

Joana Beatriz Carvalhais Ramos

Oxitocina, potencial ferramenta terapêutica para a esquizofrenia e outros estados neuropsiquiátricos

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração

Eu, Joana Beatriz Carvalhais Ramos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 201144690, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de setembro de 2016.

Dedico a presente monografia em especial aos meus pais e aos meus irmãos por todo o apoio, carinho e dedicação que manifestaram. Dedico aos professores que me apoiaram e auxiliaram na realização deste trabalho. Por fim, dedico aos meus avós, aos meus tios, aos meus primos e aos meus amigos pelo apoio e carinho que sempre demonstraram.

Índice

ABREVIATURAS	4
RESUMO	5
ABSTRACT	5
1. INTRODUÇÃO	6
1.1. RECETORES DA OXITOCINA.....	9
1.2. OXITOCINA E O CONTROLO NEUROMODULADOR.....	9
2. OXITOCINA NA ESQUIZOFRENIA	11
2.1. O QUE É A ESQUIZOFRENIA	11
2.2. SINTOMAS.....	12
2.3. TIPOS DE ESQUIZOFRENIA	13
2.4. TRATAMENTO	13
2.5. PAPEL DA OXITOCINA NA ESQUIZOFRENIA.....	14
3. OXITOCINA NA DEPRESSÃO	20
3.1. O QUE É A DEPRESSÃO	20
3.2. PAPEL DA OXITOCINA NA DEPRESSÃO	20
4. OXITOCINA NA DEPRESSÃO PÓS-PARTO	22
4.1. O QUE É A DEPRESSÃO PÓS-PARTO	22
4.2. PAPEL DA OXITOCINA NA DEPRESSÃO PÓS-PARTO	23
CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

Abreviaturas

- BHE - Barreira Hematoencefálica
- CET - Cetamina
- DMNV - Núcleo Motor Dorsal do Nervo Vago
- EEG - Electroencefalograma
- LCR - Líquido cefaloraquidiano
- HDRS - *Hamilton Depression Rating Scale*
- HPA - Eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal
- ISRS - Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
- NAc - Núcleo Accumbens
- NMDA - N-metil D-Aspartato
- NST - Núcleo do Tracto Solitário
- OXT - Oxitocina
- Oxyr - Recetor da oxitocina
- PANSS - *Positive and Negative Syndrome Scale*
- SNC – Sistema Nervoso Central
- SCT - *Social Cognition Training*
- STAI-A - *State-trait Anxiety Inventory*
- UI - Unidades Internacionais

Resumo

A Oxitocina (OXT) é um neuropeptídeo e é um importante modulador de vários processos sociais e emocionais da espécie humana. Durante os últimos anos várias linhas de investigação clínica e pré-clínica têm vindo a demonstrar o efeito positivo da OXT em aspectos como o comportamento social, *stress* social, ansiedade, emoções, empatia e confiança interpessoal. Os doentes com esquizofrenia e depressão apresentam um défice acentuado ao nível dos aspetos referidos anteriormente. Tendo isto em mente, é fácil deduzir que a OXT pode desempenhar um papel importante na regulação deste tipo de doenças neuropsiquiátricas e desta forma pode vir a ser uma mais valia no tratamento dos sintomas das mesmas.

Este trabalho apresenta uma visão geral das linhas de pesquisa associadas a este tema e mostra como a OXT se tornou um alvo promissor para novas abordagens de tratamento para transtornos mentais que são caracterizados por deficiências sociais.

Abstract

Oxytocin (OXT) is a neuropeptide which is an important modulator of many social and emotional processes of the human species. During the last years several lines of clinical research and preclinical have demonstrated the positive effect of OXT in aspects such as social behavior, social stress, anxiety, emotions, empathy and interpersonal trust. If you look well, patients with schizophrenia and depression have a shortfall in terms of the aspects mentioned above. With this in mind it is easy to deduce that OXT can play an important role in the regulation of such diseases and may be an asset in the treatment of the symptoms of this diseases.

This paper presents an overview of research lines related to this topic and shows how OXT became a promising target for new treatment approaches to mental disorders that are characterized by social impairments.

I. Introdução

A oxitocina (OXT) foi descoberta em 1906 por Henry Dale, que demonstrou que um extrato da glândula pituitária causava contrações uterinas em gatas grávidas. Em 1984, Ivell and Richter descobriram a estrutura do gene da oxitocina e a sequência do recetor da oxitocina (Oxvr) foi estabelecida em 1992¹. A OXT (C₄₃H₆₆N₁₂O₁₂S₂) é um nonapeptídeo, formado por 9 resíduos de aminoácidos².

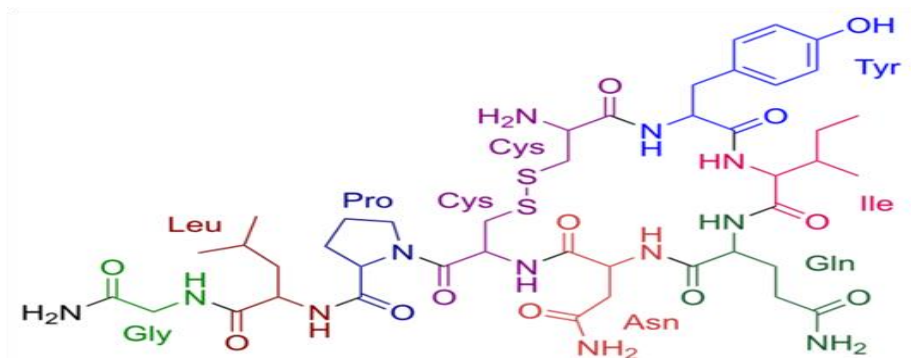


Figura I. Estrutura molecular da oxitocina. Adaptado de: Hannah C. T. Domingos³.

A OXT é um neuropeptídeo que, apesar da evolução a que o ser humano foi sujeito, se encontra altamente conservado⁴.

O sistema hipotalâmico-neurohipofisário representa o principal sistema de neurosecreção da OXT e consiste nos núcleos paraventricular e supra-óptico e os seus axónios que atingem a neurohipófise¹. No entanto, os neurónios destes núcleos também se estendem a outras áreas do cérebro, como o núcleo arqueado do hipotálamo, a eminência mediana, o septo lateral e o núcleo medial da amígdala. Dentro do núcleo paraventricular, foram identificadas duas populações de neurónios oxcitocinérgicos (neurónios oxi), os neurónios "magnocelular" e os neurónios "parvocelulares"¹. Os neurónios parvocelulares, que são mais pequenos do que os neurónios magnocelulares, estão localizados na porção dorsal-caudal do núcleo paraventricular e terminam, principalmente, no núcleo do trato solitário (NST), no núcleo motor dorsal do nervo vago (DMNV), na medula rostral ventrolateral e nos centros simpáticos da medula espinal¹.

A OXT é sintetizada maioritariamente nas porções magnocelulares no núcleo supra óptico e nos núcleos paraventriculares⁵. Os neurónios magnocelulares oxcitocinérgicos terminam no lobo posterior da hipófise ou neurohipófise e também inervam o núcleo arqueado, o septo lateral, o núcleo medial da amígdala e a eminência mediana. A partir dos neurónios magnocelulares a OXT é libertada na corrente sanguínea de forma a produzir o seu efeito sobre os órgãos que expressam os seus recetores. Quando a OXT é libertada da

neurohipófise para a corrente sanguínea, não se regista um aumento de OXT a nível central, o que indica que esta não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) facilmente, ou seja, não há alteração ao nível da concentração de OXT no sistema nervoso central¹. Já uma estimulação do núcleo paraventricular leva à libertação de OXT, tanto a nível periférico como central. Tendo isto em conta, é de esperar (e é o que realmente acontece) que quando se faz estimulação elétrica da neurohipófise em ratos só há libertação de OXT para o sangue. Outra situação interessante é que quando se faz uma hipofisectomia, os níveis de OXT na circulação diminuem, enquanto os níveis no líquido cefalorraquidiano (LCR) aumentam¹.

O tempo de meia-vida da OXT no LCR é de cerca de 28 min, enquanto no sangue é de cerca de 1-2 min. Também a concentração de oxitocina no LCR é mais elevada do que no plasma¹.

Sabe-se também que a OXT, para além de ser libertada a nível do axónio, é libertada através dos dendritos, tanto no núcleo paraventricular como no núcleo supra-ótico¹.

Como neuropeptídeo que é, a OXT modula uma grande quantidade de atividades de neurotransmissores e neuromoduladores. É um modulador de extrema importância nos processos sociais e emocionais de muitas espécies¹.

Quando libertada pelo núcleo supra-ótico, a OXT é crucial para a despolarização, de forma coordenada, dos neurónios oxi. Isto proporciona-se aquando da amamentação e durante o mecanismo de *feedback* positivo que se dá no parto e é mediado por Oxyr. Desta forma desempenha um papel fundamental no parto, na amamentação, no comportamento maternal e tem sido também demonstrado que é importante na ligação existente entre mãe e lactente e ainda nas relações amorosas¹.

Na amamentação, a OXT provoca a ejeção do leite por contração das células mioepiteliais dos ductos da glândula mamária. A resposta reflexa à estimulação do mamilo na amamentação é capaz de ativar a secreção de OXT não só dos axónios que atingem a neurohipófise, mas também a partir do soma e dendritos de neurónios oxi no núcleo supra-ótico, onde a OXT atua de forma parácrina para acionar e manter uma saída do leite sincronizada^{1,6}.

No parto, a OXT tem um papel importante devido ao poder uterotónico, ou seja, promove a contração uterina. Durante o parto, a estimulação mecânica do útero provoca, através dos nervos vagal e pélvicos, e por via dos recetores adrenérgicos α_2 a ativação do núcleo do trato solitário (NST) e da medula ventromedial, que, por sua vez, projeta a estimulação para os neurónios magnocelulares. Devido a esta sua característica, tem sido

posta em hipótese a utilização de antagonistas seletivos do Oxyr para impedir o parto prematuro e dismenorreia. E uma vez que ao promover a contração uterina também diminui a incidência de hemorragia pós-parto, esta está a ser utilizada, através da sua administração intravenosa, para este efeito⁶.

Também tem sido proposto que a OXT pode participar na regulação fisiológica das hormonas adeno-hipofisárias, prolactina, hormona adrenocorticotrópica, e gonadotropinas. Esta hipótese é apoiada por provas que demonstram que as fibras oxitocinérgicas hipotalâmicas também chegam, através do sistema portal hipofisário, à parte anterior da hipófise¹.

Foi também provado que a OXT desempenha um papel chave na regulação de vários comportamentos associados a distúrbios neuropsiquiátricos, como por exemplo em interações sociais, na resposta a estímulos sociais, na tomada de decisões no que diz respeito a interações sociais, no comportamento alimentar, na reatividade emocional, entre outros. Há várias evidências que sugerem que a desregulação do sistema oxitocinérgico pode estar envolvida na fisiopatologia de certas desordens neuropsiquiátricas, como o autismo, os transtornos alimentares, a esquizofrenia e a depressão¹.

A OXT é parte integrante do processo que regula a memória social no que toca à aprendizagem e reconhecimento social e o pré-tratamento com um antagonista dos receptores da OXT (Oxyr) impede esta capacidade. Num estudo demonstrou-se que a administração de uma pequena dose de OXT, dentro da amígdala, em ratos deficientes em OXT, restabeleceu o comportamento social normal nestes animais⁷. Contudo, os efeitos da OXT são complexos e podem estar dependentes do contexto em que ocorrem. Na verdade, parece que a OXT promove o ser social quando o ambiente é interpretado como "seguro" e pode induzir um comportamento defensivo, quando os sinais sociais são interpretados como "inseguros"¹.

Está mais que percebido que a compreensão da mente é a base essencial da interação social humana e o papel que a OXT tem na formação de laços sociais também está relacionada com o seu papel de promover a compreensão do estado mental dos indivíduos através da interpretação das expressões faciais¹.

Outra grande diferença é a forma como os neuropeptídeos e os neurotransmissores são libertados. Os neuropeptídeos estão armazenados em vesículas electronicamente densas e são libertados não só nas terminações axonais, mas também a nível somatodendrítico. Estes aspetos fazem com que a ação neuromoduladora dos neuropeptídeos seja muito mais ampla e com menor especificidade espaço/temporal, quando comparados com os neurotransmissores clássicos¹.

A forma como a OXT pode afetar a neurotransmissão no cérebro e que efeitos esta modulação pode ter só começou a ser estudada recentemente.

A OXT consegue mudar rapidamente o estado do cérebro de forma a modular a plasticidade sináptica em diferentes áreas¹.

No hipocampo, os Oxyr são expressos essencialmente no soma e nos dendrítos dos interneurónios inibitórios gabaérgicos. A ativação destes interneurónios pela OXT, por sua vez inibe a atividade dos neurónios piramidais¹.

Foi demonstrado que a OXT provoca, no núcleo accumbens (NAc), uma depressão pré-sináptica, a longo prazo, das entradas excitatórias o que desempenha um papel fundamental no reforço positivo da interação social em roedores. Foi igualmente demonstrado que existe expressão dos Oxyr nos terminais dos neurónios serotoninérgicos provenientes do núcleo dorsal de raphe. A ativação dos Oxyr nesses terminais é capaz de induzir uma forma de depressão pré-sináptica a longo prazo nos neurónios espinhais médios, havendo envolvimento dos receptores 5-HT₁ da serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) e isto desempenha um papel muito importante na recompensa social em ratos. Recentemente, foi também demonstrado que este mecanismo de plasticidade sináptica desencadeada pela OXT no NAc envolve também o sistema endocanabinóide. A ativação dos Oxyr é capaz de desencadear a libertação de anandamida no NAc, que vai ativar os recetores CB₁ locais. O envolvimento destes recetores parece ser importante na recompensa da interação social. Isto sugere que a ativação destes recetores pode ter um papel importante na plasticidade sináptica que medeia o efeito da OXT no contexto comportamental¹.

Tendo em conta toda a informação apresentada anteriormente é normal pensar que a OXT pode ter um papel importante na esquizofrenia e noutras doenças neuropsiquiátricas.

2. Oxitocina na Esquizofrenia

2.1. O que é a esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença mental crónica que afeta a forma como uma pessoa pensa, sente e se comporta. O esquizofrénico é uma pessoa que parece ter perdido o contacto com a realidade, apresenta dificuldade em distinguir o que é ou não é real. Muitas vezes, revela dificuldade em expressar as suas emoções em situações sociais normais⁹. Normalmente, esta patologia aparece por volta dos 20 anos nos homens e na mulher surge mais perto dos 30 anos¹⁰.

O diagnóstico desta doença é difícil, dado que não se pode efetuar através da análise de parâmetros fisiológicos ou bioquímicos, decorrendo apenas de uma observação clínica das manifestações da doença ao longo do tempo¹¹.

A esquizofrenia é uma doença de tal modo complexa que os sinais que a indiciam são diferentes de pessoa para pessoa. Os sintomas podem desenvolver-se lentamente, demorar meses ou até anos, ou podem aparecer subitamente¹¹.

A causa da esquizofrenia ainda não está completamente esclarecida. Há teorias que defendem que a causa é genética, outras que é neurobiológica, resultante de um desequilíbrio bioquímico no cérebro. Outras ainda há que defendem a existência de uma disfunção dopaminérgica no doente, ou ainda que pode ser resultado de infeções virais ou doenças imunológicas¹². A teoria neurobiológica ganha força porque a maioria dos antipsicóticos atua precisamente nos recetores da dopamina, como antagonistas dos recetores D2 desse neurotransmissor, diminuindo a ativação destes pela ação da dopamina. Por isto alguns sintomas que caracterizam a esquizofrenia podem ser desencadeados por fármacos que aumentam a atividade dopaminérgica^{11,13}.

Outros autores defendem que o sistema colinérgico e o gabaérgico também têm um papel importante nos sintomas psicóticos e no défice cognitivo nos doentes com esquizofrenia¹⁴. Ainda existe uma hipótese que inclui o glutamato, a qual supõe que é a função deficiente dos receptores N-metil D-Aspartato (NMDA) que contribui para os sintomas negativos e para as deficiências cognitivas na esquizofrenia¹⁵. Já a serotonina só está implicada na disfunção cognitiva característica da doença¹³. Os canabinóides e a monoamina oxidase, que modulam alguns destes sistemas de neurotransmissores parecem ter também um papel nos sintomas negativos e défices cognitivos. A OXT é um neuropeptido que interage com os neurotransmissores e sistemas de neuropeptídeos acima indicados. Por isso, existem evidências de que a OXT tem importância na etiologia, na severidade dos sintomas

e pode ser usado como potencial terapêutica para a esquizofrenia. Como evidência disto, temos relatos de que existem interrupções no sistema da OXT causadas pelo tratamento com antipsicóticos. O tratamento com OXT como coadjuvante é conhecido por diminuir a severidade de alguns sintomas e existem até modelos animais de esquizofrenia que sugerem que a OXT pode estar envolvida nos três tipos de sintomas existentes na esquizofrenia¹³ (Figura 3).

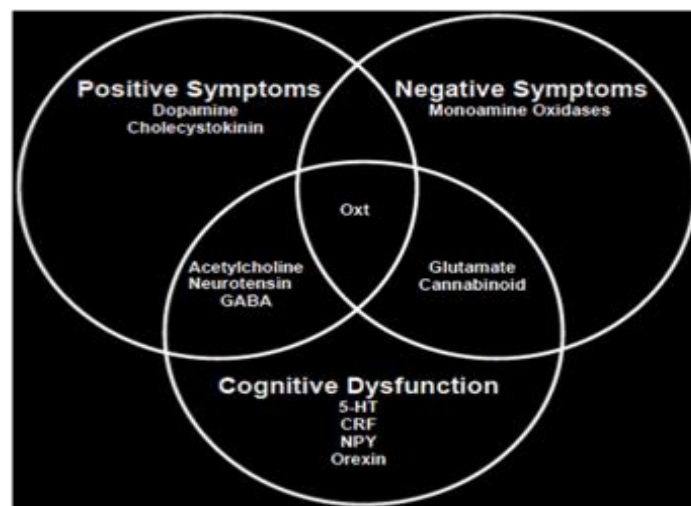


Figura 3. Sintomas da esquizofrenia e os neurotransmissores clássicos e neuropeptídeos envolvidos. Adaptado de: Rich *et al.* 2015¹³.

2.2. Sintomas

Os sintomas podem ser divididos em três grandes categorias: sintomas positivos, sintomas negativos e défice cognitivo¹⁶.

Os sintomas positivos, mais visíveis na fase aguda da doença, são sintomas “adicionados” à personalidade das pessoas. Como exemplo, temos os delírios, as alucinações, o pensamento e o discurso desorganizados, as alterações no comportamento, a ansiedade excessiva, a agressividade constante em momentos de crise.¹⁶

Os sintomas negativos são capacidades da personalidade da pessoa que são “perdidas”, como, por exemplo, o retraimento a nível social, a apatia extrema, a falta de iniciativa, a redução da manifestação de emoções através da expressão facial ou o tom de voz, os sentimentos de prazer reduzidos no dia a dia, a dificuldade em iniciar e sustentar atividades, bem como o falar pouco¹⁶.

O défice cognitivo encontra-se em sete domínios específicos: a aprendizagem visual, verbal e memória; a atenção/vigilância; a memória de trabalho; o raciocínio; a resolução de problemas; a velocidade de processamento de informação e a cognição social, ou seja, conhecimento do mundo social¹⁶.

2.3. Tipos de esquizofrenia

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM), existem 5 tipos de esquizofrenia. São eles:

- Esquizofrenia Paranóica – é mais facilmente diagnosticada, uma vez que tem um predomínio dos sintomas positivos;
- Esquizofrenia Desorganizada – predominam as alterações do pensamento e sintomas afetivos. A pessoa é muitas vezes incoerente na fala e no pensamento, mas pode não ter alucinações. Podem estar presentes comportamentos agressivos;
- Esquizofrenia Catatónica – a pessoa é retraída, fala pouco, é negativa e muitas vezes assume posições corporais muito incomuns;
- Esquizofrenia Indiferenciada – tem sintomas de esquizofrenia, mas tem também um distúrbio de humor grave, como, por exemplo, a depressão;
- Esquizofrenia Residual – existe um predomínio de sintomas negativos. Os doentes apresentam um isolamento social marcado e uma pobreza ao nível do conteúdo do pensamento. É uma pessoa sem motivação e sem interesse na vida¹⁷.

2.4. Tratamento

A medicação mais utilizada na esquizofrenia é a medicação com antipsicóticos. Esta já demonstrou ser eficaz no tratamento da psicose aguda e reduz o risco de futuros episódios psicóticos. O efeito destes medicamentos nos sintomas positivos deve-se, especialmente, à capacidade que as moléculas têm de se ligar aos recetores dopaminérgicos D2 mesolímbicos¹⁸.

O tratamento da esquizofrenia é constituído por duas fases: a fase aguda, onde se administram doses mais elevadas, a fim de controlar os sintomas psicóticos e a fase de manutenção, em que se aplica um tratamento prolongado. Ressalve-se que os antipsicóticos não curam a doença, mas reduzem de forma significativa os sintomas e melhoram a vida dos doentes⁵.

Os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração, apresentam melhores resultados na terapêutica da doença, uma vez que são melhor tolerados, não têm efeitos secundários tão perigosos como os antipsicóticos ditos de primeira geração, visto que estes têm efeitos neurológicos graves e podem levar ao aparecimento de distúrbios do movimento. Os antipsicóticos de primeira geração têm como único mecanismo a inibição da neurotransmissão D2 mesolímbica e os de segunda geração têm mecanismos farmacológicos

adicionais, principalmente o antagonismo de recetores 5-HT₂, produzindo o mínimo de efeitos secundários extrapiramidais. Por vezes, tem de se associar esta medicação a antidepressivos e a ansiolíticos. Apesar de terem efeitos positivos nos sintomas, percebe-se que os antipsicóticos não são totalmente eficazes no tratamento da esquizofrenia. Tendo em conta as características da OXT e os resultados alcançados com a sua utilização, este neuropeptídeo começou a ser estudado como uma possível resposta para o problema⁵.

Como referido anteriormente, a esquizofrenia é uma desordem neuropsiquiátrica complexa e sem causa definida. No entanto, há evidências de que a OXT pode encontrar-se desregulada em alguns indivíduos. E, para além disso, a OXT reduz alguns sintomas associados à esquizofrenia, como foi demonstrado em alguns estudos, já que são conhecidos os seus efeitos moduladores sobre uma variedade de comportamentos sociais e não sociais. Portanto, não é surpreendente que a OXT possa interferir em alguns aspetos da esquizofrenia¹³.

2.5. Papel da oxitocina na esquizofrenia

Até agora muitos estudos foram feitos com o objetivo de ver qual poderia ser o papel da OXT na esquizofrenia. Nestes estudos, por vezes, aparecem resultados contraditórios, mas também aparecem resultados promissores e que trazem esperança para uma possível melhoria na qualidade de vida das pessoas que sofrem desta doença.

Estudos mais recentes demonstram que os níveis de OXT no plasma de indivíduos com esquizofrenia são mais baixos que nos indivíduos saudáveis, principalmente em doentes com polidipsia hiponatrémica e desregulação emocional¹⁹. Apesar disso, outros estudos reportam a OXT e a proteína neurofisina I mais elevada nos doentes com esquizofrenia¹³. Existe ainda muita controvérsia no que diz respeito à correlação dos níveis de oxitocina e a etiologia da doença.

Aliados aos baixos níveis de OXT, há eventos da vida do doente que potenciam o aparecimento desta patologia, como já ilustrado em 2.2.: uma menor ligação a pessoas, uma maior preocupação, o retraimento e apatia sociais e uma baixa cognição social. Os doentes com maiores níveis plasmáticos de OXT têm sintomas positivos menos severos e têm menores défices sociais. Estes resultados suportam teorias de que o metabolismo da OXT pode estar alterado na esquizofrenia, além de poder haver também uma diminuição na síntese de OXT²⁰. No entanto, não está desmistificado se a OXT endógena influencia ou não uma maior cognição social.

A administração intranasal de OXT em humanos tem tido bons resultados. Este processo pode elevar as concentrações de OXT no cérebro, aumentando o comportamento social positivo e melhorando a cognição social²¹.

Um estudo conduzido por Strauss *et al.* explorou a associação entre os níveis de OXT endógena e níveis altos e baixos de cognição social. Fizeram parte do estudo 40 indivíduos diagnosticados com esquizofrenia e 22 indivíduos saudáveis. Todos os participantes foram submetidos ao teste de reconhecimento social (*Social Cue Recognition Test*) e os resultados demonstraram que os doentes com esquizofrenia tinham uma maior concentração plasmática de OXT. No entanto, no teste de reconhecimento social os indivíduos doentes tiveram mais falsos positivos e tiveram menos pontos na sensibilidade. Uma elevada concentração plasmática de OXT em indivíduos saudáveis foi associada a uma maior sensibilidade para com itens abstratos e foi associada também a menos falsos negativos para itens concretos em pessoas diagnosticadas com esquizofrenia. Os resultados obtidos indicam que os níveis de OXT endógena podem ajudar a prever o baixo nível de sociabilidade em doentes com esquizofrenia²².

Num ensaio clínico, conduzido por Cacciotti-Saija *et al.*²³, duplamente cego, controlado e aleatório, participaram 52 indivíduos com idades compreendidas entre 16 e 35 anos com diagnóstico de esquizofrenia no estado inicial. Os participantes receberam OXT (24 UI) ou spray nasal de placebo duas vezes por dia, durante 6 semanas, combinado com treino de cognição social em grupo (2 x 1 hora por semana, durante 6 semanas). Foi administrada uma dose extra de OXT antes de cada sessão semanal²³.

Os resultados primários do estudo foram obtidos a partir da leitura da mente, no teste de olhos, da escala de avaliação de sintomas positivos e negativos e da escala de funcionamento social. Os resultados secundários foram obtidos a partir do autorrelato, das avaliações comportamentais da cognição social, da gravidade dos sintomas e do funcionamento social²³.

Depois de analisados os resultados, tendo em conta o tempo decorrido, concluiu-se que não ocorreram alterações significativas ao longo do estudo na leitura da mente, no teste de olhos e na escala de funcionamento social, embora tenham sido relatados menos sintomas psicóticos ao longo do tempo. Foram relatados mais sintomas positivos no grupo esquizofrenia (SCT) + OXT do que no grupo SCT + Placebo. No que toca aos resultados secundários (cognição social, funcionamento social e gravidade dos sintomas), não houve efeitos significativos quando se tem em conta a relação entre o uso de OXT e o tempo decorrido do estudo. O grupo SCT + OXT teve melhores resultados que o grupo SCT +

Placebo no que toca a um maior reconhecimento da aversão. Contudo, isto não sobreviveu às correções e múltiplas comparações. Ao longo do tempo, o grupo a quem foi administrada a OXT teve melhorias no desempenho sociocognitivo, o que inclui um melhor reconhecimento de emoções e a compreensão de falsas crenças. Houve também uma redução da interpretação de situações como hostis e também houve uma diminuição na atribuição de um significado agressivo para certas situações, ao longo do tempo. No que toca à depressão e ansiedade, características na esquizofrenia, houve uma redução inicial nos sintomas, mas ao longo do estudo voltaram a verificar-se. Quando se analisou a relação entre o uso da administração nasal de OXT e os resultados, viu-se que havia uma grande relação entre a administração nasal de OXT e as alterações nos sintomas negativos. Esta relação foi descoberta ao analisar a relação entre a quantidade de spray usada e a percentagem de pulverizações (relação entre número de pulverizações e o número real de dias de administração). Estes resultados sugerem que após a intervenção, as maiores reduções nos sintomas negativos estão associadas a uma maior utilização de OXT e não existe esta alteração nos participantes a que é administrado o placebo²³.

No fim, o que se pode concluir com este estudo é que o tratamento com OXT, em comparação com o placebo, não melhorou a cognição social, a severidade dos sintomas ou o funcionamento social nas pessoas num estado inicial de esquizofrenia. No entanto, o uso de oxitocina administrada por via nasal leva à redução dos sintomas negativos²³.

Os resultados não suportam de forma específica a eficácia da OXT, mas temos de ter em conta que a dosagem utilizada foi a recomendada na literatura para adultos e é mais baixa do que em estudos em que se obtiveram melhores resultados. Demonstrou-se, neste estudo, que com o aumento da quantidade de OXT havia uma maior redução dos sintomas negativos, portanto, isto leva a crer que uma dosagem maior ou mais frequente pode reduzir os sintomas negativos. Também é necessária uma maior compreensão das variáveis de entrega e dos factores que influenciam a deposição da OXT na cavidade nasal, pois a absorção influencia a biodisponibilidade da OXT²³.

Embora os resultados deste estudo não evidencie a eficácia do spray nasal de oxitocina, ficou demonstrado que é necessário explorar mais as dosagens a administrar e estudar melhor a via de administração ótima para aumentar a eficácia²³.

Recentemente, num estudo de Montag *et al.*²³, foi reportado que um único polimorfismo no nucleótido na OXT e no seu receptor pode contribuir para a severidade dos sintomas e para a eficácia no tratamento de doentes. Foi revelado que existe uma associação entre variantes da OXT e do seu recetor com os sintomas negativos (rs2740204

e rs2740210), severidade dos sintomas em termos globais (rs237885 e rs237887) e resposta à farmacoterapia. Neste estudo, o objetivo foi investigar então as associações entre as variantes genéticas do sistema oxitocinérgico e a esquizofrenia. Foram selecionados dois polimorfismos da OXT (rs2740204, rs2740210) e quatro do Oxyr (rs53576, rs237880, rs237885, rs237902), devido às associações relatadas com o comportamento social, desempenho cognitivo e sintomatologia psicótica. Destes polimorfismos, o do Oxyr rs53576 foi associado ao diagnóstico da esquizofrenia, pois o alelo A *minor* é mais frequente no grupo dos doentes do que no grupo de pessoas saudáveis. O polimorfismo rs237885 também mostrou uma distribuição diferente entre os grupos. Este último foi associado, de um modo geral, à severidade dos sintomas na esquizofrenia e está também associado à tomada de decisões pró-sociais. Todavia, os resultados dos haplótipos analisados não são significantes, pois deviam ter sido analisados só homens, uma vez que o haplótipo rs53576-rs237902 A-G está mais representado nos homens. E ainda existem outras diferenças entre géneros, pelo que o estudo para ter mais significado deveria ter sido feito só em homens. A diferença existente no sistema da OXT entre sexos pode explicar as diferenças no comportamento social entre os sexos e a diferença no feedback à OXT²⁴.

Ainda um outro estudo de Pedersen *et al.*²⁰, duplamente cego, com placebo controlado e com amostra aleatória, em que se testou os efeitos da OXT com aplicação intranasal, durante 14 dias, nos sintomas psicóticos e na cognição social em doentes com esquizofrenia. Estiveram implicados 20 participantes com esquizofrenia, 17 homens e 3 mulheres, que continuaram com as suas medicações e a dose de oxitocina administrada era de aproximadamente 24 UI. O grupo a quem foi administrada a OXT apresentou melhorias desde o dia inicial até ao 14º dia na identificação de uma falsa crença e também houve reduções significativas na pontuação final do PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*). Concluiu-se que o tratamento com administração intranasal de OXT diária num curto período de tempo reduz os sintomas em doentes esquizofrénicos medicados. As melhorias que se obtiveram na cognição social do grupo da OXT são especialmente animadoras, pois os défices na cognição social na esquizofrenia são um factor importante associado à disfunção social, que é uma das principais causas de incapacidade na esquizofrenia e é a parte da doença menos sensível à medicação existente. Deste modo, as melhorias na cognição social associadas ao tratamento com OXT podem ser acompanhadas de uma melhoria do funcionamento social nesta pessoas²¹.

Num estudo, duplamente cego e aleatório, de Feifel *et al.*²⁵, em que participaram 19 doentes com esquizofrenia que se encontravam a tomar pelo menos um antipsicótico e que

durante 3 semanas receberam OXT por via intranasal, obtiveram-se resultados promissores. Os doentes foram submetidos a três semanas de OXT intranasal e a outras 3 semanas de placebo. A OXT na primeira semana foi administrada duas vezes por dia na dose de 20 UI e nas duas semanas seguintes a oxitocina foi administrada 2 vezes por dia na dose de 40 UI. No fim do estudo os indivíduos doentes, quando lhes foi administrado a OXT, tiveram uma redução na pontuação total do PANSS, quando comparado com o momento em que lhes foi administrado placebo. Então, no fim de 3 semanas de estudo, pode dizer-se que a OXT, como adjuvante da medicação, causou reduções significativas nos sintomas da esquizofrenia quando comparado com o placebo. Este resultado apoia a hipótese de que a OXT tem propriedades anti-psicóticas e tem capacidade para atenuar os sintomas da esquizofrenia²⁵.

Um outro estudo de Rosanna *et al.*, em que foram utilizados ratos, avaliou-se o efeito de uma combinação de cetamina (CET) e OXT no comportamento e na amígdala dos ratos recorrendo a electroencefalograma (EEG) durante as tarefas sociais e de ansiedade a que os ratos eram submetidos. Testaram a hipótese de que a CET iria reduzir a interação nos testes sociais e que ao mesmo tempo houvesse um aumento da ativação da amígdala, indicando uma resposta de medo durante a tarefa social. Também era esperado que a CET provocasse a redução do tempo que o rato estaria no centro de uma câmara de campo aberto, bem como o aumento da ativação da amígdala. Já da parte da OXT era esperado que aumentasse o tempo de interação social e o tempo gasto no centro da câmara de campo aberto, bem como diminuir a ativação da amígdala. Os ratos foram divididos em quatro grupos de estudo: o grupo a quem foi administrado cronicamente placebo até à realização dos testes (PP); o grupo em que cronicamente foi administrado placebo seguido de administração aguda de CET (PC); o grupo da administração crónica de OXT seguida de placebo (OP); e o grupo de administração crónica de OXT seguida de CET (OC)²⁶.

Testando o efeito da OXT e da CET no comportamento com recurso ao EEG, verificou-se que não houve interação significativa entre os efeitos da OXT e da CET e as tarefas, indicando que o efeito global na atividade da amígdala não modificou o desempenho global, quer no campo aberto, quer nos comportamentos de interação social. Noutro teste de comportamento social (*Three-chamber social test behavior*), a OXT provocou um aumento significativo na pontuação social, independentemente do tratamento com CET. A CET produziu um défice social significativo, independentemente do regime de tratamento OXT. Não houve uma redução significativa na pontuação da interação social nos ratinhos tratados com OXT e CET quando comparados com os controlos, sugerindo que a OXT atenuou os efeitos prejudiciais de CET. No entanto, não houve diferenças significativas entre as

pontuações sociais dos grupos PC e OC, indicando que a administração de OXT não reverteu totalmente o défice entre os ratos que receberam CET. Curiosamente, o tratamento só com OXT aumentou de forma significativa a pontuação social, em comparação com os ratos controlo²⁶.

No teste do campo aberto houve um aumento significativo no tempo em que o rato, que recebeu OXT, passou no centro do campo, relativamente aos ratos que receberam CET e aos ratos controlo. Quando se usou EEG durante o teste social, não se notaram diferenças significativas entre nenhum dos grupos de tratamento. Também quando se utilizou EEG no teste do campo aberto não foram registadas alterações significativas²⁶.

Concluiu-se, então, que realmente a CET está associada a uma diminuição significativa das interações sociais e a OXT não restaurou este défice. No entanto, nos murganhos que não receberam CET, o tratamento com OXT foi associado a um aumento significativo do tempo de interação social. Este tratamento com OXT foi também associado à redução dos níveis de ansiedade, uma vez que os ratos estiveram mais tempo no centro do campo aberto. A OXT também aumentou significativamente as travessias do centro para a periferia do campo. Estes dados suportam o potencial terapêutico da OXT nos défices sociais, muito característicos na esquizofrenia²⁶.

No EEG a OXT está associada a uma diminuição da alta frequência. E só o grupo que esteve sujeito à oxitocina é que teve aumento nas interações sociais. Também se concluiu que a OXT teve efeitos pró sociais nos ratos controlo e estes são mediados pela amígdala²⁶.

Em suma, os défices sociais induzidos pela CET não são revertidos pela OXT, mas os ratos que estiveram só sob o efeito da OXT tiveram aumento na interação social. A OXT mostrou também ter efeitos ansiolíticos. E estes efeitos fornecem evidências de que a OXT medeia uma mudança comportamental, diminuindo a resposta de ansiedade, coincidindo com a diminuição da ativação da amígdala²⁶.

Finalmente, um outro estudo clínico de Davis *et al.*²⁷, novamente de conceito aleatório, com grupos paralelos, tentou avaliar se a administração intranasal antes da formação social melhora a aprendizagem de capacidades sociocognitivas. Foram testadas, durante 6 semanas, 27 pessoas do sexo masculino com esquizofrenia e foram submetidas a um treino de capacidades cognitivas sociais. A formação foi focada em 3 domínios: reconhecimento facial de emoções, a perceção social e a empatia. A OXT era administrada 30 minutos antes de cada sessão, na dose de 40 UI. Foram avaliadas a cognição social, os sintomas clínicos e a neurocognição. Concluiu-se que os indivíduos que receberam OXT

melhoraram na precisão empática. A OXT não levou a melhorias relevantes nos outros domínios testados²⁷.

3. Oxitocina na Depressão

3.1. O que é a depressão

A depressão é um transtorno psiquiátrico que afeta pessoas de qualquer idade. Caracteriza-se pela perda do interesse nas atividades do dia a dia, apatia, alterações cognitivas, psicomotoras, alterações do sono, alterações do apetite, redução do interesse sexual, retraimento social, ideação suicida e prejuízo funcional significativo²⁸.

As causas da depressão podem ser inúmeras e são controversas. No entanto, hoje sabe-se que existe um desequilíbrio em alguns neurotransmissores (ex. serotonina, dopamina, entre outros) e algumas hormonas como a corticotropina. Para além destes potenciais contribuidores, descobriu-se que variações na OXT podem estar relacionadas com a etiologia da depressão. A OXT que até há pouco tempo era tida como uma hormona responsável pelo parto e aleitamento, sofreu uma expansão considerável, tendo mesmo sido identificada como um regulador chave de comportamentos pró-sociais. Com já foi referido acima, parece também que a OXT atua como um neuromodulador em regiões do cérebro, como a amígdala, hipotálamo e NAc, que contribuem para os transtornos depressivos, que muitas vezes estão associados a interações sociais perturbadas. A OXT pode influenciar a plasticidade neuronal em resposta às circunstâncias ambientais, e pode fazê-lo para melhor ou para pior, pode afetar os resultados comportamentais e psicológicos posteriores. Tipicamente, as doenças complexas são bioquimicamente heterogêneas e são influenciadas por várias experiências sociais, algumas das quais podem envolver a OXT. A este respeito, a ligação entre a OXT e depressão não foi totalmente deduzida e alguns resultados relatados são inconsistentes. Por isso, ainda não se consegue associar à depressão a concentração alta ou baixa da OXT²⁹.

3.2. Papel da oxitocina na depressão

Em McQuaid *et al.*²⁹, a intenção é examinar a relação entre a OXT e a depressão, enfatizando as interações existentes entre o sistema oxitocinérgico e o funcionamento do eixo HPA, bem como com a atividade monoaminérgica. Além disso, dado que a atividade HPA está intimamente associada a variações de fatores de crescimento e alterações inflamatórias no sistema imunológico, que também têm sido implicados nos distúrbios depressivos, foram examinadas variações de oxitocina em relação a estes processos²⁹.

Em McQuaid *et al.*²⁹, muitos estudos foram analisados e concluem que, embora os estudos com animais apoiem fortemente um papel da OXT nos comportamentos depressivos-*like*, em humanos a ligação entre a OXT e a depressão parece menos certa. Observou-se uma correlação negativa entre a gravidade dos sintomas depressivos e as concentrações de OXT no plasma de pessoas com depressão, e um resultado semelhante foi evidenciado numa amostra de estudantes universitários saudáveis. Além disso, também se evidenciou que em doentes com depressão *major* os níveis circulantes de OXT se encontram reduzidos. Além do mais, os níveis plasmáticos de OXT durante a noite (examinados para evitar a influência das atividades diárias na secreção de oxitocina) foram menores entre os doentes com depressão *major* em comparação com indivíduos saudáveis. No entanto, as concentrações de OXT no LCR em indivíduos do sexo masculino com transtorno depressivo *major* não diferem das encontradas em indivíduos saudáveis. Tendo em conta a diferença de géneros, também se encontram diferenças nas concentrações de OXT. As mulheres tendem a ter concentrações mais baixas que as pessoas saudáveis, enquanto os homens têm a tendência para as ter mais altas. No entanto, nem sempre isto se verifica. À primeira vista, é estranho pensar que existam níveis elevados de OXT em alguns indivíduos com depressão. Como tal, é concebível que os níveis de OXT plasmáticos elevados possam refletir uma mudança compensatória que favorece comportamentos afiliativos avançados que poderão atenuar os sintomas depressivos²⁹.

Os autores defendem a visão de que a OXT pode favorecer direta ou indiretamente o desenvolvimento da depressão e o seu desenvolvimento pode ser maior quando o agente stressante envolve interações sociais negativas ou quando os sentimentos de isolamento social são as características proeminentes da doença. Sendo assim, uma diminuição a nível da OXT pode levar a uma redução da confiança, de ligação e a procura de apoio social, o que pode levar a retraimento social, que é um dos comportamentos mais comuns em indivíduos com depressão. Então, como a OXT aumenta comportamentos pró-sociais e a busca de apoio social, a sua administração pode muito bem incentivar os comportamentos que atuam contra o desenvolvimento e/ou manutenção da depressão e, assim, pode servir como um tratamento adjuvante para diminuir doenças depressivas²⁹.

A primeira indicação de que a OXT é eficaz como um adjuvante no tratamento da depressão foi baseada num único relato de um caso que revelou melhoria do humor, quando a OXT foi administrada durante duas semanas em conjunto com o tratamento de escitalopram. Neste estudo estiveram presentes 14 participantes com depressão *major* que não responderam ao tratamento com escitalopram, que é um inibidor seletivo da recaptação

da serotonina (evidências pré-clínicas indicam que a OXT pode influenciar a atividade do sistema de serotonina, o que pode estar relacionado com os efeitos antidepressivos dos ISRS). Estes 14 indivíduos (6 mulheres e 8 homens) receberam OXT intranasal (16 UI diárias) durante 4 semanas em associação com o antidepressivo³⁰.

Neste ensaio notou-se uma redução significativa nas pontuações do HDRS-17 (Hamilton Depressive Rating Scale) e no STAI-A (State-trait Anxiety Inventory). Para além disso, os indivíduos apresentaram uma melhoria da qualidade de vida³⁰.

No entanto, este estudo tem como principais limitações a pequena amostra de indivíduos e o facto de estarem presentes indivíduos de sexos diferentes, bem como a falta de um grupo controlo³⁰.

A OXT, por si só, pode não diminuir os sintomas em indivíduos clinicamente deprimidos, mas pode conseguir servir como um complemento aos tratamentos antidepressivos, ou no tratamento de aspetos particulares de transtornos depressivos³⁰.

Em Domes *et al.*³¹ investigou-se se a OXT modula a atenção que os doentes com depressão crónica dão a rostos que transmitem emoções. Neste estudo duplamente cego, aleatório e controlado, participaram 43 doentes que receberam um única dose de OXT (24 UI) ou de placebo através de spray nasal e foram testados ao mesmo tempo enquanto cumpriam a *Dot-probe task*. Foram avaliados os tempos de reação através de sondas neutras presentes no local de um ou dois rostos retratando expressões: feliz, irritado, ou neutro³¹.

Os resultados obtidos sugerem uma diminuição da alocação de atenção dos sinais sociais agressivos e o aumento da adesão aos sinais sociais positivos, após o tratamento com OXT em doentes com depressão crónica. O presente estudo pode ser considerado um ponto de partida para pesquisas mais aprofundadas sobre o papel da OXT na depressão crónica³¹.

4. Oxitocina na Depressão Pós-parto

4.1. O que é a Depressão Pós-parto

Um tipo de depressão onde a OXT tem sido muito estudada é a depressão pós-parto.

A depressão pós-parto é muito comum e afeta a relação entre mãe e filho, faz parte de uma constelação mais ampla de distúrbios narcisísticos, focada num conflito relativo a diferentes aspetos do eu, para além da dependência de um objeto ou perda de algo³².

As duas modalidades sensoriais mais importantes que um cuidador usa, neste caso a mãe, para perceber o que a criança precisa, são a percepção visual da expressão facial da criança e a percepção auditiva das vocalizações da criança, incluindo o chorar. As mães deprimidas são menos propensas a identificar com precisão as expressões faciais felizes dos bebés. Estas mães têm uma resposta neuronal diminuída aos sinais positivos da criança comparativamente às mães não deprimidas. De uma forma geral, uma mãe normal consegue diferenciar os tipos de choro do seu bebé, consegue perceber a diferença de intensidade. Já as mães deprimidas têm dificuldade em perceber essa diferença. Sabe-se que as mães deprimidas têm mais dificuldade em interpretar comunicações das crianças. Interpretam a ligação que têm com o filho de forma negativa e têm percepções mais pobres acerca da adaptabilidade dos seus bebés e têm menor capacidade reflexiva no que toca à sua comunicação com os lactentes. A depressão pós-parto afeta a resposta dos pais em relação ao filho de forma negativa. Existe um défice na prestação de cuidados, são mais propensas a negligências ou a comportamentos agressivos. As taxas de mortalidade dos seus filhos são elevadas. As mães com este distúrbio têm um acoplamento menos positivo, têm interações mais pobres, são menos sensíveis, o que cria crianças mais inseguras e com mais apego³².

4.2. Papel da oxitocina na Depressão Pós-parto

Existem alguns fatores constantes que contribuem para este distúrbio. Um deles é que o nascimento de uma criança impõe padrões de conflito na mãe, que vão desde a necessidade de expor os cuidados maternos a outras exigências da vida³².

Descobertas neurocientíficas acerca da OXT suportam a hipótese de que este neuropeptídeo desempenha um papel central na preparação da mãe para receber o seu filho. A oxitocina tem realmente efeitos comportamentais claros e parece ter uma grande importância em diminuir a pressão autocentrada na mãe, enquanto aumenta a autoconfiança e bem-estar, pode então reforçar a preocupação para com o bebé, mas também aumenta a confiança para lidar com as necessidades da criança³².

As mães que são mais afetuosas e os pais que são mais dados a brincadeiras têm um maior aumento de OXT após o contacto com a criança. O temperamento das mães influencia os níveis de OXT³².

Em tom de conclusão, em comparação com as mães ditas não-seguras, as mães ditas seguras têm níveis de OXT mais elevados, em resposta ao contacto com o bebé³².

Verificou-se que um nível mais elevado de OXT no plasma durante a gravidez e no período pós-natal está associado a uma parentalidade mais sensível. De uma forma geral, a concentração de OXT no plasma aumenta aquando o contacto com a criança³².

A OXT é conhecida, como já foi dito, por promover comportamentos pró-sociais a curto prazo, depois de ser administrada. Tendo isto em consideração, foram realizados estudos neuroanatômicos funcionais, que demonstraram que a OXT promove a excitação dos sistemas funcionais básicos para o cuidado materno, reduzindo o pânico, a excitação cerebral e promovendo o afeto positivo³².

Apesar de toda esta informação, a relação da OXT com a depressão continua obscura, pois foram encontrados níveis mais baixos de OXT no plasma em indivíduos deprimidos, mas, por outro lado, os indivíduos com depressão *major* têm níveis mais elevados de OXT³².

Nos estudos já feitos, a administração intranasal de OXT mostrou um impacto positivo nos comportamentos parentais. Pais com estruturação mais sensível foram menos hostis na interação com os filhos quando estavam na presença de OXT ao serem comparados com os placebo³².

Num estudo feito com não-pais, em que se testou a sua resposta ao choro de um recém nascido, a administração intranasal de OXT resultou numa menor ativação da amígdala e, por conseguinte, houve menor ansiedade e aumentou também a ativação das regiões relacionadas com a empatia³³.

Num estudo de Mah *et al.*,³², testaram-se duas hipóteses: testou-se se a administração intranasal de OXT aumenta a capacidade de uma mãe deprimida perceber a urgência de sons do grito da criança, assim como, se esta aumenta a sua intenção de ser mais carinhosa; testou-se também se a administração intranasal de OXT resulta em melhorias na sensibilidade materna em mães com depressão pós-parto, observando a interação com seu próprio lactente. Explorou-se se os efeitos são mais fortes para as mães com passados não-abusivos ou em mães com experiências de abuso físico na infância. Neste estudo, relativamente à perceção do choro, as mães que foram administradas com OXT intranasal avaliaram o choro do bebé como mais urgente em comparação com a condição placebo. A nível da sensibilidade materna, não houve grande diferença entre as mães que foram administradas com OXT e as que receberam placebo. No que toca a prestação de cuidados, quando as mães que foram administradas com OXT estão na presença de um choro de 500 Hz, têm, normalmente, uma resposta mais agressiva quando comparadas com o grupo placebo³².

Então, a combinação da capacidade de perceber um grito como mais urgente e escolher uma estratégia de cuidado dura pode indicar que a OXT amplia processos cognitivos negativos numa mãe deprimida³².

Em estudos sobre temas não clínicos, a OXT pareceu aumentar a saliência de estados emocionais. Nesta amostra clínica, as mães eram mais propensas a descrever os seus bebés como mais difíceis. Logo, as mães na condição OXT foram relatadas com um baixo humor em relação à condição placebo. Das descobertas neste estudo, a mais marcante foi o aumento significativo numa escolha de cuidado mais dura quando as mães eram questionadas sobre como imaginavam responder ao choro. É importante considerar se este achado é clinicamente significativo, dado a amostra ser pequena³².

Noutro estudo de Clarici *et al.*,³⁴ foram analisados os efeitos da OXT quando administrada em conjunto com psicoterapia. Este estudo baseou-se na hipótese de que a OXT tem efeitos sobre o sistema nervoso central. E como já foi dito anteriormente tem também efeitos pró-sociais em seres humanos saudáveis e com patologia. Para além disto, a OXT também é conhecida por estimular o sistema *seeking*, e está envolvida na redução da ativação da amígdala e do eixo HPA. Tudo isto leva a crer que a OXT tem efeitos calmantes e efeitos de fortalecimento da confiança no que toca a contactos sociais stressantes e de alto valor interpessoal, como é o caso da insurgência de depressão pós-parto que afeta a relação mãe-filho³⁴.

Mais uma vez se chegou à conclusão de que não houve efeito significativo da OXT sobre a sintomatologia depressiva em geral, em comparação com placebo.

No entanto, apesar destes resultados não serem muito animadores, descobriu-se num ensaio duplamente cego que as mães continuavam deprimidas, mas menos auto-centradas (menos narcisistas a nível do comportamento com seu terapeuta e, possivelmente, com o seu filho). Portanto, a OXT pode melhorar a dimensão narcisista dos sofrimentos que estão presentes na depressão pós-parto, ao invés de melhorar os sintomas depressivos em si³⁴.

Conclusão

Ao longo deste trabalho vamo-nos apercebendo que o papel da OXT nas doenças psiquiátricas não está completamente esclarecido. Existem muitos pormenores que ainda têm de ser estudados e descobertos.

Também nos apercebemos que, das três doenças analisadas, os resultados menos promissores se encontram relacionados com a depressão-pós parto. Na depressão *major* e na esquizofrenia os resultados são muito mais promissores.

Num momento em que a inovação está em voga, as pessoas cada vez mais esperam que a ciência encontre a cura para todos os “males”. Os doentes e as suas famílias buscam incessantemente a cura para as doenças. Os doentes esquizofrénicos e deprimidos e os seus familiares não são exceção. A procura da cura, por parte dos doentes, faz com que os cientistas cada vez mais procurem novas formas de terapêutica para estas doenças.

Dos estudos já realizados existem muitos resultados contraditórios. Existem estudos que defendem que os doentes têm níveis de oxitocina mais baixos do que os indivíduos saudáveis e outros que afirmam que os doentes têm níveis de oxitocina mais elevados. Estas diferenças podem estar relacionadas, de certa forma, com a utilização de indivíduos em diferentes fases da doença, com predomínio de sintomas positivos ou negativos.

Há estudos que documentam resultados positivos da OXT nas doenças como a esquizofrenia e a depressão e outros estudos que não mostram alterações significativas dos sintomas em indivíduos que foram submetidos a tratamento com OXT. No entanto, estes resultados contraditórios podem dever-se ao facto dos estudos utilizarem doses diferentes de OXT, condições diferentes de estudo, tempos de estudo curtos, uma amostragem curta, usarem os dois géneros (que já se sabe que têm diferenças no metabolismo da oxitocina), diferentes idades e até por se utilizarem animais (que são muito diferentes dos humanos).

Mesmo tendo em conta a existência de resultados contraditórios, é de ressaltar que existem estudos que comprovam a eficácia da OXT nos sintomas de doentes esquizofrénicos e em doentes com depressão, pelo que existe esperança. Há estudos que tiveram resultados que suportam o potencial terapêutico da OXT na redução dos sintomas negativos da esquizofrenia e na melhoria da cognição social e do défice social. No entanto são necessários mais estudos. Pode mesmo dizer-se que para estabelecer o papel da OXT várias considerações devem ser tidas em conta. Por exemplo, tendo uma abordagem de endofenótipos e ligando os sintomas de depressão e da esquizofrenia às variações da OXT pode facilitar tratamentos individualizados. Tratamentos individualizados focados em sintomas específicos e biomarcadores podem dar frutos, especialmente se forem

considerados em conjunto com a cultura e o género, uma vez que a OXT e os seus recetores diferem com estas variáveis.

Devem ser também feitos mais estudos que promovam a melhoria da forma de administração da OXT, que percebam como é que esta consegue passar a BHE e também que permitam perceber as diferenças existentes entre géneros. Há que ter também em conta os polimorfismos existentes e as diferentes doses que podem ser administradas. Depois de estas matérias serem esclarecidas, acredito que a OXT terá um papel muito importante no tratamento destas doenças.

Já foi provado que a OXT pode ter efeitos benéficos na esquizofrenia e na depressão. A OXT pode vir a ter uma importância nos sintomas cognitivos e negativos da esquizofrenia, uma vez que estes sintomas não podem ser controlados através de antipsicóticos e a OXT já demonstrou que pode atenuar destes sintomas.

Ainda há muito caminho pela frente, mas acredito que a OXT tem todo o potencial para ser uma terapêutica eficaz no futuro, dando maior qualidade de vida aos doentes e seus familiares.

Referências bibliográficas

1. ROMANO, Adele *et al.* - From autism to eating disorders and more: The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. **Frontiers in Neuroscience**. ISSN 1662453X. 9:JAN (2016) 1–19. doi: 10.3389/fnins.2015.00497.
2. HEINIS, Christian *et al.* - Phage-encoded combinatorial chemical libraries based on bicyclic peptides. **Nature Chemical Biology**. ISSN 1552-4450. 5:7 (2009) 502–507. doi: 10.1038/nchembio.184.
3. HANNAH C. T. DOMINGOS - **Ocitocina** [Consult. 15 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://qnint.s bq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=GIDj94Jsw3UbXbHfqjR2GewtL-19lwamuOROMWZcpl17WbSPa86rffXmMr17d1qiz15B6jn2RclWp2SzNZC9WQ==>>
4. FISCHER-SHOFTY, M. *et al.* - Improving social perception in schizophrenia: The role of oxytocin. **Schizophrenia Research**. ISSN 09209964. 146:1–3 (2013) 357–362. doi: 10.1016/j.schres.2013.01.006.
5. BERARDIS, D. DE *et al.* - The role of intranasal oxytocin in the treatment of patients with schizophrenia: a systematic review. **CNS & neurological disorders drug targets**. ISSN 1996-3181. 12:2 (2013) 252–264. doi: 10.2174/1871527311312020012.
6. ANESTÉSICA, Perspectiva - Oxitocina endovenosa na profilaxia activa da hemorragia pós-parto em cesariana. 16:[s.d.].
7. FERGUSON, Jennifer N.; YOUNG, Larry J.; INSEL, Thomas R. - The Neuroendocrine Basis of Social Recognition. [s.d.]. doi: 10.1006/frne.2002.0229.
8. VARGAS PINILLA, Pedro; CÁTIRA, Maria; ORIENTADORA, Bortolini - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL A EVOLUÇÃO MOLECULAR DO SISTEMA DA OXITOCINA EM PRIMATAS. 2014).
9. MENTAL HEALTH AMERICA - **Schizophrenia - Types of Schizophrenia - Symptoms**, atual. 2016. [Consult. 17 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.mentalhealthamerica.net/conditions/schizophrenia>>
10. MAYO CLINIC - **Schizophrenia Symptoms - Mayo Clinic**, atual. 2014. [Consult. 16 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/schizophrenia/basics/symptoms/con-20021077>>
11. MEDICAL DICTIONARY - **Schizofrenia | definition of Schizofrenia**, atual. 2008. [Consult. 20 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://medical->

dictionary.thefreedictionary.com/Schizofrenia>

12. UNIVERSITY OF MARYLAND MEDICAL CENTER - **Schizophrenia**, atual. 2013. Disponível em WWW:<URL:http://umm.edu/health/medical/reports/articles/schizophrenia>
13. RICH, Megan Elizabeth; CALDWELL, Heather Kingsley - A Role for Oxytocin in the Etiology and Treatment of Schizophrenia. **Frontiers in endocrinology**. ISSN 1664-2392. 6:June (2015) 90. doi: 10.3389/fendo.2015.00090.
14. DEIDDA, Gabriele; BOZARTH, Ignacio F.; CANCEDDA, Laura - Modulation of GABAergic transmission in development and neurodevelopmental disorders: investigating physiology and pathology to gain therapeutic perspectives. **Frontiers in cellular neuroscience**. ISSN 1662-5102. 8:2014) 119. doi: 10.3389/fncel.2014.00119.
15. COYLE, Joseph T. - Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. **Cellular and molecular neurobiology**. ISSN 0272-4340. 26:4–6 ([s.d.]) 365–84. doi: 10.1007/s10571-006-9062-8.
16. FEIFEL, David; SHILLING, Paul D.; MACDONALD, Kai - A Review of Oxytocin's Effects on the Positive, Negative, and Cognitive Domains of Schizophrenia. **Biological Psychiatry**. ISSN 18732402. 79:3 (2016) 222–233. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.025.
17. DSM- - MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS. [s.d.]).
18. MACDONALD, Kai; FEIFEL, David - Oxytocin in schizophrenia: A review of evidence for its therapeutic effects. **Acta Neuropsychiatrica**. ISSN 09242708. 24:3 (2012) 130–146. doi: 10.1111/j.1601-5215.2011.00634.x.
19. NAIDOO, Anushka *et al.* - NIH Public Access. ISSN 00029378. 19:2 (2015) 161–169. doi: 10.3851/IMP2701.Changes.
20. RUBIN, Leah H. *et al.* - Reduced levels of vasopressin and reduced behavioral modulation of oxytocin in psychotic disorders. **Schizophrenia Bulletin**. ISSN 17451701. 40:6 (2014) 1374–1384. doi: 10.1093/schbul/sbu027.
21. PEDERSEN, Cort A. *et al.* - Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. **Schizophrenia Research**. ISSN 09209964. 132:1 (2011) 50–53. doi: 10.1016/j.schres.2011.07.027.
22. STRAUSS, Gregory P. *et al.* - PLASMA OXYTOCIN LEVELS PREDICT SOCIAL CUE. 162:0 (2016) 47–51. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.034.PLASMA.
23. CACCIOTTI-SAIJA, Cristina *et al.* - A Double-Blind Randomized Controlled Trial of

Oxytocin Nasal Spray and Social Cognition Training for Young People with Early Psychosis. **Schizophrenia Bulletin**. ISSN 17451701. 41:2 (2015) 483–493. doi: 10.1093/schbul/sbu094.

24. MONTAG, Christiane *et al.* - Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: A case-control study. **The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**. ISSN 1814-1412. July 2011 (2012) 1–9. doi: 10.3109/15622975.2012.677547.

25. FEIFEL, David *et al.* - Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. **Biological Psychiatry**. ISSN 00063223. 68:7 (2010) 678–680. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.039.

26. SOBOTA, Rosanna *et al.* - HHS Public Access. 129:4 (2015) 389–398. doi: 10.1037/bne0000074.Oxytocin.

27. DAVIS, Michael C. *et al.* - Oxytocin-augmented social cognitive skills training in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**. ISSN 1740-634X. 39:9 (2014) 2070–7. doi: 10.1038/npp.2014.68.

28. MELINDA SMITH, M.A., JOANNA SAISAN, M.S.W., AND JEANNE SEGAL, Ph. D. - **Depression Symptoms & Warning Signs: How to Recognize Depression Symptoms and Get Effective Help** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 2 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.helpguide.org/articles/depression/depression-signs-and-symptoms.htm>>

29. MCQUAID, Robyn J. *et al.* - Making room for oxytocin in understanding depression. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. ISSN 18737528. 45:September (2014) 305–322. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.07.005.

30. SCANTAMBURLO, Gabrielle *et al.* - Intranasal Oxytocin as an Adjunct to Escitalopram in Major Depression. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**. ISSN 1607-8888. August 2016 (2011) 2011–2011. doi: 10.3109/10253890.2011.631154.

31. DOMES, Gregor; NORMANN, Claus; HEINRICHS, Markus - The effect of oxytocin on attention to angry and happy faces in chronic depression. **BMC Psychiatry**. ISSN 1471-244X. 16:1 (2016) 92. doi: 10.1186/s12888-016-0794-9.

32. MAH, Beth L. *et al.* - The Effects of Intranasal Oxytocin Administration on Sensitive Caregiving in Mothers with Postnatal Depression. **Child Psychiatry and Human**

Development. ISSN 0009398X. 2016) 1–8. doi: 10.1007/s10578-016-0642-7.

33. RIEM, Madelon M. E. *et al.* - Oxytocin Modulates Amygdala, Insula, and Inferior Frontal Gyrus Responses to Infant Crying: A Randomized Controlled Trial. 2011). doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.02.006.

34. CLARICI, Andrea *et al.* - Intranasal administration of oxytocin in postnatal depression: Implications for psychodynamic psychotherapy from a randomized double-blind pilot study. **Frontiers in Psychology.** ISSN 16641078. 6:MAR (2015) 1–10. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00426.