

UTILIZAÇÃO DE BLOQUEADORES DA RECAPTAÇÃO DE OCITOCINA NO TRATAMENTO DE ANSIEDADE

João Vitor de Sá Souza¹
Alex Sandro Rodrigues Baiense²

RESUMO: A ansiedade é um problema enfrentado por muitas pessoas. A proposta de usar bloqueadores da recaptação de ocitocina(OT), surge como uma forma de combater a ansiedade por outra forma além dos benzodiazepínicos. A OT é um nonapeptídeo sintetizado nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo. Quando liberado periféricamente pela neurohipófise a OT atua como hormônio e promove a liberação do leite durante a lactação e a contração uterina no parto. No entanto, quando liberada centralmente, a OT age como um neurotransmissor ou neuromodulador de diversos processos, como na regulação da ansiedade e da resposta neuroendócrina e cardiovascular. Assim, o trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos agudos da administração intranasal de OT na ansiedade em voluntários saudáveis submetidos ao Teste de simulação de falar em público (TSFP) bem como seu papel de modulação das resposta neuroendócrina e hemodinâmica. Metodologia: utilização de camundongos com doses de 10ng/h durante 5 dias e 20ng/h durante 7 dias para verificação dos resultados. Resultados não houve uma mudança significativa em efeitos agudos, mas há efeitos crônicos interessantes.

Palavras-chaves: Ocitocina. Hipotálamo. Neuromodulador.

ABSTRACT: Anxiety is a problem faced by many people. The proposal to use oxytocin reuptake blockers (OT) appears as a way to combat anxiety in a way other than benzodiazepines. OT is a nonapeptide synthesized in the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus. When released peripherally by the neurohypophysis, OT acts as a hormone and promotes the release of milk during lactation and uterine contraction during childbirth. However, when released centrally, OT acts as a neurotransmitter or neuromodulator of several processes, such as regulating anxiety and neuroendocrine and cardiovascular responses. Thus, the work aims to evaluate the acute effects of intranasal administration of OT on anxiety in healthy volunteers undergoing the Public Speaking Simulation Test (TSFP) as well as its role in modulating neuroendocrine and hemodynamic responses. Methodology: use of mice with doses of 10ng/h for 5 days and 20ng/h for 7 days to verify the results. Results there was no significant change in acute effects, but there are interesting chronic effects.

Keywords: Oxytocin. Hypothalamus. neuromodulator.

INTRODUÇÃO

São manifestações patológicas de ansiedade que acontecem de diferentes formas, com características que configuram os muitos tipos de transtornos de ansiedade. A ansiedade pode ser uma reação comum a estímulos desestabilizadores ou que possam atemorizar as pessoas. Essa

¹ Graduando em Farmácia- Universidade Iguazu- RJ.

² Orientador do curso Farmácia pela Universidade Iguazu- RJ.

reação pode acontecer com sintomas psicológicos, como apreensão, desconforto, medos diversos etc., e também com sintomas físicos, como taquicardia, aumento da frequência respiratória, alterações de pressão arterial etc. (ABRATA 2019)

O sistema límbico é a parte ao qual o cérebro centro emocional incluindo a amígdala (AM), núcleo talâmico anterior, o giro cíngulo, o fórnix, o hipocampo, o hipotálamo (HP), os corpos mamilares, a parte medial do prosencéfalo, lóbulos pré-frontais, núcleo septal e outras áreas e vias do cérebro. As inter-relações dessas estruturas são responsáveis pelo reconhecimento e ativação das emoções, incluindo ansiedade (CHAVES DANIELA, 2007).

A AM destaca-se, pois, é unidade principal do processamento do circuito límbico, além de estar envolvida com processamento e com a sintomatologia da ansiedade. O núcleo central é a região envolvida em tal processamento e regulação das respostas comportamentais e automáticas da ansiedade, já a AM central e o núcleo leito da estria terminal desempenham fortes funções na regulação do medo e da ansiedade (CHAVES DANIELA, 2007).

O córtex pré-frontal conduz a um envolvimento na modulação cognitiva e na interpretação da experiência que gera ansiedade, além de seu envolvimento com a ativação da AM. Além destes o giro cíngulo também participa do circuito do medo e da ansiedade (CHAVES DANIELA, 2007)

3814

Como fenômeno afetivo natural, possibilita que o indivíduo fique atento a perigos e tome medidas para sobreviver a ameaças ou se adaptar a circunstâncias desconhecidas. É um sentimento vago e difuso de apreensão associado a expressões físicas autonômicas (ILGNER JUSTA FROTA, AUGUSTO ANDRADE CAMPOS DE MOURA FÉ, FRANCISCO THIAGO MARTINS DE PAULA, VICTOR ELMO GOMES SANTOS DE MOURA, EUGÊNIO DE MOURA CAMPOS, 2022)

DESENVOLVIMENTO

Objetivo geral

Garantir uma qualidade de vida melhor para os portadores de transtornos de ansiedade utilizando uma proposta terapêutica. Diferente das terapias que são fornecidas no mercado, com foco em uma melhor reciprocidade do paciente ao tratamento utilizando bloqueador da recaptção de ocitocina ao invés da família dos benzodiazepínicos já bem consolidada no mercado.

Objetivos específicos

- Propor uma terapia medicamentosa a partir da utilização da ocitocina como um ansiolítico mais eficiente, sendo um hormônio já conhecido pelo corpo humano e diferente dos habituais benzodiazepínicos,
- Estudar por uma resposta com menos efeitos colaterais e mais ganhos terapêuticos para o paciente.
- Entender melhor os mecanismos da ansiedade no corpo humano

METODOLOGIA

Este trabalho foi feito com base em artigos diversos com o assunto de ocitocina e ansiedade tornando mais palpável a possibilidade de uma terapia, diferente para pessoas com ansiedade. Tomando cuidado para manter a seriedade da pesquisa e no embasamento teórico deste estudo. Assim provendo uma fonte segura de pesquisa para o assunto proposto. Com o auxílio de tal, em prol da informatização de um assunto de extrema relevância para sociedade, hoje a ansiedade. Com isso coletando diversas informações sobre o assunto tratado de 2007 a 2022.

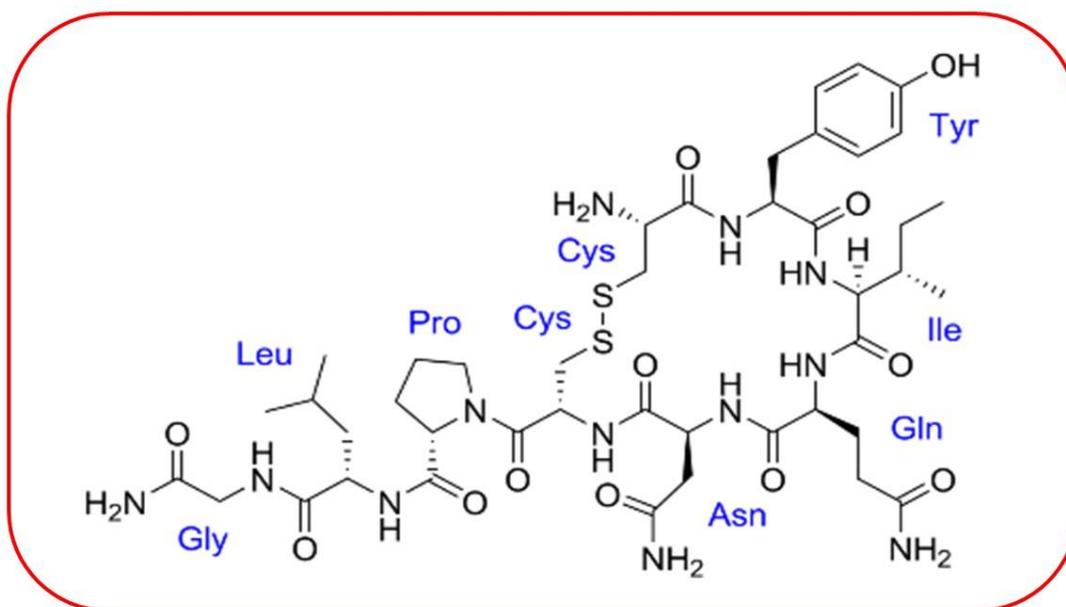
3815

JUSTIFICATIVA

Nesta proposta de terapia tenta tornar a vida das pessoas que sofrem com transtornos de ansiedades mais agradável, utilizando uma proposta inovadora com tratamento via bloqueadores da recaptção de ocitocina, dando um novo caminho de tratamento além dos clássicos benzodiazepínicos já muito utilizados no mercado, na tentativa de fazer uma terapia medicamentosa com menos efeitos colaterais já que ansiedade tem se tornado um dos mais populares transtornos do mundo e tem ficado em evidência a cada vez mais pelo excesso de estresse que tem se instaurado no mundo pós covid 19.

A ocitocina (OT) é um nonapeptídeo que é sintetizado pelos núcleos paraventricular (NPV) e supraótica (NOS) do HP. Neurônios magnocelulares localizados nos NOS e NPV são os maiores responsáveis pela maior quantidade de OT. Este hormônio é conduzido por proteínas transportadoras dos neurônios magnocelular dos NOS e NPV para neuro-hipófise local no qual o neuropeptídeo é armazenado e liberado na corrente sanguínea. A OT também é liberada no sistema nervoso central(SNC) por meio de neurônio parvocelulares os quais estão localizados no NPV em outras regiões do cérebro (BUJIS 1978, KENDRICK *et al.*, 1986 (CHAVES DANIELLA, 2007).

Figura 1: Fórmula estrutural da ocitocina

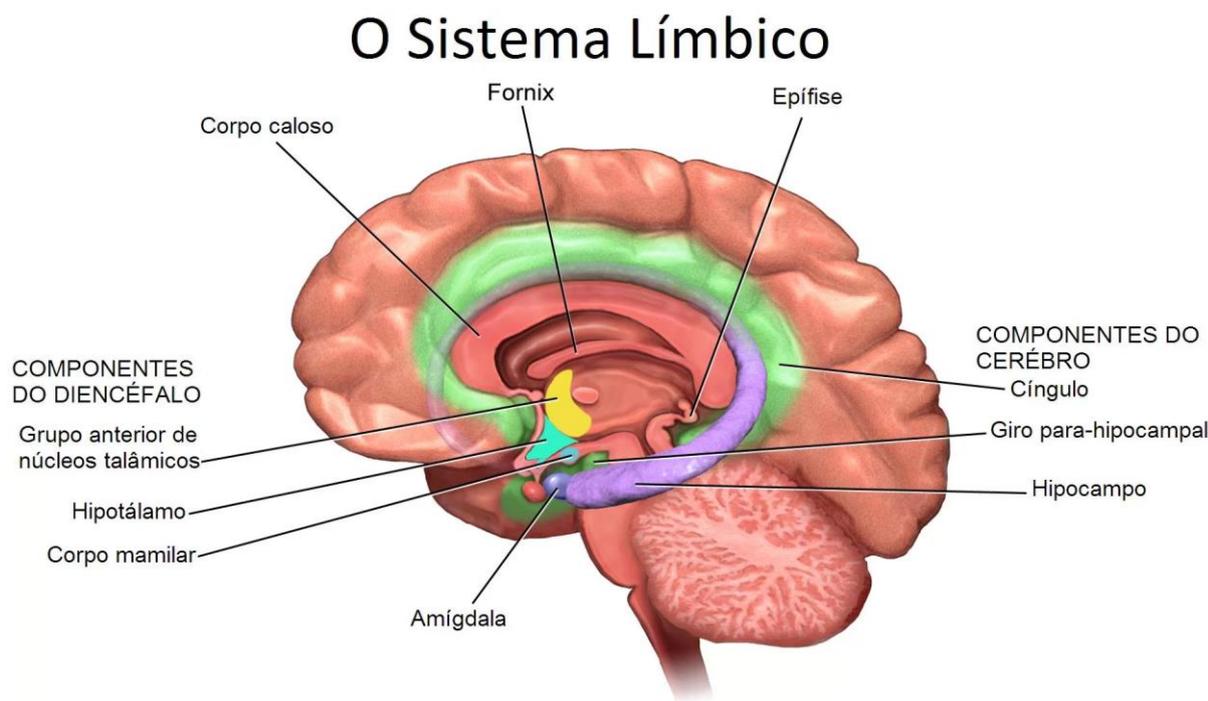


Fonte: Instituto de Química de São Carlos 2021

Um de seu efeito, de contração uterina, foi descrito em 1906 pelo farmacologista britânico Henry Dale, e os extratos hipofisários foram utilizados na obstetrícia desde então, com a finalidade de acelerar o trabalho de parto. Em 1953, a substância foi sintetizada em laboratório pela primeira vez pelo químico estadunidense Vicent Du Vigneaud, que recebeu dois anos depois o Prêmio Nobel em reconhecimento por esse trabalho (RUSSO JANE A., NUCCI MARINA FISHER 2020).

A OT possui ações periféricas e central. Sua ação periférica na amamentação e para o parto está bem estabelecida. Quando liberada centralmente funciona com um neurotransmissor ou neuromodulador em diversos processos assim como no comportamento maternal, ingestão de comida e sódio, memória social, comportamento sexual, promoções de relações sociais positivas, respostas ao estresse e ação ansiolíticos em camundongos e, mais recentemente, em humanos. Além disso em 2005, Kosfeld *et al.*, demonstrou que a OT promove o comportamento pós-social de confiança em humanos. vias e receptores ocitocinérgico foram encontradas em regiões cerebrais envolvidas no circuito da ansiedade, o que fundamentou a hipótese que vias e receptores de ocitocina podem estar ligados com a modulação de ansiedade. As regiões identificadas incluem núcleo leito da estria terminal, núcleo central e medial da AM, septo, núcleo seletor da HP e hipocampo (CHAVES DANIELLA, 2007).

Figura 2: Partes do cérebro



Fonte: HN University 2023

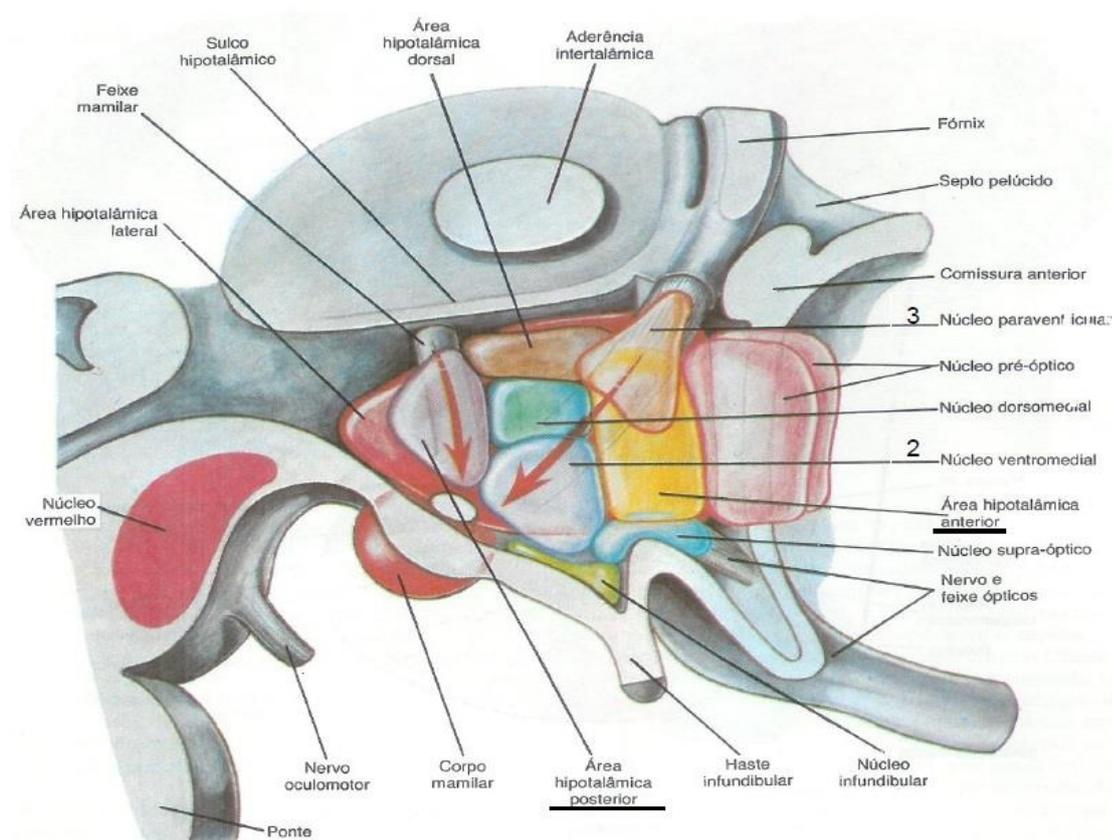
3817

Estímulos ansiogênicos e estressantes ativam significativamente o sistema da OT do corpo, conforme refletido pelo aumento da atividade eletrofisiológica dos neurônios OT, aumento da expressão do gene OT no NOS e NPV e estimulação da liberação periférica e intracerebral de OT. Por exemplo, a exposição de ratos machos a novidades, natação forçada ou derrota social aumenta rapidamente a liberação de OT no sangue, mas também dentro do NPV e/ou NOS e em outras regiões límbicas do cérebro, como a amígdala central ou septo (NEMANN INGA D, SLATTERY DAVID A. 2016).

Da mesma forma, o aumento da liberação de OT no sangue e no NPV e na amígdala central também foi encontrado em ratas expostas ao estresse psicossocial (derrota materna por uma mãe residente lactante agressiva). Os próprios neurônios magnocelulares OT dentro do NPV (ou NOS) podem fornecer a base neuroanatômica para essas observações: além de suas projeções para a neuro-hipófise, eles também podem liberar OT localmente dentro do NPV (ou NOS) a partir de dendritos e pericários, bem como de colaterais de axônios que se projetam para regiões cerebrais distintas, por exemplo, a amígdala central. Assim, é tentador concluir que eventos de medo e estressantes ativam o sistema OT e, conseqüentemente, a liberação periférica

e central de OT. Esta é uma observação importante com implicações para estudos humanos, pois fala a favor de que as medidas periféricas de OT sejam um biomarcador global para a atividade geral do sistema OT endógeno, refletindo também, pelo menos parcialmente, a (re)atividade central da OT de um indivíduo. sistema ao estresse. No entanto, temos que estar cientes do facto de que a OT plasmática pode, na melhor das hipóteses, reflectir apenas aproximadamente a dinâmica temporal dos padrões de libertação central, que demonstraram diferir substancialmente dos padrões de libertação periférica da OT. Além disso, a OT plasmática ignora necessariamente os eventos dependentes da região cerebral, que desempenham um papel importante nos efeitos comportamentais da OT (NEMANN INGA D, SLATTERY DAVID A. 2016).

Figura 3: Partes do cérebro 2



Fonte: Fundamentos em Bio-Neuro Psicologia 2009

Poucos estudos foram feitos sobre o ponto de vista comportamental promovida pela OT, mas parece que tem produção de OT durante situações que induzem ansiedade e estresse. Recentemente investigações foram feitas da ação da OT sobre o ponto de vista fisiológico e

comportamental do estresse e da ansiedade em animais tem sido realizada. Estímulos estressantes com um componente psicológico, como o nado forçado, andar em plataformas e afastamento social induzem a liberação da secreção periférica e central de OT em roedores. Camundongos knockout de OT têm sido usados nos entendimentos das funções desempenhadas centralmente por tal neuropeptídeo. Algumas pesquisas nesses animais demonstraram que a administração exógena de OT diminui o estresse e a ansiedade ou, ainda, que o bloqueio de receptores de OT no grupo controle produz aumento dos mesmos (CHAVES DANIELLA, 2007).

Uma vez liberado no cérebro, a OT atua como um modulador chave dos comportamentos relacionados à ansiedade e da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Abordagens farmacológicas relativamente simples usando administração intracerebroventricular (icv) ou local (NPV), amígdala central, córtex pré-frontal (CPF) de um agonista ou antagonista de OT-R têm mostrado consistentemente um efeito ansiolítico de OT sintético ou endógeno em roedores machos e fêmeas. Particularmente intrigante é o efeito ansiolítico da OT cerebral endógena durante períodos de ativação robusta e aumento da liberação central, incluindo lactação e atividade sexual em roedores machos e fêmeas. Em contraste, sob condições não reprodutivas e livres de estresse (e, portanto, baixa atividade do sistema OT), nunca fomos capazes de revelar um efeito ansiolítico da OT cerebral usando um antagonista de OT-R. Assim, a OT endógena não parece desempenhar um papel importante na manutenção de um nível basal de ansiedade, mas entra em ação durante a ativação psicossocial ou fisiológica do sistema (NEMANN INGA D, SLATTERY DAVID A. 2016).

3819

Indivíduos afetados por transtorno de ansiedade generalizada (TAG) apresentam anomalias na conectividade funcional entre diferentes regiões do cérebro, como amígdala, CPF e cíngulo anterior. Essas regiões estão respectivamente envolvidas na resposta ao medo, autorreferência e um amplo espectro de processos emocionais e de atenção. As alterações da ressonância magnética funcional (RMF) após IN-OT foram avaliadas em quatro estudos, que compartilham a mesma amostra de 18 indivíduos com TAG e 18 controles saudáveis. Ambos os grupos foram submetidos a um ensaio cruzado com uma única administração intranasal de 24 UI de OT e placebo, sendo escaneados após cada tratamento em repouso e durante a administração da Emotional Face Matching Task (EFMT). A conhecida hiper-reatividade da amígdala esquerda a rostos assustados foi reduzida após IN-OT no grupo TAG em comparação ao placebo, enquanto melhorou o escore de calma dos indivíduos. Consequentemente, aumentou

a reatividade a rostos tristes no CPF medial e cingulado anterior, observado na condição basal/placebo nestes pacientes, foi reduzido após uma dose única de OT. Este efeito não foi concomitante com uma melhora no humor ou no estado de ansiedade (FRANCESCA DE CAGNA, LAURA FUSAR-POLI, STEFANO DAMIANI, MATTEO ROCCHETTI, GIANLUCA GIOVANNA, ALESSIA MORI, PIERLUIGI POLITI, e NATASCIA BRONDINO, 2019).

É sabido que vários neurotransmissores e neuropeptídeos influenciam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), sendo que a OT também aparenta estar ligada na sua modulação, como sugerido por estudos recentes. Observações feitas em ratas amamentando, as quais liberam maior quantidade de OT nesse período mostram uma resposta neuroendócrina menor a situação que induzem ansiedade e o estresse, como por exemplo, a atenuação de corticosterona (funções no organismo incluem a mediação de diversos efeitos fisiológicos e a adaptação a situações de estresse) e catecolamina (função de proteger o organismo e garantir a sua sobrevivência a agentes estressores, pode ser modificada pelas características do estímulo estressor e do indivíduo) (CHAVES DANIELLA, 2007).

Ao considerar a OT como uma opção de tratamento ansiolítico para humanos, os efeitos neuropeptídicos crônicos devem ser de grande interesse. No entanto, estudos básicos relevantes são raros e os realizados revelam que os efeitos crônicos da OT dependem fortemente da dose e da duração da aplicação, podendo variar entre indivíduos do sexo masculino e feminino e dependem do nível inato de ansiedade. Por exemplo, em camundongos machos, a infusão crônica de OT (10 ng/hora) durante 2 semanas induziu um aumento robusto no comportamento relacionado à ansiedade em dois testes comportamentais independentes, enquanto uma dose dez vezes menor não alterou a ansiedade. Em contraste, em ratas fêmeas ovariectomizadas e tratadas com esteroides, 5 dias de OT icv (10 ng/hora) reduziram os níveis de ansiedade e a ativação de c-Fos induzida por estresse em regiões cerebrais relevantes. Em apoio a essas diferenças sexuais, 7 dias de OT icv (20 ng/hora) em ratos machos não afetaram o comportamento relacionado à ansiedade. (NEMANN INGA D, SLATTERY DAVID A. 2016)

Pesquisadores sugeriram uma possível relação entre níveis periféricos de OT, polimorfismos do gene OT-R e TAG. Em detalhes, descobriu-se que as concentrações plasmáticas basais de OT dependem do estado de saúde mental e do sexo da pessoa testada. Por exemplo, uma relação positiva entre a OT plasmática (basal) e a ansiedade-estado foi relatada em mulheres, enquanto as concentrações plasmáticas (e no líquido cefalorraquidiano) de OT

previram negativamente os escores de ansiedade-traço em uma corte de gênero misto (11 homens e 16 indivíduos do sexo feminino) de pacientes infantis e adultos e em indivíduos do sexo masculino, mas não do sexo feminino, em outro estudo. Além disso, foram descritas associações entre polimorfismos de OT-R e ansiedade com dois single nucleotide polymorphisms (SNPs), rs53576 e rs2254298, que estão associados à ansiedade de separação em pacientes deprimidos e interagem com o nível de sintomas de ansiedade em meninas adolescentes. Da mesma forma, em um grande estudo que avaliou múltiplos polimorfismos do OT-R, foi encontrada uma interação entre a exposição ao estresse no início da vida avaliada retrospectivamente e o genótipo do OT-R nos sintomas de ansiedade autorrelatados (80). No entanto, as implicações funcionais destes SNPs no sistema OT ainda não foram demonstradas (NEMANN INGA D, SLATTERY DAVID A. 2016).

CONCLUSÃO

De modo geral ainda falta muita pesquisa no âmbito desta área. As descobertas recentes mostram que é plausível uma terapia baseada em bloqueadores de recaptção de ocitocina, mesmo que de modo agudo não haja efeitos significativos cronicamente há efeitos notórios, que precisam de mais atenção e estudo, podendo se transformar em uma terapia eficaz no futuro.

3821

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHAVES DANIELLA, 2007 **Efeitos da ocitocina sobre a ansiedade experimental induzida em voluntários saudáveis** Microsoft Word - Defesa_final2_dani.doc (usp.br)

NEMANN INGA D, SLATTERY DAVID A. 2016 **Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach** - ScienceDirect

FRANCESCA DE CAGNA, LAURA FUSAR-POLI, STEFANO DAMIANI, MATTEO ROCCHETTI, GIANLUCA GIOVANNA, ALESSIA MORI, PIERLUIGI POLITI, e NATASCIA BRONDINO, 2019 **The Role of Intranasal Oxytocin in Anxiety and Depressive Disorders: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials** - PMC (nih.gov)

RUSSO JANE A., NUCCI MARINA FISHER 2020 SciELO - Brasil - **Parindo no paraíso: parto humanizado, ocitocina e a produção corporal de uma nova maternidade** Parindo no paraíso: parto humanizado, ocitocina e a produção corporal de uma nova maternidade

ABRATA 2019 OS 2348 - **Manual Paciente Abrata 2** - 10-08-11.indd

ILGNER JUSTA FROTA, AUGUSTO ANDRADE CAMPOS DE MOURA FÉ, FRANCISCO THIAGO MARTINS DE PAULA, VICTOR ELMO GOMES SANTOS DE

MOURA, EUGÊNIO DE MOURA CAMPOS, 2022 **Transtornos de ansiedade: histórico, aspectos clínicos e classificações atuais** 3971.pdf (bvsalud.org)