPA Axis. **Neurochemical Research**, v. 33, n. 4, p. 691–707, 25 abr. 2008.

TSUJI, S. *et al.* Analysis of ischemia-reperfusion injury in a microcirculatory model of pressure ulcers. **Wound Repair Regen.**, v. 13, n. 2, p. 209-215, mar./abr. 2005.

WADA, A.; NETO, N. T.; FERREIRA, M. C. Úlceras por pressão. **Rev Med**, v. 89, n. 34, p. 170–7, 2010.

WALTHER, S.; HÜGLIA, S.; HÖFLEA, O.; FEDERSPIELB, A.; HORNA, H.; BRACHTA, T.; WIESTC, R.; STRIKA, W.; MÜLLERA, T.J. Frontal white matter integrity is related to psychomotor retardation in major depression. **Neurobiology of Disease**, v.47(1), p.13–19, 2012.

WHO. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva: World Health Organization; 2017.

WILLNER, P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. **Neuropsychobiology**, v. 52, n. 2, p. 90–110, 2005.

WILLNER, P. et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. **Psychopharmacology**, v. 93, n. 3, p. 358–64, 1987.

WILLNER, P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. **Psychopharmacology**, v. 134, n. 4, p. 319–329, 1997.

WITTE, M. B.; BARBUL, A. General principles of wound healing. **The Surgical clinics of North America**, v. 77, n. 3, p. 509–28, jun. 1997.

WONG, M.-L. et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 6, p. 797–805, 2016.

YAMADA, B. F. A.; SANTOS, V. L. C. DE G. Quality of Life of Individuals with Chronic Venous Ulcers. **Wounds**, v. 17, n. 7, p. 178–189, 2005.

YUNMING, L. et al. Prevalence and risk factors for depression in older people in Xi'an China: a community-based study. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 27, n. 1, p. 31–39, jan. 2012.

**ANEXO A – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA
NO USO DE ANIMAIS**



**UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ**

Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA
Rua: Coronel Nunes de Melo, 1127 – Rodolfo Teófilo
Cep: 60430970 Fortaleza – CE

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado **“Estudo do efeito cicatrizante do ácido alfa-lipoico em modelo de lesão por pressão associada ao comportamento do tipo depressivo”**, protocolo 93/17, sob responsabilidade da Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização, pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de nº 8 de outubro de 2008, do Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA – UFC) da Universidade Federal do Ceará, em reunião em 22 de fevereiro de 2018.

Vigência do projeto	01/10/2017 – 01/10/2019
Espécie/Linhagem	Camundongo Swiss
Nº de Animais	56
Peso	25 – 30 g
Sexo	Macho
Origem	Biotério Central da UFC / NPDM

Fortaleza, 26 de fevereiro de 2018.

Alexandre Havt Bindá

Prof. Dr. Alexandre Havt Bindá
Coordenador da CEUA - UFC

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
ALEXANDRE HAVT BINDÁ
COORDENADOR DA COMISSÃO DE ÉTICA E DO USO COM
ANIMAIS - CEUA/UFC - MATRÍCULA SIAPE: 1666382