

Campus Realengo

Curso de Graduação em Farmácia

Daniel Fernandes Messor

O Papel da Ocitocina como Tratamento
Adjuvante da Esquizofrenia

Rio de Janeiro

2022

Daniel Fernandes Messor

**O Papel da Ocitocina como Tratamento Adjuvante da
Esquizofrenia**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro/campus Realengo, como requisito parcial das exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientação: Carla Soares de Lima Prieto
e Janaina Doria Libano Soares

Rio de Janeiro
2022

CIP - Catalogação na Publicação
Bibliotecária: Alane Elias Souza - CRB7 6321

M583 Messor, Daniel Fernandes

O Papel da Ocitocina como Tratamento Adjuvante da
Esquizofrenia / Daniel Fernandes Messor - Rio de Janeiro, 2022.
79 f. : il.

Orientação: Carla Soares de Lima Prieto.

Coorientação: Janaína Dória Líbano Soares.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em
Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do
Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2022.

1. Ocitocina. 2. Esquizofrenia. 3. Sintomas Positivos. 4.
Sintomas Negativos. 5. Cognição Social. I. Prieto, Carla Soares de
Lima. II. Soares, Janaína Dória Líbano. III. Instituto Federal de
Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. IV. Título.

CDU 615

Daniel Fernandes Messor

O Papel da Ocitocina como Tratamento Adjuvante da Esquizofrenia

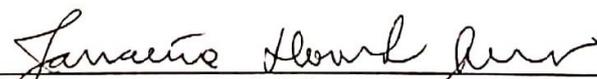
Trabalho de Conclusão do Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro/campus Realengo, como requisito parcial das exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 28/07/2022

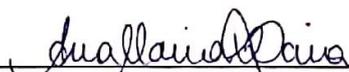
Banca Examinadora



Prof. Dsc. Carla Soares de Lima Prieto - (Orientadora)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. Dsc. Janaína Doria Libano Soares - (Orientadora)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. Msc. Ana Maria Quintela Maia - (Membro Interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. Dsc. André Luiz Nunes Freitas - (Membro Externo)
Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)

Rio de Janeiro
2022

Agradecimentos

Gostaria de agradecer enormemente à minha mãe, Maria Helena Fernandes e ao meu falecido avô, Nilton Messor que tanto acreditaram no meu potencial e tanto lutaram para que eu tivesse um ensino de qualidade e que me permitiu chegar até aqui. Cada luta nossa não foi em vão e espero um dia poder retribuir o que fizeram por mim.

Agradeço também à minha família, em especial aos meus tios e primos que sempre estiveram ao meu lado e com quem pude compartilhar as melhores das experiências. Compartilhamos laços eternos e memórias que me ajudaram a seguir em frente quando precisei, que permaneçamos sempre unidos e sendo irmãos de diferentes mães e pais.

Queria agradecer aos meus irmãos, de sangue e de coração, Marcos Vinícius Fernandes da Silva e João Vitor Vicente da Silva, que me foram inspiração, segurança, conforto e alegria, que me permitiram ser quem sou e que são fundamentais para mim em todos os momentos. Vocês dois me mudaram de formas que eu não poderia sequer imaginar. Obrigado por me dar ao luxo de poder compartilhar o tempo com vocês, poder observar seus crescimentos e espero acompanhar e ajudar na construção do futuro de vocês.

Agradeço também aos meus professores e professoras que me inspiraram durante a formação acadêmica, em especial à Raquel Rennó Braga, Janaína Doria Líbano Soares e Carla Soares de Lima Prieto. Muito obrigado por cada ensinamento, por me instigarem no caminho do cuidado farmacêutico e por manterem aceso o desejo por lecionar e conhecer mais sobre o ser humano.

MESSOR, Daniel Fernandes. O PAPEL DA OCITOCINA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DA ESQUIZOFRENIA. 80 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia), Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

RESUMO

A ocitocina é um neuropeptídeo hipotalâmico comumente associado ao seu papel endócrino no parto, induzindo a contração uterina, e na ejeção de leite na amamentação. Além disso, a ocitocina também possui ações importantes na fisiologia e modulação do comportamento de mamíferos, diminuindo a reatividade ao estresse e a ansiedade e direcionando o comportamento à sociabilidade. A esquizofrenia, por sua vez, é uma condição psiquiátrica caracterizada por uma percepção sensorial aberrante, um déficit cognitivo e da sua cognição social, que promovem a retração da sociabilidade do paciente e diminuem a sua funcionalidade. Embora os sintomas psicóticos da esquizofrenia possam ser tratados farmacologicamente com antipsicóticos, a terapia com estes medicamentos não é tão eficaz para seus déficits cognitivos e de cognição social. Uma vez que a ocitocina constitui um sistema difuso no sistema nervoso central e é capaz de modular a atividade de estruturas associadas ao comportamento social e ao abuso de substâncias, esta pode ser uma molécula interessante para o tratamento da esquizofrenia. Este estudo se trata de uma revisão exploratória da literatura realizada através de um levantamento de trabalhos científicos na plataforma “*Pubmed*” com os descritores “*Oxytocin*”, “*Schizophrenia*” a partir dos quais foram selecionados, lidos e avaliados os trabalhos que investigaram o potencial da ocitocina enquanto tratamento para essa condição psiquiátrica. Neste trabalho foram analisados 22 ensaios clínicos, randomizados ou não, sobre os efeitos da ocitocina sobre os diferentes domínios da sintomatologia da esquizofrenia: sintomas positivos, negativos, déficits de cognição social, neurocognição, sintomas depressivos e funcionalidade social. A ocitocina apresentou resultados mistos sobre os sintomas da esquizofrenia, onde foram observados efeitos positivos ou nulos para os sintomas positivos, negativos e déficits de cognição social, mas uma tendência à ineficácia para a neurocognição, sintomas depressivos e funcionalidade social. Estes achados sugerem que este neurotransmissor tenha efetividade limitada sobre os sintomas da esquizofrenia. Entretanto, a diversidade metodológica e as limitações dos ensaios clínicos indicam a necessidade de estudos mais robustos e elaborados nesta área para se chegar a uma conclusão sobre a eficácia da ocitocina sobre a esquizofrenia.

Palavras-chave: Ocitocina. Esquizofrenia. Sintomas Positivos. Sintomas Negativos. Cognição Social.

MESSOR, Daniel Fernandes THE ROLE OF OXYTOCIN AS NA ADJUVANT TREATMENT FOR SCHIZOPHRENIA. 80 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia), Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

ABSTRACT

Oxytocin is a hypothalamic neuropeptide commonly associated with its endocrine role in childbirth, inducing uterine contraction, and in milk ejection during breastfeeding. In addition, oxytocin also has important actions in the physiology and modulation of mammalian behavior, decreasing stress reactivity and anxiety and directing behavior towards sociability. Schizophrenia, in turn, is a psychiatric condition characterized by an aberrant sensory perception, a deficit of cognitive and social cognition, which promote the retraction of the patient's sociability and decrease his functionality. Although the psychotic symptoms of schizophrenia can be treated pharmacologically with antipsychotics, therapy with these drugs is not as effective for their cognitive and social cognition deficits. Since oxytocin constitutes a diffuse system in the central nervous system and is able to modulate the activity of structures associated with social behavior and substance abuse, it may be an interesting molecule for the treatment of schizophrenia. This study is an exploratory literature review carried out through a survey of scientific works on the "Pubmed" platform with the descriptors "Oxytocin", "Schizophrenia" from which the works that investigated the potential of oxytocin as a treatment for this psychiatric condition. In this work, 22 clinical trials, randomized or not, were analyzed on the effects of oxytocin on different domains of schizophrenia symptoms: positive and negative symptoms, deficits in social cognition, neurocognition, depressive symptoms and social functioning. Oxytocin showed mixed results on symptoms of schizophrenia, where positive or null effects were observed for positive and negative symptoms and deficits in social cognition, but a tendency towards ineffectiveness for neurocognition, depressive symptoms and social functioning. These findings suggest that this neurotransmitter has limited effectiveness on symptoms of schizophrenia. However, the methodological diversity and limitations of clinical trials indicate the need for more robust and elaborate studies in this area to reach a conclusion on the efficacy of oxytocin on schizophrenia.

Keywords: Oxytocin. Schizophrenia. Positive Symptoms. Negative Symptoms. Social Cognition.

SUMÁRIO:

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 OCITOCINA: EFEITOS ENDÓCRINOS E SOCIAIS	9
1.2 ESQUIZOFRENIA: CARACTERIZAÇÃO, ETIOPATOLOGIA E TRATAMENTO.....	11
1.3 PESQUISA DA OCITOCINA NA ESQUIZOFRENIA.....	14
1.4 JUSTIFICATIVA	16
1.5 OBJETIVOS	17
1.5.1 <i>Objetivo Geral</i>	17
1.5.2 <i>Objetivos Específicos</i>	17
2. DESENVOLVIMENTO	18
2.1 METODOLOGIA	18
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
2.2.1 <i>Busca Preliminar</i>	18
2.2.2 <i>Psicopatologia</i>	19
2.2.3 <i>Cognição Social</i>	27
2.2.3.1 Processamento de Emoções.....	30
2.2.3.2 Mentalização ou Teoria da Mente	35
2.2.3.3 Empatia	43
2.2.3.4 Percepção Social e Viés Atribucional.....	49
2.2.4. <i>Neurocognição, Funcionalidade Social, Sintomas Depressivos e Suicidas</i>	52
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
4. REFERÊNCIAS	61
5 APÊNDICE	71

1 INTRODUÇÃO

1.1 OCITOCINA: EFEITOS ENDÓCRINOS E SOCIAIS

A Ocitocina (OT) é um neuropeptídeo endógeno composto por nove aminoácidos, produzido nos neurônios magnocelulares dos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo. Este peptídeo possui um papel dual, apresentando atividade endócrina em nível periférico, e atuando como neurotransmissor em nível central. Após ser sintetizado nestes núcleos hipotalâmicos, a ocitocina é liberada na corrente sanguínea através da neurohipófise (MALNIC, 2018).

Uma vez em circulação, a OT promove a ejeção de leite materno e a contração da musculatura lisa da parede uterina, induzindo o parto, o que lhe conferiu o nome, que em grego significa “parto rápido”. Já em nível central, os neurônios ocitocinérgicos do núcleo paraventricular se projetam para regiões extra-hipofisárias, como tronco cerebral e coluna espinhal, onde pode atuar regulando processos autonômicos e para regiões mesolímbicas, onde este peptídeo pode facilitar as interações sociais e o comportamento reprodutivo levando a sua popularização como “peptídeo social” (LOVE, 2014; JUREK; NEUMANN, 2018).

A ocitocina compõe um sistema antigo e complexo com outro peptídeo relacionado: a vasopressina, da qual se derivou evolutivamente. O sistema ocitocina-vasopressina compreende uma rede complexa de interações com outros sistemas neuroendócrinos e de neurotransmissores, como o eixo Hipófise-Pituitária-Adrenal, GABA, glutamato, acetilcolina, de receptores opióides, serotonina e dopamina. Ao modular esses sistemas e estruturas, a ocitocina pode promover alterações sobre o estado mental, como a regulação do humor, medo, motivação, estresse e emotividade e, por consequência, pode modular comportamentos (CARTER et al., 2020; JUREK; NEUMANN, 2018; ETTINGER; HURLEMANN; CHAN, 2017).

O papel da ocitocina na modulação do comportamento social passa a ser sugerido a partir de estudos em modelos animais, onde se observava uma relação direta da concentração da ocitocina intracerebroventricular e o comportamento social. A liberação central de ocitocina tem sido associada a

efeitos sociais e cognitivos em mamíferos, promovendo a confiança em indivíduos da mesma espécie e a formação de pares, aumentando a atenção direcionada a pistas olfativas e auditivas socialmente relevantes. Esta relação se somava ao achado em que níveis elevados e mudanças dinâmicas contextuais deste peptídeo eram encontrados no líquido de mamíferos na formação de vínculos sociais, como durante a amamentação e na cópula (KENDRICK; GUASTELLA; BECKER, 2017; MARLIN; FROEMKE, 2017).

Acredita-se que a ocitocina module a cognição social e promova as interações sociais por dois mecanismos: ao se acoplar ao sistema dopaminérgico, mediando reforço e recompensa às interações sociais, salientando a importância de pistas sociais e; reduzindo a reatividade ao estresse e a atenção a vieses negativos através da modulação da reatividade da amígdala e do eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal (GOH; CHEN; LANE, 2021).

Receptores de ocitocina estão expressos em diversas estruturas relacionadas à via dopaminérgica de recompensa e ao comportamento social, como amígdala, hipotálamo, *globus pallidus*, área tegmentar ventral, *nucleus accumbens*, *pallidum* ventral e córtex anterior cingulado. Além disso, a afiliação social, o comportamento sexual, parental e formação de laços sociais parecem dependentes do acoplamento do sistema ocitocinérgico com o dopaminérgico, reforçando a hipótese de que ao menos parte dos comportamentos sociais podem ser mediados a partir da interação da ocitocina com o sistema dopaminérgico mesolímbico (LOVE, 2014; BASKERVILLE; DOUGLAS, 2010).

Em adição, a ocitocina demonstra atividade ansiolítica após a sua administração intracerebroventricular na amígdala central e no córtex pré-límbico de roedores em um teste de ansiedade (labirinto de cruz elevada) e reduz a ansiedade social em humanos ao amenizar as conexões da amígdala com o córtex anterior cingulado e córtex pré-frontal, relacionadas à resposta ao medo e aumentar suas conexões com a ínsula e giro dorsal cingulado, associadas ao comportamento social e emocional (JONES et al., 2017).

Em humanos saudáveis, a ocitocina parece apresentar um efeito pró-social, promovendo a confiança interpessoal, o comportamento altruísta, o reconhecimento de emoções em expressões faciais e de identidades faciais. Para além dos efeitos sobre a cognição social, a ocitocina promove uma

diminuição da reatividade ao estresse e da ansiedade social e parece estar envolvida na afiliação social (KIRSCH, 2015; EBERT; BRÜNE, 2017).

Os efeitos pró-sociais da ocitocina somados à sua capacidade de modular outros sistemas de neurotransmissores a tornam um alvo de interesse na pesquisa do tratamento de diversos transtornos psiquiátricos, em especial aqueles com alteração da sociabilidade do paciente, como o Transtorno do Espectro Autista e a Esquizofrenia (CARTER et al., 2020).

1.2 ESQUIZOFRENIA: CARACTERIZAÇÃO, ETIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico complexo e relativamente comum que afeta cerca de 1% da população mundial, conhecido por comprometer a percepção do indivíduo sobre a realidade. Este transtorno possui uma sintomatologia diversa, categorizada em três tipos de sintomas: positivos, negativos e déficits cognitivos. Os sintomas positivos compreendem a desorganização do pensamento e discurso e os comportamentos que normalmente não estão presentes em indivíduos saudáveis, tais como os distúrbios da percepção: delírios, as alucinações visuais e auditivas e a paranoia; Os sintomas negativos compreendem os prejuízos do estado motivacional, emocional e social do paciente, apresentando anedonia (incapacidade em sentir prazer), embotamento afetivo e retraimento social; Pacientes esquizofrênicos também apresentam déficits cognitivos, como a redução da atenção, diminuição da velocidade de processamento de informações, uma menor capacidade de compreensão das mesmas, dos sentimentos alheios e suas motivações. Incluso nos déficits cognitivos, estão os prejuízos da cognição social, incluindo o processamento de emoções, da empatia, da mentalização e vieses cognitivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; ETTINGER; HURLEMANN; CHAN, 2017). O conjunto desses sintomas promove um déficit social para o paciente, que dificulta o seu engajamento em atividades sociais, relações interpessoais e a capacidade de manter um emprego, dificultando a sua inserção na sociedade e promovendo o seu isolamento (GOH; CHEN; LANE, 2021).

O estabelecimento da doença geralmente ocorre no início da adolescência, no período chamado de fase prodrômica onde os pacientes não apresentam os sintomas positivos, mas já apresentam déficits cognitivos e os sintomas negativos, resultando em um declínio da capacidade funcional. Embora a fase prodrômica se instale em até 10 anos antes dos sintomas positivos, o diagnóstico comumente é feito somente após o primeiro episódio psicótico ao final da adolescência ou início da fase adulta. O tratamento farmacológico atual está voltado para os sintomas positivos da doença e consegue amenizá-los de forma efetiva, entretanto, os pacientes podem entrar em relapso, seja por problemas de adesão à farmacoterapia, uso de drogas ou por fatores psicossociais, podendo complicar o quadro e piorar seu prognóstico (KAHN et al., 2015; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016; SUZUKI et al., 2014).

Embora alguns pacientes consigam viver de modo independente, a perda funcional causada pela doença promove a dependência de uma parcela considerável dos esquizofrênicos do cuidado de seus parentes ao longo de suas vidas. Além disso, a expectativa de vida desses pacientes é reduzida em cerca de 10 a 20 anos em comparação à população geral. Essa redução está associada ao maior risco relativo de suicídio ao longo da vida nesses pacientes, cerca de 12 vezes maior que o da população geral, mas principalmente ao risco de causas de morte natural aumentado, como a morte por eventos cardíacos associados ao estilo de vida dos pacientes: o fumo e efeitos adversos cardiometabólicos da terapia medicamentosa (KAHN et al., 2015; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016).

Embora a fisiopatologia da esquizofrenia ainda não esteja totalmente elucidada, estudos farmacológicos indiretos levaram à formação de duas hipóteses concernentes à causa dessa doença, cada uma apontando o desbalanço de um sistema neurotransmissor: Glutamatérgico ou dopaminérgico. A hipótese dopaminérgica se baseia na ideia de que a hiperativação desse sistema leva aos sintomas psicóticos, em especial das suas projeções mesocorticolímbicas. Esta concepção se sustenta a partir da descrição do surgimento de sintomas psicóticos com a administração de agonistas dopaminérgicos, como anfetaminas e alucinógenos, já o antagonismo de seus receptores, em especial do D2, com antipsicóticos atenua esses sintomas. A hipótese glutamatérgica, por sua vez, apoia-se na em uma hipoativação do

receptor ionotrópico de glutamato chamado N-metil D-Aspartato (NMDA). Esta decorre do surgimento de sintomas semelhantes aos positivos e negativos da esquizofrenia com o uso de substâncias antagonistas do receptor em questão, como a fenciclidina e a cetamina, enquanto o tratamento com moduladores do receptor NMDA poderiam atenuar os sintomas (HOWES; MCCUTCHEON; STONE, 2015).

O tratamento da esquizofrenia normalmente se baseia no uso de antipsicóticos, fármacos que atuam principalmente bloqueando os receptores dopaminérgicos D2 do sistema mesolímbico. Estes antipsicóticos podem ser subdivididos de acordo com o seu mecanismo de ação em duas gerações diferentes. Os antipsicóticos de primeira geração são aqueles que bloqueiam sobretudo os receptores dopaminérgicos D2, enquanto os de segunda geração atuam bloqueando os receptores D2 e receptores serotoninérgicos, em especial o 5-HT2A (DEBATTISTA, 2017).

Embora eficaz em reduzir os sintomas positivos da doença, a terapia farmacológica com esses agentes está associada com efeitos adversos motores, cardiometabólicos, disfunção sexual, ganho de peso e efeitos anticolinérgicos, como a boca seca, visão turva e constipação. Estes efeitos adversos podem enfraquecer a adesão do paciente ao tratamento e podem ser particularmente prejudiciais em longo prazo, podendo aumentar o risco de eventos vasculares em decorrência de doenças crônicas metabólicas já instaladas (SUZUKI et al., 2014).

A associação da farmacoterapia da esquizofrenia com intervenções psicossociais, como a terapia cognitivo-comportamental promovem um ganho de qualidade de vida aos pacientes, entretanto estas medidas têm pouco efeito sobre os sintomas negativos, fortemente correlacionados com a diminuição da funcionalidade desses pacientes (KAHN et al., 2015). Dessa forma, existe uma demanda urgente no cenário atual por terapias farmacológicas voltadas para a redução dos sintomas negativos e dos déficits cognitivos da esquizofrenia (JONES et al., 2017).

1.3 PESQUISA DA OCITOCINA NA ESQUIZOFRENIA

A ocitocina parece um candidato interessante para o tratamento da esquizofrenia, uma vez que a sua ação pró-social pode ser útil no tratamento dos sintomas negativos, como a retirada social e ansiedade social e nos déficits de cognição social. Nos estudos em humanos saudáveis, os níveis de ocitocina estavam correlacionados positivamente com a qualidade das interações parentais (pais e filhos) e promoveu a interação com parceiros, além disso, ela também facilitou o reconhecimento da identidade de rostos, embora tenha gerado resultados mistos sobre o reconhecimento de expressões faciais de emoções (KIRSCH, 2015).

Estudos em modelos animais nocaute para a ocitocina e seu receptor sugerem que o sistema ocitocinérgico também pode estar alterado na esquizofrenia. Roedores nocaute para o receptor de ocitocina ou com sinalização diminuída do peptídeo apresentam comportamentos relacionados aos sintomas psicóticos da doença ao disporem maior sensibilidade aos déficits de filtragem da percepção sensorial induzidos por antagonistas NMDA, indicando que o sistema ocitocinérgico pode estar relacionado com a vulnerabilidade a esses déficits. Na ausência da expressão do receptor de ocitocina, esses animais nocaute também apresentam diversos comportamentos semelhantes aos sintomas negativos da doença, como a retração social, diminuindo a busca e o tempo de interação com outros animais e amnésia social, não distinguindo animais familiares de desconhecidos. Quando tratados com ocitocina exógena, esses modelos animais apresentaram uma redução dos déficits de filtragem sensorial e a reversão dos déficits sociais (FEIFEL; SHILLING; MACDONALD, 2016; RICH; CALDWELL, 2015).

Nos estudos em modelos animais, a eficácia antipsicótica de uma molécula, ou seja, de sua capacidade em reduzir os sintomas positivos em humanos, é avaliada a partir da atenuação dos reflexos de sobressalto dos animais após a exposição a um som intenso e súbito posterior a outro mais suave, um indicativo da capacidade de filtragem da percepção sensorial. A atenuação deste reflexo é chamada de inibição pré-pulso (IPP). Prejuízos de IPP são observados em pacientes esquizofrênicos e estão associados aos efeitos psicoativos das drogas agonistas diretas e indiretas dopaminérgicas, como a

anfetamina e a cocaína e podem ser bloqueados pelos antipsicóticos, conferindo validade ao teste (GOBIRA et al., 2013; DUNN; ATWATER; KILTS, 1993)

A ocitocina tem demonstrado eficácia antipsicótica ao reduzir os déficits de IPP em roedores de linhagens genéticas com prejuízo natural desta habilidade (Ratos Brown-Norway e Roman High Avoidance) e ao promover a inibição latente, habilidade do animal em ignorar um estímulo previamente condicionado e irrelevante, estando associada com o processamento da atenção seletiva do animal e, assim como o IPP, pode ser prejudicada com o uso de agonistas dopaminérgicos e é facilitada pelo uso de antipsicóticos (FEIFEL; SHILLING; BELCHER, 2012; TAPIAS-ESPINOSA et al., 2021; FEIFEL et al., 2015). O tratamento com ocitocina também parece promover a interação social quando administrada em animais saudáveis e reverter os déficits de interação social de modelos animais nocaute para o receptor glutamatérgico NMDA, promovendo o aumento do tempo gasto do animal em interações sociais, sua exploração de outros animais, podendo ser um indicativo que a ocitocina seria eficaz na reversão dos sintomas negativos da esquizofrenia, como a evitação social (SOBOTA et al., 2015; KOHLI et al., 2019; TENG et al., 2016; LEE et al., 2018).

Além disso, alguns estudos sugerem que os níveis plasmáticos de ocitocina estão negativamente relacionados com a severidade dos três domínios de sintomas dos pacientes esquizofrênicos. Pesquisas mais recentes relacionam o polimorfismo de genes da ocitocina e do seu receptor com sintomas da esquizofrenia e a resposta ao seu tratamento com antipsicóticos. Entretanto, ensaios clínicos utilizando a ocitocina intranasal em terapia adjunta à farmacoterapia tem gerado resultados mistos sobre a sua efetividade na sintomatologia da esquizofrenia (GOH; CHEN; LANE, 2021; BRADLEY; WOOLLEY, 2017).

Diante disso, esta pesquisa tem como fim buscar o esclarecimento quanto à relevância do sistema ocitocinérgico na esquizofrenia e do seu potencial terapêutico para esta condição, a partir de uma revisão dos trabalhos científicos dos últimos 10 anos que abordaram o tema na plataforma Pubmed.

1.4 JUSTIFICATIVA

A esquizofrenia é uma condição psiquiátrica relativamente comum, de etiologia ainda desconhecida e que gera um elevado grau de morbidade aos seus pacientes, uma vez que esta promove uma diminuição da sua funcionalidade e limita a sua capacidade de se integrar e se manter na sociedade e em relações interpessoais. Embora o tratamento farmacológico consiga amenizar e até promover a remissão dos sintomas positivos da doença, os antipsicóticos não têm efeito tão significativo sobre os sintomas negativos e déficits cognitivos e podem provocar efeitos adversos sobre a locomoção e cardiometabólicos importantes aos pacientes (BRADLEY; WOOLLEY, 2017; LALLY; MACCABE, 2015).

O sistema ocitocinérgico possui uma complexa relação com outros sistemas neuroquímicos, em especial o sistema dopaminérgico mesolímbico, afetado na esquizofrenia. A partir de sua projeção para esse sistema, a ocitocina parece promover a motivação para interações sociais, aumentando a saliência de pistas sociais e diminuindo o estresse associado às mesmas, o que pode contribuir para a restauração de habilidades sociais dos pacientes esquizofrênicos e lhes conferir maior funcionalidade (KENDRICK; GUASTELLA; BECKER, 2017).

Embora a pesquisa em modelo animal sugira uma contribuição do sistema ocitocinérgico na esquizofrenia e seu potencial terapêutico, ensaios clínicos com pacientes esquizofrênicos têm gerado resultados mistos quanto à sua eficácia (ERDOZAIN; PEÑAGARIKANO, 2020).

Considerando a ausência de uma terapia farmacológica eficaz para os sintomas negativos e déficits cognitivos da esquizofrenia, a elevada morbidade promovida por esses sintomas e o potencial envolvimento do sistema ocitocinérgico na etiopatologia da doença e seu papel na modulação do comportamento social e de outros neurotransmissores, este trabalho é relevante por buscar o esclarecimento a partir da literatura científica quanto ao potencial terapêutico da ocitocina como terapia adjunta ao tratamento farmacológico com antipsicóticos na sintomatologia da esquizofrenia.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo Geral

Este trabalho objetiva revisar a literatura científica acerca das produções que relacionem o sistema ocitocinérgico à esquizofrenia.

1.5.2 Objetivos Específicos

A partir da revisão da literatura, pretende-se:

- Compreender a relevância do sistema ocitocinérgico na sintomatologia da esquizofrenia;
- Analisar o potencial da ocitocina como tratamento para a esquizofrenia;

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

Este projeto se trata de uma revisão bibliográfica com caráter narrativo, com a finalidade de desenvolver uma análise qualitativa acerca das produções científicas que busquem o potencial terapêutico da ocitocina na sintomatologia da esquizofrenia.

Foi realizado um levantamento quantitativo de publicações científicas acerca do tema na plataforma “PubMed”, utilizando como descritores os termos “Oxytocin” e “Schizophrenia”, utilizando os filtros das plataformas para selecionar os estudos dos últimos 10 anos e com os filtros de pesquisa clínica “Clinical Trial” e “Randomized Clinical Trial”.

Foram incluídos os estudos primários, publicados entre outubro de 2011 e outubro de 2021, que investigam o potencial da ocitocina como tratamento da esquizofrenia em ensaios clínicos, sejam eles randomizados ou não. Foram excluídos dos resultados os estudos secundários e assuntos não pertinentes ao tema, como: estudos que não abordam a ocitocina como intervenção terapêutica; não se debruçam sobre os sintomas psiquiátricos da esquizofrenia e quando o estudo não apresentava resumo disponível na plataforma ou era de outro tipo textual, como “carta ao editor”.

Após a leitura dos artigos, os estudos foram compilados e analisados qualitativamente de forma a elucidar o potencial terapêutico da ocitocina para essa condição psiquiátrica.

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.2.1 *Busca Preliminar*

A fim de elucidar o cenário da pesquisa atual sobre o tema, foi realizada uma pesquisa preliminar na plataforma “Pubmed” utilizando os termos “Oxytocin” e “Schizophrenia”, distinguindo os resultados mais recentes e dos ensaios clínicos, randomizados ou não, ao refinar a busca com os filtros disponíveis na própria plataforma.

Após a leitura do título e do resumo disponíveis na plataforma “Pubmed”, foram selecionados 22 ensaios clínicos das 42 pesquisas envolvendo o potencial da ocitocina como tratamento dos sintomas de pacientes esquizofrênicos.

Os resultados dos efeitos da ocitocina nos 22 ensaios clínicos selecionados foram divididos de acordo com os sintomas avaliados nos estudos em: Psicopatologia, incluindo os sintomas negativos e positivos da esquizofrenia; Cognição social, incluindo os domínios: mentalização, empatia, confiança interpessoal, viés atribucional, reconhecimento de emoções e percepção social; Sintomas Depressivos e suicidas; Neurocognição e Funcionalidade Social. Todos os estudos selecionados, seus respectivos resultados e características metodológicas estão dispostos no apêndice A: “Principais Achados dos Ensaaios Clínicos Selecionados e Características do Estudo” ao final deste trabalho.

2.2.2 Psicopatologia

A esquizofrenia, assim como outros transtornos psiquiátricos, é caracterizada como uma síndrome, dessa forma, ela apresenta uma gama diversa de sintomas. Entretanto, aqueles que a caracterizam são principalmente os sintomas positivos, também chamados de psicóticos, nos quais o indivíduo perde a conexão com a realidade e negativos, caracterizados pelo prejuízo emocional do paciente (OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016).

São classificados como sintomas positivos o delírio, as alucinações e o discurso desorganizado. O delírio é uma crença fixa e falsa do indivíduo sobre a realidade e impassível de mudança, mesmo frente a provas conflitantes. Os delírios geralmente estão ligados ao próprio paciente, podendo colocá-lo em uma posição de superioridade, possuindo habilidades distintas dos demais, como em posição de vulnerabilidade, como estar sendo perseguido ou de que o mesmo é alvo de gestos, comentários ou eventos ambientais. As alucinações são estímulos semelhantes à percepção sensorial, e percebidas como tal, que entretanto, ocorrem na ausência de estímulo externo. Em geral, são mais comuns as alucinações auditivas, como ouvir vozes de familiares percebidas como diferentes do pensamento, mas também podem ocorrer alucinações de qualquer dos sentidos. Por fim, a desorganização do discurso está relacionada ao enfraquecimento da coerência entre os tópicos abordados em seu discurso

até a sua completa perda, tornando a fala incompreensível, também chamada de “salada de palavras” (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Já os sintomas negativos incluem a diminuição da expressão emocional seja pela face, entonação da voz ou movimentos; da iniciativa em movimentos motores (avolia); de iniciar e manter o fluxo de um diálogo; da capacidade de sentir prazer ou da lembrança do prazer em suas memórias e, por fim, a retirada social, em que o indivíduo evita interações e contextos sociais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Embora os sintomas positivos possam ser tratados de forma eficaz com os antipsicóticos disponíveis no mercado, uma parcela dos pacientes não apresenta a remissão completa desses sintomas. Além disso, os sintomas negativos costumam ter início mais precocemente e persistir durante o tratamento medicamentoso. Os sintomas negativos também parecem estar interrelacionados com os déficits de neurocognição e da cognição social, estando todos esses associados com uma perda de funcionalidade social, independência e qualidade de vida do paciente, embora a recuperação funcional possa ocorrer em até 25% dos pacientes (KAHN et al., 2015; CHARERNBOON, 2022).

Dentre os 22 artigos selecionados, 12 destes avaliaram a psicopatologia a partir de instrumentos baseados em entrevistas ao paciente, incluindo a avaliação de sintomas negativos e/ou positivos. Destes 12, 2 artigos avaliaram somente sintomas negativos e 1 apenas positivos, os demais avaliaram ambos. Dois artigos, no entanto, avaliaram diretamente a expressão facial e o contato visual dos pacientes, que podem ser tidos como medidas do afeto embotado e uma característica importante para diversos domínios da cognição social, como o reconhecimento de emoções e estar relacionada diretamente à evitação social. Estes 14 artigos que investigaram os efeitos da ocitocina sobre a psicopatologia estão descritos no quadro 1, apresentada a seguir:

Quadro 1 - Efeitos da ocitocina sobre a psicopatologia de pacientes esquizofrênicos

Autor	Intervenção e tempo de estudo	População de estudo	Instrumentos de Avaliação / Modelo ou parâmetro de avaliação*	Melhora dos Sintomas Positivos	Melhora dos Sintomas Negativos
Moddabernia, A. et al. (2012)	Ocitocina 40 UI (BID) por 8 semanas	37 pacientes com esquizofrenia recente	Psicopatologia: PANSS (psicopatologia geral, sintomas positivos e sintomas negativos);	Sim	Sim
Gibson, C. M. et al. (2014)	Ocitocina 24 UI por 6 semanas	14 pacientes esquizofrênicos	Psicopatologia: PANSS	Sim	Sim
Ota et al. (2017)	Ocitocina 12 UI (BID) por 12 semanas	16 pacientes com esquizofrenia crônica	Psicopatologia: PANSS;	Sim	Sim
Lee, M. R. et al. (2013)	Ocitocina 20 UI (BID) por 3 semanas	28 pacientes esquizofrênicos	Psicopatologia: BPRS; SANS; CGI;	Sem efeito	Parcial (Somente nos pacientes internados)
Jarskog, L. F. et al. (2017)	Ocitocina 24 UI (BID) por 12 semanas	68 pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico	Psicopatologia: PANSS;	Sem efeito	Parcial (Somente nos pacientes diagnosticados com esquizofrenia)

Wooley, J. D. et al. (2017)	Ocitocina 40 UI (adm. única)	33 pacientes do espectro esquizofrênico e 35 controles saudáveis	Cognição Social: SJT e expressividade facial durante esse experimento (FACES)	Não Avaliado	Sim. Melhora na expressividade facial
Bradley, E. R. et al. (2019)	Ocitocina 40 UI (dose única)	33 pacientes com esquizofrenia e 39 controles saudáveis	Psicopatologia: PANSS	Não Demonstrado	Sim. Melhora do contato visual
Davis, M. C. et al. (2014)	Ocitocina 40 UI + Treinamento de habilidades de cognição social por 6 semanas, 2 sessões em cada semana	27 pacientes com esquizofrenia crônica	Psicopatologia: BPRS (Sintomas Negativos), CAINS;	Não Avaliado	Sem Efeito
Cacciotti-Saija, C. et al. (2014)	Ocitocina 24 UI (BID) + Treinamento de cognição social por 6 semanas (2 sessões por semana)	52 pacientes esquizofrênicos jovens	Psicopatologia: CGI, SAPS e SANS;	Sem efeito	Sem efeito

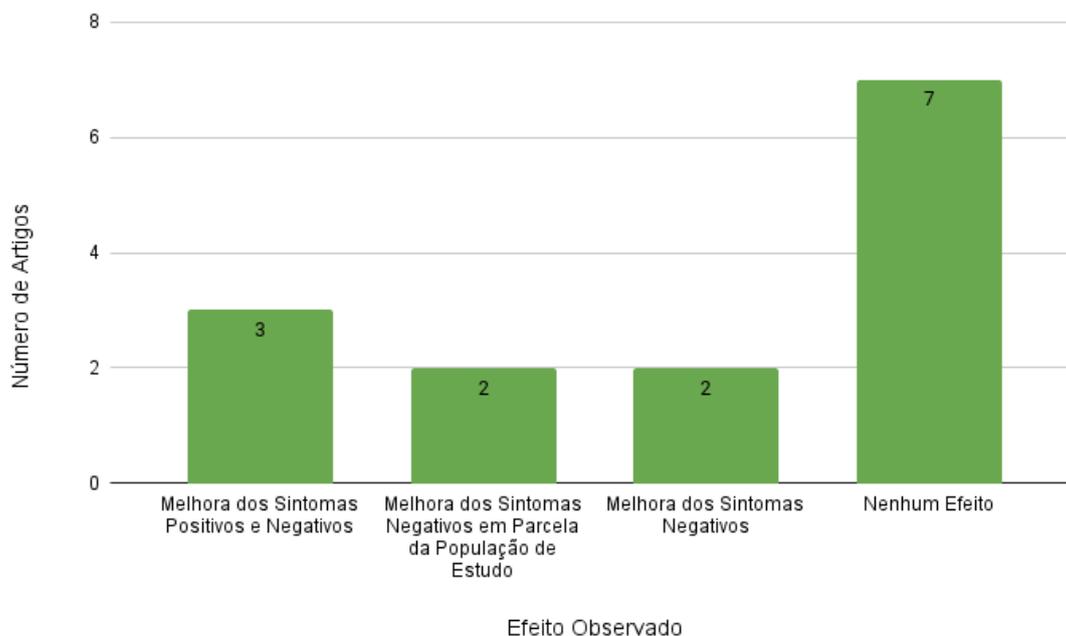
Buchanan, R. W. et al. (2017)	Ocitocina 24 UI (BID) ou Galantamina 12 mg (BID) por 6 semanas	58 pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico	Psicopatologia: CGI, SANS e BPRS	Sem efeito	Sem efeito
Halverson, T. et al. (2018)	Ocitocina 24 UI (BID) por 12 semanas	68 pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico	Psicopatologia: GPTS	Sem efeito	Não Avaliado
Dagani, J. et al. (2016)	Ocitocina 40 UI por 8 meses	32 pacientes esquizofrênicos	Psicopatologia: PANSS.	Sem efeito	Sem efeito
Davis, M. C. et al. (2013)	Ocitocina 40 UI (única dose) por 2 semanas	23 pacientes esquizofrênicos	Psicopatologia: PANSS; CGI;	Sem efeito	Sem efeito
Horta de Macedo, L. R. et al. (2014)	Ocitocina 48 UI em 2 sessões separadas por 15 dias	20 pacientes esquizofrênicos e 20 controles	Psicopatologia: BPRS e PANSS - escala de sintomas negativos	Sem efeito	Sem efeito

***Escalas de avaliação da psicopatologia:** Escala Breve de Avaliação da Psiquiátrica (BPRS), Entrevista de Avaliação Clínica de Sintomas Negativos (CAINS), Impressão Clínica Global (CGI), Escala de Pensamento Paranoico de Green et al. (GPTS), Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS), Escala de Avaliação de Sintomas Negativos (SANS) e Escala de Avaliação de Sintomas Negativos (SAPS).

Fonte: O Autor (2022)

Estes 14 artigos apresentaram um certo grau de variação dos desfechos observados com a administração da ocitocina, cuja distribuição do número de artigos por desfecho está descrita na figura 1.

Figura 1: Número de artigos por efeito observado (n=14)



Fonte: Autor (2022)

Dessa forma, tivemos a metade dos trabalhos observando o efeito nulo da ocitocina sobre a psicopatologia (sete artigos), 3 observando uma melhora promovida pela ocitocina sobre os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia e quatro estudos observando uma melhora sobre os sintomas negativos. Destes últimos, dois a partir da avaliação dos efeitos da ocitocina diretamente sobre os sintomas negativos, já nas outras duas publicações, a melhora dos sintomas negativos ocorreu somente sobre parcela da população de estudo.

Dentre esses três que observaram uma melhora dos sintomas positivos e dos sintomas negativos após a administração da ocitocina, todos utilizaram a Escala de Sintomas Positivos e Negativos, cuja sigla no idioma original é PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*) como instrumento de avaliação dos sintomas da esquizofrenia. Entretanto, apresentaram um tamanho de amostra relativamente pequeno (14, 16 e 37 pacientes), uma grande variação da dose

diária utilizada (24 e 80 UI) e do tempo de tratamento que variou de 6 a 12 semanas.

Modabbernia, A. et al. (2012) observou uma melhora de toda a psicopatologia da esquizofrenia descrita nas escalas do PANSS (Psicopatologia geral, sintomas positivos e negativos), sendo mais acentuada nos sintomas positivos, após a administração de 40 UI de ocitocina duas vezes ao dia, a dose diária mais alta entre os estudos. Entretanto, a melhora destes sintomas só passa a ser observável após 4 semanas de estudo. Ota et al. (2017) e Gibson, C. M. et al. (2014) também observaram uma melhora de todas as escalas de pontuação do PANSS com a administração de 24 UI diárias, sendo observada uma redução significativa após 6 semanas de tratamento, redução está mais acentuada para os sintomas negativos em ambos os estudos.

Na avaliação dos sintomas negativos, Lee, M. R. et al. (2013) utilizando a Escala para a Avaliação de Sintomas Negativos (SANS), no idioma original (inglês): "*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*" e Jarskog, L. F. et al. (2017) a escala PANSS observaram uma melhora dos sintomas negativos somente em parte da sua população de estudo: somente nos pacientes internados em detrimento aos ambulatoriais e, aqueles diagnosticados com esquizofrenia quando comparados àqueles com transtorno do espectro esquizofrênico, respectivamente. Em uma análise posterior desse seu estudo de 2013, Lee, M. R. e colaboradores, em seu trabalho de 2016, observaram que a administração de ocitocina por 3 semanas não alterou os níveis plasmáticos de OT e que estes níveis não estavam correlacionados com a mudança da psicopatologia da esquizofrenia relatadas na época.

Embora a escala PANSS seja considerada a padrão-ouro na pesquisa da esquizofrenia (FEIFEL; SHILLING; MACDONALD, 2016), três estudos selecionados nesta revisão também a utilizaram como escala de avaliação, porém, na contramão dos resultados já apresentados, não observaram efeito significativo da ocitocina sobre os sintomas positivos e negativos da doença (DAVIS et al., 2013; HORTA DE MACEDO et al., 2014; DAGANI et al., 2016). Outros três estudos: Davis, M. C. et al. (2014), Cacciotti-Saija, C. et al. (2014) e Halverson, T. et al. (2019) utilizaram diferentes escalas para avaliar os efeitos da ocitocina (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica, Entrevista de Avaliação Abrangente para Sintomas Negativos, Impressão Clínica Global, Green et al.

Escalas de Pensamento Paranóico e Escala para Avaliação de Sintomas Positivos (SAPS), traduzidas, respectivamente, do inglês “*Brief Psychiatry Rating Scale, Comprehensive Assessment Interview for Negative Symptoms, Clinical Global Impression, Green et al. Paranoid Thought Scales e Scale for the Assessment of Positive Symptoms*”) e também falharam em reproduzir os resultados.

A escala PANSS foi a mais utilizada entre os estudos (aplicada em sete dos doze selecionados) e esta pode ter seus resultados convertidos para SAPS e SANS, o que pode contribuir para a comparação dos resultados desses estudos com outros futuros (VAN ERP et al., 2014). Entretanto, Bradley e colaboradores (2017) apontam que o uso de diferentes escalas de avaliação, como feito para a investigação da psicopatologia da esquizofrenia, limita a comparação entre os estudos dos efeitos da ocitocina, uma vez que, embora apresentem diversos itens semelhantes, nem todas as escalas são intercambiáveis entre si, existindo método para a conversão dos resultados de somente algumas delas. Além disso, os autores também indicam que estas escalas não abrangem a severidade e totalidade dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia de forma suficiente e também são mais suscetíveis a variação da abordagem do clínico e do seu julgamento durante a entrevista ao invés de uma medição direta dos sintomas.

Dois estudos avaliaram o efeito da ocitocina sobre a fixação do olhar na esquizofrenia e a expressividade facial dos pacientes esquizofrênicos, parâmetros relacionados com a evitação social e com o afeto embotado, ambos sintomas negativos da doença. Bradley, E. R. et al. (2019) observaram um aumento da fixação do olhar dos pacientes esquizofrênicos para a região do olho de figuras de rostos, independente da expressão emocional apresentada por elas e que o efeito da ocitocina era mais pronunciado conforme o aumento da pontuação na escala PANSS e do estilo de apego ansioso dos pacientes. Woolley, J. D. et al. (2017), por sua vez, observaram um aumento da frequência da expressividade facial total dos pacientes esquizofrênicos com a administração a ocitocina por meio da análise computacional da face dos pacientes enquanto avaliava o efeito deste peptídeo sobre a confiança interpessoal. Esse aumento da frequência da expressão facial ocorreu de forma independente do valor subjetivo da emoção expressa, mas não houve efeito sobre a sua duração ou

intensidade. Dessa forma, é possível que a avaliação dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia possam ser complementados e ou preferidos pela avaliação direta dos sintomas por meio de instrumentos específicos em relação à avaliação por meio de escalas a serem empregadas em entrevistas clínicas ao paciente ou seu cuidador.

Dentre os sete trabalhos científicos que não observaram qualquer melhora significativa na psicopatologia da esquizofrenia (ambos os estudos de Davis, M. C. e colaboradores (2013 e 2014), Horta de Macedo, L. R. et al. (2014), Cacciotti-Saija, C. et al. (2014), Dagani, J. et al. (2016), Buchanan, R. W. et al. (2017) e Halverson, T. et al. (2018)), houve uma maior homogeneidade da dose diária empregada (40 - 48 UI), mas tiveram uma maior variabilidade do tempo de tratamento (administração única até 8 meses). Meta-análises recentes sugerem que a ocitocina majoritariamente não possui efeito sobre a sintomatologia da esquizofrenia, embora também indiquem uma tendência da modulação dos sintomas de acordo com a dose e frequência da administração. Esses estudos têm apontado que doses mais elevadas (>40 UI) parecem estar associadas a uma tendência de efeito na psicopatologia geral, sintomas positivos e negativos, entretanto estes trabalhos têm gerado resultados mistos sobre quais sintomas estão sendo modulados pela ocitocina nessas doses (WILLIAMS; BÜRKNER, 2017; ZHENG et al., 2019; SABE et al., 2021). Até o momento, existem poucas informações sobre a correlação da dose-efeito da ocitocina sobre a psicopatologia da esquizofrenia, estes têm se feito necessários para uma investigação mais efetiva e clara da sua aplicabilidade na esquizofrenia e outras psicopatologias.

2.2.3 Cognição Social

Cognição social é um conjunto de habilidades necessárias para a percepção, processamento, interpretação, manejo e adequação das respostas individuais às pistas sociais do ambiente, logo estão associadas à competência e adequação social do indivíduo. Em interações sociais ricas e complexas, como a vivência em experiências do mundo real, os indivíduos devem aliar essas habilidades à sua neurocognição (atenção, memória de trabalho, declarativa e

funções executivas) a fim de atingir a plena funcionalidade social (BEAUDOIN; BEAUCHAMP, 2020; HARVEY; ISNER, 2020).

Recentemente, especialistas chegaram a um acordo sobre os domínios centrais da cognição social e desenvolveram um projeto com o objetivo de aprimorar a sua avaliação na esquizofrenia, a Avaliação Psicométrica da Cognição Social, do inglês “*Social Cognition Psychometric Evaluation (SCOPE)*”. A partir disso, o SCOPE chegou a 4 domínios centrais da cognição social: Processamento de emoções, mentalização ou teoria da mente, percepção social e estilo/ viés atribucional (HARVEY; ISNER, 2020).

O processamento de emoções consiste na capacidade de reconhecer e identificar a emoção alheia a partir de expressões faciais, tons de voz, linguagem corporal e em níveis mais complexos, a compreensão e o manejo de emoções. A mentalização, por sua vez, é a habilidade de representar e interpretar o estado mental dos outros, inferir sobre suas intenções, sentimentos e crenças. Já a percepção social é a capacidade de interpretar e decodificar pistas sociais a partir do processamento do contexto e do conhecimento social (regras, objetivos e papéis sociais), integrando-os no julgamento do comportamento alheio. Por fim, o estilo ou viés atribucional é o modo pelo qual os indivíduos atribuem a relação de causa ou sentido dos eventos que experienciam, sejam eles positivos ou negativos (JAVED; CHARLES, 2018).

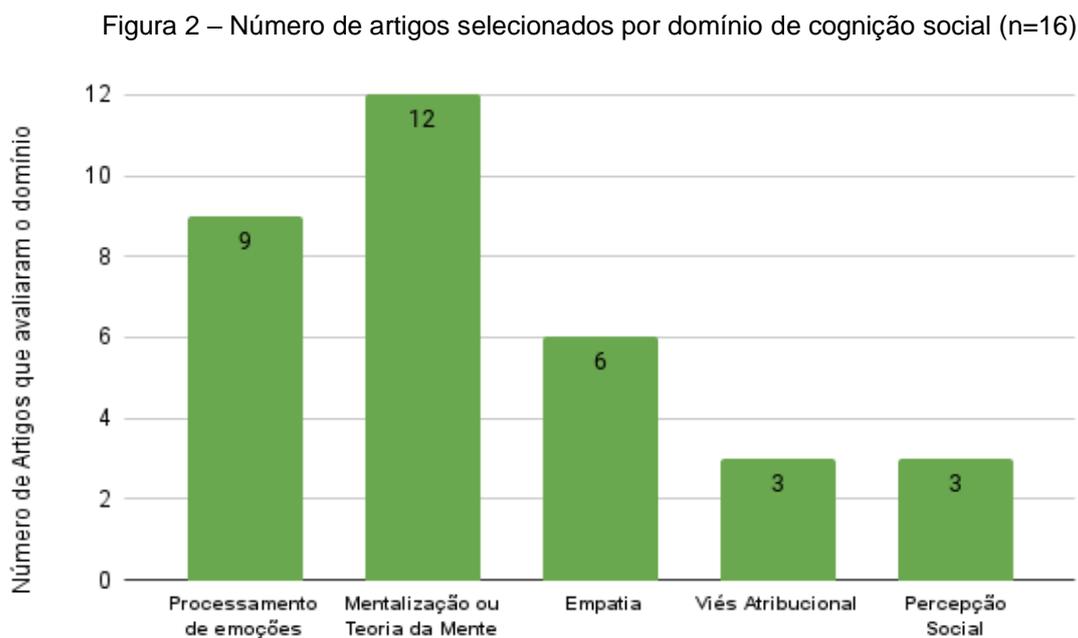
A esquizofrenia está associada à déficits em todos os domínios-chave da cognição social e acredita-se que estes podem estar relacionados aos sintomas negativos e positivos da doença. Estes prejuízos sobre a cognição social se mantêm estáveis durante todo o curso da doença, limitando a capacidade de comunicação interpessoal e comprometendo o engajamento desses pacientes em relacionamentos, atividades sociais ou mesmo laborais, estando intimamente relacionados com a funcionalidade social (JAVED; CHARLES, 2018; ELLENBOGEN, 2017; CASSETTA; GOGHARI, 2014).

Em humanos saudáveis, os efeitos da ocitocina parecem afetar de modo complexo quase todos os domínios da cognição social, um conjunto de habilidades cognitivo-emocionais relacionadas ao processamento de informações socialmente relevantes, incluindo a empatia, mentalização, percepção de emoções e tomada de decisões, motivação e atenção. Na pesquisa em modelos econômicos-comportamentais, a ocitocina promoveu o

aumento da confiança interpessoal e do comportamento altruísta. Este neurotransmissor também parece promover uma melhora do reconhecimento de identidades faciais e do reconhecimento de emoções em expressões faciais (EBERT; BRÜNE, 2017).

Dada a capacidade da ocitocina em modular diferentes comportamentos sociais, nesta seção são demonstrados e discutidos os trabalhos que investigaram os efeitos da ocitocina sobre os prejuízos da cognição social de pacientes esquizofrênicos.

Dos 22 artigos selecionados, 16 artigos avaliaram pelo menos um domínio da cognição social: processamento de emoções, mentalização, empatia, percepção social e viés atribucional, cuja distribuição do número de publicações por domínio de cognição social está descrita na figura 2.



Fonte: Autor (2022)

Dessa forma, o domínio de cognição social com maior número de publicações foi a mentalização (12 artigos), seguida pelo processamento de emoções (9 artigos), empatia (6 artigos) e por fim, percepção social e viés atribucional com três artigos cada. A fim de facilitar a compreensão da análise dos resultados e da sua discussão, os trabalhos científicos serão abordados a

partir dos diferentes domínios da cognição social, organizados de acordo com a sua complexidade.

2.2.3.1 Processamento de Emoções

Nove artigos se debruçaram sobre o impacto da ocitocina no manejo e reconhecimento de expressões de emoções, sobretudo do reconhecimento na expressão facial de emoções, mas também incluindo as expressões no tom de voz, postura corporal e discurso. Os resultados destes artigos, assim como suas variações metodológicas estão descritos no quadro 2, descrita abaixo:

Quadro 2: Efeitos da ocitocina sobre o processamento de emoções em pacientes esquizofrênicos

Autor	Intervenção e tempo de estudo	População de estudo	Instrumentos de Avaliação*	Melhora do Processamento de emoções
Brambilla, M. et al. (2016)	Ocitocina 40 UI por 8 meses (inversão do tratamento alocado na metade do experimento)	32 pacientes esquizofrênicos	Reconhecimento de emoções: EPP; Manejo de Emoções: MSCEIT	Sim. Redução no tempo para o reconhecimento de emoções e melhora no quesito de compreensão de emoções do MSCEIT, facilitando a compreensão de emoções, seus significados e como elas se combinam e modificam nas transições de relações.
Guastella, A. J. (2015)	Ocitocina 24 UI administrada uma única vez	22 pacientes esquizofrênicos	Reconhecimento de emoções: DANVA (paralinguagem e rosto), FEEST;	Parcial (Somente entonações vocais do DANVA)
Gibson, C. M. et al. (2014)	Ocitocina 24 UI por 6 semanas	14 pacientes esquizofrênicos	Reconhecimento de emoções: ER-40;	Parcial (Somente medo)
Davis, M. C. et al. (2013)	Ocitocina 40 UI (única dose) por 2 semanas	23 pacientes esquizofrênicos	Reconhecimento de Emoções: Facial Affect Recognition;	Sem efeito

Horta de Macedo, L. R. et al. (2014)	Ocitocina 48 UI em 2 sessões separadas por 15 dias	20 pacientes esquizofrênicos e 20 controles	Reconhecimento de Emoções: Facial Emotion-Matching Task	Sem efeito
Jarskog, L. F. et al. (2017)	Ocitocina 24 UI (BID) por 12 semanas	68 pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico	Reconhecimento de emoções: ER-40	Sem efeito
Strauss, G. P. et al. (2018)	Ocitocina 36 UI (BID) + Treinamento cognitivo-comportamental (CBSST) por 24 semanas	62 pacientes esquizofrênicos	Reconhecimento de emoções: FERT	Sem efeito
Davis, M. C. et al. (2014)	Ocitocina 40 UI + Treinamento de habilidades de cognição social por 6 semanas	27 pacientes com esquizofrenia crônica	Reconhecimento de Emoções: Facial Affect Recognition; Manejo de Emoções: MSCEIT	Sem efeito (melhora de ambos os quesitos associada ao treinamento cognitivo por estar associada ao tempo, não à alocação da ocitocina)
Cacciotti-Saija, C. et al. (2014)	Ocitocina 24 UI (BID) + Treinamento de cognição social por 6 semanas	52 pacientes esquizofrênicos jovens	Reconhecimento de Emoções: FEEST; Movie Stills Task;	Sem efeito adicional sobre o treinamento de cognição social. O Treinamento promoveu uma melhora do reconhecimento de emoções no FEEST e no Movie stills task.

***Instrumentos de avaliação do Reconhecimento de Emoções:** Tarefa de correspondência de emoções faciais, Reconhecimento de Afetos Faciais, Reconhecimento de Emoções - 40 (ER-40), Tarefa de Expressões Faciais de Emoções (FEEST), Tarefa de Reconhecimento de Emoções Faciais (FERT), Tarefa de Filmes de Stills, Análise Diagnóstica de Precisão Não-Verbal (DANVA), Paradigma de Priming Emocional (EPP); **Manejo de Emoções:** Teste de Inteligência Emocional Mayer–Salovey–Caruso (MSCEIT).

Fonte: O autor (2022)

Dentre os 9 trabalhos científicos que investigaram o efeito da ocitocina sobre o processamento de emoções, 3 artigos observaram um efeito significativo da ocitocina. Brambilla, M. et al. (2016) observou uma redução do tempo de reação para o reconhecimento de emoções frente a imagens expressando raiva ou felicidade com a administração de 40 UI de ocitocina no *Emotional Priming Paradigm*, indicando que ela promoveu uma aceleração do processamento de emoções. Gibson, C. M. et al. (2014) e Guastella, A. J. et al. (2015), entretanto, utilizaram 24 UI de ocitocina e obtiveram melhoras parciais com o reconhecimento de emoções, onde o primeiro obteve uma melhora do reconhecimento de medo com a ocitocina segundo o Reconhecimento de Emoções - 40, do inglês "*Emotion Recognition - 40*" (ER-40) e o segundo não obteve melhora do reconhecimento de expressões faciais quando avaliado pela Tarefa Expressões Faciais de Emoções, traduzido do inglês: "*Facial Expressions of Emotions Task*" (FEEST), mas observou uma melhora da percepção de entonações vocais de emoção na Análise Diagnóstica de Precisão Não-Verbal (*Diagnostic Analysis of Non-Verbal Accuracy*, no idioma original).

Davis, M. C. et al. (2014) e Cacciotti-Saija, C. et al. (2014) observaram uma melhora deste domínio da cognição social após o treinamento de habilidades de cognição social combinados à ocitocina nas doses diárias de 40 e 48 UI, respectivamente. Entretanto, a melhora progressiva conforme o avanço do tempo de estudo esteve associada somente ao treinamento de cognição social, não à administração de ocitocina.

Embora Davis e colaboradores também tenham utilizado um instrumento que se apropria do reconhecimento de entonações vocais em seus estudos de 2013 e 2014, o Perfil da Sensibilidade Não-Verbal (PONS), no idioma original (inglês): "*Profile of Nonverbal Sensitivity*", este está voltado à avaliação da percepção social, além disso, seus resultados sobre a percepção das entonações não estão descritos em seus artigos e podem não ser comparáveis aos de Guastella, A. J. et al. (2015). Não foram encontrados outros estudos que avaliassem a percepção de entonações vocais.

Os demais estudos não obtiveram resultados significativos para o reconhecimento de emoções após o uso da ocitocina utilizando diferentes métodos de avaliação (Tarefa da Correspondência de Emoções Faciais, Reconhecimento de Afetos Faciais e Tarefa de Reconhecimento de Emoções

Faciais, do inglês, respectivamente: *Facial Emotion-Matching Task*, *Facial Affect Recognition* e *Facial Emotion Recognition Task*), dose da ocitocina mais elevada (40 - 48 UI) e tempo de tratamento semelhante aos estudos citados, de até 6 semanas, em exceção ao trabalho de Brambilla et al. (2016), que teve o tempo de tratamento mais longo (8 meses). Dois estudos também utilizaram o FEEST e o ER-40, respectivamente Cacciotti-Saija, C. et al. (2014) e Jarskog, L. F. et al. (2017), mas ambos não observaram efeitos significativos da ocitocina sobre o reconhecimento de emoções.

A melhora do reconhecimento do medo é consistente com achados anteriores da literatura, como os estudos de Averbeck (2012), Goldman (2011) e Fischer-Shofty (2013b), estando associada ao comportamento pró-social e com uma diminuição da resposta da amígdala frente a expressões faciais sugestivas desta emoção (BUKOVSKAYA; SHMUKLER, 2016). Estes estudos foram conduzidos com doses semelhantes de ocitocina ao estudo de Gibson, na faixa de (20 - 24 UI), entretanto Averbeck (2012) e Goldman (2011) apresentaram um tamanho de amostra pequeno (24 e 21 participantes, respectivamente, já Fischer-Shofty (2013b) incluiu um número amostral maior, de 64 participantes.

Dois trabalhos avaliaram o efeito da ocitocina sobre o manejo de emoções, ambos utilizando a escala própria para tal do *Mayer-Salovey-Caruso emotional intelligence test*. Embora esses estudos tenham observado uma melhora no manejo de emoções ao fim do estudo, somente em Brambilla, M. et al. (2016) essa melhora estava associada ao tratamento com ocitocina, onde ela facilitou a compreensão de emoções, seus significados e como elas se combinam e modificam nas transições de relações. Já em Davis, M. C. et al. (2014), a melhora foi associada ao treinamento de habilidades de cognição social, já que não foi observada diferença entre o grupo placebo e o grupo ocitocina na performance após a conclusão das sessões de treino.

Desta forma, é possível sugerir que os efeitos da ocitocina sobre o reconhecimento de expressões de emoções faciais podem ser observados em doses mais baixas, na faixa de 20 - 24 UI. Entretanto, são necessários mais estudos da relação dose-efeito da ocitocina sobre a cognição social, a fim de esclarecer a sua efetividade sobre este domínio de sintomas. Outro fator que pode contribuir para a heterogeneidade dos resultados é a diferença de poder

estatístico entre os estudos. Os seis estudos que encontraram uma associação da ocitocina com a melhora do reconhecimento de emoções apresentaram um tamanho de amostra médio menor (29,5 participantes) em comparação aos seis demais (45,3 participantes). Considerando os resultados mistos para o reconhecimento e do manejo de emoções, são necessários mais estudos para se chegar a uma conclusão sobre o efeito da ocitocina nestes sintomas.

2.2.3.2 Mentalização ou Teoria da Mente

A teoria da mente é a capacidade de compreender os outros como indivíduos próprios e ser capaz de inferir sobre suas intenções, crenças, pensamentos e opiniões. Esta apresenta uma divisão em componentes afetivos e cognitivos, onde o componente cognitivo é a inferência sobre as crenças e intenções alheias, já o componente afetivo é similar ao cognitivo da empatia que se refere às inferências sobre as emoções dos outros a partir das próprias experiências. Essa divisão dos componentes também está associada a diferentes redes neurais e padrões comportamentais na performance das tarefas associadas a elas entre os pacientes esquizofrênicos de acordo com a apresentação dos sintomas psicóticos e da concomitância com transtornos afetivos, dessa forma a avaliação das duas dimensões da mentalização é interessante para se investigar os déficits e os efeitos de intervenções sobre a mentalização (ETTINGER; HURLEMANN; CHAN, 2017; YEH et al., 2021).

Além da divisão em componentes afetivos e cognitivos, este domínio também é dividido de acordo com a sua complexidade em: básica (baixo nível), ou complexa (alto nível). A básica se refere à compreensão de crenças alheias incompatíveis com a realidade e a compreensão de discursos propositalmente insinceros. Já a teoria da mente mais avançada se refere ao entendimento de uma inferência falsa sobre a crença ou sentimento alheios, habilidades meta-pragmáticas (entender a motivação para discursos insinceros, independentemente do valor moral) e a compreensão da ironia e sarcasmo e de gafes: "faux pas" (YEH et al., 2021).

Os déficits das habilidades de mentalização estão entre as principais condicionantes de dificuldades na interação e funcionalidade social da esquizofrenia, principalmente na comunicação interpessoal e participação de

atividades sociais (CASSETTA; GOGHARI, 2014). Portanto, é fundamental o desenvolvimento de intervenções que visem minimizar esses prejuízos ao paciente esquizofrênico a fim de promover a sua inserção na sociedade.

Dos 16 ensaios clínicos selecionados, 12 analisaram o efeito da ocitocina sobre a mentalização dos pacientes esquizofrênicos, porém apenas 4 encontraram efeitos da ocitocina sobre a mentalização. Estes artigos estão descritos no quadro 3, abaixo:

Quadro 3: Os efeitos da ocitocina sobre a mentalização em pacientes esquizofrênicos

Autor	Intervenção e tempo de estudo	População de estudo	Instrumentos de Avaliação	Melhora da Mentalização ou Teoria da Mente
De Coster, L. et al. (2019)	Ocitocina 40 UI (dose única) ocorrendo em um dos dois dias de testes, separados por 2 semanas	23 Pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico e 25 controles saudáveis.	Mentalização: FBT, PDT.	A ocitocina aumentou a precisão da inferência sobre pensamentos e emoções de personagens de histórias, mas não da sua aparência ou do contraste entre fotos antigas, datadas e a realidade atual;
Guastella, A. J. (2015)	Ocitocina 24 UI administrada uma única vez	22 pacientes esquizofrênicos	Mentalização: RMET, FBPSTL, <i>Faux Pas Recognition Task</i> e <i>Hinting Task</i> .	Sim para o <i>Hinting Task</i> e <i>Faux Pas Recognition Task</i> , na condição não- <i>faux pas</i> . Ou seja, os pacientes foram mais capazes de identificar o conteúdo subentendido e implícito em um discurso e apresentaram melhora da sensibilidade aos sentimentos e pensamentos alheios. Para os demais, a ocitocina não teve efeito significativo.

Davis, M. C. et al. (2013)	Ocitocina 40 UI (única dose) por 2 semanas	23 pacientes esquizofrênicos	Mentalização: TASIT (SI-E)	Sim, favoreceu a percepção de mentiras e sarcasmo, ou seja, inferências sobre o conteúdo dito e suas reais intenções.
Wooley, J. D. et al. (2014)	Ocitocina 40 UI em 2 sessões separadas por 7 dias	29 pacientes esquizofrênicos e 31 controles	Mentalização: RMET; SSR; TASIT (EET, SI-M e SI-E)	Sim por um instrumento (TASIT - SE), entretanto, sem efeito em outro (RMET)
Cacciotti-Saija, C. et al. (2014)	Ocitocina 24 UI (BID) + Treinamento de cognição social por 6 semanas (2 sessões por semana)	52 pacientes esquizofrênicos jovens	Mentalização: RMET, <i>Faux Pas Task</i> , FBPST	Sem efeito adicional sobre o treinamento de cognição social, mas este promoveu uma melhora do reconhecimento de crenças falsas.
Gibson, C. M. et al. (2014)	Ocitocina 24 UI por 6 semanas	14 pacientes esquizofrênicos	Mentalização: <i>Brune's Task</i> , RMET;	Sem efeito
Ota et al. (2017)	Ocitocina 12 UI (BID) por 12 semanas	16 pacientes com esquizofrenia crônica	Mentalização: RMET	Sem efeito
Brambilla, M. et al. (2016)	Ocitocina 40 UI por 8 meses (inversão do tratamento alocado na metade do experimento)	32 pacientes esquizofrênicos	Mentalização: RMET	Sem efeito

Davis, M. C. et al. (2014)	Ocitocina 40 UI + Treinamento de habilidades de cognição social por 6 semanas	27 pacientes com esquizofrenia crônica	Mentalização: TASIT (SI-E)	Sem efeito
Jarskog, L. F. et al. (2017)	Ocitocina 24 UI (BID) por 12 semanas	68 pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico	Mentalização: <i>Brune's Task</i> ; RMET	Sem efeito
Strauss, G. P. et al. (2018)	Ocitocina 36 UI (BID) + Treinamento cognitivo- comportamental de habilidades sociais (CBSST) por 24 semanas	62 pacientes esquizofrênicos	Mentalização: RMET	Sem efeito
Bradley, E. R. et al. (2021)	Ocitocina 40 UI (dose única)	26 mulheres com esquizofrenia e 38 mulheres controles saudáveis	Mentalização: TASIT (SI-E e SI- M).	Sem efeito

***Instrumentos de avaliação da Mentalização:** Tarefa de Histórias de Imagens de Teoria da Mente (Tarefa de Brune), Tarefa de Sequenciamento de Imagens de Crenças Falsas (FBPSTL), Tarefa de Crenças Falsas (FBT), Tarefa de Descrição de Pessoas (PDT), Tarefa de Reconhecimento de Faux Pas, Tarefa de Insinuação, Leitura da mente no Teste dos Olhos (RMET), Teste de Conhecimento de Inferência Social (TASIT)

Fonte: O autor (2022)

O estudo de Davis, M. C. et al. (2013) observou uma melhora da percepção de mentiras e sarcasmo na terceira parte do Teste de Conhecimento de Inferência Social (TASIT): Inferência Social Enriquecida (TASIT: SI-E), do inglês: “*The Awareness of Social Inference Test: Social Inference Enriched*” após a administração de uma dose única de ocitocina. Isto sugere que a ocitocina favoreceu a capacidade de pacientes esquizofrênicos em inferir sobre o conteúdo dito e suas reais intenções. Em adição, Woolley, J. D. et al. (2014) observaram um efeito significativo da OT sobre a capacidade de inferir sobre os pensamentos de outros indivíduos utilizando o mesmo instrumento. Entretanto, a ocitocina estava associada à uma tendência na piora da performance em inferir sobre a emoção alheia no mesmo teste e não apresentou efeito significativo sobre a mesma habilidade a partir da região dos olhos na Tarefa Lendo a Mente nos Olhos (RMET), traduzido de “*Reading the Mind in the Eyes Task*”, tarefa também relacionada ao reconhecimento de emoções. A partir disso, esse autor sugeriu que a ocitocina teria efeito sobre o que chamou de “cognição social controlada”, a capacidade de interpretar e entender as opiniões dos outros e o conteúdo intencional verbalizado, mesmo que a mensagem descreva o oposto (sarcasmo), mas não da “cognição social automática” a capacidade de inferir sobre o estado emocional alheio a partir de pistas do tom de voz, expressões faciais e postura corporal, avaliados na primeira etapa do TASIT, o Teste de Avaliação de Emoções (TASIT: EET) *Emotion Evaluation Test* e do RMET.

Reforçando essa suposição, De Coster, L. et al. (2019) identificou que a ocitocina aumentou a precisão da inferência sobre pensamentos, reconhecimento de crenças falsas e emoções de personagens de histórias em “cards” ao utilizar a Tarefa de Crenças Falsas (FBT) “*False Belief Task*”, mas não da sua aparência ou da tarefa controle: o contraste entre fotos antigas e a realidade atual na Tarefa de Descrição da Pessoa (PDT) “*Person Description Task*”. Somando-se a isso, Guastella, A. J. (2015) observou uma melhora do desempenho dos pacientes esquizofrênicos em identificar o conteúdo subentendido e implícito em um discurso na Tarefa de Dicas “*Hinting Task*” e apresentaram melhora da sensibilidade aos sentimentos e pensamentos alheios no Teste de Reconhecimento de Gafes, tradução livre de “*Faux Pas Recognition Task*”, a partir da administração de uma única dose de Ocitocina 24 UI. Entretanto, esses pesquisadores também não observaram um efeito significativo

da OT sobre o desempenho dos pacientes no RMET, nem na Tarefa de Sequência de Imagens de Falsa Crença (FBPST), do inglês “*False Belief Picture Sequencing Task*”, em contrapartida ao achado de De Coster, L. et al. (2019).

Em adição aos seis outros estudos que utilizaram o RMET, Davis, M. C. et al. também não obteve efeito significativo da ocitocina sobre o desempenho nesta tarefa em seu estudo de 2014, onde a utilizou na dose de 40 UI como terapia adjuntiva a um treinamento de cognição social por 6 semanas e aplicar novamente o TASIT - *Social Inference Enriched* (SI-E). Bradley, E. R. et al. (2021) também utilizou o mesmo instrumento, mas não observou efeito significativo da ocitocina em terapia aguda. Cacciotti-Saija, C. et al. (2014), por sua vez, também fez uso da ocitocina associada ao treinamento de cognição social (48 UI diárias), no mesmo período de tratamento, porém também não obteve efeito aditivo da ocitocina sobre o treinamento de cognição social no *Faux Pas Recognition Task*, nem no FBPST.

Os quatro ensaios clínicos que observaram um efeito significativo da ocitocina sobre a mentalização, a estudaram em tratamento agudo, nas doses diárias de ocitocina de (24 - 40 UI) e no máximo 2 semanas. Os oito trabalhos restantes não obtiveram resultados significativos sobre a mentalização em nenhum dos instrumentos avaliados, utilizando variadas doses de ocitocina diária (24 - 72 UI) e apresentando variados tamanhos de população de estudo, entretanto o tamanho médio da população de estudo não é diferente entre aqueles que encontraram resultados significativos da ocitocina (38 participantes) e aqueles que não o encontraram (42 participantes). Destes, sete avaliaram os efeitos da terapia crônica com a ocitocina, sendo que 3 avaliaram a mentalização somente através do RMET e outros três a combinaram com o *Brune's Task*, *Faux Pas Test* ou FBPST avaliando somente uma habilidade da mentalização a qual a ocitocina parece não ter efeito. Um destes oito estudos, Bradley, E. R. et al. (2021) também avaliou o efeito agudo da ocitocina na dose de 40 UI sobre a teoria da mente pelo TASIT, mas também não observou efeito significativo da OT.

Devido à complexidade da mentalização, uma variedade de instrumentos de avaliação é utilizada na medida dessas habilidades, podendo estar limitados a somente uma dimensão da teoria da mente: a cognitiva (FBPST) ou a afetiva (RMET), avaliar ambas simultaneamente (*Faux Pas Task*), podendo ainda estar

relacionado com outros domínios de cognição social, como ocorre para o RMET que também está relacionado ao processamento de emoções (CASSETTA; GOGHARI, 2014).

É possível que a ocitocina possua um efeito diferencial entre os componentes cognitivo e afetivo da mentalização. Dentre os estudos que observaram um efeito significativo da ocitocina, estes se deram majoritariamente sobre o componente cognitivo da mentalização, quando avaliados pelo *Hinting Task*, TASIT: SI-E, FBT e PDT, mas também se observou uma performance significativamente melhor nos testes que avaliam ambos os componentes, como no *Faux Pas Recognition Task*. Entretanto, não houve efeito significativo da ocitocina sobre o componente afetivo da mentalização, avaliado pelo TASIT: EET e em especial do RMET, onde nenhum estudo encontrou efeito significativo da ocitocina. Entretanto, os estudos que empregaram o tratamento crônico com a ocitocina falharam em replicar qualquer dos efeitos observados sobre o compartimento cognitivo, sugerindo que este efeito pode não ser observado em terapia crônica.

Dois meta-análises tiveram como objetivo avaliar o efeito da ocitocina sobre déficits de cognição social em populações clínicas. Nos estudos selecionados por Leppanen et al. (2017) não houve efeito significativo da ocitocina em dose única sobre a teoria da mente, mesmo quando separados os grupos saudáveis e populações clínicas que apresentam anormalidades do processamento socioemocional (indivíduos com depressão, transtornos dos espectros autista e esquizofrênico, anorexia nervosa ou demência frontotemporal), contrapondo-se aos achados deste trabalho. Já Keech (2018) observou um efeito pequeno, mas significativo da ocitocina sobre a teoria da mente de pacientes com transtornos do neurodesenvolvimento (Transtorno do espectro autista, Síndromes de Prader-Willi e do X frágil e da Esquizofrenia). A inclusão da esquizofrenia pelo autor é destacada pela origem da doença se dar no neurodesenvolvimento por conta do aparecimento de sintomas cognitivos e comportamentais na infância, embora esta não seja classificada como um transtorno do neurodesenvolvimento típico.

Os instrumentos de avaliação utilizados na mentalização são variados, apresentando diferentes modalidades, como histórias verbais, apresentação de imagens ou filmes representando um cenário ou pistas sociais destacadas (como

a região dos olhos), contemplando diferentes componentes da mentalização em seus itens, podendo ser somente de um componente ou ambos e diferentes escalas de pontuações. Desta forma, a falta de validação e padronização dessas ferramentas promove limitações psicométricas, como a falta de consistência interna e confiabilidade, limitando a comparação entre os estudos (THIBAudeau et al., 2020; YEH et al., 2021).

Dessa forma, os estudos sobre os efeitos da ocitocina sobre a mentalização tem gerado resultados mistos e inconclusivos, portanto, se fazem necessárias a condução de estudos com um desenho mais refinado, com doses de ocitocina e instrumentos de avaliação padronizados, a fim de se esclarecer se há um efeito da ocitocina sobre a mentalização, se este é seletivo ou diferencial sobre algum de seus componentes e de se obter perspectivas mais concretas sobre o tratamento com este neuropeptídeo.

2.2.3.3 Empatia

A empatia é um processo complexo multidimensional também considerado parte da cognição social e parece estar interrelacionado com os demais domínios de cognição social. A empatia está muito relacionada à mentalização, em especial a empatia cognitiva, muitas vezes utilizada como sinônimo para teoria da mente. A semelhança também se apresenta em sua divisão em componentes cognitivos, afetivos e comportamentais, relacionados, respectivamente, à habilidade de tomar a perspectiva alheia e entender seus sentimentos, reagir a eles ou compartilhá-los e tomar decisões apropriadas em respostas a eles. As vias neurais associadas à ambas as habilidades são sobrepostas parcialmente, entretanto elas diferem em nível patológico e anatômico: a empatia está associada a vias cerebrais anteriores, já a mentalização a vias posteriores (MERCEDÉS PEREZ-RODRIGUEZ et al., 2015; VUCUROVIC; CAILLIES; KALADJIAN, 2020).

Green e colaboradores (2015) sugerem que a empatia é construída a partir da integração do processamento de informações sociais e que o prejuízo da precisão empática dos esquizofrênicos seja resultado de problemas em outras habilidades de cognição sociais mais básicas, como a interpretação de emoções. Este autor também aponta que indivíduos esquizofrênicos apresentam

déficits no monitoramento das emoções alheias, sugerindo que eles possuem prejuízo da precisão empática, ou seja, do grau em que percebem as mudanças momentâneas do humor dos outros ao seu redor.

Seis estudos avaliaram o efeito da ocitocina sobre a empatia de pacientes esquizofrênicos, dentre estes, 4 trabalhos encontraram uma melhora da percepção empática dos participantes tratados com ocitocina. Todos os 6 artigos que investigaram os efeitos da ocitocina sobre a empatia constam no quadro 4, apresentado abaixo.

Quadro 4: Efeitos da ocitocina sobre empatia de pacientes esquizofrênicos

Autor	Intervenção e tempo de estudo	População de estudo	Instrumentos de Avaliação	Melhora da Empatia
Gibson, C. M. et al. (2014)	Ocitocina 24 UI por 6 semanas	14 pacientes esquizofrênicos	Empatia: IRI;	Sim
Davis, M. C. et al. (2013)	Ocitocina 40 UI (única dose) por 2 semanas	23 pacientes esquizofrênicos	Empatia: EPTT	Sim
Halverson, T. et al. (2018)	Ocitocina 24 UI (BID) por 12 semanas	68 pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico	Empatia: IRI	Sim
Davis, M. C. et al. (2014)	Ocitocina 40 UI + Treinamento de habilidades de cognição social por 6 semanas, 2 sessões em cada semana	27 pacientes com esquizofrenia crônica	Empatia: The Empathy Accuracy Task	Sim
Cacciotti-Saija, C. et al. (2014)	Ocitocina 24 UI (BID) + Treinamento de cognição social por 6 semanas (2 sessões por semana)	52 pacientes esquizofrênicos jovens	Empatia: Empathy Quotient	Sem efeito

Strauss, G. P. et al. (2018)	Ocitocina 36 UI (BID) + Treinamento cognitivo- comportamental de habilidades sociais (CBSST) por 24 semanas, com 2 sessões por semana	62 pacientes esquizofrênicos	Empatia: EAT	Sem efeito
------------------------------	--	---------------------------------	---------------------	------------

***Instrumentos de avaliação da empatia:** Índice de Reatividade Interpessoal (IRI), Quociente de Empatia, Teste de Precisão Empática (EAT) e Tarefa de Tomada de Perspectiva Emocional (EPTT)

Fonte: O Autor (2022)

Davis, M. C. et al. (2013), Gibson, C. M. et al. (2014) e Halverson, T. et al. (2019) observaram uma melhora da empatia dos pacientes esquizofrênicos, ou com transtorno do espectro esquizofrênico, com a administração de ocitocina nas doses de 24, 40 e 48 UI em diferentes esquemas de tratamento: dose única, tratamento contínuo por 6 semanas e por 12 semanas e utilizando dois diferentes instrumentos de avaliação: *Emotional Perspective Taking Task*, utilizado pelo primeiro estudo, e *Interpersonal Reactivity Index*, aplicado pelos dois últimos.

Os outros três estudos Davis, M. C. et al. de 2014, Cacciotti-Saija, C. et al. (2014) e Strauss, G. P. et al. (2019) investigaram se a ocitocina poderia promover benefício adicional aos seus respectivos treinamentos de habilidades de cognição social e no treinamento de habilidades cognitivo-comportamentais deste último estudo. Estes treinamentos foram conduzidos em 2 sessões semanais por 6 semanas, exceto Strauss e colaboradores que o estendeu por 24 semanas e utilizaram faixas diferentes de ocitocina diárias entre eles (40 e 48 UI) para os primeiros, respectivamente, 72 UI diárias para o último. Embora todos tenham avaliado domínios da cognição social: empatia, mentalização e reconhecimento de emoções, estes só utilizaram um instrumento em comum, o *Reading the mind in the Eyes Test* (RMET) e somente um deles encontrou benefício adicional da ocitocina sobre o treinamento isolado: Davis, M. C. et al. (2014), observando a melhora da empatia dos pacientes esquizofrênicos.

Em particular, os treinamentos de cognição social obtiveram resultados significativos por conta própria: Davis, M. C. et al. (2014) observou uma melhora do desempenho no reconhecimento de emoções e da percepção social com seu treinamento. Cacciotti-Saija, C. e colaboradores (2014) observaram que o treinamento de cognição social promoveu uma melhora dos domínios de cognição social incluídos no treino: a mentalização dos pacientes, favorecendo o reconhecimento de crenças falsas, reconhecimento de emoções e a melhora do viés atribucional, ao reduzir a interpretação de situações como hostis ou imbuir agressividade ao contexto. Já Strauss, G. P. et al. (2019) não observou melhora a partir do seu treinamento ou da administração de ocitocina em qualquer domínio da cognição social avaliado: mentalização, confiança, empatia e reconhecimento de emoções, possivelmente por conta da utilização de um treinamento inadequado para a melhora das habilidades de cognição social e pelo emprego da ocitocina em uma faixa de dose menos adequada para o

tratamento dos déficits de cognição social (72 UI), mais alta que os demais estudos citados (24 - 48 UI).

Os treinamentos de cognição social parecem promissores em amenizar os prejuízos da cognição social, em especial estes têm se demonstrado mais efetivos para os domínios do reconhecimento de emoções e para a teoria da mente, em comparação a percepção social, culturalmente específica e para o viés atribucional, que exige uma deliberação ativa e consciente por parte do paciente (TAN et al., 2018). A partir dos resultados obtidos até então, a ocitocina não tem demonstrado benefício adicional sobre os domínios de cognição social quando somados a estes treinamentos, afetando somente a empatia, entretanto dado o número pequeno de trabalhos investigando essa combinação, ainda são necessários mais estudos a fim de se chegar a uma conclusão sobre quais são os treinamentos mais adequados para promover uma melhora da cognição social e qual o benefício concreto da terapia combinada.

Cada estudo selecionado avaliou a empatia através de diferentes instrumentos, exceto para Gibson, C. M. et al. (2014) e Halverson, T. et al. (2019), ambos utilizando o Interpersonal Reactivity Index. Assim como ocorre para a mentalização, também se faz necessária a padronização e validação dos testes de empatia, uma vez que estes também se utilizam de diferentes modalidades e métodos para avaliar a empatia e seus componentes. Todavia, os 4 achados positivos em instrumentos diferentes sugerem que a ocitocina pode ser efetiva sobre a empatia em pacientes esquizofrênicos. Entretanto, a diferença do tamanho de amostra pode sugerir que este resultado se deve a uma limitação do poder estatístico, já que os efeitos positivos foram observados naqueles de menor população de estudo (média de 21,3 participantes), em exceção ao de Halverson, T. et al. (2019) com 68 participantes, enquanto os de maior potencial estatístico não observaram efeito da ocitocina (média de 57 participantes).

A partir destes resultados, é possível supor que a ocitocina seja capaz de melhorar a percepção empática dos indivíduos esquizofrênicos, entretanto ainda são necessários estudos posteriores com desenhos metodológicos mais robustos, a fim de superar as dúvidas ocasionadas pela diversidade metodológica entre os estudos desenvolvidos e promover esclarecimento sobre o seu real efeito.

2.2.3.4 Percepção Social e Viés Atribucional

A percepção social pode ser entendida como o reconhecimento de um conjunto de papéis e regras estabelecidos em diferentes contextos sociais, atuando conforme a exigência desse contexto, também inclui a interpretação de atos, tons de voz e sentido de discursos para inferir sobre situações sociais complexas.

Por sua vez, o viés atribucional é compreendido como uma tendência de um indivíduo em inferir uma relação de causa à eventos, sejam eles positivos ou negativos. Estes últimos estão relacionados com os delírios persecutórios, nos quais os indivíduos esquizofrênicos atribuem a causa de seus problemas a outros indivíduos, não a situações e tendem a conferir erroneamente intenções hostis à outras pessoas como mecanismo de conservação de uma autoimagem positiva (GARCÍA; ALISTE; SOTO, 2018).

Três estudos investigaram os efeitos da ocitocina sobre a percepção social. Entretanto, somente 1 trabalho observou uma melhora significativa da percepção social com a administração de ocitocina. Estes estão descritos no quadro 5, disponível abaixo.

Quadro 5: Efeitos da ocitocina sobre a percepção social de pacientes esquizofrênicos

Autor	Intervenção e tempo de estudo	População de estudo	Instrumentos de Avaliação / Modelo ou parâmetro de avaliação	Percepção Social
Fischer-Shofty, M. et al.(2013)	Ocitocina 24 UI em apenas uma das duas semanas	35 pacientes esquizofrênicos e 46 controles	Percepção social: Interpersonal Perception Task (IPT)	Sim
Davis, M. C. et al. (2013)	Ocitocina 40 UI (única dose) por 2 semanas	23 pacientes esquizofrênicos	Percepção Social: Half Profile of Nonverbal Sensitivity (Half-PONS)	Sem efeito
Davis, M. C. et al. (2014)	Ocitocina 40 UI + Treinamento de habilidades de cognição social por 6 semanas, 2 sessões em cada semana	27 pacientes com esquizofrenia crônica	Percepção social: PONS	Sem efeito (melhora associada ao treinamento cognitivo por estar associada ao tempo, não à alocação da ocitocina)

***Instrumentos de avaliação da percepção social:** Tarefa de Percepção Interpessoal (TIP); Perfil de Sensibilidade Não Verbal (PONS)

Fonte: O autor (2022)

A ocitocina não apresentou efeito sobre a percepção social em ambos os estudos de Davis, M. C. et al. (2013 e 2014), nos quais foi avaliada pelo *Profile of Nonverbal Sensitivity* (PONS), onde o julgamento do participante é feito a partir de pistas não verbais, como expressões faciais, tom de voz e linguagem corporal. Entretanto, a pesquisa de Fischer-Shofty, M. et al. (2013a) encontrou um efeito significativo da ocitocina sobre a percepção social, em especial da identificação do tipo de interação social estabelecido entre personagens dos vídeos do *Interpersonal Perception Task*. Nessa tarefa, o julgamento do participante é feito a partir de pistas não-verbais e verbais, incorporando o significado social do que é dito no cenário retratado pelos personagens em situações reais espontâneas, em comparação com o PONS.

A diferença entre os estudos em questão pode ter sido promovida pela diferença de dose utilizada entre eles, onde Fischer-Shofty, M. et al.(2013a) utilizou uma dose mais baixa (24 UI) em comparação com os estudos de Davis, sugerindo que o efeito da ocitocina pode ser dose-dependente. Ou pode ser justificada pelo instrumento de avaliação utilizado, no qual a interpretação das pistas verbais pode estar sendo diferencial nos resultados ou pelo tamanho de amostra, maior no estudo de Fischer-Shofty. Entretanto, dado o número limitado de trabalhos, cada hipótese levantada é preliminar e são necessários mais estudos para o esclarecimento do efeito da ocitocina sobre a percepção social.

Dentre os 16 artigos selecionados, três avaliaram o efeito da ocitocina sobre o viés atribucional. Embora tenham apresentado certo grau de variação do desenho do estudo: dose de ocitocina (24 UI no estudo de Gibson, C. M. et al. (2014) e 48 UI nos demais: Jarskog, L. F. et al. (2017) e Cacciotti-Saija, C. et al. (2014) , tempo de estudo de 6 à 12 semanas e a utilização do treinamento de cognição social no último estudo citado, todos realizaram a avaliação do viés atribucional através do *Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire*, entretanto nenhum estudo apontou qualquer benefício significativo da ocitocina nesse domínio da cognição social, sugerindo que a ocitocina não é efetiva sobre ele.

Os domínios da cognição social não possuem limites claros entre si e, além disso, são provenientes de sistemas e estruturas interligadas e muitas vezes, sobrepostas. A causa para um déficit de cognição social pode ter uma relação específica (promovida pelo prejuízo do processamento da expressão afetiva no rosto) ou geral, como o prejuízo da atenção visual, que limita o

processamento de pistas sociais. Estes dois domínios da cognição social: percepção social e viés atribucional são particularmente mais difíceis de serem medidos e treinados no treinamento de habilidades de cognição social por conta de sua maior complexidade. A percepção social possui um certo grau de variação cultural e, por definição, também depende em parte do reconhecimento de expressões de emoções, comumente afetadas na esquizofrenia, já o viés atribucional tem sua pesquisa pautada em especial nos pacientes que apresentam o traço paranoico da doença, entretanto esse viés acentuado pode ser relacionado ao estado de ilusão paranoica (MERCEDES PEREZ-RODRIGUEZ et al., 2015; BEAUDOIN; BEAUCHAMP, 2020; TAN; LEE; LEE, 2018).

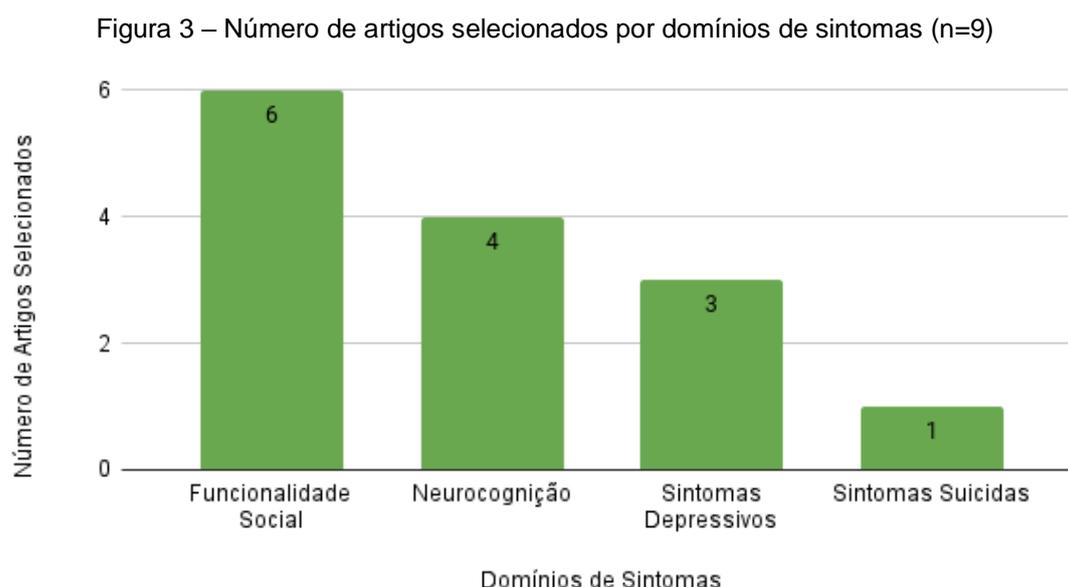
Dessa forma, é possível que o efeito da ocitocina sobre ambos os domínios não seja observado de forma por conta dos déficits de outros domínios de cognição social que os pacientes já apresentavam, como o reconhecimento de expressões afetivas faciais, limitando a observação da avaliação pelo PONS na pesquisa da percepção social ou pela presença menos intensa dos vieses atribucionais nos pacientes com a estabilização dos sintomas psicóticos pelo uso de terapia farmacológica. Entretanto, dado o número pequeno de ensaios clínicos investigando o tema, ainda não é possível traçar uma conclusão sobre a eficácia da ocitocina sobre estes sintomas.

2.2.4. Neurocognição, Funcionalidade Social, Sintomas Depressivos e Suicidas

Cerca de 70 a 75% dos pacientes esquizofrênicos apresentam uma performance abaixo da esperada em testes de neurocognição que avaliam a sua atenção, velocidade de processamento, aprendizado, memória e resolução de problemas. Embora o comprometimento dessas habilidades varie em intensidade de acordo com o domínio específico (atenção é menos comprometida que a memória de trabalho), estes déficits cognitivos estão intimamente relacionados com a capacidade funcional desses indivíduos, em destaque à sua independência em situações de mundo real e tendem a ser persistentes ao longo de todo o curso da doença (SILBERSTEIN; HARVEY, 2019; HARVEY; ISNER, 2019).

Já a depressão na esquizofrenia pode ser entendida como uma síndrome comum e inerente à doença, afetando até metade dos pacientes, podendo promover uma maior morbidade ao indivíduo, tornando-o mais suscetível a sintomas psicóticos, maior perda de qualidade de vida e maior risco de suicídio. Cerca de 10% dos pacientes esquizofrênicos cometem suicídio ao longo da vida, sendo este o maior contribuinte para a redução da expectativa de vida desse grupo. Dentre os fatores de risco para o suicídio nesses pacientes estão o desemprego, morar sozinho, a depressão e o prejuízo da funcionalidade do paciente no trabalho (GREGORY; MALLIKARJUN; UPTHEGROVE, 2017; SHER; KAHN, 2019).

A distribuição do número de artigos que avaliaram cada domínio de sintomas citados segue conforme a figura 3.



Fonte: O Autor (2022)

Dentre os nove estudos que avaliaram os efeitos da ocitocina sobre os sintomas destacados na figura acima, 6 avaliaram a funcionalidade social, 4 avaliaram a neurocognição, 3 os sintomas depressivos e somente um investigou o efeito sobre os sintomas suicidas. Estes não obtiveram melhora significativa com a terapia adjuvante da ocitocina para estes sintomas, independente da dose utilizada, tempo de tratamento, tamanho de amostra ou instrumento de avaliação, sugerindo que a ocitocina não possui efeito sobre esses sintomas.

Os estudos que avaliaram a funcionalidade social foram majoritariamente estudos mais longos (seis semanas a 8 meses), utilizando doses variadas de ocitocina e diferentes métodos, incluindo a associação com a terapia de cognição social (Cacciotti-Saija, C. et al. (2014)). Embora eles apontem para uma tendência para a ineficácia da ocitocina, dois desses estudos foram realizados utilizando a mesma amostra (Jarskog, L. F. et al. (2017) e Halverson, T. et al. (2019)), levando à uma maior homogeneidade nas respostas à ocitocina entre os estudos.

A previsão da funcionalidade social dos pacientes esquizofrênicos parece depender da preservação da capacidade cognitiva do paciente, em especial da neurocognição, onde a cognição social e os sintomas negativos poderiam atuar como mediadores da relação entre a neurocognição e a funcionalidade social. Programas para o treinamento de habilidades cognitivas promoveram alguns ganhos em função, entretanto não promoveram melhorias em situações do mundo real (DAVIES; GREENWOOD, 2020). Em adição, os resultados de instrumentos de avaliação baseados na informação clínica obtida pelo próprio paciente ou por um cuidador próximo possuem pouca relação com a performance funcional do paciente e podem ser influenciados pela presença de déficits cognitivos do paciente e pela concomitância com sintomas depressivos, onde a percepção do paciente sobre a própria funcionalidade pode ser enviesada. Dessa forma, a metacognição (consciência, monitoramento, revisão e reformulação dos próprios estados mentais e ponderamento da confiabilidade dos produtos cognitivos) tem sido proposta como uma habilidade mais relacionada à funcionalidade social e sugerida como instrumento de avaliação a ser empregado em estudos futuros (SILBERSTEIN; HARVEY, 2019; ERMEL et al., 2017). Entretanto, dentre os estudos selecionados, só Halverson, T. et al. (2019) utilizou uma ferramenta que avalia a metacognição: *Introspective Accuracy (IA)*, enquanto os demais utilizaram instrumentos tradicionais da avaliação funcional do paciente: *Social Functioning Scale*, *Personal and Social Performance Scale*, *Specific Levels of Functioning* e *Premorbid Adjustment Scale*.

Sendo assim, a falta de alterações significativas sobre a funcionalidade social, pode ocorrer em razão de ganhos insuficientes sobre esses sintomas (neurocognição, cognição social e sintomas negativos), uma vez que a maior

parte dos estudos que não observaram ganho de funcionalidade social, também não observaram ganho sobre a cognição social e/ou sobre os sintomas negativos; ou da menor relevância destes para o ganho de funcionalidade social, já que houveram melhoras sobre os sintomas negativos nos estudos de Jarskog, L. F. et al. (2017) e Ota et al. (2017) e da empatia no estudo de Halverson, T. et al. (2019), porém não houve efeito sobre a funcionalidade social. Entretanto, o número de estudos limitado na pesquisa do efeito da ocitocina sobre a neurocognição e funcionalidade social limitam essas conclusões.

Um perfil semelhante pode estar se apresentando para os sintomas depressivos e suicidas, dada a interrelação entre esses sintomas exposta em parágrafos anteriores, embora o número limitado de estudos dificulte uma conclusão sobre o seu efeito. É importante destacar que as escalas utilizadas para a avaliação de sintomas depressivos são voltadas para a depressão maior e com o reconhecimento da síndrome motivacional como característica da esquizofrenia, talvez sejam necessários instrumentos mais específicos para a avaliação destes sintomas.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquizofrenia é uma condição psiquiátrica de sintomatologia diversa e complexa que imprime grande sofrimento e perda funcional ao paciente afetado. Embora seus sintomas positivos possam ser amenizados, ou mesmo revertidos, de forma satisfatória para uma parcela significativa dos pacientes, os sintomas negativos e déficits cognitivos não são tratados de forma eficiente com o tratamento antipsicótico e estes promovem grande perda funcional e de qualidade de vida ao paciente.

Estudos em modelo animal sugerem que a ocitocina pode estar relacionada com a etiopatologia da esquizofrenia e tem demonstrado eficácia em reverter os comportamentos associados aos sintomas da doença. Entretanto, os ensaios clínicos têm apresentado resultados mistos sobre a sua eficácia enquanto tratamento adjuvante à farmacoterapia antipsicótica, terapia baseada no uso de fármacos capazes de bloquear o sistema dopaminérgico mesolímbico do indivíduo esquizofrênico, em especial do receptor dopaminérgico D2, associados às alucinações, podendo também bloquear receptores de outros neurotransmissores. Esses ensaios clínicos têm demonstrado até então efeitos positivos e nulos da ocitocina sobre a psicopatologia e sobre os déficits de cognição social e apresentam tendência ao efeito nulo do neuropeptídeo sobre outros domínios da sintomatologia da esquizofrenia (neurocognição, sintomas depressivos, sintomas suicidas e funcionalidade social).

Estes resultados devem ser observados com cautela por conta da heterogeneidade dos estudos envolvidos e das limitações das comparações entre eles por conta da diversidade metodológica apresentada. Embora em sua maioria, os ensaios clínicos selecionados tenham sido pequenos (média de 45 participantes), foi observada uma grande heterogeneidade entre os estudos em questão. Estes apresentaram variações dose de ocitocina escolhida entre 20 unidades internacionais (UI) diárias até 80 UI diárias, o esquema de administração podendo ocorrer duas aplicações diárias ou uma única, tempo de tratamento podendo ocorrer apenas uma vez, ou ser realizado diariamente durante um período que variou de duas semanas até oito meses. Além disso, houve uma grande variação dos instrumentos de avaliação empregados destinados ao mesmo desfecho e dos desfechos avaliados entre os artigos

(Sintomas positivos, negativos, déficits de cognição social, sintomas depressivos e suicidas, neurocognição e funcionalidade social).

Em consonância com esse perfil dos trabalhos selecionados, revisões prévias da literatura vem apontando limitações semelhantes aos ensaios clínicos desenvolvidos até então: tamanho de amostra pequeno de alguns estudos, levando a um menor poder estatístico, investigação da ocitocina somente enquanto terapia adicional à farmacoterapia disponível, a utilização de diversos instrumentos de avaliação diferentes para os sintomas da doença, da dosagem e esquema de administração, a negligência dos fatores individuais que podem afetar a sensibilidade do efeito da ocitocina e a necessidade de esclarecimento quanto a caracterização da esquizofrenia e do sistema ocitocinérgico (BRADLEY; WOOLLEY, 2017; FEIFEL; SHILLING; MACDONALD, 2016).

Ainda não se tem clareza sobre a relação dose-efeito da ocitocina, nem qual o melhor esquema de administração e dosagem para o tratamento dos sintomas, sejam eles no geral ou de qualquer domínio particular. Wynn, et al. (2019) realizou um estudo investigando o efeito de diferentes dosagens de ocitocina sobre medidas neurofisiológicas de processamento psicossocial e observou que a faixa com os melhores efeitos para o aprimoramento deste processo na esquizofrenia é a entre 36 e 48 UI, próxima a utilizada pelos estudos que avaliaram o efeito da ocitocina nos déficits de cognição social (40 UI). Entretanto, a recomendação desta faixa de dose deve ser confirmada por estudos de maior poder estatístico, já que o estudo de Wynn (2019) apresentou uma amostra relativamente pequena ($n = 47$). Outros estudos sugerem que a ocitocina tem uma curva de resposta semelhante a um “U” invertido, onde as doses mais baixas e mais altas possuem efeitos opostos pela mudança do recrutamento de receptores de ocitocina acoplados a proteínas Gq das doses mais baixas para Gi. Além disso, a exposição crônica e repetida à ocitocina pode levar à internalização e diminuição da expressão de seu receptor, levando à respostas ansiogênicas e redução da reatividade neural e comportamental à expressões faciais, cujo oposto é observado com a administração menos frequente de OT (PELED-AVRON; ABU-AKEL; SHAMAY-TSOORY, 2020; YAO; KENDRICK, 2022).

A grande heterogeneidade das escalas de avaliação utilizadas entre os estudos dificulta a comparação entre eles, já que não existe intercambialidade entre algumas delas, além da diferença do perfil psicométrico existente, que prejudica a clareza entre o resultado observado na avaliação e o desfecho do paciente. Além disso, alguns domínios de sintomas da esquizofrenia sobrepõem-se uns aos outros e/ou são interdependentes, complicando a avaliação por meio dos testes, já que o déficit em um domínio prejudica a performance na avaliação de outro. Desta forma, se fazem necessárias a validação e a padronização dos instrumentos a serem utilizados, a fim de garantir a utilização da melhor ferramenta de avaliação nos estudos e o estabelecimento da relação entre os resultados dos testes com o estado do paciente (BRADLEY; WOOLLEY, 2017; BEAUDOIN; BEAUCHAMP, 2020; YEH et al., 2021).

Em geral, a população de estudo incluiu principalmente homens. A população feminina ficou na média de 20,19% em um pool de 832 participantes dos 20 estudos que declararam o “n” da participação feminina, proporção semelhante à de uma meta-análise recente que obteve a proporção de 27,4% de mulheres (SABE et al., 2021). Entretanto, 6 estudos não as incluíram e Bradley, E. R. et al. (2021) realizou seu estudo somente com esse público (n = 64). Destes 20 estudos, 4 trabalhos foram realizados a partir de 2 amostras populacionais diferentes, 2 trabalhos cada amostra, sendo contabilizada apenas uma vez cada (Jarskog, L. F. et al. (2017) e Halverson, T. et al. (2019) e ambos os estudos de Lee, M. R. et al. em 2013 e 2016). Dois trabalhos não descreveram se incluíram mulheres e, portanto, não foram contabilizados no pool da população de estudo.

O sistema ocitocinérgico apresenta uma variação sexo-específica, na qual os hormônios sexuais (estrogênio e androgênio) influenciam a expressão do seu receptor, assim como o de vasopressina, e promovendo diferenças sexuais sobre os seus efeitos dependendo da sua concentração e expressão de receptores, como a preferência por parceiros, a confiança interpessoal e a regulação do humor (LU, Q. et al., 2019). Desta forma, a inclusão de um número pequeno de mulheres limita a observação de efeitos diferenciais entre homens e mulheres com a administração de ocitocina intranasal (WILLIAMS; BÜRKNER, 2017).

A resposta ao tratamento com a ocitocina pode ter uma importante variabilidade individual, dada a sua variabilidade genética e sensibilidade a estressores ambientais. Fatores nos quais o indivíduo está inserido também podem mudar o efeito da ocitocina sobre a modulação do processamento de estímulos sociais, levando a uma compreensão mais complexa do funcionamento da ocitocina. Exemplos desses fatores são o contexto em que o indivíduo se encontra, qual a sua posição em meio ao ambiente social, traços de sua personalidade, o sexo, o estilo de apego e o histórico de traumas na infância são fatores que podem levar a diferenças no efeito da ocitocina sobre o comportamento social. Dessa forma, é provável que a ocitocina não seja utilizada como terapia “one size fits all”, mas se encaminhe para compor um tratamento personalizado, onde o clínico faz uma avaliação do real benefício da sua administração (PELED-AVRON; ABU-AKEL; SHAMAY-TSOORY, 2020; SABE et al., 2021).

Por fim, ainda não há clareza sobre como a ocitocina, quando administrada pela via intranasal, pode atingir os seus alvos terapêuticos no sistema nervoso central ou como ela promove seus efeitos comportamentais (MITRE et al., 2017). Por sua natureza peptídica, a ocitocina apresenta uma baixa penetração pela barreira hematoencefálica e suscetível à degradação, o que justifica a sua meia-vida plasmática curta, cerca de 2 horas e levanta questionamentos se seus níveis centrais são suficientes para produzir efeitos clínicos (SABE et al., 2021). Entretanto, os efeitos comportamentais da ocitocina sugerem que esta atinge níveis centrais consideráveis, o que tem levado à formação de diversas hipóteses sobre as possíveis rotas para a sua chegada ao sistema nervoso central: utilizando as vias neurais por meio do bulbo olfativo, através da mucosa oral, pela via do nervo trigêmeo, da vascularização nasal ou por convecção extracelular “bulk flow”, sendo esta última a mais provável com a observação do rápido do transporte ao cérebro após a administração de ocitocina marcada com radioisótopos (YAO; KENDRICK, 2022).

Ainda são necessários mais estudos sobre a relação dose-eficácia da ocitocina, da efetividade da via de administração intranasal em atingir níveis centrais adequados para a observação do efeito e do melhor esquema de administração da ocitocina. Além disso, estudos posteriores devem se utilizar de instrumentos previamente validados e padronizados na avaliação dos sintomas

da esquizofrenia, a fim de facilitar a comparação entre os estudos e devem estar atentos a variações individuais que podem condicionar a resposta à ocitocina, como o sexo, a idade, o histórico de traumas do paciente e seus traços de personalidade, a fim de compreender qual o perfil de paciente que pode se beneficiar mais com o tratamento.

Conclui-se que, na direção oposta a hipótese inicial, a ocitocina parece não ter efeito sobre a sintomatologia da esquizofrenia, ou apresentar efeito apenas sobre parte de seus sintomas: sintomas negativos e empatia, entretanto os estudos têm apresentado resultados contraditórios e são necessárias mais pesquisas para constatar seus efeitos.

4. REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (EDS.). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. 5th ed ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013. Disponível em: <http://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20%28%20PDFDrive.com%20%29.pdf>. Acesso em: 06/07/2022.

AVERBECK, B. B. et al. Emotion recognition and oxytocin in patients with schizophrenia. **Psychological Medicine**, v. 42, n. 2, p. 259–266, feb. 2012. DOI:10.1017/S0033291711001413. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3250086/>>. Acesso em: 06/07/2022.

BASKERVILLE, T. A.; DOUGLAS, A. J. Dopamine and Oxytocin Interactions Underlying Behaviors: Potential Contributions to Behavioral Disorders: Dopamine and Oxytocin Interactions Underlying Behaviors. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 16, n. 3, p. e92–e123, 6 may. 2010. DOI:10.1111/j.1755-5949.2010.00154.x. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20557568/>>. Acesso em: 06/07/2022.

BEAUDOIN, C.; BEAUCHAMP, M. H. Social cognition. *In: Handbook of Clinical Neurology*. [s.l.] Elsevier, 2020. v. 173p. 255–264. DOI:10.1016/B978-0-444-64150-2.00022-8. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32958179/>>. Acesso em: 06/07/2022.

BRADLEY, Ellen R. et al. Oxytocin increases eye gaze in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 212, p. 177–185, oct. 2019. DOI:10.1016/j.schres.2019.07.039. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996419303196>>. Acesso em: 06/07/2022.

BRADLEY, Ellen R. et al. Preliminary evidence that oxytocin does not improve mentalizing in women with schizophrenia. **Hormones and Behavior**, v. 128, p. 104915, feb. 2021. DOI:10.1016/j.yhbeh.2020.104915. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0018506X20302415>>. Acesso em: 06/07/2022.

BRADLEY, Ellen R.; WOOLLEY, J. D. Oxytocin effects in schizophrenia: Reconciling mixed findings and moving forward. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 80, p. 36–56, sept. 2017. DOI:10.1016/j.neubiorev.2017.05.007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506922/>>. Acesso em: 06/07/2022.

BRAMBILLA, M. et al. Oxytocin to modulate emotional processing in schizophrenia: A randomized, double-blind, cross-over clinical trial. **European Neuropsychopharmacology**, v. 26, n. 10, p. 1619–1628, oct. 2016. DOI:10.1016/j.euroneuro.2016.08.001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527256/>>. Acesso em: 06/07/2022.

BUCHANAN, R. W. et al. A Randomized Clinical Trial of Oxytocin or Galantamine for the Treatment of Negative Symptoms and Cognitive Impairments in People With Schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 37, n. 4, p. 394–400, aug. 2017. DOI:10.1097/JCP.0000000000000720. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28590362/>>. Acesso em: 06/07/2022.

BUKOVSKAYA, O.; SHMUKLER, A. Oxytocin and Social Cognitions in Schizophrenia: A Systematic Review. **Psychiatric Quarterly**, v. 87, n. 3, p. 521–543, sept. 2016. DOI:10.1007/s11126-015-9407-x. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26689706/>>. Acesso em: 06/07/2022.

CACCIOTTI-SAIJA, C. et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Oxytocin Nasal Spray and Social Cognition Training for Young People With Early Psychosis. **Schizophrenia Bulletin**, v. 41, n. 2, p. 483–493, mar. 2015. DOI:10.1093/schbul/sbu094. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996422000809>>. Acesso em: 06/07/2022.

CARTER, C. S. et al. Is Oxytocin “Nature’s Medicine”? **Pharmacological Reviews**, v. 72, n. 4, p. 829–861, oct. 2020. DOI:<https://doi.org/10.1124/pr.120.019398>. Disponível em: <<https://pharmrev.aspetjournals.org/content/72/4/829>>. Acesso em: 06/07/2022.

CASSETTA, B.; GOGHARI, V. Theory of mind reasoning in schizophrenia patients and non-psychotic relatives. **Psychiatry Research**, v. 218, n. 1–2, p. 12–19, aug. 2014. DOI:10.1016/j.psychres.2014.03.043. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178114002704>>. Acesso em: 06/07/2022.

CHARERNBOON, T. Interplay among positive and negative symptoms, neurocognition, social cognition, and functioning in clinically stable patients with schizophrenia: a network analysis **F1000Research**. [version 3; peer review: 2 approved]. p. 21, 2022. DOI:10.12688/f1000research.74385.3. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35464178/>>. Acesso em: 06/07/2022.

DAGANI, J. et al. Do we need oxytocin to treat schizophrenia? A randomized clinical trial. **Schizophrenia Research**, v. 172, n. 1–3, p. 158–164, apr. 2016. DOI:10.1016/j.schres.2016.02.011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26883950/>>. Acesso em: 06/07/2022.

DAVIES, G.; GREENWOOD, K. A meta-analytic review of the relationship between neurocognition, metacognition and functional outcome in schizophrenia. **Journal of Mental Health**, v. 29, n. 5, p. 496–505, 2 sept. 2020. DOI:10.1080/09638237.2018.1521930. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30378436/>>. Acesso em: 06/07/2022.

DAVIS, Michael C. et al. Effects of single dose intranasal oxytocin on social cognition in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 147, n. 2–3, p. 393–397, jul. 2013. DOI:10.1016/j.schres.2013.04.023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23676253/>>. Acesso em: 06/07/2022.

DAVIS, Michael C. et al. Oxytocin-Augmented Social Cognitive Skills Training in Schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, n. 9, p. 2070–2077, aug. 2014. DOI:10.1038/npp.2014.68. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/npp201468.pdf?origin=ppub>>. Acesso em: 06/07/2022.

DEBATTISTA, Charles. Agentes Antipsicóticos e lítio. In: KATZUNG, Bertram G. e TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13 ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 490 - 509.

DE COSTER, L. et al. Neural and behavioral effects of oxytocin administration during theory of mind in schizophrenia and controls: a randomized control trial. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 11, p. 1925–1931, oct. 2019. DOI: 10.1038/s41386-019-0417-5. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103018/>>. Acesso em: 06/07/2022.

DUNN, L. A.; ATWATER, G. E.; KILTS, C. D. Effects of antipsychotic drugs on latent inhibition: sensitivity and specificity of an animal behavioral model of clinical drug action. **Psychopharmacology**, v. 112, n. 2–3, p. 315–323, sept. 1993. DOI:10.1007/BF02244927. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7871036/>>. Acesso em: 06/07/2022.

EBERT, A.; BRÜNE, M. Oxytocin and Social Cognition. In: HURLEMANN, R.; GRINEVICH, V. (Eds.). **Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin**. Current Topics in Behavioral Neurosciences. Cham: Springer International Publishing, 2017. v. 35p. 375–388. DOI:10.1007/7854_2017_21. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29019100/>>. Acesso em: 06/07/2022.

ELLENBOGEN, M. A. Oxytocin and Facial Emotion Recognition. In: HURLEMANN, R.; GRINEVICH, V. (Eds.). **Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin**. Current Topics in Behavioral Neurosciences. Cham: Springer International Publishing, 2017. v. 35p. 349–374. DOI:10.1007/7854_2017_20. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28812270/>>. Acesso em: 06/07/2022.

ERDOZAIN, A. M.; PEÑAGARIKANO, O. Oxytocin as Treatment for Social Cognition, Not There Yet. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, p. 930, 9 jan. 2020. DOI:10.3389/fpsy.2019.00930. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31998152/>>. Acesso em: 06/07/2022.

ERMEL, J. et al. Self versus informant reports on the specific levels of functioning scale: Relationships to depression and cognition in schizophrenia and schizoaffective disorder. **Schizophrenia Research: Cognition**, v. 9, p. 1–7, sept. 2017. DOI:10.1016/j.scog.2017.04.001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740827/>>. Acesso em: 06/07/2022.

ETTINGER, U.; HURLEMANN, R.; CHAN, R. C. K. Oxytocin and Schizophrenia Spectrum Disorders. In: HURLEMANN, R.; GRINEVICH, V. (Eds.). **Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin**. Current Topics in Behavioral Neurosciences. Cham: Springer International Publishing, 2017. v. 35p. 515–527.

DOI:10.1007/7854_2017_27. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864974/>>. Acesso em: 06/07/2022.

FEIFEL, David et al. Peripherally administered oxytocin modulates latent inhibition in a manner consistent with antipsychotic drugs. **Behavioural Brain Research**, v. 278, p. 424–428, feb. 2015. DOI:10.1016/j.bbr.2014.10.023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25447298/>>. Acesso em: 06/07/2022.

FEIFEL, David; SHILLING, P. D.; BELCHER, A. M. The effects of oxytocin and its analog, carbetocin, on genetic deficits in sensorimotor gating. **European Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 5, p. 374–378, may. 2012. DOI:10.1016/j.euroneuro.2011.09.004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X11002197>>. Acesso em: 06/07/2022.

FEIFEL, David; SHILLING, P. D.; MACDONALD, K. A Review of Oxytocin's Effects on the Positive, Negative, and Cognitive Domains of Schizophrenia. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 3, p. 222–233, feb. 2016. DOI:10.1016/j.biopsych.2015.07.025. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26410353/>>. Acesso em: 06/07/2022.

FISCHER-SHOFTY, Meytal et al. Improving social perception in schizophrenia: The role of oxytocin. **Schizophrenia Research**, v. 146, n. 1–3, p. 357–362, may. 2013a. DOI:10.1016/j.schres.2013.01.006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433504/>>. Acesso em: 06/07/2022.

FISCHER-SHOFTY, Meytal; SHAMAY-TSOORY, S. G.; LEVKOVITZ, Y. Characterization of the effects of oxytocin on fear recognition in patients with schizophrenia and in healthy controls. **Frontiers in Neuroscience**, v. 7, 2013b. DOI:10.3389/fnins.2013.00127. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23882178/>>. Acesso em: 06/07/2022.

GARCÍA, R. R.; ALISTE, F.; SOTO, G. Cognición social en esquizofrenia: aspectos cognitivos y neurobiológicos. **Revista Colombiana de Psiquiatría**, v. 47, n. 3, p. 170–176, jul. 2018. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.03.004>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034745017300379?via%3Dihub>>. Acesso em: 06/07/2022.

GIBSON, C. M. et al. A pilot six-week randomized controlled trial of oxytocin on social cognition and social skills in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 156, n. 2–3, p. 261–265, jul. 2014. DOI:10.1016/j.schres.2014.04.009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799299/>>. Acesso em: 06/07/2022.

GOBIRA, P. H. et al. Animal models for predicting the efficacy and side effects of antipsychotic drugs. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. suppl 2, p. S132–S139, 2013. DOI:<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1164>. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/xB4xqGQQ3GzxwsnmMBgCv8g/?lang=en>>. Acesso em: 06/07/2022.

GOH, K. K.; CHEN, C.-H.; LANE, H.-Y. Oxytocin in Schizophrenia: Pathophysiology and Implications for Future Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 2146, 21 feb. 2021. DOI:10.3390/ijms22042146. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7926349/>>. Acesso em: 06/07/2022.

GOLDMAN, M. B. et al. Divergent effects of two different doses of intranasal oxytocin on facial affect discrimination in schizophrenic patients with and without polydipsia. **Psychopharmacology**, v. 216, n. 1, p. 101–110, jul. 2011. DOI:10.1007/s00213-011-2193-8. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21301811/>>. Acesso em: 06/07/2022.

GREEN, M. F.; HORAN, W. P.; LEE, J. Social cognition in schizophrenia. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 10, p. 620–631, oct. 2015. DOI:10.1038/nrn4005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373471/>>. Acesso em: 06/07/2022.

GREGORY, A.; MALLIKARJUN, P.; UPTHEGROVE, R. Treatment of depression in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, v. 211, n. 4, p. 198–204, oct. 2017. DOI:10.1192/bjp.bp.116.190520. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28882827/>>. Acesso em: 06/07/2022.

GUASTELLA, A. J. et al. A single dose of oxytocin nasal spray improves higher-order social cognition in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 168, n. 3, p. 628–633, nov. 2015. DOI:10.1016/j.schres.2015.06.005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150070/>>. Acesso em: 06/07/2022.

HALVERSON, T. et al. Effects of oxytocin on empathy, introspective accuracy, and social symptoms in schizophrenia: A 12-week twice-daily randomized controlled trial. **Schizophrenia Research**, v. 204, p. 178–182, feb. 2019. DOI:10.1016/j.schres.2018.09.013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243853/>>. Acesso em: 06/07/2022.

HARVEY, P. D.; ISNER, E. C. Cognition, Social Cognition, and Functional Capacity in Early-Onset Schizophrenia. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 29, n. 1, p. 171–182, jan. 2020. DOI:10.1016/j.chc.2019.08.008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708046/>>. Acesso em: 06/07/2022.

HORTA DE MACEDO, L. R. et al. Oxytocin does not improve performance of patients with schizophrenia and healthy volunteers in a facial emotion matching task. **Psychiatry Research**, v. 220, n. 1–2, p. 125–128, dec. 2014. DOI:10.1016/j.psychres.2014.07.082. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190346/>>. Acesso em: 06/07/2022.

HOWES, O.; MCCUTCHEON, R.; STONE, J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 2, p. 97–115, feb. 2015. DOI:10.1177/0269881114563634. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25586400/>>. Acesso em: 06/07/2022.

JARSKOG, L. F. et al. A 12-week randomized controlled trial of twice-daily intranasal oxytocin for social cognitive deficits in people with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 185, p. 88–95, jul. 2017. DOI:10.1016/j.schres.2017.01.008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094169/>>. Acesso em: 06/07/2022.

JAVED, A.; CHARLES, A. The Importance of Social Cognition in Improving Functional Outcomes in Schizophrenia. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, p. 157, 24 apr. 2018. DOI:10.3389/fpsyt.2018.00157. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740360/>>. Acesso em: 06/07/2022.

JONES, C. et al. Oxytocin and social functioning. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 193–201, 30 jun. 2017. DOI:10.31887/DCNS.2017.19.2/cjones. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867943/>>. Acesso em: 06/07/2022.

JUREK, B.; NEUMANN, I. D. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. **Physiological Reviews**, v. 98, n. 3, p. 1805–1908, 1 jul. 2018. DOI:10.1152/physrev.00031.2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29897293/>>. Acesso em: 06/07/2022.

KAHN, R. S. et al. Schizophrenia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 15067, 17 dec. 2015. DOI:10.1038/nrdp.2015.67. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189524/>>. Acesso em: 06/07/2022.

KEECH, B.; CROWE, S.; HOCKING, D. R. Intranasal oxytocin, social cognition and neurodevelopmental disorders: A meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 87, p. 9–19, jan. 2018. DOI:10.1016/j.psyneuen.2017.09.022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032324/>>. Acesso em: 06/07/2022.

KENDRICK, K. M.; GUASTELLA, A. J.; BECKER, B. Overview of Human Oxytocin Research. In: HURLEMANN, R.; GRINEVICH, V. (Eds.). **Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin**. Current Topics in Behavioral Neurosciences. Cham: Springer International Publishing, 2017. v. 35p. 321–348. DOI:10.1007/7854_2017_19. Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2017_19>. Acesso em: 06/07/2022.

KIRSCH, P. Oxytocin in the socioemotional brain: implications for psychiatric disorders. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 4, p. 463–476, 31 dec. 2015. DOI:10.31887/DCNS.2015.17.4/pkirsch. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734884/>>. Acesso em: 06/07/2022.

KOHLI, S. et al. Oxytocin attenuates phencyclidine hyperactivity and increases social interaction and nucleus accumbens dopamine release in rats. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 2, p. 295–305, jan. 2019. DOI:10.1038/s41386-018-0171-0. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41386-018-0171-0>>. Acesso em: 06/07/2022.

LALLY, J.; MACCABE, J. H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. **British Medical Bulletin**, v. 114, n. 1, p. 169–179, jun. 2015. DOI:<https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>. Disponível em: <<https://academic.oup.com/bmb/article/114/1/169/246291>>. Acesso em: 06/07/2022.

LEE, J. H. et al. Impaired social behaviors and minimized oxytocin signaling of the adult mice deficient in the N-methyl-D-aspartate receptor GluN3A subunit. **Experimental Neurology**, v. 305, p. 1–12, jul. 2018. DOI:10.1016/j.expneurol.2018.02.015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014488618300554>>. Acesso em: 06/07/2022.

LEE, Mary R. et al. Effects of adjunctive intranasal oxytocin on olfactory identification and clinical symptoms in schizophrenia: Results from a randomized double blind placebo controlled pilot study. **Schizophrenia Research**, v. 145, n. 1–3, p. 110–115, apr. 2013. DOI:10.1016/j.schres.2013.01.001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415472/>>. Acesso em: 06/07/2022.

LEE, Mary R. et al. Relationship of plasma oxytocin levels to baseline symptoms and symptom changes during three weeks of daily oxytocin administration in people with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 172, n. 1–3, p. 165–168, apr. 2016. DOI:10.1016/j.schres.2016.02.014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996416300706>>. Acesso em: 06/07/2022.

LEPPANEN, J. et al. Meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin on interpretation and expression of emotions. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 78, p. 125–144, jul. 2017. DOI:10.1016/j.neubiorev.2017.04.010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467893/>>. Acesso em: 06/07/2022.

LOVE, T. M. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 119, p. 49–60, apr. 2014. DOI:10.1016/j.pbb.2013.06.011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850525/>>. Acesso em: 06/07/2022.

LU, Q. et al. Sexual dimorphism of oxytocin and vasopressin in social cognition and behavior. **Psychology Research and Behavior Management**, v. Volume 12, p. 337–349, may. 2019. DOI:10.2147/PRBM.S192951. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31191055/>>. Acesso em: 06/07/2022.

MALNIC, Gerhard. Homeostase, Regulação e Controle em Fisiologia. In: AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 5. ed.. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2018. p. 84 - 98.

MARLIN, B. J.; FROEMKE, R. C. Oxytocin modulation of neural circuits for social behavior: Oxytocin Modulation of Neural Circuits for Social Behavior. **Developmental Neurobiology**, v. 77, n. 2, p. 169–189, feb. 2017. DOI:10.1002/dneu.22452. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dneu.22452>>. Acesso em: 06/07/2022.

MERCEDES PEREZ-RODRIGUEZ, M. et al. Oxytocin and social cognition in affective and psychotic disorders. **European Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 2, p. 265–282, feb. 2015. DOI:10.1016/j.euroneuro.2014.07.012. Disponível em: <>. Acesso em: 06/07/2022.

MITRE, M. et al. Oxytocin Modulation of Neural Circuits. In: HURLEMANN, R.; GRINEVICH, V. (Eds.). **Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin**. Current Topics in Behavioral Neurosciences. Cham: Springer International Publishing, 2017. v. 35p. 31–53. DOI:10.1007/7854_2017_7. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864972/>>. Acesso em: 06/07/2022.

MODABBERNIA, A. 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, jan. 2013. DOI:10.1007/s40263-012-0022-1. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233269/>>. Acesso em: 06/07/2022.

OTA, M. et al. The effects of adjunctive intranasal oxytocin in patients with schizophrenia. **Postgraduate Medicine**, v. 130, n. 1, p. 122–128, 2 jan. 2018. DOI:10.1080/00325481.2018.1398592. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29105546/>>. Acesso em: 06/07/2022.

OWEN, M. J.; SAWA, A.; MORTENSEN, P. B. Schizophrenia. **The Lancet**, v. 388, n. 10039, p. 86–97, jul. 2016. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01121-6. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777917/>>. Acesso em: 06/07/2022.

PELED-AVRON, L.; ABU-AKEL, A.; SHAMAY-TSOORY, S. Exogenous effects of oxytocin in five psychiatric disorders: a systematic review, meta-analyses and a personalized approach through the lens of the social salience hypothesis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 114, p. 70–95, jul. 2020. DOI:10.1016/j.neubiorev.2020.04.023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348803/>>. Acesso em: 06/07/2022.

RICH, M. E.; CALDWELL, H. K. A Role for Oxytocin in the Etiology and Treatment of Schizophrenia. **Frontiers in Endocrinology**, v. 6, 3 jun. 2015. DOI:10.3389/fendo.2015.00090. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4453483/>>. Acesso em: 06/07/2022.

SABE, M. et al. Intranasal Oxytocin for Negative Symptoms of Schizophrenia: Systematic Review, Meta-Analysis, and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 8, p. 601–614, 20 aug. 2021. DOI:10.1093/ijnp/pyab020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33890987/>>. Acesso em: 06/07/2022.

SHER, L.; KAHN, R. S. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. **Medicina**, v. 55, n. 7, p. 361, 10 jul. 2019. DOI:10.3390/medicina55070361. Disponível em: <[10.3390/medicina55070361](https://doi.org/10.3390/medicina55070361)>. Acesso em: 06/07/2022.

SILBERSTEIN, J.; HARVEY, P. D. Cognition, social cognition, and Self-assessment in schizophrenia: prediction of different elements of everyday functional outcomes. **CNS Spectrums**, v. 24, n. 1, p. 88–93, feb. 2019. DOI:10.1017/S1092852918001414. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30683165/>>. Acesso em: 06/07/2022.

SOBOTA, R. et al. Oxytocin reduces amygdala activity, increases social interactions, and reduces anxiety-like behavior irrespective of NMDAR antagonism. **Behavioral Neuroscience**, v. 129, n. 4, p. 389–398, 2015. DOI:10.1037/bne0000074. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214213/>>. Acesso em: 06/07/2022.

STRAUSS, G. P. et al. The effects of combined oxytocin and cognitive behavioral social skills training on social cognition in schizophrenia. **Psychological Medicine**, v. 49, n. 10, p. 1731–1739, jul. 2019. DOI:10.1017/S0033291718002465. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30180918/>>. Acesso em: 06/07/2022.

SUZUKI, T. et al. A review on schizophrenia and relapse—a quest for user-friendly psychopharmacotherapy: SCHIZOPHRENIA AND RELAPSE. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 29, n. 5, p. 414–426, sept. 2014. DOI:10.1002/hup.2421. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hup.2421>>. Acesso em: 06/07/2022.

TAN, B.-L.; LEE, S.-A.; LEE, J. Social cognitive interventions for people with schizophrenia: A systematic review. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 35, p. 115–131, jun. 2018. DOI:10.1016/j.ajp.2016.06.013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670776/>>. Acesso em: 06/07/2022.

TAPIAS-ESPINOSA, C. et al. Oxytocin attenuates schizophrenia-like reduced sensorimotor gating in outbred and inbred rats in line with strain differences in CD38 gene expression. **Physiology & Behavior**, v. 240, p. 113547, oct. 2021. DOI:10.1016/j.physbeh.2021.113547. Disponível em: <[10.1016/j.physbeh.2021.113547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113547/)>. Acesso em: 06/07/2022.

TENG, B. L. et al. Reversal of social deficits by subchronic oxytocin in two autism mouse models. **Neuropharmacology**, v. 105, p. 61–71, jun. 2016. DOI:10.1016/j.neuropharm.2015.12.025. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26748053/>>. Acesso em: 06/07/2022.

THIBAudeau, É. et al. A meta-analysis of the associations between theory of mind and neurocognition in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 216, p. 118–128, feb. 2020. DOI:10.1016/j.schres.2019.12.017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899095/>>. Acesso em: 06/07/2022.

VAN ERP, T. G. M. et al. Converting positive and negative symptom scores between PANSS and SAPS/SANS. **Schizophrenia Research**, v. 152, n. 1, p. 289–294, jan. 2014. DOI:10.1016/j.schres.2013.11.013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24332632/>>. Acesso em: 06/07/2022.

VUCUROVIC, K.; CAILLIES, S.; KALADJIAN, A. Neural correlates of theory of mind and empathy in schizophrenia: An activation likelihood estimation meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, v. 120, p. 163–174, jan. 2020. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.10.018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689587/>>. Acesso em: 06/07/2022.

WILLIAMS, D. R.; BÜRKNER, P.-C. Effects of intranasal oxytocin on symptoms of schizophrenia: A multivariate Bayesian meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 75, p. 141–151, jan. 2017. DOI:10.1016/j.psyneuen.2016.10.013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453016302128>>. Acesso em: 06/07/2022.

WOOLLEY, Joshua D. et al. Oxytocin administration enhances controlled social cognition in patients with schizophrenia. **Psychoneuroendocrinology**, v. 47, p. 116–125, sept. 2014. DOI:10.1016/j.psyneuen.2014.04.024. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453014001619>>. Acesso em: 06/07/2022.

WOOLLEY, Joshua D. et al. Intranasal oxytocin increases facial expressivity, but not ratings of trustworthiness, in patients with schizophrenia and healthy controls. **Psychological Medicine**, v. 47, n. 7, p. 1311–1322, may. 2017. DOI:10.1017/S0033291716003433. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28091349/>>. Acesso em: 06/07/2022.

WYNN, J. K. et al. A dose-finding study of oxytocin using neurophysiological measures of social processing. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 2, p. 289–294, jan. 2019. DOI:10.1038/s41386-018-0165-y. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41386-018-0165-y>>. Acesso em: 06/07/2022.

YAO, S.; KENDRICK, K. M. Effects of Intranasal Administration of Oxytocin and Vasopressin on Social Cognition and Potential Routes and Mechanisms of Action. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 2, p. 323, 29 jan. 2022. DOI:10.3390/pharmaceutics14020323. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35214056/>>. Acesso em: 06/07/2022.

YEH, Y.-C. et al. A Systematic Review of the Current Measures of Theory of Mind in Adults with Schizophrenia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 13, p. 7172, 4 jul. 2021. DOI:10.3390/ijerph18137172. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281109/>>. Acesso em: 06/07/2022.

ZHENG, W. et al. Adjunctive intranasal oxytocin for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. **Schizophrenia Research**, v. 206, p. 13–20, apr. 2019. DOI:10.1016/j.schres.2018.12.007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573406/>>. Acesso em: 06/07/2022.

5 APÊNDICE

APÊNDICE A – Principais Achados dos Ensaio Clínicos Seleccionados e Características do Estudo

Autor	Intervenção e tempo de estudo	População de estudo (Ocitocina/ Placebo); Sexo (M / F)	Instrumentos de Avaliação / Modelo ou parâmetro de avaliação	Principais Achados
Moddabernia, A. et al. (2012)	Ocitocina 40 UI (BID) por 8 semanas	37 pacientes com esquizofrenia recente (19 / 18); (30 M / 7 F)	Psicopatologia: PANSS (psicopatologia geral, sintomas positivos e sintomas negativos)	O tratamento com a ocitocina subcrônica promoveu uma melhora na pontuação total da escala PANSS, reduzindo os Sintomas Positivos e os Sintomas Negativos a partir da 4ª semana de tratamento;
Davis, M. C. et al. (2013)	Ocitocina 40 UI (única dose) por 2 semanas	23 pacientes esquizofrênicos (11 /12); (23 M/ 0F)	Psicopatologia: PANSS; CGI; Mentalização: TASIT; Empatia: EPTT; Reconhecimento de Emoções: Facial Affect Recognition; Percepção Social: Half Profile of Nonverbal Sensitivity (Half-PONS)	O tratamento com ocitocina não afetou os sintomas clínicos avaliados pelo PANSS e CGI. Embora também não tenha afetado a performance da cognição social total, a ocitocina melhorou a performance da cognição social de alto nível (inferências sociais e regulações sociais -TASIT e EPTT), mas não afetou a de baixo nível (detecção de pistas sociais - reconhecimento de emoções e Half-PONS).

Fischer-Shofty, M. et al.(2013)	Ocitocina 24 UI em apenas uma das duas semanas	35 pacientes esquizofrênicos (31 M, 4 F) e 46 controles (37 M, 9 F) (Não foi descrito o n por grupo alocado);	Percepção Social: Interpersonal Perception Task (IPT); Sintomas Depressivos: Depression Adjective Check Lists (DACL);	Melhora da pontuação dos participantes no IPT, em especial no reconhecimento de parentesco nos pacientes esquizofrênicos. Entretanto, não afetou o humor dos participantes avaliado pelo DACL, normalmente mais negativos em pacientes esquizofrênicos.
Lee, M. R. et al. (2013)	Ocitocina 20 UI (BID) por 3 semanas	28 pacientes esquizofrênicos (13 / 15); (20 M/ 8 F)	Psicopatologia: Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS); Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS); Clinical Global Impression (CGI);	A ocitocina promoveu melhora dos sintomas negativos na escala SANS somente nos pacientes internados, já na escala BPRS, o grupo placebo apresentou melhora dos sintomas positivos.
Horta de Macedo, L. R. et al. (2014)	Ocitocina 48 UI em 2 sessões separadas por 15 dias	20 pacientes esquizofrênicos e 20 controles (Não descrito o N por grupo alocado); (40 M / 0 F)	Reconhecimento de Emoções: Facial Emotion-Matching Task; Psicopatologia: BPRS e PANSS - escala de sintomas negativos	A ocitocina não teve efeito significativo sobre nenhuma das tarefas aplicadas ou sobre a psicopatologia dos pacientes.
Wooley, J. D. et al. (2014)	Ocitocina 40 UI em 2 sessões separadas por 7 dias	29 pacientes esquizofrênicos e 31 controles (Não descrito o N por grupo alocado); (60 M / 0 F)	Mentalização: RMET; TASIT: Emotion Evaluation Test (EET); Social Inference Minimal (SI-M) e Social Inference Enriched (SI-E).	Melhora da performance dos pacientes esquizofrênicos melhora da cognição social controlada (TASIT: SI-E), aprimorando a capacidade de entender as opiniões de outros e inferir sobre suas intenções, porém não afeta a sua cognição social automática: capacidade de entender estados emocionais a partir de pistas indiretas: tom de voz, postura, expressão facial e comportamento (RMET; SSR e TASIT: EET).

Davis, M. C. et al. (2014)	Ocitocina 40 UI + Treinamento de habilidades de cognição social por 6 semanas, 2 sessões em cada semana	27 pacientes com esquizofrenia crônica (13 / 14); (27 M / 0 F)	<p>Psicopatologia: BPRS (Sintomas Negativos), CAINS; Percepção social: PONS; Mentalização: TASIT; Neurocognição: MCCB; Manejo de Emoções: MSCEIT (managing emotions); Sintomatologia suicida: Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).</p>	Melhora na precisão empática e nas medidas do reconhecimento facial de afeto, mesmo 1 mês após a última sessão. Entretanto, a ocitocina não promoveu melhora significativa nos sintomas negativos clínicos (avaliadas pelo CAINS e BPRS), na ideação suicida medida pelo C-SSRS. Para a neurocognição (medido pelo MCCB), reconhecimento de afeto facial e manejo de emoções do MSCEIT, a melhora observada 1 semana após a última sessão pode ter sido promovida pelo treinamento cognitivo, já que não é afetada pela ocitocina.
Cacciotti-Saija, C. et al. (2014)	Ocitocina 24 UI (BID) + Treinamento de cognição social por 6 semanas (2 sessões por semana)	52 pacientes esquizofrênicos jovens (27 / 25); (Não descrito se houve a inclusão de mulheres)	<p>Psicopatologia: CGI, SAPS e SANS; Funcionalidade social: SFS, SSPA, ICQ, SDS. Reconhecimento de Emoções: FEEST; Movie Stills Task; Mentalização: RMET; The False Belief Picture Sequencing Task (FBPST); Faux Pas Task; Empatia: Empathy Quotient; Viés Atribucional: AIHQ; Neurocognição: RBANS.</p>	O tratamento com a ocitocina somado ao treinamento não afetou a cognição social, severidade de sintomas ou funcionalidade social dos pacientes em comparação ao grupo que recebeu somente o treinamento de cognição social. A ocitocina também não afetou a performance dos pacientes no teste de neurocognição em nenhum dos domínios: atenção, linguagem, memória imediata e de longo prazo, visuoespacial e construcional.

Guastella, A. J. (2015)	Ocitocina 24 UI administrada uma única vez	22 pacientes esquizofrênicos (11/11); (Não descrito se houve a inclusão de mulheres)	<p>Reconhecimento de Emoções: DANVA (paralinguagem e rosto), FEEST, Mentalização: RMET, FBPSTL, Faux Pas Recognition Task e Hinting Task; Neurocognição: RBANS.</p>	Os pacientes apresentaram melhora em dois testes de cognição social de alta ordem (The Faux Pas Recognition Task e Hinting Task), favorecendo a compreensão da adequação à normas sociais e a compreensão de informações implícitas num discurso. Já no DANVA, um teste de cognição social de baixa ordem, a ocitocina favoreceu somente a subseção de detecção de entonações vocais de afeto (paralinguagem) quando comparados ao grupo placebo. A ocitocina também não apresentou efeito sobre a neurocognição.
Gibson, C. M. et al. (2014)	Ocitocina 24 UI por 6 semanas	14 pacientes esquizofrênicos (8 / 6); (11 M / 3F)	<p>Reconhecimento de emoções: ER-40; Mentalização: Brune's Task, RMET; Empatia: IRI; Viés atribucional: AIHQ. Psicopatologia: PANSS</p>	A ocitocina melhorou o reconhecimento do medo no ER-40, mas todas as demais emoções não foram afetadas. A ocitocina não afetou a mentalização na tarefa de Brune, ou a inferência sobre o estado emocional no RMET, mas melhorou a empatia (tomada de perspectiva) no IRI. A ocitocina promoveu uma redução da psicopatologia geral, sintomas positivos e negativos do PANSS. Não houve diferença no viés de hostilidade avaliado pelo AIHQ.
Lee, M. R. et al. (2016)	Ocitocina 20 UI (BID) por 3 semanas	28 pacientes esquizofrênicos (13 / 15); (Não descrito se houve a inclusão de mulheres)	<p>Psicopatologia: BPRS (Sintomas positivos, ansiedade, depressão e hostilidade) e SANS (Sintomas Negativos, anedonia e associalidade);</p>	A administração de ocitocina não alterou os níveis plasmáticos de ocitocina após as 3 semanas, nem o grau de mudança da sintomatologia dos pacientes no qual ambos os grupos (placebo e ocitocina) tiveram uma pequena redução da sintomatologia.

Dagani, J. et al. (2016)	Ocitocina 40 UI por 8 meses (inversão do tratamento alocado na metade do experimento)	32 pacientes esquizofrênicos (16 / 16); (26 M / 6 F)	Psicopatologia: PANSS; Funcionalidade Social: FPS, SLOF, PAS. Sintomas Depressivos: HAM-D;	A ocitocina não teve efeito significativo sobre nenhum dos parâmetros analisados: psicopatologia, funcionalidade do paciente, sintomas depressivos ou qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, não promoveu nenhum efeito adverso aos pacientes ou alteração de exames laboratoriais.
Brambilla, M. et al. (2016)	Ocitocina 40 UI por 8 meses (inversão do tratamento alocado na metade do experimento)	32 pacientes esquizofrênicos (16 / 16); (26 M / 6F)	Manejo de Emoções: MSCEIT; Mentalização: RMET; Reconhecimento de Emoções: Emotional priming paradigm (EPP).	O tratamento com ocitocina promoveu uma melhora no quesito de compreensão de emoções do MSCEIT, facilitando a compreensão de emoções, seus significados e como elas se combinam e modificam nas transições de relações. A ocitocina também reduziu o tempo necessário para o reconhecimento de emoções em expressões faciais no EPP. Entretanto não houve diferença na teoria da mente avaliada pelo RMET.
Ota et al. (2017)	Ocitocina 12 UI (BID) por 12 semanas	16 pacientes com esquizofrenia crônica; (7 M / 9 F)	Psicopatologia: PANSS; Mentalização: RMET, Neurocognição: BACS; Funcionalidade Social: Autism-Spectrum Quotient, Social Responsiveness Scale e Life Skills Profile;	O tratamento promoveu uma redução da sintomatologia geral da esquizofrenia, dos seus sintomas positivos e negativos, em especial para a retirada social, do afeto embotado e houve um aumento da espontaneidade e fluxo da conversa dos pacientes. Entretanto, não promoveu mudança significativa da cognição social.

<p>Wooley, J. D. et al. (2017)</p>	<p>Ocitocina 40 UI (adm. única) ocorrendo em um dos dois dias de testagem, separados por 7 dias.</p>	<p>33 pacientes do espectro esquizofrênico (30 M / 3 F) e 35 controles saudáveis (33 M / 2 F)</p>	<p>Confiança Interpessoal: SJT; Expressividade Facial: (FACES)</p>	<p>A ocitocina aumentou a frequência da expressividade facial total dos pacientes esquizofrênicos ao aumentar as de valência negativa, insignificativamente maior que as de valência positiva. Entretanto não teve efeito sobre a confiabilidade dos rostos observados no SJT.</p>
<p>Buchanan, R. W. et al. (2017)</p>	<p>Ocitocina 24 UI (BID) ou Galantamina 12 mg (BID) por 6 semanas</p>	<p>58 pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico (17 ocitocina / 20 galantamina / 21 placebo); (52 M / 6 F)</p>	<p>Psicopatologia: CGI, SANS e BPRS; Neurocognição: MATRICS e RVIP; Sintomas Depressivos: CDS</p>	<p>O tratamento com galantamina nem com ocitocina promoveram diferença significativa nos sintomas negativos e/ou na neurocognição dos pacientes quando comparados com placebo. Também não foi observado efeito desses tratamentos em comparação com o placebo para os sintomas positivos, depressivos ou para o surgimento de quaisquer efeitos adversos.</p>
<p>Jarskog, L. F. et al. (2017)</p>	<p>Ocitocina 24 UI (BID) por 12 semanas</p>	<p>68 pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico (35 / 33); (51 M / 17 F)</p>	<p>Psicopatologia: PANSS; Reconhecimento de Emoções: ER-40; Mentalização: Brune's Task; RMET; Viés Atribucional: AIHQ; Funcionalidade Social: SLOF, SSPA modificado;</p>	<p>O tratamento subcrônico com ocitocina na dose de 24 UI não promoveu melhora da cognição social dos pacientes esquizofrênicos, não diferindo do grupo placebo. De forma semelhante, a psicopatologia e a funcionalidade social não foram afetadas significativamente pelo tratamento com ocitocina. Entretanto, um subgrupo de pacientes esquizofrênicos apresentou melhora dos sintomas negativos com a ocitocina, o que não ocorreu para aqueles com transtorno esquizoafetivo.</p>

Halverson, T. et al. (2018)	Ocitocina 24 UI (BID) por 12 semanas	68 pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico (35 / 33); (51 M / 17 F)	Funcionalidade Social: IA; Empatia: IRI; Psicopatologia: GPTS	O grupo ocitocina apresentou resultados melhores na subescala "tomada de perspectivas" no IRI em comparação com o grupo placebo, indicando uma melhora da empatia dos pacientes. Entretanto, a ocitocina não demonstrou diferença significativa em nenhuma outra subescala ou avaliação (IA e GPTS), exceto a piora do desempenho do grupo placebo ao longo do tempo nas subescalas "preocupação emocional" e "tomada de perspectivas" do IRI
Strauss, G. P. et al. (2018)	Ocitocina 36 UI (BID) + Treinamento cognitivo-comportamental de habilidades sociais (CBSST) por 24 semanas, com 2 sessões por semana	62 pacientes esquizofrênicos (31 / 31); (38 M / 24 F)	Mentalização: RMET, Empatia: EAT, Reconhecimento de Emoções: FERT.	Não houve efeitos do teste de habilidades sociais sobre a cognição social dos pacientes em qualquer tarefa e a ocitocina não promoveu efeito adicional sobre a cognição social em nenhum teste. Entretanto, o treinamento aprimorou a precisão do reconhecimento das emoções com o aumento da intensidade do estímulo, em especial para o medo, felicidade e tristeza no FERT, não afetado pela ocitocina.

De Coster, L. et al. (2019)	Ocitocina 40 UI (dose única) ocorrendo em um dos dois dias de testes, separados por 2 semanas	23 Pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico e 25 controles saudáveis. (48 M / 0 F)	Mentalização: FBT e PDT.	A ocitocina aumentou a precisão dos pacientes com transtorno esquizoafetivo ou esquizofrenia na identificação de crenças falsas sobre a realidade por falta de informação ou por informações desatualizadas nas histórias contadas do FBT, mas não pela análise de fotografias quando comparado ao placebo. A OT também melhorou a precisão na identificação de emoções e pensamentos de personagens de histórias no PDT, mas não nas histórias de aparência.
Bradley, E. R. et al. (2019)	Ocitocina 40 UI (dose única) ocorrendo em um dos dois dias de testes, separados por 1 semana	33 pacientes com esquizofrenia e 39 controles saudáveis (72 M / 0 F)	Fixação do olhar: Passive Viewing task; Estilo de apego: ECR-RS; Psicopatologia: PANSS.	A ocitocina promoveu um aumento do contato visual dos pacientes esquizofrênicos com as imagens de rostos, independente da emoção representada por elas. Este aumento do contato visual esteve diretamente associado ao estilo de apego ansioso e, com a administração de ocitocina, também estava relacionada ao aumento da pontuação do PANSS, embora os efeitos da ocitocina sobre o PANSS não sejam demonstrados.
Bradley, E. R. et al. (2021)	Ocitocina 40 UI (dose única) ocorrendo em um dos dois dias de testes, separados por 1 semana	26 mulheres com esquizofrenia e 38 mulheres controles saudáveis; (0 M / 64 F)	Mentalização: TASIT (SI-E e SI-M).	A ocitocina não promoveu uma melhora da mentalização em mulheres, quando avaliada pelos vídeos contendo indivíduos em contextos sociais no TASIT (SI-E).

<p>Ferramentas de Avaliação Empregadas</p>	<p>Psicopatologia: Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS), Clinical-Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS), Clinical Global Impression (CGI), Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS), Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) e Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SAPS); COGNIÇÃO SOCIAL: Reconhecimento de Emoções: Facial Emotion-Matching Task, Facial Affect Recognition, Emotion Recognition - 40 (ER-40), Facial Expressions of Emotions Task (FEEST), Facial Emotion Recognition Task (FERT), Movie Stills Task, Diagnostic Analysis of Non-Verbal Accuracy (DANVA), Emotional priming paradigm (EPP); Manejo de Emoções: Mayer–Salovey–Caruso emotional intelligence test (MSCEIT); Mentalização: Theory of Mind Picture Stories Task (Brune's Task), The False Belief Picture Sequencing Task (FBPSTL), False Belief task (FBT), Person Description task (PDT), Faux Pas Task, Hinting Task, Reading the mind in the Eyes Test (RMET), The Awareness of Social Inference Test (TASIT); Empatia: Interpersonal Reactivity Index (IRI), Empathy Quotient, Empathic Accuracy Test (EAT) e Emotional Perspective Taking Task (EPTT); Percepção Social: Interpersonal Perception Task (IPT); Profile of Nonverbal Sensitivity (PONS); Viés Atribucional: Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ); Neurocognição: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), Rapid Visual Information Processing (RVIP); Funcionalidade Social: Social Functioning Scale (SFS); Specific Levels of Functioning (SLOF), Premorbid Adjustment Scale (PAS), Social Skills Performance Assessment (SSPA), Interpersonal Competence Questionnaire (ICQ), Sheehan Disability Scale (SDS), Autism-Spectrum Quotient, Social Responsiveness Scale e Life Skills Profile; Introspective Accuracy (IA). Sintomas Depressivos: Calgary Depression Scale (CDS), Depression Adjective Check Lists (DACL), Hamilton Depression Scale (HAM-D); Sintomatologia Suicida: Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). *</p>
--	--

* **Psicopatologia:** Escala Breve de Avaliação da Psiquiátrica (BPRS), Entrevista de Avaliação Clínica de Sintomas Negativos (CAINS), Impressão Clínica Global (CGI), Escala de Pensamento Paranoico de Green et al. (GPTS), Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS), Escala de Avaliação de Sintomas Negativos (SANS) e Escala de Avaliação de Sintomas Negativos (SAPS); **COGNIÇÃO SOCIAL: Reconhecimento de Emoções:** Tarefa de correspondência de emoções faciais, Reconhecimento de Afetos Faciais, Reconhecimento de Emoções - 40 (ER-40), Tarefa de Expressões Faciais de Emoções (FEEST), Tarefa de Reconhecimento de Emoções Faciais (FERT), Tarefa de Filmes de Stills, Análise Diagnóstica de Precisão Não-Verbal (DANVA), Paradigma de Priming Emocional (EPP); **Manejo de Emoções:** Teste de Inteligência Emocional Mayer–Salovey–Caruso (MSCEIT); **Mentalização:** Tarefa de Histórias de Imagens de Teoria da Mente (Tarefa de Brune), Tarefa de Sequenciamento de Imagens de Crenças Falsas (FBPSTL), Tarefa de Crenças Falsas (FBT), Tarefa de Descrição de Pessoas

(PDT), Tarefa de Faux Pas, Tarefa de Insinuação, Leitura da mente no Teste dos Olhos (RMET), Teste de Conhecimento de Inferência Social (TASIT); **Empatia**: Índice de Reatividade Interpessoal (IRI), Quociente de Empatia, Teste de Precisão Empática (EAT) e Tarefa de Tomada de Perspectiva Emocional (EPTT); **Percepção Social**: Tarefa de Percepção Interpessoal (TIP); Perfil de Sensibilidade Não Verbal (PONS); **Viés Atribucional**: Questionário de Hostilidade de Intenções Ambíguas (AIHQ); **Neurocognição**: Bateria Cognitiva do Consenso MATRICS (MCCB), A Bateria Repetitiva para Avaliação do Estado Neuropsicológico (RBANS), Avaliação Breve da Cognição na Esquizofrenia (BACS), Processamento Rápido de Informação Visual (RVIP). **Funcionalidade Social**: Escala de Funcionamento Social (SFS); Níveis Específicos de Funcionamento (SLOF), Escala de Ajuste Pré-mórbido (PAS), Avaliação do Desempenho em Habilidades Sociais (SSPA), Questionário de Competência Interpessoal (ICQ), Escala de Incapacidade Sheehan (SDS), Quociente do Espectro do Autismo, Escala de Responsividade Social e Perfil de Habilidades de Vida; Precisão Introspectiva (IA); **Sintomas Depressivos**: Escala de Depressão de Calgary (CDS), Listas de Verificação de Adjetivos de Depressão (DACL), Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D); **Sintomatologia Suicida**: Escala de Gravidade de Suicídio de Columbia (C-SSRS).