



Centro Universitário de Brasília

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES

CURSO DE FISIOTERAPIA

FERNANDA CRISTINA AGUIAR RODRIGUES CAVALCANTE

PRISCILA HERMINIO PSCHISKI

**APLICABILIDADE DA MUSICOTERAPIA PONTUAL SOBRE A
ANSIEDADE DECORRENTE DA HIPÓXIA ISQUÊMICA ENCEFÁLICA
EXPERIMENTAL**

Brasília

2015

FERNANDA CRISTINA AGUIAR RODRIGUES CAVALCANTE

PRISCILA HERMINIO PSCHISKI

**APLICABILIDADE DA MUSICOTERAPIA PONTUAL SOBRE A ANSIEDADE
DECORRENTE DA HIPÓXIA ISQUÊMICA ENCEFÁLICA EXPERIMENTAL**

Artigo científico apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão do Curso, como requisito parcial para a conclusão do Curso de Fisioterapia no Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

Orientadora: Msc. Mara Claudia Ribeiro.

Brasília

2015

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB

Curso de Fisioterapia

**APLICABILIDADE DA MUSICOTERAPIA PONTUAL SOBRE A ANSIEDADE
DECORRENTE DA HIPÓXIA ISQUÊMICA ENCEFÁLICA EXPERIMENTAL**

FERNANDA CRISTINA AGUIAR RODRIGUES CAVALCANTE

PRISCILA HERMÍNIO PSCHISKI

BANCA EXAMINADORA

Mara Cláudia Ribeiro
(Orientadora)

Samara Moreira da Costa
(Avaliadora 1)

Vânia Maria Moraes Ferreira
(Avaliadora 2)

APROVADA EM: ____/____/____.

Dedicamos este artigo a nossa Professora Orientadora Mara Cláudia Ribeiro pela confiança depositada em nós, que esteve ao nosso lado durante toda jornada, se manteve forte, sempre disposta a ajudar, honrando e desempenhando com excelência o seu papel de mestre. Professora que para nós é um espelho, um exemplo a ser seguido.

AGRADECIMENTO (S)

Agradeço primeiramente a Deus por me dar saúde, família, estrutura e oportunidades as quais fui privilegiada em receber até aqui.

A minha mãe, Conceição, que me inspira e é responsável por tudo que sou hoje. Ao meu esposo Rodrigo, que está ao meu lado, me apoia e acredita na minha capacidade, que investiu seu tempo, dinheiro e paciência durante toda essa jornada. Ele soube respeitar todos os meus momentos, dividindo comigo alegrias, tristezas, euforias e frustrações. A minha irmã, Amanda, que mesmo mais nova, é para mim uma fonte de inspiração e um espelho pela pessoa que é. A minha amiga-irmã e dupla, Priscila, que foi mais um presente de Deus, ela que esteve comigo durante toda essa caminhada, desde o primeiro semestre, foi meu suporte, me ajudou, me apoiou, me ouviu e principalmente não me deixou desistir quando achei que não conseguiria mais, segurou na minha mão e caminhou comigo até o fim. A minha filha, minha princesa, Sophia, que é por quem eu fiz e faço tudo, por ela me tornei e me torno uma pessoa melhor a cada dia. Por ela me dedico e sempre procuro dar o meu melhor, ela que faz toda diferença na minha vida, me completa e me dá certeza que sou uma pessoa amada e privilegiada por Deus.

À universidade que deu todo apoio necessário para a minha formação, aos meus Mestres que me ensinaram não só a ser fisioterapeuta, mas também a amar e respeitar essa profissão linda que escolhi, em especial a Mestre/orientadora Mara, por toda dedicação, paciência e carinho. Os seus ensinamentos foram muito além dos conteúdos do currículo, o que aprendi com ela vou levar pra vida toda e um dia, quero ser tão grande quanto ela. (por Fernanda Cristina Aguiar Cavalcante).

Primeiramente a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitária, mas que em todos os momentos maravilhosos que tenho tido em minha vida. Por todos os momentos felizes e por que não os tristes? Muitas coisas aprendi com eles.

Agradeço a minha mãe Lenice que me deu apoio e suporte emocional nas horas mais difíceis. Ao meu pai Mário que me encorajou nos momentos de desânimo e cansaço. Agradeço ao meu esposo Julio pelo incentivo, paciência e por ter me ajudado nessa árdua jornada.

Quero agradecer também a minha vó querida Maria Aparecida que para mim é um exemplo de pessoa, de mulher guerreira e sempre fez parte dessa jornada, pois sempre me incentivou aos estudos, sou muito grata.

E, em especial quero agradecer minha amiga e parceira Fernanda que durante esses cinco anos esteve ao meu lado fazendo parte da minha vida simplesmente porque dividiu e divide comigo todos os momentos, alegrias, tristezas, ganhos, perdas, me abraça quando faz falta um abraço e me dá uma dura quando preciso. Faltam palavras que possam expressar tamanha importância então, obrigada por todas as dificuldades superadas em conjunto, obrigada pelos risos compartilhados, obrigada por todas as confidências e inconfidências, obrigada por todas as aventuras e desventuras. Obrigada minha amiga, por existir, por ser como é e por fazer parte da minha vida.

Obrigada irmãos e sobrinhos, que nos momentos de ausência dedicados aos estudos, sempre fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente, me deram uma contribuição valiosa.

Há pessoas que têm o poder de transformar as nossas vidas, e você Mara Claudia Ribeiro é uma destas pessoas. Mais do que uma professora, você é uma mestre, uma pessoa que me inspira a querer ser a melhor versão de mim mesma. Com você aprendi muito mais que teoria, aprendi valores humanos e sempre será para mim uma referência de ética e amor pela profissão. (por Priscila Hermínio Pschiski).

“Dificuldades e obstáculos são fontes valiosas de saúde e força para qualquer sociedade”, por Albert Einstein.

RESUMO

Introdução: A hipóxia isquêmica encefálica é importante causa de morte e de incapacidade em adultos no mundo. A Musicoterapia é um recurso não farmacológico a ser utilizado a fim de estimular recuperação comportamental após este tipo de lesão. Definida como o uso controlado de influências musicais, teve em Mozart um dos compositores que soube selecionar ritmos, cadências e frequências musicais que interagem com o sistema nervoso. Estima-se que a musicoterapia facilite a neurogênese, a regeneração e o reparo nervoso por sua ação de ajuste na secreção de hormônios, levando à plasticidade neural. Além de, possivelmente agir sobre a redução do estresse, da ansiedade e da depressão. **Objetivo:** avaliar a eficácia da Sonata de Mozart em alterações comportamentais. **Metodologia:** Foram usados 24 ratas Wistar, avaliadas com 1, 2, 3 e 4 meses de idade. Os animais foram distribuídos em 4 grupos: GC (grupo controle), G1 (animais que sofreram lesão encefálica), G2 (animais que receberam musicoterapia) e G3 (animais que sofreram lesão encefálica e receberam musicoterapia). A música foi aplicada em sala onde a sonata de Mozart (2 pianos) tocou em uma intensidade de 65 dB, durante 4h, sendo 2h de manhã e 2h no final da tarde (intervalo de 12h), por 4 dias. A cada mês, elas foram avaliadas na locomoção (campo aberto), ansiedade (labirinto em cruz elevado) e nado forçado. A lesão encefálica foi induzida experimentalmente por meio da ação do nitrito de sódio (60 mg/Kg, por via intraperitoneal) por 15 dias. **Resultados:** Os animais com lesão encefálica apresentaram comportamento sugestivo de aumento da ansiedade, uma vez que houve valores aumentados de locomoção, entradas nos braços abertos e fechados e pouco imobilismo quando comparados aos controles. Já os animais que receberam música apresentaram comportamento compatível com efeito ansiolítico. **Conclusão:** A Sonata de Mozart pode melhorar parâmetros relacionados aos níveis de ansiedade. Se aplicarmos estes achados em humanos, é provável que possa haver melhora da qualidade de vida principalmente de pacientes com lesões cerebrais decorrentes de hipóxia cerebral.

Palavras-chave: Musicoterapia, Sonata de Mozart, Hipóxia Isquêmica Encefálica, Nitrito de sódio.

ABSTRACT

Introducion: The ischemic brain hypoxia is major cause of death and disability in adults in the world. Music therapy can be used to stimulate behavioral recovery after this type of injury. Defined as the use of controlled musical influences had on Mozart one of the composers who knew select rhythms, cadences and musical frequencies that interact with the nervous system. It is estimated that the music therapy facilitates neurogenesis, regeneration and nervous repair, about its action on secretion of hormones, leading to neural plasticity. Apart from possibly taking action on reducing stress, anxiety and depression. **Objective:** to evaluate the effectiveness of the Mozart Sonata in behavioral changes. **Methodology:** 24 Wistar rats were used, evaluated with 1, 2, 3 and 4 months of age. The animals were divided into 4 groups: GC (control group), G1 (animals who suffered brain injury), G2 (animals who received music therapy) and G3 (animals who suffered brain injury and received music therapy). The song was used in the room where the Mozart sonata (2 pianos) was played in an intensity of 65 dB, during 4:00, being 2:00 in the morning and late afternoon 2:00 (12:00), for 4 days. Each month, they were evaluated in locomotion (open field), anxiety (labyrinth in high cross) and forced swimming. The brain injury was induced experimentally by means of the action of sodium nitrite (mg/Kg 60, intraperitoneal) for 15 days. **Results:** animals with brain injury showed behavior suggestive of anxiety, since there was increased values of locomotion, entries in open and closed arms and little immobility when compared to controls. Already the animals who received music presented behavior compatible with anxiolytic effect. **Conclusion:** the Sonata of Mozart can improve parameters related to levels of anxiety. If we apply these findings in humans, it is likely that there could be improvement in quality of life especially in patients with brain injuries resulting from cerebral hypoxia.

Key words: Music therapy, Mozart Sonata, Ischemic Brain Hypoxia, sodium nitrite.

INTRODUÇÃO

A música é uma poderosa forma de comunicação social em diferentes culturas, transmitindo emoções independentemente do conteúdo verbal incorporado (O'KELLY et al., 2013). Existem relatos de que há milhares de anos, a música já possuía caráter terapêutico (MOHAMMAD ESMAEILZADEH et al., 2013). A noção de que ela pode ter ação medicinal tem suas raízes na história da humanidade, tendo sido utilizada em diversos tipos de rituais e processos de cura desde as sociedades tribais (CHANDA e LEVITIN, 2013). Na sociedade moderna, a musicoterapia vem sendo empregada por meio do uso controlado de influências musicais em seres vivos a fim de coordenar a integração psicológica, fisiológica e emocional, durante o tratamento de transtornos e doenças (RAGLIO et al., 2015). É uma técnica de tratamento que utiliza o som e a música para fins terapêuticos, psicoprofiláticos e de reabilitação (BENENZON, 1988).

Diversas observações clínicas têm sido relatadas na literatura científica acerca dos benefícios que a aplicação terapêutica da música pode ter sobre os organismos vivos. Trata-se de diversos estudos nas mais diferentes áreas de atuação clínica, que analisam desde efeitos psicoterapêuticos (KRUMHANSL, 1997; CHOI et al., 2008; BRINGMAN et al., 2009; KULKARNI et al., 2012, O'KELLY et al., 2013) e psiquiátricos (BOSO et al., 2007; GOLD et al., 2009; FACHNER, GOLD, ERKKILÄ, 2013), até efeitos fisiológicos (NELSON et al., 2008) como a diminuição da pressão arterial (SUTOO e AKIYAMA, 2004) e sobre a imunidade (LU et al., 2010).

Mozart foi um dos compositores singulares que soube selecionar os ritmos, as cadências e as frequências musicais que entravam em harmonia com o sistema

nervoso (LIN et al., 2011). Em especial, a Sonata de Mozart para dois pianos tem sido alvo de estudo com achados promissores sobre a ansiedade (CRUZ et al., 2015), na epilepsia (LIN et al., 2011) e sobre o sistema imune (LU et al., 2010), dentre outros. Diante de tais perspectivas, surgiu o interesse, no presente estudo, de investigar a aplicabilidade da Sonata de Mozart para dois Pianos em alguns aspectos de possíveis alterações comportamentais desencadeadas por lesões encefálicas.

A hipóxia isquêmica, decorrente da deficiência de aporte sanguíneo encefálico, é uma das principais causas de morte e incapacidade em adultos no mundo (GABRYEL et al., 2014). As consequências da diminuição da oferta de oxigênio e glicose, consequentes a este processo desencadeiam estresse metabólico celular, processo inflamatório local (BARRETO et al., 2011). Os eventos que advêm da hipóxia isquêmica são representados pelo desencadeamento de uma cascata de reações bioquímicas que se mantêm até o reestabelecimento do correto fluxo sanguíneo. Mais detalhadamente, com a queda dos valores de oxigênio e glicose o metabolismo aeróbico, necessário para a sobrevivência celular, desloca-se para a glicólise anaeróbica. No entanto, este último processo é ineficiente para gerar a energia necessária para manter os gradientes iônicos e os processos metabólicos celulares o que pode gerar sofrimento tecidual e até a morte celular (VANNUCCI, 1990). E como consequência destes processos, muitos pacientes com lesão encefálica apresentam transtornos de comportamento, de humor, de ansiedade e síndromes depressivas, com taxa de prevalência variando entre 20 a 50% dos casos (RAGLIO et al., 2015).

Diante de tal realidade é interessante observar que na última década foram feitos avanços importantes nos campos das ciências cognitivas, psicológica e da

neurociência o que contribuí em muito para melhorar o conhecimento sobre o cérebro. Mais recentemente, vem se destacando a linha de pesquisa que utiliza a música como ferramenta alternativa para impulsionar habilidades perceptivas, motoras, cognitivas e emocionais em pessoas que tenham sofrido dano neurológico (FRANÇOIS et al., 2015; JÄRVINEM-LEPISTÖ, BURGER, ALA-RUONA, 2014). Portanto, este estudo, teve como objetivo avaliar os efeitos da Sonata de Mozart sobre alterações comportamentais decorrentes da hipóxia isquêmica encefálica induzida experimentalmente.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo experimental nos meses de dezembro de 2014 a maio de 2015, no Laboratório de Patologia, da Universidade de Brasília. Todos os procedimentos obedeceram aos critérios estabelecidos pelo Comitê de Ética no Uso Animal (CEUA) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, de acordo com o protocolo UnBDoc nº 67736/2014.

Compuseram a amostra 24 ratas Wistar, *Rattus norvegicus*, fornecidas pelo Biotério do Laboratório de Ciências Naturais do Centro Universitário de Brasília, com 1 mês no início dos experimentos e que foram usadas por 4 meses. Os animais foram mantidos com ração adequada para esses tipos de roedores, marca Purina® e água de torneira *ad libitum*.

O protocolo de musicoterapia foi empregado em uma sala padronizada para tocar a Sonata de Mozart para dois Pianos, cuja intensidade de som padronizada com decibelímetro esteve em nível sonoro médio de 65 db. As medidas do som foram feitas na lateral de cada caixa para garantir a mesma intensidade para todos os ratos. A Sonata apresentou três movimentos: *Allegro con spirito*; *Andante* e *Allegro molto* e foi escrita na tonalidade de Ré Maior. Foi utilizado o protocolo de musicoterapia aguda, que consistia em tocar a Sonata de Mozart durante 4h, sendo 2h de manhã e 2h a tarde (intervalo de 12h), por 4 dias consecutivos. Os procedimentos foram realizados quando os animais tinham 1 mês e repetidos quando completaram 2, 3 e 4 meses. O desenho experimental envolvendo musicoterapia (TASSET et al., 2012) e a dose e forma de aplicação de nitrito de sódio (ABDEL BAKY et al., 2010) estão de acordo com a literatura.

A indução da hipóxia foi realizada com a aplicação de nitrito de sódio, com o objetivo de reduzir a capacidade do oxigênio de ser carregado para o sangue, pela

mudança normal da hemoglobina a metahemoglobina. Ele foi administrado por via subcutânea, na dose de 60 mg/Kg, administrada aos 3 meses de idade, durante 15 dias (ABDEL-BAKY et al., 2010). Animais na mesma idade, que não receberam a Sonata de Mozart ou a injeção de nitrito de sódio, serviram de controles para as nossas investigações.

Foi adotada a distribuição dos animais em quatro grupos de estudo, conforme apresentado no Quadro I.

Quadro I – Apresentação da distribuição dos animais nos grupos de estudo.

Grupo	Número de animais (n)	Protocolo de experimento aplicado ao grupo
Controle (GC)	6	Animais controle, sem hipóxia isquêmica encefálica (HIE) e sem musicoterapia (MT).
Grupo 1 (G1)	6	Animais que sofreram HIE aos três meses.
Grupo 2 (G2)	6	Animais que receberam MT aguda, desde o primeiro mês.
Grupo 3 (G3)	6	Animais que sofreram HIE aos três meses e receberam MT aguda desde o primeiro mês.

Foram realizados como procedimentos experimentais a verificação do desempenho dos animais em testes comportamentais e cognitivos. As análises comportamentais e cognitivas compreenderam os testes de atividade locomotora espontânea, o labirinto em cruz elevado (LCE) e o teste de nado forçado.

A atividade locomotora espontânea foi avaliada em uma arena em madeira, onde o chão foi dividido em 9 quadrantes, cada animal foi testado por 5 min (LUCENA et al., 2013). Além de avaliar a capacidade de locomoção do animal, este teste serve de preparação para o LCE.

O LCE é um equipamento em madeira, na forma de cruz, com dois braços fechados e dois abertos, opostos entre si. Neste teste, cada rato foi posicionado no

centro do LCE, com a face voltada para um dos braços fechados do LCE por 5 min. Um observador fez as anotações do número de entradas e do tempo de permanência dos animais nos braços abertos/fechados. O efeito ansiolítico ou ansiogênico foi definido pelo aumento ou diminuição (respectivamente) na proporção das entradas nos braços abertos, relativo ao número total de entradas em ambos os braços, e no tempo de exploração naqueles braços, relativo ao tempo total experimental (PELLOW et al., 1985).

Já no teste de nado forçado os animais foram colocados em um cilindro Plexiglass, com 50 cm de água a uma temperatura de $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Eles exibiram 2 tipos de comportamentos em 5 min: *fuga*, observada nos primeiros 2 min; e *imobilidade contínua* (permanecer flutuando, mantendo os movimentos mínimos necessários para manter a cabeça fora da água), nos três últimos minutos. Os dois minutos iniciais (*fuga*) foram considerados para habituação ao teste (LUCENA et al., 2013). Este teste possibilita verificar aspectos de ansiedade e também de depressão, dependendo do comportamento apresentado pelo animal.

Para a digitação e análise dos dados foram utilizados os programas Excel 2010 e SPSS (Statistical Package of Social Sciences) versão 19.0. Com o intuito de averiguar a evolução da variável quantitativa (CG, G1, G2, G3), medida no mesmo animal nos meses 1, 2, 3 e 4, e a diferença estatística entre os grupos (CG, G1, G2, G3), a técnica estatística mais adequada é a ANOVA (Análise de variância) com medidas repetidas, pois cada animal obteve várias medidas ao longo do tempo. Foi adotado nível de confiança de 95%, logo valores de p abaixo de 5% foram considerados significativos, ou seja, houve diferença estatística. Para que a ANOVA com medidas repetidas seja aplicada foi necessário verificar a hipótese de esfericidade, ou seja, as variâncias das diferenças dos níveis são iguais, por meio do

teste de Mauchly. No entanto, se a esfericidade não for observada existem várias correções que podem ser aplicadas, tal como a de Greenhouse Geisser, utilizada neste estudo.

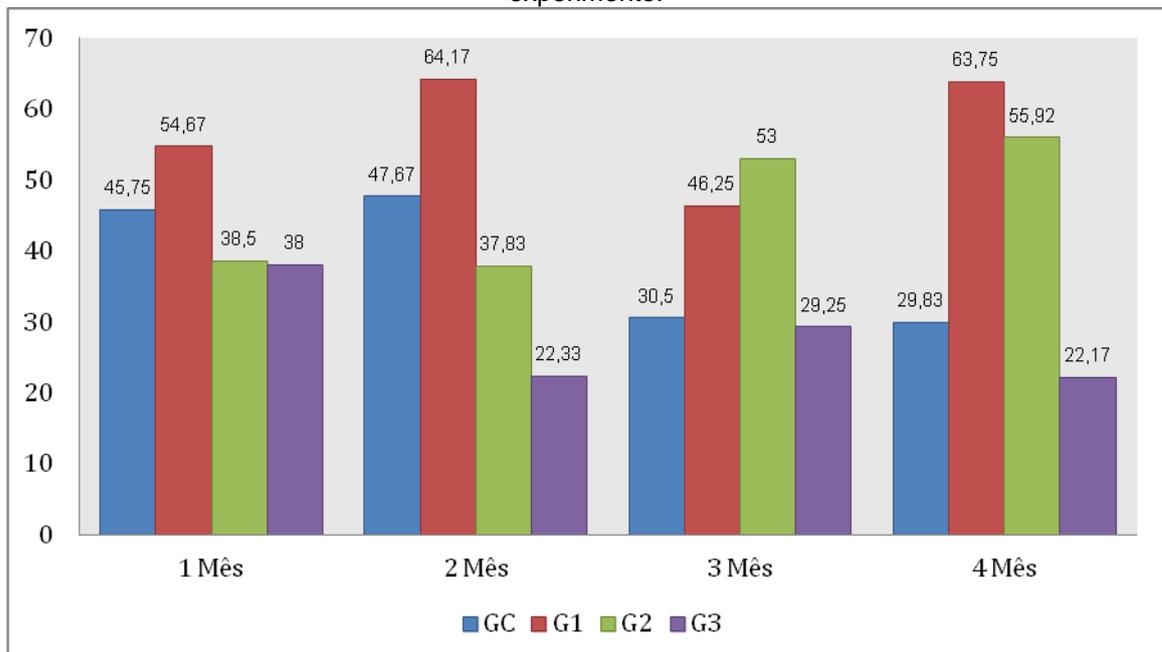
Uma vez comprovada diferenças estatísticas, foi necessário aplicar os testes de comparações múltiplas de Sidak. Esse teste mostrará em quais meses e grupos existem diferenças estatisticamente significativas. As tabelas apresentadas nos resultados mostram os valores de p , aqueles que apresentarem asteriscos equivalem aos valores significativos (p -valor < 0,05).

RESULTADOS

Para a apresentação dos resultados, foram desenvolvidos gráficos que demonstram o desempenho dos animais nos 4 meses de experimento. Vale ressaltar que até o terceiro mês, todos os animais foram submetidos a situações semelhantes, a saber, o GC e G1 apenas envelheceram sem receber nenhum tipo de influencia externa e o G2 e G3 receberam música pontual. Os protocolos de experimento foram realmente aplicados e desenvolvidos depois da coleta do 3º mês, portanto é no mês quatro que se encontra ativo.

No Gráfico I é possível observar os valores da variável Locomoção dos quatro grupos, nos quatro meses de estudo.

Gráfico I – Apresenta os valores de Locomoção de todos os grupos durante os quatro meses de experimento.



GC: grupo controle, G1: HIE; G2: MT; G3: HIE +MT.

Quando se procedeu a comparação dos valores, mês a mês, dentro de cada grupo foi detectada diferença significativa para a locomoção ao longo dos quatro meses estudados nos grupos G2 e G3, como demonstra a Tabela I.

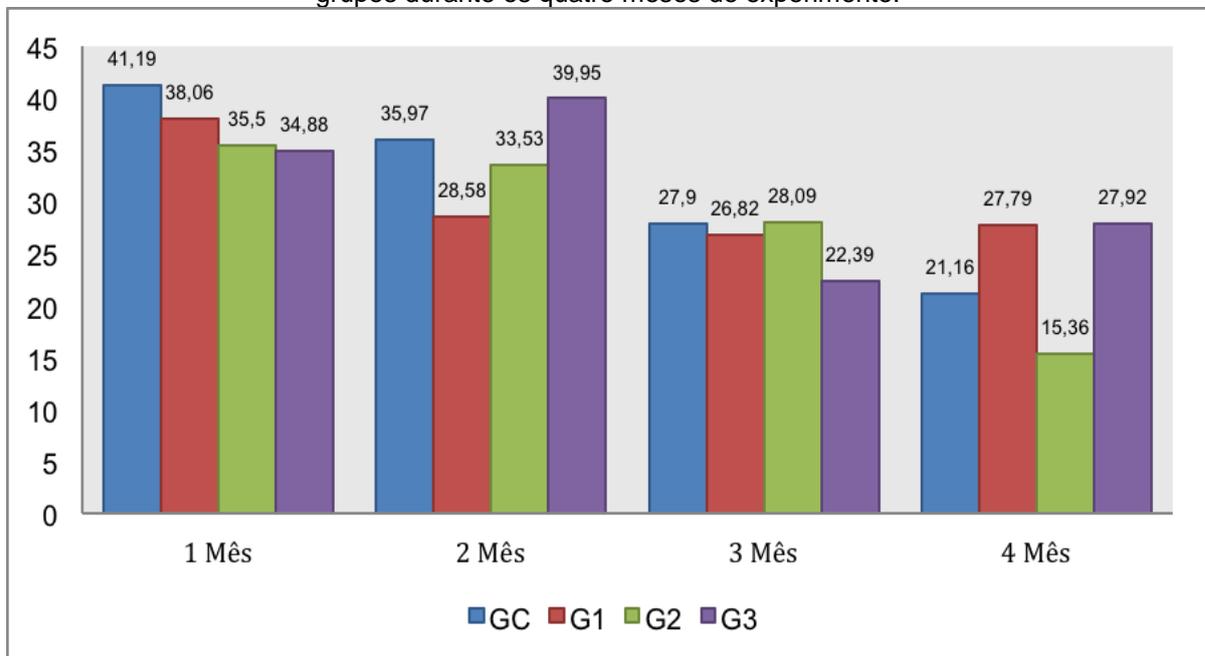
Tabela I: Apresenta a comparação múltipla dos dados de Locomoção intragrupo, destacando-se o G2 e G3 como grupos que apresentaram diferenças significativas.

Grupos	Comparação Mês a Mês		P-Valor
G2	2° Mês	1° Mês	1,00
		3° Mês	0,01*
		4° Mês	0,00*
G3	1° Mês	2° Mês	0,03*
		3° Mês	0,46
		4° Mês	0,00*

G2: MT; G3: HIE +MT; p-valor < 0,05.

Os Gráficos II III e IV apresentam os valores de desempenho dos animais no LCE. No qual observa-se a frequência do animal nos braços abertos, o tempo de permanência nos braços abertos e a frequência do animal nos braços fechados do aparelho. O Gráfico II traz os valores de Frequência de entrada dos animais nos braços abertos.

Gráfico II - Apresenta os valores de Frequência de entradas nos braços abertos do LCE de todos os grupos durante os quatro meses de experimento.



GC: grupo controle, G1: HIE; G2: MT; G3: HIE +MT.

Todos os grupos atingiram diferença significativa na variável Frequência de entrada nos braços abertos do LCE na comparação intragrupo.

Os valores são apresentados na Tabela II.

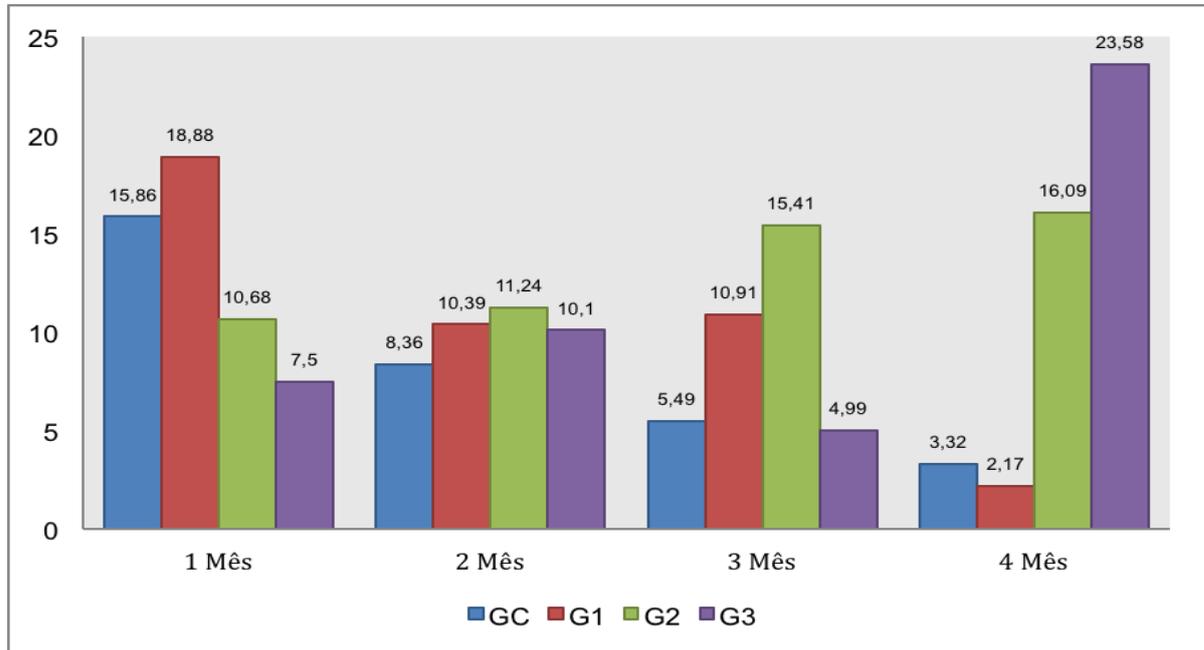
Tabela II: Apresenta a comparação múltipla dos dados de Frequência de entradas nos braços abertos do LCE intragrupo, todos os grupos apresentaram diferenças significativas.

Grupos	Comparação Mês a Mês		P-Valor
CG	1° Mês	2° Mês	0,93
		3° Mês	0,51
		4° Mês	0,00*
G1	1° Mês	2° Mês	0,03*
		3° Mês	0,00*
		4° Mês	0,10
G2	4° Mês	1° Mês	0,00*
		2° Mês	0,00*
		3° Mês	0,02*
G3	1° Mês	2° Mês	0,56
		3° Mês	0,03*
		4° Mês	0,01*
	3° Mês	1° Mês	0,03*
		2° Mês	0,01*
		4° Mês	0,53

GC: grupo controle, G1: HIE; G2: MT; G3: HIE +MT; * p-valor < 0,05.

No Gráfico III, pode ser observado o desempenho dos animais no que tange ao tempo de permanência nos braços abertos do LCE. E na comparação intragrupo da evolução mensal do tempo de permanência nos braços abertos do LCE foi verificada diferença estatisticamente significativa no GC, G2 e G3.

Gráfico III - Apresenta os valores de Tempo de permanência nos braços abertos do LCE de todos os grupos durante os quatro meses de experimento.



GC: grupo controle, G1: HIE; G2: MT; G3: HIE +MT.

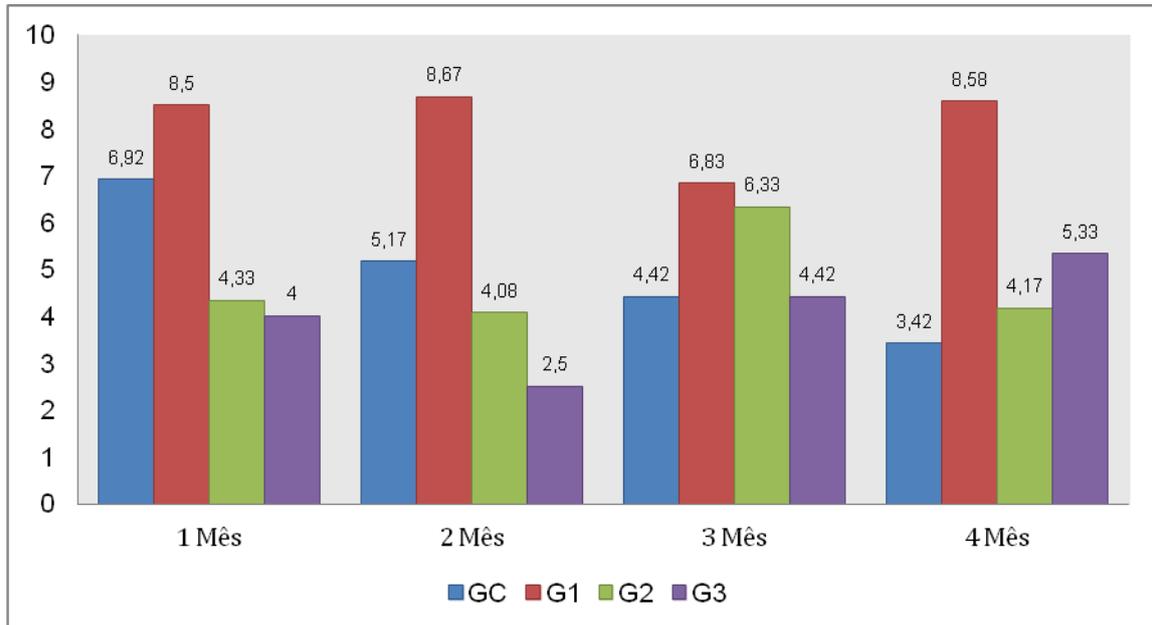
Tabela III: Apresenta a comparação múltipla dos dados de Frequência nos braços abertos do LCE intragrupo, destacando-se o GC, G2 e G3 como grupos que apresentaram diferenças significativas.

Grupos	Comparação Mês a Mês		P-Valor
CG	1º Mês	2º Mês	0,13
		3º Mês	0,01*
		4º Mês	0,01*
G2	1º Mês	2º Mês	1,00
		3º Mês	0,97
		4º Mês	0,04*
G3	4º Mês	1º Mês	0,02*
		2º Mês	0,01*
		3º Mês	0,01*

GC: grupo controle, G2: MT; G3: HIE +MT; * p-valor < 0,05.

No Gráfico IV, encontram-se os dados relativos a frequência de incursões dos animais nos braços fechados do LCE. Já a Tabela IV apresenta os dados da comparação intragrupo desta variável foi significativo para G3.

Gráfico IV – Apresenta os valores de Frequência de entradas nos braços fechados do LCE de todos os grupos durante os quatro meses de experimento.



GC: grupo controle, G1: HIE; G2: MT; G3: HIE +MT.

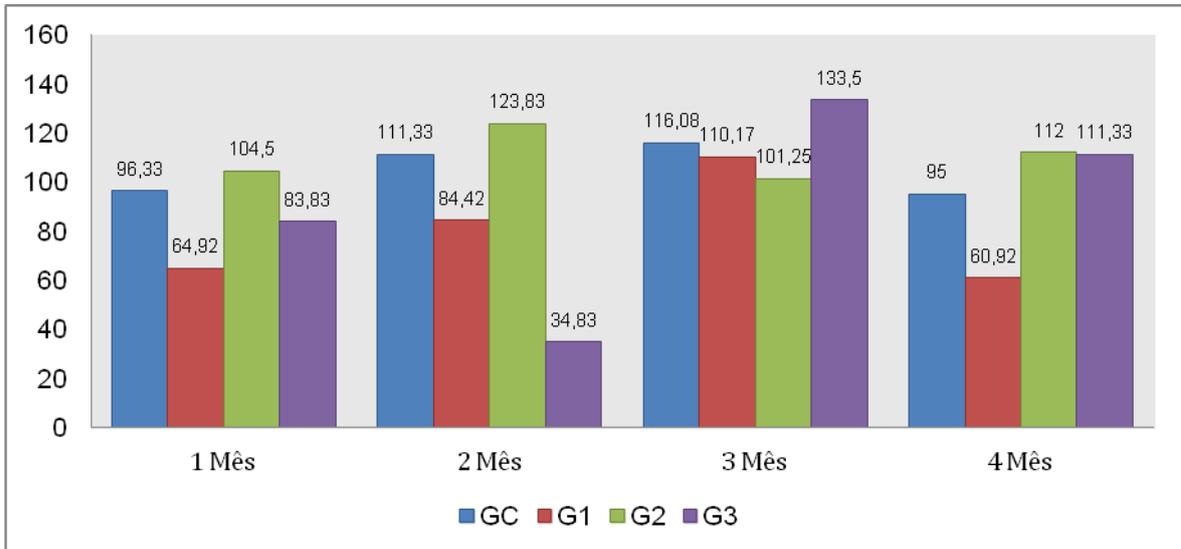
Tabela IV: Apresenta a comparação múltipla dos dados de Frequência nos braços fechados do LCE intragrupo, destacando G3 como grupo que apresentou diferenças significativas.

Grupos	Comparação Mês a Mês	P-Valor
G3	1° Mês	0,31
	2° Mês	0,08
	3° Mês	0,02*

G3: HIE +MT; * p-valor < 0,05

Já no Gráfico V constam os dados relativos ao Imobilismo verificado no teste de nado forçado. E na Tabela V pode ser visualizado que destacou-se significativamente os grupos G1 e G3.

Gráfico V – Apresenta os valores de Imobilismo de todos os grupos durante os quatro meses de experimento.



GC: grupo controle, G1: HIE; G2: MT; G3: HIE +MT.

Tabela V: Apresenta a comparação múltipla dos dados de Imobilismo intragrupo, destacando G1 e G3 como grupos que apresentaram diferenças significativas.

Grupos	Comparação Mês a Mês	P-Valor
G1	3° Mês vs 1° Mês	0,07
	3° Mês vs 2° Mês	0,62
	3° Mês vs 4° Mês	0,01*
G3	1° Mês vs 2° Mês	0,00*
	1° Mês vs 3° Mês	0,00*
	1° Mês vs 4° Mês	0,51
	2° Mês vs 1° Mês	0,00*
	2° Mês vs 3° Mês	0,00*
	2° Mês vs 4° Mês	0,00*

G1: HIE; G3: HIE +MT; * p-valor < 0,05.

A Tabela VI apresenta os resultados da comparação dos animais inter grupos, no 4º mês de experimento. Os valores com asterisco representam diferenças significativas.

Tabela VI: Apresenta a comparação múltipla dos dados de Locomoção, Frequência de entrada nos braços abertos do LCE, tempo de permanência nos braços abertos do LCE, Frequência de entradas no braços fechados do LCE e Imobilismo intergrupos.

Variável	Grupos	P-Valor	
Locomoção	CG	G1	0,01*
		G2	0,03*
		G3	0,79
	G3	CG	0,79
		G1	0,00*
		G2	0,00*
Frequência Aberto	G2	CG	0,07
		G1	0,02*
		G3	0,00*
Tempo Aberto	G2	CG	0,97
		G1	0,04*
		G3	0,00*
	G3	CG	0,00*
		G1	0,32
		G2	0,00*
Frequência Fechado	CG	G1	0,00*
		G2	0,74
		G3	0,15
Imobilismo	G1	CG	0,17
		G2	0,00*
		G3	0,02*

GC: grupo controle, G1: HIE; G2: MT; G3: HIE +MT; * p-valor < 0,05.

DISCUSSÃO

Por meio da análise das variáveis comportamentais estudadas, foi possível verificar que a lesão encefálica parece ter provocado comportamento ansiogênico nos animais. Ou seja, eles encontravam-se mais ansiosos que aqueles sem lesão. Essa tendência foi identificada especialmente no G1. Em todos os testes comportamentais este grupo apresentou-se agitado com elevação na locomoção, na frequência de entrada nos braços abertos e nos braços fechados do LCE e também no imobilismo. O efeito ansiogênico da lesão encefálica também pôde ser observado em G3, quando comparado ao GC e ao G2. Alterações mentais e comportamentais podem surgir como consequência de diversos tipos de doenças encefálicas, tais como o acidente vascular encefálico, a doença de Parkinson e a Epilepsia (RAGLIO et al., 2015). E é possível que tal alteração comportamental pôde ter sido provocada pela hipóxia isquêmica encefálica induzida experimentalmente por meio da aplicação de nitrito de sódio.

Já quando se comparou o grupo de lesão encefálica que recebeu a musicoterapia como uma forma de tratamento, com o grupo que não recebeu música foi possível notar que aqueles que receberam música apresentaram melhor desempenho. O que indica que a música pode ter revertido, mesmo que em parte, os efeitos deletérios da lesão encefálica. A música promove alterações fisiológicas no sistema nervoso e periférico (NUNES RIBEIRO, 2007; TASSET et al., 2012) e também parece acelerar a ativação dos circuitos neurais em várias áreas cerebrais ligadas ao comportamento emocional, como o hipocampo e córtex pré-frontal (KRUMHANSL, 1997; TASSET et al., 2012; BEAULIEU-BOIRE et al., 2013; CHANDA E LEVITIN, 2013).

A musicoterapia parece afetar, inclusive, a produção de neurofinas cerebrais. Isto foi identificado em estudo que expôs ratos adultos jovens a músicas de ritmo lento por seis horas diárias, ao longo de 21 dias, tal protocolo levou ao aumento no fator neurotrófico derivado do cérebro na região do hipocampo (ANGELUCCI et al., 2007). O mesmo ocorreu em ratos em estágio perinatal, sendo adicionalmente constatada elevação dos níveis de receptores b de tirosina quinase e de proteína quinase-1 dependente de fosfoinosítideo-3 no córtex pré-frontal (CHIKAHISA et al., 2006).

A música também parece promover a ativação de circuitos neurais em partes do sistema nervoso ligadas ao comportamento emocional, tais como a ínsula, cíngulo, o hipocampo, a amígdala e o córtex pré frontal (TASSET et al., 2012). Em investigações sobre a neuroanatomia funcional em relação à percepção musical, verificou-se por meio do uso da ressonância magnética funcional que tanto adultos quanto crianças possuem maior ativação no lobo frontal e na porção anterior do giro temporal superior (KOELSCH et al., 2005). Além disso, a exposição à musicoterapia aperfeiçoou a performance de aprendizado (ANGELUCCI et al., 2007; CHIKAHISA et al., 2006).

Foi estudada, por exemplo, a aplicação de musicoterapia como tratamento coadjuvante de pacientes com distúrbios mentais graves, dentre eles a depressão maior e a esquizofrenia. Os resultados apontam para o fato de que a música associada ao tratamento convencional tem efeito respeitável e significativo sobre o estado geral, a sintomatologia global, os sintomas negativos, a depressão, a ansiedade, a funcionalidade e o engajamento terapêutico (GOLD et al., 2009). Todos estes estudos podem prover explicação em relação aos achados do estudo atual.

Foi percebido também, na presente pesquisa, que os animais que receberam música desde o começo de experimento e não sofreram lesão encefálica apresentaram comportamento ansiolítico, verificado por diminuição da frequência de entradas nos braços abertos e fechados e maior tempo de permanência nos braços abertos do LCE e também aumento do tempo de imobilismo, podendo indicar que os animais encontravam-se mais relaxados ou menos agitados.

A música tem ação na redução dos níveis circulantes de cortisol (NELSON et al., 2008; TRAINOR, 2008; TASSET et al., 2012; BEAULIEU-BOIRE et al., 2013) e desta forma pode também auxiliar no controle a dor e proporcionar relaxamento físico e mental em alguns pacientes (TRAINOR, 2008). Aliás, o potencial terapêutico da musicoterapia, há muito, tem sido relacionado com sua capacidade de reduzir o estresse e modular a excitação (CHANDA e LEVITIN, 2013). Escutar música relaxante já foi relatado como potencial causador de redução de estresse em indivíduos saudáveis e em diversas condições e patologias (BOSO et al., 2007; CHOI et al., 2008; NELSON et al., 2008; BRINGMAN et al., 2009; GOLD et al., 2009; KULKARNI et al., 2012; O'KELLY et al., 2013;). Tais efeitos, em geral foram atribuídos a capacidade da música em promover distração ou modular o humor. No entanto, há evidências de que ela, na realidade age reduzindo a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, isto se dá através da redução da liberação de cortisol e de beta-endorfina (TASSET et al., 2012; BEAULIEU-BOIRE et al., 2013; CHANDA e LEVITIN, 2013).

Desta forma, essa terapia tem potencial de ser uma forma de tratamento complementar para pacientes com distúrbios emocionais, pois além de aumentar a produção de dopamina e serotonina no cérebro, também diminui os níveis de

hormônio do estresse (cortisol), e aumenta os níveis de ocitocina, que está relacionado ao bem-estar (TRAINOR, 2008).

O uso da música tem demonstrado melhorias na atenção, na motivação, no relaxamento e na vocalização do portador de paralisia cerebral (NUNES RIBEIRO, 2007). Há também relatos positivos na redução do estresse, da ansiedade e da depressão. Além disso, com sua capacidade de levar à expressão de sentimentos e interconexões entre experiências diversas, pode auxiliar pacientes com desordens mentais em sua integração nas atividades sociais (MOHAMMAD ESMAEILZADEH et al., 2013).

Em um estudo com ratos Wistar foi observado que após a aplicação da Sonata de Mozart, houve aumento dos níveis de dopamina nas regiões do córtex pré-frontal, núcleo estriado e mesencéfalo. E ainda, houve diminuição dos níveis de prolactina. Este estudo infere que os mecanismos dopaminérgicos estão relacionados com os efeitos fisiológicos e neurobiológicos da musicoterapia. Ainda sugere que pode haver o envolvimento de outros mecanismos, incluindo alterações de serotonina e de opióides endógenos. E que estes achados, estão intimamente relacionados com mecanismos de prazer e recompensa (TASSET et al., 2012). Tais afirmações corroboram com as conclusões de Chanda e Levitin (2013) ao afirmarem que os mecanismos de recompensa, motivação e prazer estão envolvidos nos efeitos benéficos da musicoterapia e acreditam que as vias dopaminérgicas são responsáveis pelas reações humanas a estas variáveis. E acrescentam que, o prazer subjetivo promovido pela busca e resolução do processo de recompensa é mediado por opióides endógenos.

Outro parâmetro observado na atual pesquisa foi que o grupo controle apresentou desempenho descendente nos escores de todos os testes

comportamentais. Foi verificado que este grupo diminuiu progressivamente do primeiro para o quarto mês o seu desempenho. Diminuindo sua locomoção, frequência de entradas nos braços abertos e fechados do LCE, tempo de permanência nos braços abertos e aumentando o imobilismo. Sugerindo que talvez este seja o parâmetro comportamental dos ratos à medida que os meses passam e eles envelhecem, pois durante o experimento realizado na atual pesquisa os animais progrediram da infância (1 mês) mais agitada até a idade adulta avançada (4 meses) menos agitada. Este mesmo padrão não foi verificado nos demais grupos, indicando que a lesão e a música podem ter influenciado no comportamento destes animais, de alguma maneira. Pelos parâmetros encontrados, como já foi exposto, acredita-se que os animais com lesão encefálica (G1) apresentaram padrão ansiogênico e os animais que receberam música apresentaram padrão ansiolítico (G2). Já o grupo que sofreu a lesão e recebeu música, como uma forma de tratamento, conseguiu desempenho melhor do que aquele que apenas sofreu a lesão, porém seu desempenho não foi tão bom quanto aquele apresentado pelos grupos controle e música.

O Sistema Nervoso Central infantil apresenta um dinamismo evolutivo intenso e para entender seu processo de desenvolvimento e amadurecimento, é essencial a correlação entre a estrutura e a função, ou seja, o desenvolvimento de determinada função, depende do amadurecimento de seu substrato neural anatômico correspondente. (RODIER, 1995; ZOMIGNANI, ZAMBELLI e ANTONIO, 2009).

Neste processo de desenvolvimento e maturação, o encéfalo do feto e do recém-nascido, sofre influência de fatores ambientais que podem interferir positivamente ou negativamente. Genes de células neurais interagem com o ambiente a fim de modular as fases sucessivas do desenvolvimento ontogenético do

sistema nervoso durante o período pré e pós-natal. Especificamente, fatores ambientais externos parecem interferir sobremaneira no desenvolvimento encefálico intrauterino (GRESSENS et al., 2001). Portanto, são relatados que agentes externos podem ser nocivos às etapas do desenvolvimento do sistema nervoso central, tais como drogas, metais pesados, tabaco, entre outros (RODIER, 1995). Inclusive drogas como o nitrito de sódio, administradas em alta dosagem, podem ser utilizada em modelos animais a fim de simular os efeitos da hipóxia cerebral que ocorre em humanos (ABDEL BAKY et al., 2010). Como o que foi realizado na atual pesquisa.

Neste contexto, a musicoterapia pode representar estímulo positivo, já que se trata de técnica terapêutica embasada nas artes que vem sendo aplicada em diversas doenças neurológicas e psiquiátricas (CHOI et al., 2008; FRANÇOIS et al., 2015), inclusive durante o desenvolvimento do sistema nervoso central (BOSO et al., 2007). Assim como, é provável, que a interpretação deste método de tratamento pelo cérebro, responda de formas diferentes dependendo da fase da vida, visto que na infância cada bilhão de neurônios no sistema auditivo formam milhões de conexões com outros neurônios, criando uma verdadeira rede neuronal (TRAINOR, 2008).

Portanto, estima-se que a musicoterapia ajude a ajustar transtornos comportamentais além de possuir potencial para facilitar a neurogênese, a regeneração e o reparo nervoso por sua ação de ajuste na secreção de hormônios, levando à plasticidade neural e atuando desde o período fetal à fase adulta. Desse modo, possui grande potencial terapêutico de baixo custo e possivelmente contra-indicações e reações adversas mínimas (FUKUI e TOYOSHIMA, 2008).

CONCLUSÃO

O estudo permitiu compreender que a aplicação da Sonata de Mozart tem potencial para melhorar aspectos de ansiedades ligados a lesão encefálica. Se aplicarmos estes achados em humanos, é provável que possa haver melhora da qualidade de vida principalmente de pacientes com lesões cerebrais decorrentes de hipóxia cerebral.

REFERÊNCIAS

- Abdel Baky NAA, Zaidi ZF, Fatani AJ, Sayed-Ahmed MM, Yaqub H. **Nitric oxide pros and cons: The role of L-arginine, a nitric oxide precursor, and idebenone, a coenzyme-Q analogue in ameliorating cerebral hypoxia in rat.** Brain Res Bull. 83(1): 49-56, 2010.
- Angelucci F, Ricci E, Padua L, Sabino A, Tonali PA. **Music exposure differentially alters the levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the mouse hypothalamus.** Neurosci Lett. 429(2-3): 152-155, 2007.
- Barreto G, White RE, Ouyang Y, Xu L, Giffard RG. **Astrocytes: targets for neuroprotection in stroke.** Central nervous system agents in medicinal chemistry. 11(2): 164, 2011.
- Beaulieu-Boire G, Bourque S, Chagnon F, Chouinard L, Gallo-Payet N, Lesur O. **Music and biological stress dampening in mechanically-ventilated patients at the intensive care unit ward – a prospective interventional randomized crossover trial.** J Crit Care. 28: 442-450, 2013.
- Benenzon R. Teoria da Musicoterapia: Contribuição ao conhecimento do contexto não-verbal. Summus Editorial; São Paulo, 1988.182p.
- Boso M, Emanuele E, Minazzi V, Abbamonte M, Politi P. **Effect of long-term interactive music therapy on behavior profile and musical skills in young adults with severe autism.** J Altern Complement Med. 13(7): 709-712, 2007.
- Bringman H, Giesecke K, Thörne A, Bringman S. **Relaxing music as pre-medication before surgery: a randomized controlled trial.** Acta Anaesthesiol Scand. 53: 759-764, 2009.
- Chanda ML, Levitin DJ. **The neurochemistry of music.** Trends Cogn Sci. 17(4): 179-193, 2013.
- Chikahisa S, Sei H, Morishima M, Sano A, Kitaoka K, Nakaya Y, Morita Y. **Exposure to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults.** Behav Brain Res. 169(2): 312-319, 2006.
- Choi AN, Lee MS, Cheong KJ, Lee JS. **Effects of group music intervention on depression, anxiety, and relationships in psychiatric patients: a pilot study.** J Altern Complement Med. 14: 567-570, 2008.
- Cruz JN, Lima DD, Dal Magro DD, Cruz, JGP. **Anxiolytic effect of Mozart music over short and long photoperiods as part of environmental enrichment in captive Rattus norvegicus (Rodentia: Muridae).** Scand J Lab Anim Sci. 41(1): 7, 2015.

Fachner J, Gold C, Erkkilä F. **Music therapy modulates fronto-temporal activity in rest-EEG in depressed clients.** *Brain Topogr.* 26: 338-354, 2013.

François C, Grau-Sánchez J, Duarte E, Rodriguez-Fornells A. **Musical training as an alternative and effective method for neuro-education and neuro-rehabilitation.** *Frontiers in Psychology.* 6: 475, 2015.

Fukui H, Toyoshima K. **Music facilitate the neurogenesis, regeneration and repair of neurons.** *Med Hypotheses.* 71(5): 765-769, 2008.

Gabryel B, Kasprowska D, Kost A, Łabuzek K, Urbanek T. **Astrocytes in ischemic stroke-a potential target for neuroprotective strategies.** *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online).* 69: 384-397, 2014.

Gold C, Solli HP, Krüger V, Lie SA. **Dose-response relationship in music therapy for people with serious mental disorders: systematic review and meta-analysis.** *Clin Psychol Rev.* 29: 193-207, 2009.

Gressens P, Mesples B, Sahir N, Marret S, Sola A. **Environmental factors and disturbances of brain development.** *Semin Neonatol.* 6: 185-194, 2001.

Järvinen-Lepistö P, Burger B, Ala-Ruona E. **Motor performance in post-stroke recovery using active music therapy.** *Proceedings of the 13th International Conference for Music Perception and Cognition - 5th Conference of Asia-Pacific Society for the Cognitive Sciences of Music.* Yonsei University, Seoul, South Korea. Online, 2014.

Koelsch S, Fritz T, Schulze K, Alsop D, Schlaug G. **Adults and children processing music: An fMRI study.** *NeuroImage.* 25:1068-1076, 2005.

Krumhansl CL. **An exploratory study of musical emotions and psychophysiology.** *Can J Exp Psychol.* 51: 336-353, 1997.

Kulkarni S, Johnson PCD, Kettles S, Kasthuri R. **Music during interventional radiological procedures, effect on sedation, pain and anxiety: a randomized controlled trial.** *Br J Radiol.* 85: 1059-1063, 2012.

Lin L C, Lee W T, Wang C H, Chen H L, Wu H C, Tsai C L, Yang R C. **Mozart K. 448 acts as a potential add-on therapy in children with refractory epilepsy.** *Epilepsy & Behavior.* 20(3): 490-493, 2011.

Lu Y, Liu M, Shi S, Jiang H, Yang L, Liu X, Zhang Q, Pan F. **Effects of stress in early life on immune functions in rats with asthma and the effects of music therapy.** *J Asthma.* 47(5): 526-531, 2010.

Lucena, G. M.; Prediger, R. D.; Silva, M. V.; Santos, S. N.; Silva, J. F. B.; Santos, A. R.; Azevedo, M. S.; Ferreira, V. M. **Ethanollic extract from bulbs of *Cipura paludosa* reduced long-lasting learning and memory deficits induced by prenatal methylmercury exposure in rats.** *Dev Cogn Neurosci,* v. 3, p. 1-10, 2013.

Mohammad Esmaeilzadeh S, Sharifi S, Tayarani Niknezhad H. **Auditory-Verbal Music Play Therapy: An Integrated Approach (AVMPT)**. Iran J otorhinolaryngol. 25(73): 197–208, 2013.

Nelson A, Hartl W, Jauch KW, Fricchione GL, Benson H, Warshaw AL, Conrad C. **The impact of music on hypermetabolism in critical illness**. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 11: 790-794, 2008.

Nunes Ribeiro, EA. **A importância da Musicoterapia na paralisia cerebral: percepção da equipe multiprofissional**. Dissertação de Mestrado. Escola Superior de Educação João de Deus. Lisboa, 104: 104, 2007.

O'Kelly J, James L, Palaniappan R, Taborin J, Fachner J, Magee WL. **Neurophysiological and behavioral responses to music therapy in vegetative and minimally conscious States**. Front Hum Neurosci. 7: 884, 2013.

Pellow, S.; Chopin, P.; File, S. E., Briley, M. **Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat**. J Neurosci Meth. v. 14, p. 149-167, 1985.

Raglio A, Attardo L, Gontero G, Rollino S, Groppo E, Granieri E. **Effects of music and music therapy on mood in neurological patients**. World journal of psychiatry. 5(1): 68, 2015.

Sutoo D, Akiyama K. **Music improves dopaminergic neurotransmission: demonstration based on the effect of music on blood pressure regulation**. Brain Res. 1016(2): 255–262, 2004.

Tasset I, Quero I, García-Mayórgaz AD, Río MC, Túnez I, Montilla P. **Changes caused by haloperidol are blocked by music in Wistar rat**. J physiol Biochem. ONLINE: 28 feb 2012.

Trainor, L. **Science & music: the neural roots of music**. Nature Neurosci. 453: 598-599, 2008.

Vannucci RC. **Experimental biology of cerebral hypoxia-ischemia: relation to perinatal brain damage**. Pediatr Res. 27(4): 317-326, 1990.

Zomignani AP, Zambelli HJL, Antonio MARGM. **Desenvolvimento cerebral em recém-nascidos prematuros**. Rev Paul Pediatr. 27(2): 198-203, 2009.