



MODELOS EXPERIMENTAIS DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO E SUA RELEVÂNCIA PARA A SAÚDE MILITAR

REVISÃO DE LITERATURA

Submetido em: 15/7/2025

Aprovado em: 13/9/2025

doi: 10.22491/2764-2860.2025.8473

Maycon Igor de Oliveira Milanez^{*1}

Caio César Leite Barros^{*2}

Hugo Leonardo Rodrigues Soares^{*3}

RESUMO: O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é um distúrbio psiquiátrico multifacetado, caracterizado por sintomas persistentes após a exposição a eventos traumáticos. Sua prevalência é elevada em contextos militares, onde a vivência de situações de risco extremo potencializa a vulnerabilidade ao transtorno. Este artigo de revisão discute os avanços e desafios nos modelos animais utilizados para investigar os mecanismos neurobiológicos do TEPT, com ênfase nas implicações militares. Destacam-se disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona e respostas imunológicas desreguladas, que em conjunto revelam a complexidade da fisiopatologia. Modelos experimentais, baseados em estressores sociais, predatórios e físicos, têm contribuído para reproduzir sintomas análogos aos observados em humanos, embora apresentem limitações quanto à validade translacional. Abordagens recentes sugerem que a combinação de múltiplos estressores em protocolos imprevisíveis pode simular de forma mais fiel os traumas típicos de cenários de combate. Além disso, estudos apontam para a necessidade de incorporar variáveis genômicas, diferenças sexuais e análises de longo prazo para melhor compreender a gênese e a persistência dos sintomas. Assim, os modelos animais se consolidam como ferramentas indispensáveis para o avanço da neuropsiquiatria translacional, fornecendo subsídios relevantes para a compreensão do TEPT em populações militares.

PALAVRAS-CHAVE: Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos; Saúde Militar; Pesquisa Translacional Biomédica; Métodos Terapêuticos Complementares.

ABSTRACT: Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a multifaceted psychiatric condition characterized by persistent symptoms following exposure to traumatic events. Its prevalence is particularly high in military contexts, where exposure to life-threatening situations increases vulnerability to the disorder. This review article discusses advances and challenges in animal models used to investigate the neurobiological mechanisms of PTSD, with emphasis

^{1*} Primeiro-Tenente (S). Mestre e Doutor em Ciências (Farmacologia) pela Universidade Federal de São Paulo. Enfermeiro aperfeiçoando em psiquiatria da Unidade Integrada de Saúde Mental – Marinha do Brasil.

^{2*} Capitão de Corveta (Md). Médico psiquiatra da Unidade Integrada de Saúde Mental – Marinha do Brasil.

^{3*} Capitão de Corveta (Md). Mestre e Doutorando em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz. Médico psiquiatra da Unidade Integrada de Saúde Mental – Marinha do Brasil. E-mail: soares.hugo@marinha.mil.br



on military implications. Dysfunctions in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, alterations in the renin-angiotensin-aldosterone system, and dysregulated immune responses stand out, collectively highlighting the complexity of its pathophysiology. Experimental models based on social, predator-related, and physical stressors have contributed to reproducing symptoms analogous to those observed in humans, although they present limitations in translational validity. Recent approaches suggest that combining multiple stressors in unpredictable protocols may more accurately simulate combat-related trauma. Furthermore, studies indicate the need to incorporate genomic variables, sex differences, and long-term analyses to better understand the genesis and persistence of symptoms. Thus, animal models are consolidated as indispensable tools for advancing translational neuropsychiatry, providing relevant insights into the understanding of PTSD in military populations.

KEY-WORDS: Stress Disorders; Military Health; Translational Research; Complementary Therapeutic Methods.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, os transtornos mentais mais prevalentes no mundo incluem os transtornos de ansiedade, que representam uma parcela significativa dos casos diagnosticados globalmente¹. O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), embora relacionado a sintomas ansiosos, é classificado como um transtorno relacionado a traumas e fatores de estresse. Trata-se de um transtorno psiquiátrico que pode surgir após um indivíduo vivenciar um evento traumático. Os sintomas do TEPT são amplos e, de acordo com o DSM-5, podem ser agrupados em quatro categorias: intrusão, evitação, cognição e

humor negativos, e alterações no estado de alerta e reatividade². Para um diagnóstico adequado, tais sintomas devem persistir por mais de trinta dias e causar prejuízos significativos na execução das atividades diárias. Quando não tratado de forma adequada, o TEPT pode favorecer o surgimento de transtornos mentais comórbidos e aumentar o risco de suicídio³.

O TEPT acomete cerca de 4% da população mundial⁴. Em nível nacional, um estudo conduzido nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro (RJ) mostrou um risco de 11% para o desenvolvimento do TEPT, sendo a violência urbana o principal agente desencadeante do transtorno⁵. Além disso, o TEPT apresenta uma prevalência de aproximadamente 8% entre adolescentes residentes em São Gonçalo/RJ, tendo a violência urbana e doméstica como principais causas em sujeitos do sexo masculino e feminino, respectivamente⁶.

Apesar da Associação Americana de Psiquiatria reconhecer o TEPT como um distúrbio mental apenas em 1980⁷, é importante mencionar que registros prévios apontam a presença dos sintomas em sujeitos envolvidos em desastres e, principalmente, em militares e ex-combatentes. Por exemplo, o diagnóstico de melancolia ou nostalgia era frequentemente recebido por soldados da Guerra Civil Americana que exibiam certo grau de letargia, retraimento e “emocionalidade excessiva”⁸. A listagem de registros históricos é longa e vai além dos objetivos do presente manuscrito, mas podemos constatar que particularidades inerentes ao serviço militar podem ser importantes indutores do TEPT, uma vez que tais indivíduos estão continuamente expostos a situações de risco à vida.

De fato, Campos e colaboradores⁹ reportaram uma taxa de 17% de TEPT em policiais militares do Rio de Janeiro,



ao passo que outro estudo relatou uma prevalência de 9% do transtorno em policiais de uma unidade de elite¹⁰. No que diz respeito às Forças Armadas, os Estados Unidos da América se destacam pelo alto número de acometidos, com cerca de 13 casos a cada 1000 militares¹¹ e com aproximadamente 13% de prevalência da doença em ex-combatentes do Iraque e Afeganistão¹². Existem poucos dados sobre TEPT em militares das Forças Armadas do Brasil. Um levantamento recente avaliou o estresse de militares da Marinha do Brasil, descrevendo uma taxa de 0,38% de TEPT nos combatentes da Missão das Nações Unidas para a Estabilização no Haiti¹³; como apontado pelo próprio autor do estudo, esse número pode ser maior, uma vez que militares podem ter omitido os sintomas buscando evitar prejuízos em suas carreiras. Outro trabalho conduzido em 2007 reportou uma baixa prevalência de TEPT em militares do Exército Brasileiro em missão de paz no Haiti, atingindo cerca de 1,4% da coorte; tal taxa também pode ter sido subestimada uma vez que não foram incluídos cabos e soldados¹⁴.

Diante do exposto, o trabalho tem como objeto de estudo o TEPT, abordado a partir de suas bases neurobiológicas, dos modelos animais empregados em sua investigação e das particularidades do contexto militar. Seu objetivo é discutir os mecanismos envolvidos na gênese e manutenção da doença, bem como analisar modelos experimentais que reproduzem situações traumáticas de forma controlada, com ênfase nos cenários de combate. Além disso, o estudo examina tanto as terapias tradicionais, como a terapia cognitivo-comportamental e farmacológica, quanto abordagens emergentes, como psicoterapia assistida por psicodélicos, estimulação cerebral e realidade virtual. Assim, busca-se integrar a compreensão neurobiológica, experimental

e terapêutica do TEPT, contribuindo para o avanço do diagnóstico e do manejo clínico, sobretudo em populações militares, particularmente vulneráveis ao transtorno.

2. BASES NEUROBIOLÓGICAS DO TEPT

A fisiopatologia do TEPT é complexa e abarca pontos que vão desde disfunções genômicas e mitocondriais até mudanças em sistemas de neurotransmissão¹⁵. O presente manuscrito focará nos aspectos relacionados às anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e seu consequente impacto sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e alterações imunológicas frequentemente observadas no transtorno.

Após um estímulo estressor, o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) é ativado pela amígdala para liberar dois hormônios, a vasopressina e o hormônio liberador de corticotropina (CRH). A vasopressina é responsável por ativar a circuitaria noradrenérgica no *locus coeruleus* que, por sua vez, está envolvida na resposta comportamental de “luta ou fuga” mediada pelo sistema nervoso simpático. O CRH atua sobre a hipófise, ativando-a para liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na circulação. Uma vez que o ACTH atinge as glândulas adrenais, é deflagrada a liberação de cortisol (em humanos) ou corticosterona (em roedores) pelo órgão e tais componentes possuem efeitos anti-inflamatórios e modulam a resposta comportamental ao estresse¹⁵.

Interessantemente, estudos indicam que o nível basal de cortisol pode estar reduzido em certos subgrupos de indivíduos com TEPT¹⁶. Tal fenômeno sugere que a patogênese, bem como as repercussões orgânicas da desordem, pode ser diferente a depender do agente indutor do estresse e revela o quão desafiador é para elucidar a fisiopatologia do TEPT.



Como supracitado, agentes estressores também estão envolvidos na ativação da resposta de “luta ou fuga” mediada pelo sistema nervoso simpático. Uma vez que ocorre uma simpatoexcitação, o SRAA é ativado, resultando em altos níveis de angiotensina II e aldosterona na circulação. O SRAA é um mecanismo endócrino que participa da regulação da pressão arterial e do volume sanguíneo¹⁷. Esse sistema é capaz de interagir com o eixo HPA, pois a angiotensina II ativa-o para elevar a concentração de glicocorticoides circulantes, além do fato do ACTH estimular a produção de aldosterona *per se*¹⁸.

Estudos com biomarcadores reportaram que os níveis plasmáticos de renina são maiores em portadores de TEPT e que indivíduos adultos que experimentaram traumas na infância exibem maiores concentrações de aldosterona na circulação^{19,20}. Ademais, é sabido que o TEPT deflagra anormalidades na conectividade funcional em estado de repouso entre o hipocampo e outras áreas cerebrais e, interessantemente, tal achado foi parcialmente normalizado em pacientes tratados com losartana²¹.

Finalmente, evidências sugerem que portadores de TEPT possuem um estado de inflamação sistêmica. Por estar intimamente envolvido na produção de corticoides endógenos, alterações no eixo HPA podem afetar o sistema imunológico, incluindo a produção de citocinas e a atividade das células imunes, culminando em um estado inflamatório crônico²². Ademais, também há evidências de populações e funções de células imunes alteradas em pacientes com TEPT. Aiello e colaboradores mostraram um envelhecimento das células T em pacientes com TEPT²³. Além disso, estudos revelam mudanças nas populações de células imunes, incluindo aumento na contagem de linfócitos totais, células T totais, células

T CD4+ e células T de memória. Por outro lado, pacientes com TEPT apresentam diminuição de células T reguladoras²².

Em resumo, a fisiopatologia do TEPT é complexa e multifacetada, envolvendo alterações no eixo HPA, SRAA e sistema imunológico. Embora estudos tenham avançado na compreensão do papel do cortisol, SRAA e citocinas no TEPT, mais pesquisas são necessárias para aclarar as relações entre tais sistemas e suas implicações clínicas no transtorno. Apesar de possuírem determinadas limitações, a aplicação de modelos experimentais ainda é o principal meio para se alcançar esses objetivos.

3. MODELOS EXPERIMENTAIS

Processo de validação dos modelos

Embora o uso de seres humanos para pesquisar doenças e eficácias terapêuticas seja o meio ideal para se alcançar resultados fidedignos, é sabido que tal abordagem esbarra em questões éticas que limitam consideravelmente as intervenções dos pesquisadores. Tratando-se do TEPT em humanos, além das questões éticas, o examinador não conhece a natureza exata do trauma e não é capaz de observar seu gatilho em tempo real, gerando vieses importantes nos resultados apresentados. Assim, uma vez conhecidas as repercussões humanas do TEPT e considerando que animais já eram usados em vários ramos das ciências biomédicas, estudiosos se empenharam nos últimos anos para mimetizar o transtorno experimentalmente em um ambiente altamente controlado e, sobretudo, reprodutível e com resultados estatisticamente confiáveis. É importante mencionar que tais modelos experimentais precisam possuir evidências robustas acerca de sua validade, considerando os três seguintes critérios: (1) validade aparente, a sintomatologia da doença no animal deve ser similar à observada nos seres humanos; (2) validade de construto,



a fisiopatogenia do transtorno humano deve ser semelhante nos animais; (3) validade preditiva, as respostas terapêuticas devem ser as mesmas em ambas as espécies²⁴.

Atualmente, existe uma ampla gama de modelos de TEPT. Contudo, em termos de

características dos agentes indutores, podemos classificá-los em estressores sociais, relacionados aos predadores e físicos (ou ambientais). Resumidamente, o Quadro 1 exhibe algumas vantagens e limitações dos métodos discutidos nos tópicos seguintes.

Quadro 1. Algumas vantagens e limitações das abordagens experimentais no estudo do transtorno do estresse pós-traumático (TEPT).

Categoria	Método	Vantagens	Limitações
Estressores sociais	Derrota social	<ul style="list-style-type: none">- Reproduz aspectos sociais relevantes ao TEPT;- Permite distinção entre indivíduos suscetíveis e resilientes.	<ul style="list-style-type: none">- Diferenças entre estruturas sociais de roedores e humanos limitam a translação;- Pode gerar comportamentos relacionados a outros transtornos (ansiedade/depressão).
	Isolamento social	<ul style="list-style-type: none">- Simples de aplicar;- Reproduz situações sociais traumáticas.	<ul style="list-style-type: none">- Pode induzir comportamentos agressivos ou ansiosos não relacionados diretamente ao TEPT;- Respostas podem variar entre espécies e indivíduos.
	Estresse no início da vida (ex: separação materna)	<ul style="list-style-type: none">- Alta validade etológica;- Afeta o desenvolvimento cerebral, simulando traumas da infância.	<ul style="list-style-type: none">- Efeitos podem se sobrepor a sintomas de outros transtornos;- Resultados sensíveis ao tempo e à duração da separação.
Estressores relacionados aos predadores	Confronto direto com predador	<ul style="list-style-type: none">- Alta validade etológica;- Reproduz risco de vida real.	<ul style="list-style-type: none">- Alto estresse imposto ao animal levanta preocupações éticas;- Nem todos os animais desenvolvem sintomas.
	Exposição indireta ao predador	<ul style="list-style-type: none">- Menor impacto ético do que o confronto direto;- Ativa áreas cerebrais relevantes ao estresse.	<ul style="list-style-type: none">- Respostas variam entre indivíduos;- Difícil controle da intensidade percebida.
	Estímulos olfativos naturais	<ul style="list-style-type: none">- Induz forte resposta de medo e evitação;- Ativa áreas cerebrais ligadas à ameaça real.	<ul style="list-style-type: none">- Difícil padronizar a intensidade do estímulo;- Pode perder validade com o tempo ou devido à habituação.
	Estímulos olfativos sintéticos	<ul style="list-style-type: none">- Maior controle experimental (dose, duração);- Boa reprodutibilidade.	<ul style="list-style-type: none">- Menor validade etológica;- Pode não induzir resposta comportamental completa (ex: não induz evitação).

(Continua...)

(Continuação)

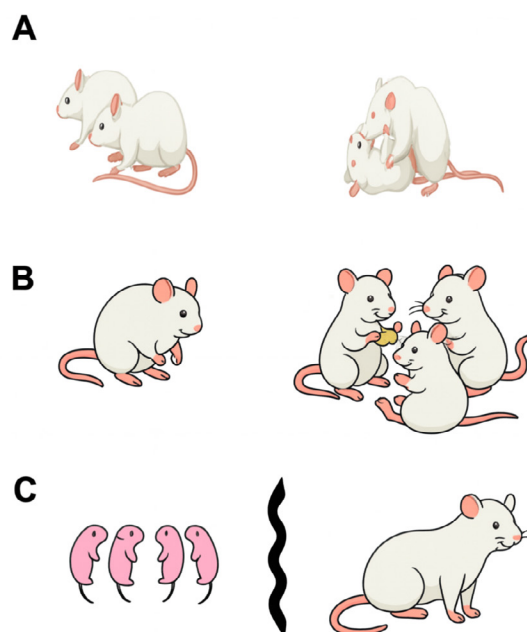
Categoria	Método	Vantagens	Limitações
Estressores físicos (ou ambientais)	Choque elétrico	- Alta precisão no controle da intensidade e duração; - Permite associação com estímulos condicionados.	- Pode induzir dor, confundindo os resultados; - Difícil distinguir efeitos do trauma dos efeitos nociceptivos.
	Trauma subaquático	- Simula risco de vida; - Gera sintomas persistentes e reprodutíveis.	- Difícil controlar a intensidade subjetiva da experiência; - Pode haver variação na resposta individual;
	Contenção/imobilização	- Induz alterações fisiológicas e comportamentais compatíveis com o TEPT; - Pode ser combinado com outros estressores para ampliar os efeitos.	- Imobilização pode gerar estresse excessivo; - Pode induzir dor ou desconforto prolongado.

Estressores sociais

Evidências indicam que seres humanos podem desenvolver o TEPT após experiências sociais traumáticas²⁵. Assim, é possível empregar abordagens capazes de perturbar o comportamento social natural dos animais para deflagrar o transtorno. Podemos citar como exemplo a aplicação do método de derrota social, isolamento social e estresse no início da vida (Figura 1)².

Instintivamente, todos os mamíferos interagem com outros indivíduos. Na natureza, os roedores precisam competir por território, alimento e acesso a parceiros para reprodução. Na derrota social, os ratos compartilham o mesmo espaço com outros ratos agressivos, ao passo que suas reações aos ratos agressivos são analisadas e testes de interação social são aplicados²⁶. Os roedores testados são classificados como suscetíveis ou resilientes e, embora ambos expressem comportamento tipo ansioso, apenas os animais suscetíveis apresentam aumento do comportamento de evitação²⁷. Ademais, os suscetíveis apresentam níveis de corticosterona reduzidos, enquanto o grupo resiliente pode exibir concentrações aumentadas um mês após exposição ao agente estressor²⁸.

Figura 1. Diagrama representativo dos modelos baseados em estressores sociais. (A) Modelo de derrota social. (B) Modelo de isolamento social. (C) Modelo de separação materna, um indutor de estresse no início da vida.



Fonte: elaborado pelos autores.

Considerando que o isolamento social pode tornar o ser humano suscetível ao desenvolvimento de TEPT²⁹, tal abordagem

aplicada em roedores também é considerada uma forma de mimetizar os sintomas do transtorno experimentalmente. Por exemplo, ratos expostos ao isolamento social demonstram déficits comportamentais semelhantes aos sintomas de TEPT, incluindo respostas de medo intensificadas e comprometimento da memória de extinção do medo².

Sabe-se que episódios traumáticos vivenciados na infância podem elevar as chances do surgimento de sintomas de TEPT na idade adulta^{30,31}. Um método amplamente utilizado em experimentos com roedores é a separação materna. Tal técnica mimetiza o trauma da infância ao separar a mãe de sua prole por uma ou várias horas, geralmente do 2º ao 14º dia após o nascimento^{31,32}. Daniels e colaboradores³³ mostraram que ratos separados de suas mães expressam menor atividade locomotora e um maior comportamento tipo ansioso quando submetidos ao teste de labirinto em cruz elevado - esse aparato tem forma de cruz, com braços abertos e fechados, ao passo que os animais tendem a evitar os braços abertos devido à sua aversão a esses espaços, sendo usado para avaliar a ansiedade e comportamentos associados³⁴.

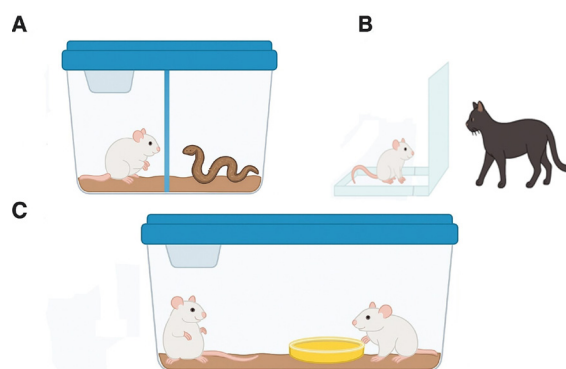
Porém, as abordagens experimentais utilizando estressores sociais exibem limitações que podem afetar os resultados das pesquisas e sua translação para humanos. Um ponto que merece destaque são as diferenças nas estruturas sociais e nas respostas ao isolamento existente entre as espécies; o isolamento social em roedores pode culminar em comportamentos agressivos ou ansiosos³², o que não reflete com exatidão o comportamento de isolamento em humanos com o transtorno³⁵. Ademais, estressores sociais podem evocar uma ampla gama de comportamentos que se sobrepõem aos sintomas de outros transtornos, como depressão e ansiedade. Tal fato pode afetar os resultados de estudos que

objetivam avaliar exclusivamente o TEPT e sintomas correlacionados.

Estresse relacionado a predadores

A exposição a predadores, normalmente o gato para ratos, também pode ser utilizada para induzir os sintomas do TEPT experimentalmente. Tal abordagem pode ser por meio de visão direta (sem contato físico), indireta (posicionamento de uma barreira física entre o rato e o gato) ou olfativa (exposição ao cheiro do predador) (Figura 2).

Figura 2. Diagrama representativo dos modelos baseados em predadores. (A) O animal é exposto à visão direta do predador no mesmo espaço. (B) O animal é exposto ao contato direto com o predador. (C) O rato é exposto a um odor de predador (por exemplo, urina de gato).



Fonte: elaborado pelos autores.

Roedores submetidos a visão direta do predador (Figura 2A) exibem uma série de mudanças comportamentais, incluindo aumento da resposta tipo ansiosa, maiores respostas de sobressalto, comprometimentos cognitivos e disfunções cardiovasculares³². Mendes-Gomes e colaboradores³⁶ relataram que camundongos expostos a cobras exibiram um maior comportamento tipo ansioso quando submetidos ao teste de labirinto em cruz elevado e alodinia, achados frequentemente observados em pacientes com TEPT. Cabe citar ainda que respostas



comportamentais similares, e até distúrbios do metabolismo lipídico, são encontradas quando o rato presencia um irmão de ninhada sendo atacado e morto por uma cobra³⁷.

Como supracitado, a exposição direta a predadores também pode ser empregada para deflagrar os sintomas do TEPT experimentalmente; esse método baseia-se apenas na percepção visual, olfativa e auditiva do predador por parte do rato (Figura 2B). Ratos expostos a furões apresentaram hiperativação em áreas centrais envolvidas nas respostas ao estresse, como o eixo HPA e amígdala³⁸. Essa abordagem é auspiciosa, uma vez que pode replicar situações de risco de vida similares aos ocorridos com humanos, oferecendo uma robusta validade etiológica e etológica. Contudo, o modelo exhibe certas limitações dignas de menção, uma vez que nem todos os animais desenvolvem sintomas do TEPT, ou exibem apenas anormalidades leves, sugerindo uma possível interferência genética como elemento importante na gênese do transtorno³². Tal fenômeno abre espaço para investigações sobre as diferenças neurobiológicas que caracterizam animais “resilientes” e sobre a viabilidade de promover tais mecanismos em animais suscetíveis, com vistas à prevenção ou atenuação do TEPT.

Outro tipo de abordagem possível é a utilização do cheiro do predador (Figura 2C) para mimetizar situações estressantes experimentalmente. Em vez do confronto direto, os sujeitos do estudo são expostos a aparatos contendo o cheiro do predador³². Quando roedores são expostos a tais odores, como a urina de gato, eles exibem respostas ao estresse, incluindo aumento do *feedback negativo* sobre o eixo HPA e hiperexcitação da amígdala. Essas respostas são similares às observadas em humanos sob estresse agudo. Ademais, foi observado que tal abordagem pode induzir inflamação cerebral responsiva a tratamentos com anti-inflamatórios³⁹.

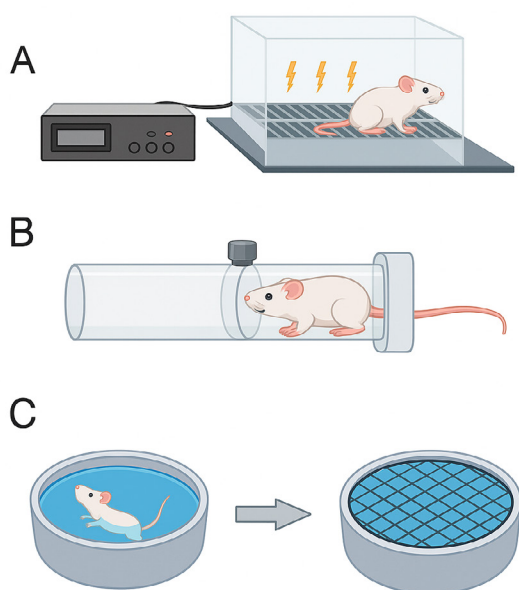
Os animais também exibem alterações comportamentais, como evitação, respostas exageradas de medo e comprometimento da extinção do medo, características encontradas em portadores do transtorno³².

Cabe mencionar que é possível utilizar estímulos olfativos naturais ou sintéticos para mimetizar situações estressantes relacionadas a predadores. O uso de agentes naturais, como urina de predador, pelos e coleiras é eficaz em deflagrar respostas de medo, como congelamento, hipoatividade motora e hipervigilância. Em contrapartida, compostos sintéticos, como a 2,4,5-trimetiltiazolina (TMT), oferecem maior controle experimental sobre a intensidade e a duração do agente estressor, mas não replicam fidedignamente o comportamento visto pela abordagem com estímulos naturais. Trabalhos comparando urina de gato e TMT mostram que o primeiro é capaz de ativar regiões hipotalâmicas cruciais para comportamentos defensivos, enquanto o TMT não consegue desencadear comportamentos de evitação⁴⁰⁻⁴². Da mesma forma, a 2-feniletilamina não consegue replicar o perfil completo de resposta defensiva observado na urina de predadores; tais achados expõem as limitações dos agentes sintéticos para induzir sintomas do TEPT⁴³.

Estressores físicos (ou ambientais)

Os agentes físicos frequentemente utilizados para induzir o TEPT experimentalmente incluem o choque elétrico, trauma subaquático e o estresse por contenção (Figura 3). Tais abordagens são interessantes por sua relativa simplicidade de implementação e pelo evidente impacto sintomatológico. Embora amplamente utilizadas, essa classe de estressores apresenta certas limitações que podem influenciar os resultados encontrados, uma vez que respostas álgicas oriundas do estresse podem confundir os resultados dos testes comportamentais aplicados.

Figura 3. Representação dos modelos baseados em estressores físicos. (A) Choque elétrico: o rato é posicionado em uma câmara e impulsos são transmitidos pelo painel até a plataforma. (B) Um exemplo de modelo de restrição mecânica. (C) No trauma subaquático, deixa-se o rato nadar em uma piscina sem plataforma por um breve período.



Fonte: elaborado pelos autores.

O choque elétrico é frequentemente aplicado em estudos sobre o TEPT experimental³². A intensidade, duração e frequência dos choques podem ser administrados a um animal de forma controlável nas patas ou cauda por meio de uma plataforma de aço em uma câmara específica. É possível associar o choque com gatilhos contextuais, como efeitos sonoros, sendo possível constatar que, após algumas exposições, os animais exibem sintomas semelhantes aos do TEPT apenas com o referido gatilho⁴⁴. Roedores submetidos a choque elétrico exibem alterações neuromorfológicas importantes em regiões cerebrais relacionadas ao medo, como o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo^{32,44}.

O trauma subaquático também é um meio utilizado para simular o TEPT humano

em animais. Os ratos são colocados em um aquário, sendo permitido nadarem por 30 segundos e, em seguida, são submersos por mais 30 segundos^{2,45}. Posteriormente, os pesquisadores observam e analisam as reações desses ratos em testes comportamentais. Foi constatado que o trauma pode culminar em prejuízos no desempenho de tarefas de memória espacial e evitação dos braços abertos do labirinto em cruz elevado³². A escolha do trauma subaquático como estressor é interessante devido à sua natureza de risco à vida, curta duração e capacidade de permitir avaliações subsequentes dos efeitos do trauma. Além disso, essa abordagem possui alta validade etológica, pois apresenta um estressor mais “natural” em comparação com choques elétricos. A validade etológica do modelo é destacada por sua capacidade de simular uma experiência de risco à vida que está diretamente relacionada ao desenvolvimento de sintomas semelhantes ao TEPT^{2,32}. Portanto, embora sua intensidade não possa ser facilmente controlada, as vantagens do trauma subaquático como modelo de TEPT são seu contexto reprodutível e seu estresse etologicamente relevante.

Finalmente, a contenção/imobilização física também é um importante indutor de sintomas semelhantes aos do TEPT. Tal método baseia-se em confinar roedores em câmaras fechadas, reduzindo sua movimentação motora por um longo período³². Embora a contenção e a imobilização sejam semelhantes no quesito limitação do movimento, a contenção não impede, apenas restringe o movimento. Logo, a imobilização provoca respostas mais fortes do que a contenção. Os modelos de imobilização apresentam forte validade de construto, pois evocam alterações moleculares que se alinham com a patologia do TEPT, como aumento do *feedback negativo* sobre o eixo HPA, aumento do comportamento tipo ansioso e



nociceção^{2,46}. É importante mencionar que a imobilização/restrrição pode ser empregada com outros agentes estressores, como exposição olfatória, derrota social ou choque elétrico, ampliando os sintomas do TEPT e replicando o teor multifacetado do transtorno⁴⁴. Contudo, a literatura carece de informações acerca da variabilidade das respostas entre os sexos, sendo um importante campo de estudo para propostas futuras.

4. ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS PARA EXECUÇÃO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

No Brasil, a condução da pesquisa científica com animais é regulamentada pela Lei nº 11.794/2008 (Lei Arouca), que institui o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e exige a criação de Comitês de Ética no Uso de Animais (CEUA) nas instituições de ensino e pesquisa⁴⁷. Essa legislação incorpora os Princípios dos 3Rs (Substituição, Redução e Refinamento), que orientam práticas mais éticas e eficazes na experimentação animal, sendo elas: (1) Substituição: elaborar estudos sem a necessidade de utilizar animais; (2) Redução: diminuir o número de animais utilizados para obter informações de determinada quantidade e precisão; (3) Refinamento: aperfeiçoar protocolos buscando atenuar o estresse animal⁴⁸.

No caso específico dos modelos experimentais de TEPT, é importante ressaltar que nem todos os protocolos são passíveis de aprovação, visto que alguns apresentam alto grau de invasividade e sofrimento animal. Protocolos que envolvem risco iminente de morte, como trauma subaquático ou exposição direta a predadores, podem ser questionados pelas CEUAs em razão da severidade do estressor e da dificuldade de aplicar refinamentos que reduzam o sofrimento

sem comprometer o objetivo experimental. Assim, a análise ética torna-se ainda mais rigorosa quando os modelos envolvem situações extremas, exigindo que os pesquisadores justifiquem de forma detalhada a relevância científica e translacional do estudo frente aos potenciais danos causados aos animais.

Além disso, Silva e colaboradores⁴⁹ reforçam que, apesar das limitações reconhecidas na equivalência entre cérebros animal e humano, os modelos comportamentais em roedores — como campo aberto, labirinto elevado, teste de suspensão da cauda e interação social — são ferramentas importantes para investigar a etiologia neurológica de transtornos psiquiátricos e possibilitar o desenvolvimento de terapias potenciais.

No plano internacional, a discussão ética em torno da experimentação animal foi intensificada pela teoria da evolução de Darwin, que legitima a pesquisa comparativa de comportamento por meio das similaridades entre espécies. Contudo, ressalta-se que há limites para a extrapolação dos achados para o comportamento humano, o que reforça a importância da reflexão ética contínua sobre o uso desses modelos⁵⁰.

5. MODELOS APLICADOS DIRETAMENTE AO MEIO MILITAR

Como mencionado anteriormente, a exposição direta a confrontos é um dos fatores mais fortemente associado ao desenvolvimento de TEPT. Combatentes inseridos em cenários de conflito estão sujeitos a diversos eventos traumáticos, como presenciar mortes e lidar com colegas gravemente feridos. A exposição constante a zonas de guerra, a repetição de ataques com foguetes/morteiros e os longos períodos de hipervigilância contribuem para a gênese do transtorno. Além disso, militares exibem um padrão de resposta refratária ao tratamento medicamentoso em



comparação à população geral, fenômeno que pode estar associado à natureza peculiar dos eventos traumáticos vivenciados por esses sujeitos⁵¹. Tais fatores trazem à luz a importância do desenvolvimento de modelos animais que mimetizam traumas agudos e crônicos sofridos por militares, permitindo um controle experimental rigoroso e mantendo a relevância para a aplicação clínica.

Com o intuito de desenvolver um modelo de TEPT em roedores mais direcionado para o contexto de operações militares, Henschen e colaboradores⁵² combinaram diferentes agentes estressores em vários cenários distintos, concluindo que ratos expostos repentinamente ao trauma subaquático, choque elétrico e predadores exibem maiores alterações comportamentais e uma intensa resposta tipo ansiosa. Interessantemente, os autores notaram que apenas modificações no tempo de exposição ao predador foram capazes de alterar a intensidade dos sintomas. Tais achados sugerem que a aplicação de um conjunto de estressores inescapáveis, como os físicos e psicológicos, é preferencialmente ideal para simular traumas adquiridos em cenários de guerra. Além disso, a abordagem multissensorial e imprevisível do protocolo utilizado por Henschen e colaboradores⁵² pode refletir com maior acurácia o caráter abrupto, descontrolado e multifatorial dos eventos traumáticos vivenciados por militares em zonas de combate. No entanto, embora promissor, o modelo ainda carece de validação neurobiológica abrangente e de avaliações comportamentais em longo prazo, especialmente quanto à persistência dos sintomas e ao surgimento de comorbidades, como comportamento depressivo. Estudos futuros poderiam integrar marcadores fisiológicos, como níveis de corticosterona e alterações estruturais em regiões cerebrais associadas ao medo e à memória, como a amígdala e o hipocampo, para reforçar a relevância

translacional da abordagem. Não foi constatado na literatura outros estudos voltados especificamente para abordagens experimentais de TEPT causados por conflitos, o que reforça a originalidade e a importância dessa linha de pesquisa para o avanço da neuropsiquiatria translacional.

Adicionalmente e, com base nos modelos citados anteriormente, podemos apontar algumas abordagens que se aproximam das experiências vivenciadas por militares durante o serviço ativo e inativo. Por exemplo, combinar estressores que causam risco de vida com o testemunho de mortes de sujeitos da mesma espécie aumenta o realismo da ameaça e mimetiza traumas que se alinham estreitamente com os cenários de TEPT em militares. Ainda, o surgimento de sintomas tardios do TEPT em veteranos⁵³ poderia ser investigado por meio de modelos direcionados para avaliações comportamentais e fisiológicas a longo prazo, isto é, semanas ou meses após exposição ao agente estressor. Além disso, uma vez que fatores anteriores à vida militar, como predisposições genéticas e traumas na infância, exercem influência significativa na vulnerabilidade ao TEPT, a aplicação de protocolos precocemente (separação materna ou abuso físico, por exemplo) pode ser interessante para simular traumas militares causadores do transtorno em fases mais tardias da vida.

Dada a incipiência da área, futuras investigações poderão expandir essa linha de pesquisa por meio da implementação de protocolos experimentais que mimetizem com maior fidelidade condições operacionais militares, como exposição a temperaturas extremas, traumas acústicos ou manipulações sociais. Além disso, torna-se essencial a caracterização das respostas neurobiológicas e fisiológicas associadas a esses modelos complexos, tanto para sua validação translacional quanto para a



identificação de novos alvos terapêuticos. Recentemente, Muhie e colaboradores⁵⁴ identificaram loci genômicos relacionados a genes codificadores de proteínas associadas ao TEPT em combatentes e veteranos, sugerindo uma assinatura biológica potencialmente específica para populações militares afetadas pelo transtorno. Ademais, a inclusão de modelos femininos na análise dos efeitos desses estressores será fundamental para aclarar as bases neurobiológicas e comportamentais das diferenças sexuais nas respostas ao trauma de natureza militar.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o TEPT resulta de interações complexas entre alterações neuroendócrinas, imunológicas e comportamentais. Os modelos experimentais, apesar de limitados, permanecem fundamentais para elucidar tais mecanismos e simular experiências traumáticas em condições controladas. Protocolos que combinam diferentes estressores surgem como alternativas promissoras para representar a imprevisibilidade dos cenários de combate, embora ainda exijam validação mais ampla.

Assim, futuras pesquisas devem priorizar a inclusão de variáveis genômicas, sexuais e operacionais, a fim de ampliar a validade translacional dos modelos e aproximá-los das realidades vivenciadas por militares. Esse caminho pode contribuir para uma compreensão mais robusta do TEPT e para a formulação de estratégias de prevenção e intervenção mais eficazes em populações vulneráveis.

REFERÊNCIAS

1. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders [Internet]. *Lancet*. 2021;397(10277):914-27 [cited 2025 Jun 14].

Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621003597>

2. Borghans B, Homberg JR. Animal models for posttraumatic stress disorder: an overview of what is used in research [Internet]. *World J Psychiatry*. 2015;5(4):387-96 [cited 2025 Jun 14]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4694552/>

3. Miao XR, Chen QB, Wei K, Tao KM, Lu ZJ. Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention [Internet]. *Mil Med Res*. 2018;5(1):32. [cited 2025 Jun 14]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6161419/>

4. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys [Internet]. *Psychol Med*. 2017;47(13):2260-74 [cited 2025 Jun 14]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6034513/>

5. Luz MP, Coutinho ES, Berger W, Mendlowicz MV, Vilete LM, Mello MF, et al. Conditional risk for posttraumatic stress disorder in an epidemiological study of a Brazilian urban population [Internet]. *J Psychiatr Res*. 2016;72:51-7 [cited 2025 Jun 14]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395615003003?via%3Dihub>

6. Avanci JQ, Serpeloni F, de Oliveira TP, de Assis SG. Posttraumatic stress disorder among adolescents in Brazil: a cross-sectional study [Internet]. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):75 [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-021-03062-z>



7. Turnbull GJ. A review of post-traumatic stress disorder. Part I: Historical development and classification [Internet]. *Injury*. 1998;29(2):87-91. [cited 2025 Jun 18]. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020-1383\(97\)00131-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020-1383(97)00131-9)
8. Birmes P, Hatton L, Brunet A, Schimitt L. Early historical literature for post-traumatic symptomatology [Internet]. *Stress and Health*. 2003;19(1):17-26. [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/smi.952>
9. Dias Campos F, Chambel MJ, Lopes S, Dias PC. Post-traumatic stress disorder in the military police of Rio de Janeiro: can a risk profile be identified? [Internet]. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5) [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/5/2594>
10. Maia DB, Marmar CR, Metzler T, Nóbrega A, Berger W, Mendlowicz MV, et al. Post-traumatic stress symptoms in an elite unit of Brazilian police officers: prevalence and impact on psychosocial functioning and on physical and mental health [Internet]. *J Affect Disord*. 2007;97(1-3):241-5 [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032706002710?via%3Dihub>
11. Judkins JL, Moore BA, Collette TL, Hale WJ, Peterson AL, Morissette SB. Incidence rates of posttraumatic stress disorder over a 17-Year period in active duty military service members [Internet]. *J Trauma Stress*. 2020;33(6):994-1006 [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jts.22558>
12. Hines LA, Sundin J, Rona RJ, Wessely S, Fear NT. Posttraumatic stress disorder post Iraq and Afghanistan: prevalence among military subgroups [Internet]. *Can J Psychiatry*. 2014;59(9):468-79 [cited 2025 Jun 27]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4168809/>
13. Freire LFAS. Estresse em combate: uma análise de casos da mb a avaliação psiquiátrica pericial na seleção do militar na Missão das Nações Unidas para estabilização do Haiti (Minustah) [undergraduate thesis]. Rio de Janeiro: Escola de Guerra Naval; 2020 [cited 2025 Jun 27]. Available from: <https://www2.spolm.mar.mil.br/handle/ripcmb/844863>
14. Souza WF. Sintomas de estresse pós-traumático em militares brasileiros em missão de paz no Haiti [master's thesis]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/Fiocruz); 2007 [cited 2025 Jun 27]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/fiocruz/resource/pt/arc-5335>
15. Leistner C, Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress [Internet]. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:55-64 [cited 2025 Jun 27]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978-0-444-64123-6.00004-7>
16. Meewisse ML, Reitsma JB, de Vries GJ, Gersons BP, Olf M. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis [Internet]. *Br J Psychiatry*. 2007;191:387-92 [cited 2025 Jun 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17978317/>
17. Correa BHM, Becari L, Fontes MAP, Simões-E-Silva AC, Kangussu LM. Involvement of the renin-angiotensin system in stress: state of the art and pesearch perspectives [Internet]. *Curr Neuropharmacol*.



2022;20(6):1212-28 [cited 2025 Jun 30]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9886820/>

18. Balthazar L, Lages YVM, Romano VC, Landeira-Fernandez J, Krahe TE. The association between the renin-angiotensin system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety disorders: a systematic review of animal studies [Internet]. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;132:105354 [cited 2025 Jul 01]. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-4530\(21\)00228-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-4530(21)00228-6)

19. Terock J, Hannemann A, Janowitz D, Freyberger HJ, Felix SB, Dörr M, et al. Associations of trauma exposure and post-traumatic stress disorder with the activity of the renin-angiotensin-aldosterone-system in the general population [Internet]. *Psychol Med*. 2019;49(5):843-51 [cited 2025 Jul 01]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909779/>

20. Terock J, Hannemann A, Klinger-König J, Janowitz D, Grabe HJ, Murck H. The neurobiology of childhood trauma-aldosterone and blood pressure changes in a community sample [Internet]. *World J Biol Psychiatry*. 2022;23(8):622-30 [cited 2025 Jul 01]. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/15622975.2021.2018724?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

21. Shkreli L, Nettekoven C, Boessenkool S, Martens M, Filippini N, Capitão L, et al. Angiotensin receptor blockade modulates resting state functional connectivity in the memory network rather than fear network: implications for posttraumatic stress disorder [Internet]. *Psychiatry Res*. 2025;348:116458

[cited 2025 Jul 01]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178125001064?via%3Dihub>

22. Lawrence S, Scofield RH. Post traumatic stress disorder associated hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and physical illness [Internet]. *Brain Behav Immun Health*. 2024;41:100849 [cited 2025 Jul 01]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11401111/>

23. Aiello AE, Dowd JB, Jayabalasingham B, Feinstein L, Uddin M, Simanek AM, et al. PTSD is associated with an increase in aged T cell phenotypes in adults living in Detroit [Internet]. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;67:133-41 [cited 2025 Jul 01]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4826331/>

24. Guimarães RP, Resende MCS, Tavares MM, Belardinelli de Azevedo C, Ruiz MCM, Mortari MR. Construct, face, and predictive validity of parkinson's disease rodent models [Internet]. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16) [cited 2025 Jul 09]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11354451/>

25. Bjornsson AS, Hardarson JP, Valdimarsdottir AG, Gudmundsdottir K, Tryggvadottir A, Thorarinsdottir K, et al. Social trauma and its association with posttraumatic stress disorder and social anxiety disorder [Internet]. *J Anxiety Disord*. 2020;72:102228 [cited 2025 Jul 09]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887618520300426?via%3Dihub>

26. Munshi S, Ritger A, Rosenkranz AJ. Induction of repeated social defeat stress in rats [Internet]. *Bio Protoc*. 2022;12(3):e4306 [cited 2025 Jul 09]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8855080/>



27. Mancini GF, Marchetta E, Pignani I, Trezza V, Campolongo P. Social defeat stress during early adolescence confers resilience against a single episode of prolonged stress in adult rats [Internet]. *Cells*. 2021;10(2) [cited 2025 Jul 09]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7916240/>
28. Krishnan V, Han MH, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ, et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions [Internet]. *Cell*. 2007;131(2):391-404 [cited 2025 Jul 09]. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674\(07\)01206-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674(07)01206-8)
29. Vlachos II, Papageorgiou C, Margariti M. Neurobiological trajectories involving social isolation in PTSD: a systematic review [Internet]. *Brain Sci*. 2020;10(3) [cited 2025 Jul 09]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7139956/>
30. Komelkova M, Yushkov B, Fedorov S, Ibragimov R, Platkovskiy P, Hu D, et al. Early-life maternal deprivation in rats increases sensitivity to the subsequent stressors: a pilot study [Internet]. *Gen Physiol Biophys*. 2023;42(6):495-506 [cited 2025 Jul 09]. Available from: https://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=8186&category_id=188&option=com_virtuemart
31. Wang D, Levine JLS, Avila-Quintero V, Bloch M, Kaffman A. Systematic review and meta-analysis: effects of maternal separation on anxiety-like behavior in rodents [Internet]. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):174 [cited 2025 Jul 09]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7264128/>
32. Sarapultsev A, Komelkova M, Lookin O, Khatsko S, Gusev E, Trofimov A, et al. Rat models in post-traumatic stress disorder research: strengths, limitations, and Implications for translational studies [Internet]. *Pathophysiology*. 2024;31(4):709-60. [cited 2025 Jul 09]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11679995/>
33. Daniels WM, Pietersen CY, Carstens ME, Stein DJ. Maternal separation in rats leads to anxiety-like behavior and a blunted ACTH response and altered neurotransmitter levels in response to a subsequent stressor [Internet]. *Metab Brain Dis*. 2004;19(1-2):3-14 [cited 2025 Jul 09]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/B:ME-BR.0000027412.19664.b3>
34. Wijnen K, Genzel L, van der Meij J. Rodent maze studies: from following simple rules to complex map learning [Internet]. *Brain Struct Funct*. 2024;229(4):823-41 [cited 2025 Jul 09]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11004052/>
35. Palmer BW, Hussain MA, Lohr JB. Loneliness in posttraumatic stress disorder: a neglected factor in accelerated aging? [Internet]. *J Ageing Longev*. 2022;2(4):326-39 [cited 2025 Jul 09]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9783482/>
36. Mendes-Gomes J, Paschoalin-Maurin T, Donaldson LF, Lumb BM, Blanchard DC, Coimbra NC. Repeated exposure of naïve and peripheral nerve-injured mice to a snake as an experimental model of post-traumatic stress disorder and its co-morbidity with neuropathic pain [Internet]. *Brain Res*. 2020;1744:146907 [cited 2025 Jul 09].



Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006-8993\(20\)30263-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006-8993(20)30263-8)

37. Tsikunov SG, Klyueva NN, Kusov AG, Vinogradova TV, Klimenko VM, Denisenko AD. Changes in the lipid composition of blood plasma and liver in rats induced by severe psychic trauma [Internet]. *Bull Exp Biol Med.* 2006;141(5):636-8 [cited 2025 Jul 11]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10517-006-0240-y>

38. Baisley SK, Cloninger CL, Bakshi VP. Fos expression following regimens of predator stress versus footshock that differentially affect prepulse inhibition in rats [Internet]. *Physiol Behav.* 2011;104(5):796-803 [cited 2025 Jul 11]. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031-9384\(11\)00386-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031-9384(11)00386-6)

39. Deslauriers J, Powell S, Risbrough VB. Immune signaling mechanisms of PTSD risk and symptom development: insights from animal models [Internet]. *Curr Opin Behav Sci.* 2017;14:123-32. [cited 2025 Jul 11]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5525319/>

40. Tyler RE, Bluit MN, Van Voorhies K, Ornelas LC, Weinberg BZS, Besheer J. Predator odor (TMT) exposure potentiates interoceptive sensitivity to alcohol and increases GABAergic gene expression in the anterior insular cortex and nucleus accumbens in male rats [Internet]. *Alcohol.* 2022;104:1-11 [cited 2025 Jul 11]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9733390/>

41. Rampin O, Jérôme N, Saint-Albin A, Ouali C, Boué F, Meunier N, et al. Where is the TMT? GC-MS analyses of fox feces and behavioral responses of rats to

fear-inducing odors [Internet]. *Chem Senses.* 2018;43(2):105-15 [cited 2025 Jul 11]. Available from: <https://academic.oup.com/chemse/article-abstract/43/2/105/4706294?redirectedFrom=fulltext&login=false>

42. Tyler RE, Weinberg BZS, Lovelock DF, Ornelas LC, Besheer J. Exposure to the predator odor TMT induces early and late differential gene expression related to stress and excitatory synaptic function throughout the brain in male rats [Internet]. *Genes Brain Behav.* 2020;19(8):e12684 [cited 2025 Jul 11]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7655719/>

43. Maestas-Olguin CR, Parish MM, Pentkowski NS. Coyote urine, but not 2-phenylethylamine, induces a complete profile of unconditioned anti-predator defensive behaviors [Internet]. *Physiol Behav.* 2021;229:113210. [cited 2025 Jul 11]. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031-9384\(20\)30524-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031-9384(20)30524-2)

44. Verbitsky A, Dopfel D, Zhang N. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment [Internet]. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):132. [cited 2025 Jul 11]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7203017/>

45. Richter-Levin G. Acute and long-term behavioral correlates of underwater trauma: potential relevance to stress and post-stress syndromes [Internet]. *Psychiatry Res.* 1998;79(1):73-83 [cited 2025 Jul 11]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178198000304?via%3Dihub>

46. Tedla A, Asnakew S, Legas G, Munie BM, Tareke M, Beka M. Post-traumatic



stress disorder among military personnel admitted at the Northwest Command Level Three Military Hospital, Bahir Dar, Ethiopia, 2022: an institution-based cross-sectional study [Internet]. *Front Psychiatry*. 2024;15:1410630 [cited 2025 Jul 16]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11445155/>

47. Brasil. Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. *Diário Oficial da União* [Internet]. 2008 out 9 [cited 2025 Aug 06]. Available from: <https://legis.senado.leg.br/norma/582216/publicacao/15745691>

48. Russell WMS, Burch RL. *The principles of humane experimental technique*. London: methuen [Internet]; 1959 [cited 2025 Aug 06]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.1960.tb73127.x>

49. Pereira da Silva LC, Chumbinho LC, Pizzini CC, Batista WS, Oliveira FS, Oliveira GM. O uso de animais de laboratório como modelos experimentais para o estudo de transtornos psiquiátricos [Internet]. *Res BCAL*. 2012;1(3):270-8 [cited 2025 Aug 06]. Available from: <https://www.sbc.al.org.br/old/upload/arqupload/artigo9numero-3-8e02e.pdf>

50. Schnaider TB, Souza C. Aspectos éticos da experimentação animal [Internet]. *Braz J Anesthesiol*. 2003;53(2):278-85 [cited 2025 Aug 06]. Available from: [https://www.scielo.](https://www.scielo.br/j/rba/a/5w9zzvys9JQ7kzJ6qJWZHDg/?format=html&lang=pt)

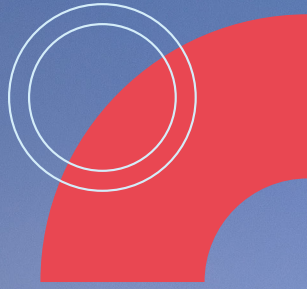
[br/j/rba/a/5w9zzvys9JQ7kzJ6qJWZHDg/?format=html&lang=pt](https://www.scielo.br/j/rba/a/5w9zzvys9JQ7kzJ6qJWZHDg/?format=html&lang=pt)

51. Alexander W. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder in combat veterans: focus on antidepressants and atypical antipsychotic agents [Internet]. *P T*. 2012;37(1):32-8. [cited 2025 Jul 16]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3278188/>

52. Henschen D, Swift K, Taylor R, Scott E, May M, Ngouajio B, et al. Development of an animal model of military-relevant traumatic stress [Internet]. *Mil Med*. 2023;188(3-4):561-71 [cited 2025 Jul 16]. Available from: <https://academic.oup.com/milmed/article/188/3-4/561/6546219?login=false>

53. Hermes E, Fontana A, Rosenheck R. Vietnam veteran perceptions of delayed onset and awareness of posttraumatic stress disorder [Internet]. *Psychiatr Q*. 2015;86(2):169-79 [cited 2025 Jul 16]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11126-014-9311-9>

54. Muhie S, Gautam A, Yang R, Misganaw B, Daigle BJ, Mellon SH, et al. Molecular signatures of post-traumatic stress disorder in war-zone-exposed veteran and active-duty soldiers [Internet]. *Cell Rep Med*. 2023;4(5):101045 [cited 2025 Jul 16]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10213980/>



Consórcio

Realize os seus objetivos
com uma das melhores
condições do mercado.



Consulte as normas e condições vigentes.

POUPEX