

HUM@NÆ

Questões controversas do mundo contemporâneo.

v. 11, n. 1

Ocitocina, um “medicamento” ainda em potencial terapêutico para distúrbios psiquiátricos

Dayse Maria Vasconcelos de Deus¹

Pauline Santos de Freitas²

Resumo

Nos últimos anos, o potencial terapêutico da ocitocina (OT) é discutido como um grande promissor no auxílio dos transtornos psiquiátricos (transtorno de personalidade limítrofe, autismo, esquizofrenia, etc). Embora seu papel como fármaco esteja ainda em adaptação para o devido uso farmacológico e aceitação clínica, uma vez que há discrepâncias quanto a atuação (da ocitocina sintética) entre indivíduos saudáveis vs pacientes psiquiátricos; homens vs mulheres; escasso conhecimento efeitos colaterais entre as doenças pesquisadas; e otimização da dosagem terapêutica, devido às carências de estudos direcionados para estas lacunas. O presente artigo objetiva elencar algumas atuações quanto ao potencial da OT nos transtornos psiquiátricos mais evidentes, bem como evidenciar as lacunas que ainda condicionam a falta da aceitação da OT como medicamento, fazendo uso de uma revisão da literatura sobre o tema. A atuação da OT é muito promissora, contudo, precisa-se de mais estudos que embasem objetivos ao experimental e clínico, para que a OT tenha melhor reconhecimento como medicamento.

Palavras-chave: Ocitocina. Potencial terapêutico. Distúrbios psiquiátricos.

1 Professora do curso de psicologia da Faculdade de Ciência Humana – ESUDA (Recife, PE, Brasil), Mestre em Biologia Molecular – UPE e Doutora em Medicina Tropical – UFPE, Pernambuco, Brasil. dayvasconcelos@gmail.com

2 Aluna de graduação do curso de psicologia - Faculdade de Ciência Humana – ESUDA (Recife, PE, Brasil), Pernambuco, Brasil. paulinesantos111@hotmail.com

Abstract

In recent years, the therapeutic potential of the oxytocin (OT) has been discussed as a Great promise for psychiatric disorders (borderline personality disorder, autism, schizophrenia, etc.). Although its role as a drug is still in adaptation to proper pharmacological use and clinical acceptance, since there are discrepancies regarding the performance (of the synthetic oxytocin) among healthy individuals vs psychiatric patients; Men vs women; Poor knowledge of side effects among the diseases studied; And optimization of the therapeutic dosage, due to the lack of studies directed to these gaps. The present article aims to highlight some actions regarding the OT potential in the most obvious psychiatric disorders, as well as to highlight the gaps that still condition the lack of acceptance of OT as a therapeutic drug, according to a review of the literature on the tema. The OT's performance is very promising, however, more studies are needed to support the experimental and clinical objectives, so that OT has better recognition as a true help in therapy.

Key words: Oxytocin. Therapeutic potential. Psychiatric Disorders.

* * * * *

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o neuropeptídeo ocitocina (OT) tem sido elencado para funções no campo da neurociência humana, apresentando um notável papel (em expansão) como um poderoso mediador para abrandar os sintomas dos distúrbios-cerebrais comportamentais (ROMANO et al, 2016), ou seja, uma ferramenta terapêutica para melhorar o sofrimento de doença, tendo como base, o campo das disfunções cerebrais.

O papel evolucionário da ocitocina começou há 10.000 anos, quando o peptídeo progenitor *vasotocina*, presente nos animais marinhos, reforçaram o entendimento fisiológico sobre a utilização para as funções vitais (GRIMMELIKHUIJZEN e HAUSER, 2012), entre elas, a descoberta inicial da ação uterotônica há mais de um século (DALE, 1906); o conceito da neurosecreção, ou seja, uma "atividade glandular" incumbida aos neurônios produtores deste hormônio (SCHARRER e SCHARRER, 1945); a técnica de visualização fundamental imunofluorescente dos neurônios produtores de OT (SWAAB et al., 1975), o que permitiu a caracterização histológica subsequente do sistema central de liberação da OT humana (LOUP et al., 1989). Cada uma dessas etapas progressivas permitiu responder perguntas cada vez mais específicas sobre a natureza do sistema central de liberação da OT e sua contribuição para o caráter social, e que de certa forma, os humanos compartilham com outros mamíferos. Embora tenha sido utilizada de forma segura durante décadas em obstetrícia para induzir o trabalho de parto, a sugestão de que OT tenha valor terapêutico no tratamento de uma série de condições cerebrais (dependência, ansiedade, autismo, desordem de humor, e esquizofrenia) não foram validadas por investigações clínicas as quais apresentassem desfechos terapêuticos significativos. Mais precisamente, apesar de uma enorme quantidade de estudos mostrarem antecipação de que os efeitos da OT, em estudos pré-clínicos, podem ser considerados como uma base para tratamentos de distúrbios psiquiátricos, poucos estudos afirmam que a OT é um agente terapêutico eficaz, pois a variabilidade da eficácia depende da utilização de dose diária, tendo como alvo o cerne dos sintomas referentes às doenças específicas, de acordo com a segurança, tolerabilidade e os resultados clínicos.

Mesmo sob esta perspectiva inicial referente à atuação duvidosa da OT, é importante destacar o potencial que esta substância pode favorecer, pois a maioria dos medicamentos terapêuticos fundamentais utilizados no tratamento psiquiátrico moderno (ex.: antidepressivos, antipsicóticos) foram descobertos por acaso, há décadas. Além disso, várias novas classes terapêuticas promissoras de drogas para doenças do sistema nervoso central têm falhado como substitutos das drogas antigas quando se referem ao desenvolvimento de drogas que atuem em estágio final do tratamento.

O presente artigo objetiva relatar algumas potenciais aplicações da OT, sua principal via de administração, bem como abordar questionamentos referentes às carências de pesquisas direcionadas para uma eficácia terapêutica em alguns distúrbios psiquiátricos.

ALGUNS DISTÚRBIOS CEREBRAIS PARA OS QUAIS A OCITOCINA PODE TER EFICÁCIA TERAPÊUTICA

O neuropeptídeo OT foi revelado como um fator ansiolítico e anti-stress, além de seus muitos efeitos pró-sociais e reprodutivos. Pois, uma vez disseminada no interior do cérebro, a OT atua como moduladora-chave dos comportamentos relacionados à ansiedade e à atividade do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA), (NEUMANN et al, 2000), melhorando a supressão do eixo HPA, o que ajuda no re-estabelecimento da homeostase desse sistema (COHEN et al, 2010). Dessa forma, iniciou-se um interesse científico objetivando uma potencial utilização terapêutica para o tratamento de psicopatologia associadas com a ansiedade, medo, e disfunções sociais, tais como o distúrbio de ansiedade generalizada, desordem de stress pós-traumático, e distúrbio de ansiedade social, bem como o autismo e esquizofrenia, entre outros.

O Transtorno de Ansiedade Social (TAS) é exemplo da alteração hormonal, sob a qual culmina em uma doença altamente prevalente e incapacitante, apresentando traços fundamentais quanto ao comportamento relacionado ao medo social, e submissão. O desenvolvimento da plasticidade de cérebro social, e assim do comportamento social na idade adulta criticamente depende da atuação de hormônios esteróides, como a testosterona e hormônios peptídicos, como a ocitocina. Esses hormônios esteróides e peptídicos, em interação com experiências sociais, podem potencializar reprogramação o cérebro socialmente ansioso. Uma vez que os sistemas hormonais desempenham um papel fundamental durante os períodos das “janelas sensíveis de desenvolvimento”, ou seja, os períodos: pré-natal, neonatal, puberdade, envelhecimento, sendo capazes também de abrir novas janelas de desenvolvimento na idade adulta (VAN HONK et al, 2015).

Estes hormônios atuam, direta ou indiretamente, por meio de outros sistemas hormonais ou neurotransmissores, sobre todos os sistemas cerebrais sócio-afetivo, incluindo o córtex orbitofrontal, córtex cingulado anterior, amígdala, estriado anterior, no hipotálamo e tronco cerebral (VAN HONK et al, 2015). Portanto, o decréscimo de OT apresentam efeitos negativos sobre o cérebro sócio-afetivo podendo produzir comportamentos socialmente temerosos e submissos, assim como insensibilidade a

recompensas sociais (HOGE et al, 2008; GILTAY et al, 2012). A evidência robusta de plasticidade comportamental aguda nos sistemas de OT potencialmente abre oportunidades terapêuticas significativas, particularmente à luz de uma das importantes descobertas científicas das últimas décadas, a de neuroplasticidade no adulto.

Além disso, tem sido repetidamente demonstrado que a OT melhora ou aumenta o processamento da percepção de expressões faciais de felicidade, potencializando as recompensas sociais por meio de um convite à interação social (MARSH et al, 2010; DOMES et al, 2013). Estes dados são consistentes com as descobertas de que a OT, administrada intranasal, geralmente conduz para uma maior atenção aos olhos dos outros, sendo comprovado tanto em condições experimentais, quanto em situações realistas (GUASTELLA et al, 2008; AUYEUNG et al, 2015).

Os efeitos sobre o comportamento e os processos cerebrais são observados em ambos os estudos: animais e humanos. Alguns estudos relatam que a OT tem sido uma proposta de um potencial terapêutico para uma ampla faixa de desordens cerebrais: dependência, transtornos de ansiedade, espectro de autismo e outros distúrbios do desenvolvimento, distúrbio limítrofe de personalidade, transtornos de humor, e esquizofrenia (NEUMANN e LANDGRAF, 2012; HONK et al, 2013; LARRY et al, 2015 MAH et al, 2013; MERCEDES PEREZ-RODRIGUEZ et al, 2015; RICH e CALDWELL et al, 2015; STRAUSS et al, 2015).

A partir de 2012, surgiram a publicação de ensaios para o tratamento, utilizando a via intranasal (IN), sendo utilizada no autismo, esquizofrenia e distúrbio esquizoafetivo, demência frontotemporal, transtorno depressivo maior e depressão resistente a tratamento, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de personalidade limítrofe e dependência de drogas (ex.: álcool, maconha), (<http://clinicaltrials.gov>). Provavelmente, estes estudos iniciais serão incentivadores para os próximos estudos, contemplando um maior número de participantes. Dado o número limitado de estudos que avaliaram (cl clinicamente) o potencial da OT como tratamento eficaz para distúrbios cerebrais, pode-se afirmar que a comprovação do potencial terapêutico deste neuropeptídeo ainda é muito aguardada.

Os estudos pré-clínicos transversais (avaliados em um único momento de observação) realizados atualmente, bem como estudos que contemplam a dosagem única em indivíduos saudáveis esforçam-se para responder ao questionamento sobre qual a atuação da OT no SNC ? Ou em um estudo clínico pragmático, direcionado para o tratamento pode indagar: O que OT faz quando usada como medicamento? Mais

especificamente, quais efeitos a OT faz quando administrada cronicamente (uso prolongado) em pacientes com desordens psiquiátrica?

Para que a ocitocina se assegure como substância direcionada para fins terapêuticos é necessário ainda um melhor entendimento ou respostas satisfatórias para algumas questões, tais:

No que diferem a administração da ocitocina quando usada de forma aguda e crônica ? Na grande maioria dos estudos publicados, a administração de OT, pela via intranasal (IN), foi utilizada em dose única, para comparação de sua eficácia (HOLLANDER et al., 2007; SAVASKAN et al., 2008; GUASTELLA et al., 2010; SIMEON et al., 2011; DAVIS et al., 2013; PEDERSEN et al., 2013; AOKI et al., 2014; DOMES et al., 2014; DOMES et al., 2016; SINGH et al., 2016; GUASTELLA et al., 2016). Em contraste, em relação aos tratamentos convencionais nos distúrbios cerebrais mais debilitantes, os medicamentos tradicionais são cronicamente administrados para alcançar seus efeitos clínicos máximos depois de semanas de administração diária (BIRKETT et al., 2011). Além disso, os efeitos agudos e crônicos dos medicamentos convencionais são muitas vezes opostos, como por exemplo, no caso de Inibidores Seletivos de Receptação de Serotonina (ISRSs), os quais são escolhidos como tratamento crônico de primeira linha para os transtornos de ansiedade, e ainda podem causar ansiedade após uma única dosagem (BIRKETT et al., 2011). Um processo que contribui para a diferença entre a administração aguda e crônica de drogas é a "tolerância", em que os efeitos agudos de uma droga se “dissipam” conforme repetidas administrações consecutivas, estimulando persistentemente os receptores celulares (ex.: receptores de ocitocina - ROT), estes podem se tornarem insensíveis ou podem ser expressos em números menores nas superfícies das células, devido a vários processos, incluindo sua internalização (GIMPL e FAHRENHOLZ 2001).

Via de administração intranasal (IN) da ocitocina exógena

Com relação à via de administração IN da ocitocina, esta via é de fundamental importância para o potencial terapêutico na regulação da função cerebral em doenças psiquiátricas, pois é uma via potencial a qual a ocitocina pode atravessar a barreira hematoencefálica, permitindo uma melhor biodisponibilidade da OT (ROSS al., 2004;). Seus efeitos no sistema nervoso central (SNC) são direcionados por rotas extraneuronais / perineurais, ao longo do quito par dos nervos cranianos (nervo trigeminal) ou pelas vias nervosas olfativas (RENNER et al., 2012a, b). Existem outros mecanismos de entrada, através do fluxo de massa, canais linfáticos, transporte intraneuronal, ativo ou transporte passivo pela HumanÆ. Questões controversas do mundo contemporâneo, v 11, n. 1 (Ano, 2017) ISSN: 1517-7606

vasculatura. A via IN da OT pode ainda causar alguns de seus efeitos centrais, estimulando a produção da OT da endógena, que segrega a OT tanto para a circulação periférica quanto para o Sistema Central (STOOP, 2012). Assim, por estes mecanismos, a OT administrada via IN impacta função conectivas ancorada pela amígdala (em indivíduos saudáveis), (SRIPADA et al, 2013), bem como em regiões importantes (amígdala, insula, cingulado anterior, córtex pré-frontal medial) em pacientes com doença psiquiátrica (LABUSCHAGNE et al, 2010, 2011).

A via de administração IN simula a via de administração intravenosa, pois as drogas que percorrem a via IN podem chegar ao cérebro através de transporte ativo ou difusão do compartimento de sangue em todo o sangue e líquido cérebro espinhal (ou LCR) ou pela barreira hemato-encefálica (MORIMOTO et al, 2009).

Tem sido proposto um caminho direto ao cérebro, por meio de dois possíveis mecanismos após a passagem através da IN: (1) A absorção ativa intraneuronal, ao longo dos nervos olfativo ou trigeminal para dentro o cérebro; e (2) difusão passiva extraneuronal utilizando o fluido LCR através de fendas perineurais do epitélio nasal (FANG et al, 2008; CHAPMAN et al, 2012).

COMO OS EFEITOS TERAPÊUTICOS RELEVANTES OCITOCINA PODEM DIFERIR ENTRE OS SEXO E ENTRE OS INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E COM TRANSTORNOS PSQUIÁTRICOS?

Uma questão farmacodinâmica que requer mais estudos em relação à diferença entre os efeitos de OT em condições normais (indivíduos saudáveis) vs pacientes psiquiátricos. Assim como uma série de diferenças individuais as quais podem influenciar níveis plasmáticos de OT significativamente diferentes em indivíduos saudáveis (NLACDONALD, 2012), por isso, é provável que os efeitos da OT serão diferentes entre as populações saudáveis.

Por exemplo, em estudos de imagem funcional, os efeitos da OT sobre a atividade cerebral durante a alteração da “Leitura da Mente no Teste de Olhos” (RMET), alterações na atividade cerebral (mediadas pela OT) diferem significativamente entre pacientes com depressão (não tratados com medicamentos convencionais) e indivíduos saudáveis (PINCUS et al., 2010). Além disso, Bartz et al, (2011a) demonstrou que muitos pacientes

com transtorno de personalidade limítrofe (*borderline*) têm respostas divergentes para níveis de OT, quando se utilizou testes que enfatizaram confiança e cooperação.

Por outro lado, algumas respostas neuronais agudas (atenuação da atividade da amígdala) são vistas em ambos os grupos de pacientes com desordem de ansiedade social generalizada (LABUSCHAGNE et al, 2010) e indivíduos saudáveis (ZINK e NLEYER-LEINDENBERG, 2012). Não obstante, os resultados de vários estudos que utilizaram dose única, indicando que os efeitos da OT podem ser diferentes entre os pacientes com doença psiquiátrica e aqueles indivíduos os quais não demonstram alterações comportamentais, portanto, é necessário cautela ao extrapolar efeitos clínicos da OT em pacientes a partir do estudo dos seus efeitos em indivíduos saudáveis.

Dado o envolvimento evolutivo da OT com a função reprodutiva (ajudando a contrair o útero no momento do parto e induzir a lactação), não deve ser surpreendente descobrir que ela apresenta efeitos distintos sobre nos cérebros de homens e mulheres. Uma vez que o estrogênio aumenta a produção OT e de OTR (CHOLERIS et al, 2008; COLAIANNI et al, 2012), enquanto que a testosterona promove a produção de vasopressina (VAP – hormônio anti-diurético), (DELVILLE et al., 1996), que apresentam muitas ações opoente à OT (NEUMANN e LANDGRAF, 2012). Embora a questão do significado e medição de níveis de OT ainda estejam sujeitas a estudos práticos, as mulheres apresentam diferenças séricas (no plasma) dos níveis OT em relação aos homens (WEISMAN et al, 2012; EBNER et al, 2016; GAO et al, 2016), bem como correlações comportamentais específicas do sexo em comparação aos níveis de OT (STANKOVA et al., 2012). Em adição, as conectividades corticais, em relação à amígdala e a região pré-frontal, podem ser impactadas pela OT em indivíduos saudáveis (SRIPADA et al., 2013) e em pacientes que apresentam ansiedade (LABUSCHAGNE et al., 2011), podendo ser relacionada de uma maneira específica ao sexo para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade e depressão (BURGHY et al. 2012).

Com relação aos estudos clínicos sobre os efeitos da OT administrada pela via IN, há uma diferença entre os sexos quanto aos seus efeitos, os quais têm sido demonstrados em alguns estudos de dosagem única (HURIEMANN et al., 2010), incluindo estudos sobre os efeitos da OT na amígdala (LABUSCHAGNE, et al, 2010; HAZLETT et al, 2012. SRIPADA et al., 2013), e do comportamento interpessoal (LIU et al, 2012). Contudo, estes efeitos são variáveis, pois muitos outros estudos não encontraram um efeito da OT associado ao sexo (de acordo com um artigo de revisão de BARTZ et al. (2011b)). Focalizando os poucos ensaios clínicos, que utilizaram a OT em múltiplas semanas em indivíduos com alterações psíquicas, apenas três ensaios clínicos foram publicados abordando a esquizofrenia, incluindo também um número desproporcional de homens, consistente com a maioria dos

ensaios clínicos desta doença, não apresentando consistência em relação ao número de mulheres para a análise (RUBIN et al, 2011; MODABBERNIA et al, 2013; WOOLLEY et al, 2015).

QUAL É A FAIXA DE DOSE TERAPÊUTICA IDEAL PARA A UTILIZAÇÃO DA OCITOCINA?

Embora a literatura apresente diversas publicações quanto à OT via IN, sabe-se muito pouco sobre qual a dose ideal ou parâmetros de dosagem da OT IN indicada para as diversas utilizações no SNC. Mesmo os estudos de dose única, embora informativos, abordam pouco esta importante questão.

As pesquisas com animais indicam uma discrepância entre os efeitos de ambas as dosagens de OT (BALES et al, 2007b; REN et al, 2015;), única vs crônica (BALES e PERKEYBILE de 2012). Além de otimizar os efeitos terapêuticos, problemas de dosagem também são importantes em termos de efeitos secundários (ou colaterais), tendo em conta que OT tem alguma afinidade cruzada com os receptores da VAP, os quais medeiam seu potencial diurético (GIMPL e FAHRENHOLZ, 2001).

A maioria dos estudos publicados em humanos testou a OT em doses individuais na faixa 20-40 UI (MACDONALD et al, 2011). Os poucos estudos relatados de administração crônica utilizaram um intervalo de dosagem entre 24 e 40 UI (JESSO et al, 2011; PEDERSEN et al, 2011; BERTSCH et al, 2013). Importante ressaltar que poucos estudos têm comparado diretamente os efeitos de duas ou mais doses, uma vez que é uma estratégia padrão em ensaios clínicos para a determinação da dosagem.

Em um primeiro estudo clínico para examinar os efeitos de doses múltiplas da OT no mesmo indivíduo, Goldman et al, (2011) demonstraram que em pacientes com esquizofrenia, 10 UI causaram um decréscimo na capacidade de identificar emoções faciais (devido ao aumento da taxa de resposta falsa), enquanto que 20 UI melhorou o reconhecimento emocional em relação a pacientes que não apresentam polidipsia. Van Ijzendoorn et al, (2012) demonstraram que a quantidade de ocitocina administrada via IN (16 ou 24 UI) não apresentaram diferença em relação aos níveis de ocitocina endógena, por mais de 7h.

Em função destes resultados, sugere-se que os efeitos da OT podem ser dose-dependente, no entanto, mais estudos são necessários ao abordar mais de uma dosagem,

preferencialmente uma faixa de dosagem comparáveis. Claramente, precisa-se entender se existe uma relação dose-resposta sobre os efeitos da OT sobre o cerne dos sintomas referentes às doenças, e se tais relações dose-resposta são específicas para cada doença.

Além de uma inadequada compreensão sobre a curva de dose-resposta para a maioria dos efeitos terapeuticamente relevantes da OT, há muito pouco conhecimento sobre a sua frequência de dosagem terapêutica ótima (ex.: uma vez ou duas vezes por dia, etc). Assim, os dados sobre a frequência da dosagem são fundamentais para o sucesso dos futuros ensaios clínicos, pois a dose baseia-se no tempo de meia vida plasmática do fármaco em questão. No entanto, esta heurística é provavelmente não aplicável aos efeitos no SNC, pois especialmente a OT é entregue ao SNC através dos nervos cranianos, dado o seu suposto acesso direto para o cérebro por esta via de administração (LARRY et al, 2015; GOSSSEN et al, 2012).

Embora a OT endógena (produzida pelo ser humano) apresente vantagens significativas, em termos de modulação terapêutica do sistema central, existem questões a serem solucionadas para este peptídeo, pois faltam muitas propriedades que se adequem como um medicamento típico, especialmente no que diz respeito às indicações para o SNC. Embora ela tenha certas vantagens sobre outras classes de medicamentos (isto é, evoluiu especificidade para funções únicas, interações medicamentosas limitadas, pouca acumulação em tecidos, poucos efeitos colaterais), os neuropeptídeos também carregam responsabilidades únicas como medicamentos relacionados com a sua natureza molecular (BLEVINS e HO, 2013; MCGONIGLE, 2012). Estas deficiências incluem um breve tempo de meia-vida e uma fraca biodisponibilidade por via oral devido à sua degradação por proteases gástricas e no plasma, assim como penetrância limitada em relação à barreira hemato-encefálica, devido à sua grande dimensão molecular e natureza hidrofílica (MCGONIGLE, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, a OT pode acentuar o processamento de expressões de felicidades faciais aumentando a atenção, e a memória para essas expressões positivas, porque o neuropeptídeo aumenta as propriedades de recompensa nas interações sociais.

Sob a óptica de uma perspectiva clínica, o *portifólio* atual sobre as investigações da OT nivelam-se mais como uma sugestão terapêutica, do que uma ajuda propriamente dita,

assim, a OT exógena atua como uma importância ainda em estágio inicial do que um paliativo terapêutico.

Contudo, são necessárias mais averiguações científicas quanto às propriedades farmacológicas da OT. Caso contrário, a OT não será desenvolvida como uma droga para qualquer indicação psiquiátrica tendo poucas investigações profundas de ensaios clínicos. Estes ensaios iniciais, muitas vezes, produzem efeitos terapêuticos negativos ou fracos. Deste modo, estudos pré-clínicos são necessários para informar um desenho de investigação terapêutico da OT.

Para este fim, há uma necessidade de mais pesquisas transversais validadas usando modelos animais, para as condições específicas em que OT seja utilizada como uma candidata para o tratamento (por exemplo, autismo, esquizofrenia, ansiedade, etc). Desta forma, estudos experimentais utilizando animais devem ser tão complementados quanto os estudos transversais em humanos. Pois o conhecimento, derivado de ambas as abordagens, irá aumentar a probabilidade de sucesso em relação aos ensaios clínicos prolongados (ensaios prospectivos-*coorte*).

À luz destes fatos, e tendo uma literatura apresentando vários estudos sobre a investigação da OT humana, é surpreendente quão pouco esforço tenha sido especificamente dirigido para resolver questionamentos delineados acima. Na intenção de compreender melhor os efeitos terapêuticos da OT, ainda há muito trabalho nas pesquisas clínicas (humanos) e experimentais (animais), fomentando a relevância dose-terapia-doença.

Referências

- AOKI, Y; YAHATA, N; WATANABE, T; et al. Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism. **Brain**, v. 137, n. 11, p. 3073-3086, 2014.
- AUYEUNG, B; LOMBARDO, MV; HEINRICHS, M; et al. Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism. **Translational Psychiatry**, v. 5, p. e507, 2015.
- BALES, KL and PERKEYBILE, AM. Developmental experiences and the oxytocin receptor system. **Hormones and Behavior**, v. 61, p. 313–319, 2012.

- BALES, KL; VAN WESTERHUYZEN, JÁ; LEWIS-REESE, AD; et al. Oxytocin has dose-dependent developmental effects on pair-bonding and alloparental care in female prairie voles. **Hormones and Behavior**, v.52, p. 274–279, 2007b.
- BARTZ, JÁ; ZAKI, J; BOLGER, N; et al. Social effects of oxytocin in humans: context and personmatter. **Trends in Cognitive Sciences**, v.15, p. 301–309, 2011b.
- BARTZ, J; SIMEON, D; HAMILTON, H; KIM, S; et al. Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. **Social Cognitive & Affective Neurosci**, v. 6, p. 556–563, 2011a.
- BERTSCH, K; GAMER, M; SCHMIDT, B; et al. Oxytocin and Reduction of Social Threat Hypersensitivity in Women With Borderline Personality Disorder. **American Journal of Psychiatry**, p. 1169–1177, 2013.
- BIRKETT, MA; SHINDAY, NM; KESSLER, EJ; et al. Acute anxiogenic-like effects of selective serotonin reuptake inhibitors are attenuated by the benzodiazepine diazepam in BALB/c mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 98, p. 544–551, 2011.
- [BLEVINS, JE](#) and HO, JM. Role of oxytocin signaling in the regulation of body weight. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v.14, n.4, p.311-329, 2013.
- BURGHY, CA; STODOLA, DE; RUTTLE, PL; et al. Developmental pathways to amygdala-prefrontal function and internalizing symptoms in adolescence. **Nature Neuroscience**, v.15, p. 1736–1741, 2012.
- CHAPMAN, CD and FREY, WH. In___Craft, S., Danielyan, L., Hallschmid, M., Schiöth, H. B., et al. **Intranasal treatment of central nervous system dysfunction in humans**. Pharmaceutical Research. 2ed, 2012, doi: 10.1007/s11095-012-0915-1.
- CHOLERIS, E; DEVIDZE, N; KAVALIERS, M; et al. Steroidal/neuropeptide interactions in hypothalamus and amygdala related to social anxiety. **Progress in Brain Research**. v. 170, p. 291–303, 2008.
- COHEN, H; KAPLAN, Z; KOZLOVSKY, N; et al. Hippocampal microinfusion of oxytocin attenuates the behavioural response to stress by means of dynamic interplay with the glucocorticoid-catecholamine responses. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 22, n. 8, p. 889-904, 2010.

[COLAIANNI, G](#); [SUN, L](#); [DI, BENEDETTO, A](#); et al. Bone marrow oxytocin mediates the anabolic action of estrogen on the skeleton. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 17, n.287(34), p. 29159-29167, 2012.

DALE, HH. On some physiological actions of ergot. **The Journal of Physiology**, v. 34, p. 163–206, 1906.

DAVIS, MC; LEE, J, HORAN, WP; CLARKE AD, et al. Effects of single dose intranasal oxytocin on social cognition in schizophrenia. [Schizophrenia Research](#), v. 147, n. 2-3, p,393-397, 2013.

DELVILLE, Y; MANSOUR, KM and FERRIS, CF. Testosterone facilitates aggression by modulating vasopressin receptors in the hypothalamus. **Physiology & Behavior**, v. 60, p. 25–29, 1996.

DOMES, G; SIBOLD, M; SCHULZE, L; et al. Intranasal oxytocin increases covert attention to positive social cues. **Psychological Medicine**, v.43, n.8, p. 1747-1753, 2013.

DOMES, G; KUMBIER, E; HEINRICHS, M; et al. Oxytocin promotes facial emotion recognition and amygdala reactivity in adults with asperger syndrome. **Neuropsychopharmacology**, v.39, n.3, p. 698-706, 2014.

DOMES, G; NORMANN, C; HEINRICHS, M. The effect of oxytocin on attention to angry and happy faces in chronic depression. **BMC Psychiatry**, v. 6, n.16, p. 92, 2016.

EBNER, NC; CHEN, H; PORGES, E; et al. Oxytocin's effect on resting-state functional connectivity varies by age and sex. **Psychoneuroendocrinology**, v.69, p. 50-59, 2016.

FANG, LY; QUAN, RD; KABA, H. Oxytocin facilitates the induction of long-term potentiation in the accessory olfactory bulb. **Neuroscience Letters**, v. 20, n. 438(2), p.133-137, 2008.

[GAO, S](#); [BECKER, B](#); [LUO, L](#); et al. Oxytocin, the peptide that bonds the sexes also divides them. [Proceedings of the National Academy of Sciences, USA](#), v. 5, n.113(27), p. 7650-7654, 2016.

GILTAY, EJ; ENTER, D; ZITMAN, FG; et al. Salivary testosterone: associations with depression, anxiety disorders, and antidepressant use in a large cohort study. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 72(3), p.205-213, 2012.

GIMPL, G and FAHRENHOLZ, F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. **Physiological Reviews**, v. 81, p. 629–683, 2001.

- GOLDMAN, MB; GOMES, AM; CARTER, CS; et al. Divergent effects of two different doses of intranasal oxytocin on facial affect discrimination in schizophrenic patients with and without poly-dipsia. **Psychopharmacology**, v. 216, p. 101–110, 2011.
- GOSSEN, A; HAHN, A; WESTPHAL, L; et al. Oxytocin plasma concentrations after single intranasal oxytocin administration—A study in healthy men. **Neuropeptides**, v. 46, p. 211–215, 2012.
- GRIMMELIKHUIJZEN, CJ and HAUSER, F. Mini-review: the evolution of neuropeptide signaling. **Regulatory Peptides**, v. 177(Suppl.), p. S6–S9, 2012.
- GUASTELLA, AJ; MITCHELL, PB; DADDS, MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. **Biological Psychiatry**, v. 63, n.1, p. 3-5, 2008.
- GUASTELLA, AJ; WARD, PB; HICKIE, IB; et al. A single dose of oxytocin nasal spray improves higher-order social cognition in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 168, n. 3, p. 628-33, 2015.
- GUASTELLA, AJ; EINFELD, SL; GRAY, KM; et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. **Biological Psychiatry**, v. 67, p. 692–694, 2010.
- HAZLETT, EA; ZHANG, J; NEW, AS; et al. Potentiated amygdala response to repeated emotional pictures in borderline personality disorder. **Biological Psychiatry**, v.72, p.448–456, 2012.
- HOGUE, EA; POLLACK, MH; KAUFMAN, RE; et al. Oxytocin levels in social anxiety disorder. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 14, n. 3, p. 165-170, 2008.
- HOLLANDER, E; BARTZ, J; CHAPLIN, W; et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. **Biological Psychiatry**, v. 61, p. 498–503, 2007.
- JESSO, S; MORLOG, D; ROSS, S; et al. The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia. **Brain**, v.134, p. 2493–2501, 2011.
- LABUSCHAGNE, I; PHAN, KL; WOOD, A; et al. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. **Neuropsychopharmacology**, v.35, p. 2403–2413, 2010.
- LABUSCHAGNE, I; PHAN, KL; WOOD, A; et al. Medial frontal hyperactivity to sad faces in generalized social anxiety disorder and modulation by oxytocin. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.1–14, 2011.

- LIU, JC; GUASTELLA, AJ and DADDS, MR. Effects of oxytocin on human social approach measured using intimacy equilibriums. **Hormones and Behavior**, v.62, p. 585–591, 2012.
- LOUP, F; TRIBOLLET, E; DUBOIS- DAUPHIN, M; et al. Localization of oxytocin binding sites in the human brainstem and upper spinal cord: an autoradiographic study. **Brain Research**, v. 500, p. 223–230, 1989.
- MACDONALD, E; DADDS, MR; BRENNAN, JL; et al. A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research. **Psychoneuroendocrinology**, v.36, p. 1114–1126, 2011.
- MAH, BL; VAN, I; JZENDOORN, MH; et al. Oxytocin in postnatally depressed mothers: its influence on mood and expressed emotion. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.40, p. 267-272, 2013.
- MARSH, AA; YU, HH; PINE, DS; et al. Oxytocin improves specific recognition of positive facial expressions. **Psychopharmacology (Berl)**, v.209, n.3, p.225-232, 2010.
- MCGONIGLE, P. Peptide therapeutics for CNS indications. **Biochemical Pharmacology**, v.83, p.559–566, 2012.
- MERCEDES PEREZ-RODRIGUEZ, M; MAHON, K; RUSSO, M; et al. Oxytocin and social cognition in affective and psychotic disorders. **European Neuropsychopharmacology**, v.25, n. 2, p. 265-282, 2015.
- MODABBERNIA, A; REZAEI, F; SALEHI, B; et al. Intranasal oxytocin as an adjunct to risperidone in patients with schizophrenia : an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **CNS Drugs**, v. 27, n.1, p 57–65, 2013.
- MORIMOTO, B; DE LANNON, I; FOX, AW; et al. Davunetide: pharmacokinetics and distribution to brain after intravenous or intranasal administration to rat. **Chimica Oggi**, v.27, p.16–20. 2009.
- NEUMANN, ID; WIGGER, A; TORNER, L; et al. Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. **Journal of Neuroendocrinology**, v.12, n.3, p. 235-243, 2000.
- NEUMANN, ID and LANDGRAF, R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. **Trends in Neurosciences**, v.35, p. 649–659, 2012.

- PEDERSEN, CA; SMEDLEY, KL; LESERMAN, J; et al. Intranasal oxytocin blocks alcohol withdrawal in human subjects. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v.37, p.484–489, 2013.
- PEDERSEN, CA; GIBSON, CM; RAU, SW; et al. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v.132. n.1, p.50-53, 2011.
- PINCUS, D; KOSE, S; ARANA, A; et al. Inverse effects of oxytocin on attributing mental activity to others in depressed and healthy subjects: a double-blind placebo controlled fMRI study. **Frontiers in Psychiatry**, v.1, p.134, 2010.
- REN, D; LU, G; MORIYAMA, H. Genetic diversity in oxytocin ligands and receptors in New World monkeys. **PLoS One**, v.4, n.10(5), p.e0125775, 2015.
- RENNER, DB; FREY, WH and HANSON, LR. Intranasal delivery of *siRNA* to the olfactory bulbs of mice via the olfactory nerve pathway. **Neuroscience Letters**, v. 513, p. 193–197, 2012a.
- RENNER, DB; SVITAK, AL; GALLUS, NJ; et al. Intranasal delivery of insulin via the olfactory nerve pathway. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.64, p.1709–1714, 2012b.
- [RICH, ME](#) and CALDWELL, HK. A Role for Oxytocin in the Etiology and Treatment of Schizophrenia. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 3, n.6, p.90, 2015.
- ROMANO, A; TEMPESTA, B; DI BONAVENTURA, MVM; et al. From Autism to Eating Disorders and More: The Role of Oxytocin in Neuropsychiatric Disorders. **Frontiers in Neuroscience**, v.9 , n.497. doi: 10.3389/fnins.2015.00497, 2016.
- ROSS, TM; MARTINEZ, PM; RENNER, JC; THORNE, RG; HANSON, LR and FREY, WH. In **Intranasal administration of interferon-beta bypasses the blood-brain barrier to target the central nervous system and cervical lymph nodes: a non-invasive treatment strategy for multiple sclerosis**. *Journal of Neuroimmunology*, 2ed, v.151, 2004, p. 66–77.
- RUBIN, LH; CARTER, CS; DROGOS, L; et al. Sex-specific associations between peripheral oxytocin and emotion perception in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v.130, n.1-3, p.266-270, 2011.

- SAVASKAN, E; EHRHARDT, R; SCHULZ, A; et al. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. **Psychoneuroendocrinology**, v.33, n.3, p.368-374, 2008.
- SCHARRER, E and SCHARRER, B. Neurosecretion. **Physiological Reviews**, v.25, p.171–181, 1945.
- SIMEON, D; BARTZ, J; HAMILTON, H; et al. Oxytocin administration attenuates stress reactivity in border-line personality disorder: a pilot study. **Psychoneuroendocrinology**, v.36, p.1418–1421, 2011.
- SINGH, F; NUNAG, J; MULDOON, G; et al. Effects of intranasal oxytocin on neural processing within a socially relevant neural circuit. **European Neuropsychopharmacology**, v.26, n.3, p.626-630, 2016.
- SRIPADA, CS; PHAN, KL; LABUSCHAGNE, I; et al. Oxytocin enhances resting-state connectivity between amygdala and medial frontal cortex. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.16, p.255–260, 2013.
- STANKOVA, T; EICHHAMMER, P; LANGGUTH, B; et al. Sexually dimorphic effects of oxytocin receptor gene (OXTR) variants on Harm Avoidance. **Biology of Sex Differences**, v.3, n.17. 2012.
- STOOP, R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. **Neuron**, v.76, p.142–159, 2012.
- STRAUSS GP, KELLER WR, KOENIG JI, et al. Plasma oxytocin levels predict social cue recognition in individuals with schizophrenia. **Schizophrenia Research**. 162(1-3):47-51. 2015
- SWAAB, DF; POOL, CW and NIJVELDT, F. Immunofluorescence of vasopressin and oxytocin in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system. **Journal of Neural Transmission**, v. 36, p.195–215, 1975.
- VAN HONK, J; BOS, PA; TERBURG, D, et al. Neuroendocrine models of social anxiety disorder. **Dialogues in Clinical Neuroscience** - Vol 17 . No. 3, p. 287–293, 2015.
- VAN IJZENDOORN, M; BHANDARI, R; VAN DER VEEN, R; et al. Elevated salivary levels of oxytocin persist more than seven hours after intranasal administration. **Frontiers in Neuroscience**, v.6, p.174, 2012.

WEISMAN, O; ZAGOORY-SHARON, O; SCHNEIDERMAN, I; et al. Plasma oxytocin distributions in a large cohort of women and men and their gender-specific associations with anxiety. **Psychoneuroendocrinology**. v.38, n.5, p.694-701, 2012.

WOOLLEY, JD; LAM, O; CHUANG, B; et al. Oxytocin administration selectively improves olfactory detection thresholds for lyral in patients with schizophrenia. **Psychoneuroendocrinology**, v. 53, p.217-222, 2015.

YOUNG, LJ and BARRETT, CE. Can oxytocin treat autism? **Science**, v.20, p.347(6224), p. 825–826, 2015.

ZINK, CF and MEYER-LINDENBERG, A. Human neuroimaging of oxytocin and vasopressin in social cognition. **Hormones and Behavior**, v.61, p.400–409, 2012.

Agradecimentos:

As autoras agradecem à Faculdade de Ciências Humana – Esuda pelo incentivo ao estimular pesquisas científicas, as quais fomentem o entendimento global sobre o comportamento humano.