

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição VII

Capítulo 3

OXITOCINA: EFEITOS COMPORTAMENTAIS E EMOCIONAIS

MARTHA GLÓRIA DA SILVA ARAÚJO¹
REBECA GOMES DA SILVA¹
FRANCISCO HONEIDY CARVALHO AZEVEDO²

¹Discente – Enfermagem no Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA

²Docente – Enfermagem no Centro Universitário Santo Agostinho - UNIFSA

Palavras-chave: Oxitocina; Comportamento Afetivo; Estrutura Molecular

DOI:

10.59290/5522900202

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a oxitocina (OXT) tornou-se um dos hormônios de maior destaque nas pesquisas científicas devido ao seu impacto significativo no comportamento social e nos processos cognitivos. Produzida principalmente no hipotálamo e distribuída pelo cérebro e pela corrente sanguínea, sua atuação vai além da regulação hormonal, influenciando diretamente a forma como os indivíduos percebem e reagem a estímulos sensoriais, sejam eles sociais ou não. Ao facilitar o processamento dessas informações, a OXT contribui para a modulação de interações sociais complexas, a formação de vínculos emocionais e respostas adaptativas em diferentes contextos (QUINTANA & GUASTELLA, 2020).

Ademais, a oxitocina, também conhecida como "hormônio do amor", promove sentimentos de afeto e proteção, desempenhando um papel fundamental nas relações de apego, como os vínculos entre parceiros e o elo entre mãe e filho (CARTER, 2017). A OXT foi descoberta e nomeada pelo médico, fisiologista, zoólogo e ganhador do Prêmio Nobel, Sir Henry Dale, em 1906. Sua etimologia vem das palavras gregas antigas *ὄξύς* (oxys), que significa "rápido", e *τόκος* (tokos), que significa "nascimento" (CARSON *et al.*, 2013).

Em 1906, Dale identificou que um extrato da glândula pituitária posterior provocava contrações no útero de uma gata prenhe. Esse extrato foi utilizado a partir de 1911 por médicos para estimular contrações uterinas durante o parto em mulheres. Mais tarde, Dale observou que o mesmo extrato também contraía células musculares lisas ao redor das glândulas mamárias, facilitando a ejeção do leite. Cinquenta anos depois, Vincent Du Vigneaud sequenciou e sintetizou a OXT, tornando-se o primeiro a

sequenciar um hormônio polipeptídico. Por esse feito, Du Vigneaud recebeu o Prêmio Nobel em 1955 (MAGON & KALRA, 2011; CARSON *et al.*, 2013; JUREK & NEUMANN, 2018).

A oxitocina é um peptídeo constituído por nove aminoácidos, sintetizado no hipotálamo, e exerce funções tanto como hormônio quanto como neurotransmissor (GIMPL & FAHRENHOLZ, 2001). Após sua liberação pelo hipotálamo, ela impacta diversas regiões do sistema nervoso central, como o tronco cerebral, o hipocampo, a amígdala e o estriado (BETHLEHEM *et al.*, 2013).

Nas mulheres, os efeitos da OXT são potencializados pelos níveis de estrogênio, o que promove uma maior sensibilidade e resposta a esse hormônio. O estrogênio facilita a ação da oxitocina em processos como a vinculação emocional e o comportamento parental, fortalecendo o papel da oxitocina na formação de laços afetivos e na regulação do comportamento social.

Além disso, durante a estimulação sexual e o orgasmo, a OXT está associada ao aumento da vinculação afetiva e ao prazer sexual, contribuindo para a intensificação das sensações e a criação de vínculos emocionais com o parceiro (SILVA *et al.*, 2020).

Por outro lado, nos homens, parece haver um efeito oposto: o androgênio, hormônio predominante masculino, pode atenuar os efeitos da OXT. A elevação dos níveis de androgênios pode reduzir a sensibilidade à oxitocina, impactando a forma como este hormônio modula o comportamento social e afetivo (SILVA *et al.*, 2020).

Contudo, durante a estimulação sexual e o orgasmo, foram observados níveis aumentados de oxitocina em ambos os sexos. Entre os homens, a OXT tem um papel importante na fun-

ção sexual, ajudando na ejaculação e ereção do pênis (MEZIAS, 2021).

A revisão teve como objetivo investigar a influência da oxitocina no comportamento humano, com foco nos efeitos comportamentais, fisiológicos e emocionais. Para isso, abordou três aspectos centrais: os métodos utilizados nos estudos sobre o tema, os fatores moderadores que influenciam sua ação (como gênero, empatia, diagnóstico clínico e valência emocional) e a síntese dos principais achados, destacando as variáveis comportamentais, fisiológicas e emocionais associadas à oxitocina.

Referencial Teórico

A oxitocina

A oxitocina (OXT) é um hormônio nonapeptídeo essencial na reprodução, especialmente na lactação e no parto. Sua descoberta remonta a 1906, quando Sir Henry Dale observou seus efeitos uterotônicos em gatas prenhas. O nome "oxitocina", derivado do grego, significa "nascimento rápido" (DU VIGNEAUD, 1956). Em 1953, Vincent du Vigneaud elucidou sua sequência e a sintetizou, o que lhe garantiu o Prêmio Nobel de Química em 1955. A oxitocina sintética, conhecida como "pitocin" ou "syntocinon", foi amplamente usada para indução do parto e apoio à lactação (GIMPL *et al.*, 2008).

Inicialmente, os estudos focavam em seus efeitos periféricos, como a contração uterina e a ejeção do leite. Posteriormente, pesquisas revelaram sua atuação no sistema nervoso central, com neurônios magnocelulares dos núcleos paraventriculares (PVN) e supraópticos (SON) do hipotálamo sendo os principais produtores da OXT, que é liberada na corrente sanguínea pela hipófise posterior (LEE *et al.*, 2009).

A partir da década de 1990, descobriu-se que a oxitocina também atua como neurotrans-

missor e neuromodulador. O receptor OXTR foi clonado em 1992 por Kimura, permitindo a identificação de sua presença em áreas límbicas do cérebro, como o hipocampo, a amígdala e o núcleo accumbens, regiões associadas ao comportamento social e emocional (MACDONALD & MACDONALD, 2010; YOUNG & GAINER, 2009).

Estudos indicam que a oxitocina e a vasopressina compartilham estrutura molecular e origem evolutiva, desempenhando funções complementares nos comportamentos sociais e fisiológicos (BARIBEAU & ANAGNOSTOU, 2015). Enquanto a oxitocina promove comportamentos sociais e afiliativos, a vasopressina está ligada à agressividade e defesa territorial. A interação entre ambas é fundamental na regulação do comportamento social e emocional (GIMPL & FAHRENHOLZ, 2001).

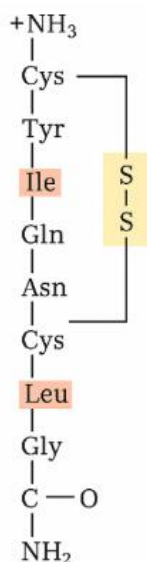
Além de seu papel reprodutivo, a oxitocina modula processos cognitivos e afetivos, como aprendizado, memória emocional, apego e confiança. Estudos mostraram que sua administração pode aumentar a confiança social, empatia e comportamentos cooperativos e altruístas (NORMAN *et al.*, 2012), reforçando sua importância para o bem-estar emocional e as relações sociais saudáveis.

Estrutura e propriedades moleculares da oxitocina

A oxitocina é um hormônio peptídico composto por nove aminoácidos, configurando-se como um nonapeptídeo. Sua fórmula estrutural inclui a sequência de aminoácidos Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂, com uma ponte dissulfeto que conecta as duas moléculas de cisteína, formando uma estrutura cíclica. Esta ponte dissulfeto é crucial para a estabilidade conformacional do hormônio, garantindo sua funcionalidade (ZAGREAN *et al.*, 2022). Po-

demos observar a estrutura da oxitocina humana a partir da figura abaixo (**Figura 3.1**).

Figura 3.1 Ilustra a estrutura da Oxitocina humana, destacando sua conformação molecular e as ligações químicas que definem suas propriedades



Fonte: NELSON COX, 2014

A síntese da oxitocina ocorre principalmente nos neurônios magnocelulares dos núcleos paraventricular (PVN) e supraóptico (SON) do hipotálamo. Após sua síntese, a Oxitocina é transportada através dos axônios até a hipófise posterior, associada à proteína de transporte neurofísica. Quando ocorre um estímulo, como a estimulação do mamilo durante a amamentação, a oxitocina é liberada por exocitose na corrente sanguínea, desempenhando suas funções periféricas. Além de sua função hormonal, a oxitocina também é liberada em regiões cerebrais, modulando comportamentos sociais e emocionais (HATTON, 1990).

Além disso, os genes da oxitocina e vasopressina (AVP) estão localizados no mesmo cromossomo, mas em direções transcricionais opostas (cromossomo 2 em camundongos e 20 em humanos). Ambos os genes são altamente semelhantes, consistindo em três éxons e dois íntrons, separados por uma região intergênica

variável que contém sequências reguladoras importantes (GAINER *et al.*, 2001).

No contexto da estrutura e funcionalidade dos receptores de oxitocina, o estudo revela que esses receptores possuem uma interação significativa com moléculas de colesterol e íons de magnésio. A presença de colesterol em uma fenda extra-helicoidal formada entre as hélices IV e V do receptor OXTR é crucial para manter a integridade do sítio de ligação, influenciando diretamente a estabilidade e a funcionalidade do receptor.

Além disso, o receptor OXTR possui um sítio de ligação conservado para o Mg²⁺, que atua como um modulador alostérico positivo, aumentando a afinidade de ligação com o agonista oxitocina (WALTENSPÜHL *et al.*, 2020).

A identificação desses sítios de ligação específicos para colesterol e Mg²⁺ expande o entendimento da modulação alostérica do receptor de oxitocina, destacando a importância dessas interações para a funcionalidade do receptor e para o desenvolvimento de novas terapias direcionadas. As descobertas sobre a interação do colesterol com o OXTR sugerem que a ligação do colesterol ocorre em um local diferente dos sítios de interação relatados para outros GPCRs, indicando uma especificidade única para o receptor de oxitocina (WALTENSPÜHL *et al.*, 2020).

Apesar de suas semelhanças com a vasopressina, a oxitocina difere por dois aminoácidos, conferindo-lhe especificidade para seus próprios receptores. Esses receptores pertencem à família de receptores acoplados à proteína G (GPCR), que ativam vias intracelulares por meio da fosfolipase C, resultando em diversas respostas celulares, dependendo do tecido-alvo (KIMURA *et al.*, 1992).

A estrutura molecular da oxitocina e da vasopressina sugere uma origem evolutiva co-

num, desempenhando funções complementares em diferentes espécies, com a vasopressina associada principalmente a comportamentos de defesa e agressão, enquanto a oxitocina promove a afiliação social (GIMPL & FAHRENHOLZ, 2001).

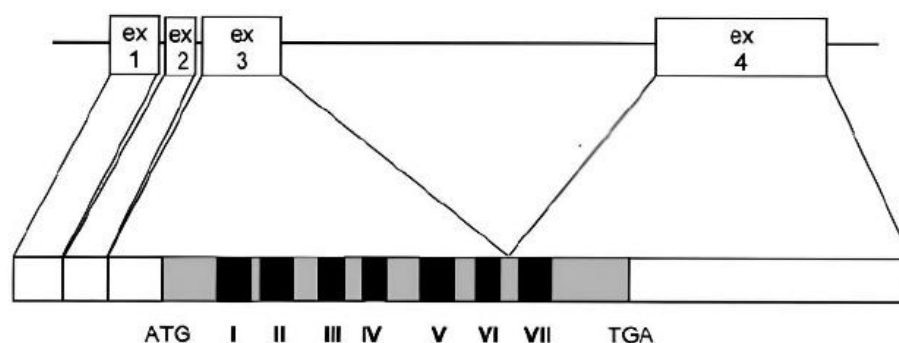
Além de sua função no sistema periférico e de suas propriedades estruturais, a oxitocina e a AVP exercem uma ação direta relacionada às interações com seus respectivos receptores. Em humanos e outras espécies de mamíferos, é encontrado um único receptor de oxitocina (OXTR) e três receptores de vasopressina (AVPR1a, AVPR1b e AVPR2). É importante notar que, embora a OXTR possa se ligar aos receptores de AVP, assim como a AVP pode se ligar ao OXTR, esses hormônios apresentam diferentes níveis de afinidade por esses receptores. Todos esses receptores pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), caracterizados por possuírem sete domínios transmembrana.

Uma característica notável desses receptores é a interrupção conservada da sequência codificante entre os domínios transmembrana 6 e 7 por um íntron, diferentemente da maioria dos GPCRs, que são constituídos por um único éxon (KOSHIMIZU *et al.*, 2012; SIEHLER & MILLIGAN, 2011).

No genoma humano, o gene que codifica o receptor de oxitocina (OXTR) está localizado na região cromossômica 3p25–3p26.2 e possui uma estrutura de aproximadamente 17 kb, contendo quatro éxons e três íntrons. No entanto, apenas os éxons 3 e 4 são traduzidos, sendo separados por um íntron de 12 kb.

Esses éxons são responsáveis pela codificação do último domínio transmembrana do receptor, o que é fundamental para sua funcionalidade (KIMURA *et al.*, 1992). Essas características estruturais e genéticas dos receptores de oxitocina e vasopressina destacam a complexidade das interações moleculares que influenciam os efeitos fisiológicos e comportamentais mediados por esses hormônios (**Figura 3.2**).

Figura 3.2 Representação esquemática do Gene OXT, destacando os domínios transmembrana numerados, que são ilustrados em áreas sombreadas



Fonte: GIMPL & FAHRENHOLZ, 2001

Assim, ao analisar a composição e as interações moleculares da oxitocina, percebe-se que sua estrutura química e a comunicação com seus receptores são essenciais para a estabilidade e eficácia desse hormônio. Esses atributos,

somados à complexidade de suas relações genéticas e moleculares, demonstram a

extensão de seu impacto no corpo humano. Com base nessa explicação da estrutura e evolução, o passo seguinte é investigar como a oxitocina influencia o comportamento social e

emocional, ressaltando sua função na promoção da empatia, da confiança e dos laços afetivos.

Influência da Oxitocina no Comportamento Social e Emocional

Reconhecida inicialmente por sua importância na reprodução feminina, a oxitocina também exerce uma influência significativa na regulação de comportamentos sociais e cognitivos em ambos os sexos (MAGON & KALRA, 2011; UVNÄS-MOBERG *et al.*, 2005).

Pesquisas realizadas nas últimas décadas, tanto em animais quanto em seres humanos, destacam o envolvimento desse neuropeptídeo em processos como reconhecimento social, formação de laços afetivos e comportamento parental. Além disso, a oxitocina impacta diretamente a tomada de decisões sociais e o processamento de estímulos, ressaltando sua relevância na cognição social (LENG *et al.*, 2022 & MACDONALD & MACDONALD, 2010).

A administração intranasal de oxitocina é uma técnica amplamente utilizada para investigar seus efeitos nos comportamentos sociais e cognitivos. Esse método tem se mostrado eficaz em promover atitudes pró-sociais, como maior generosidade e disposição para compartilhar recursos em diferentes contextos experimentais (BAUMGARTNER *et al.*, 2008; YAO & KENDRICK, 2022).

Evidências adicionais sugerem que a oxitocina aumenta a atenção para sinais sociais importantes, como o tempo de olhar para a região dos olhos de rostos humanos, indicando sua importância na comunicação interpessoal e no reconhecimento emocional (GUASTELLA *et al.*, 2008).

Outro aspecto relevante desse neuropeptídeo é sua capacidade de promover maior flexibilidade comportamental, especialmente em situações sociais complexas. Estudos indicam que a oxitocina pode reduzir a adesão rígida a regras arbitrárias em indivíduos que possuem

alta necessidade de estrutura, permitindo uma adaptabilidade mais equilibrada entre desejos internos e pressões externas (GROSS & DE DREU, 2017).

Além disso, a oxitocina desempenha um papel relevante no manejo de transtornos psicológicos. Pesquisas revelam que esse hormônio é capaz de reduzir comportamentos repetitivos e a necessidade de seguir regras rígidas em condições como transtorno obsessivo-compulsivo, anorexia nervosa e transtorno do espectro autista.

A administração de oxitocina nesses contextos tem mostrado melhorar a aproximação social e diminuir a rigidez comportamental, sugerindo seu potencial terapêutico nessas populações (GROSS & DE DREU, 2017).

A oxitocina também está associada a um aumento na percepção de movimentos biológicos, diferenciando estímulos sociais de estímulos não sociais (KÉRI & BENEDEK, 2009). Essa sensibilidade aumentada a estímulos socialmente relevantes pode facilitar a interação social e o processamento emocional, sendo essencial para a formação de vínculos afetivos e o comportamento de apego entre indivíduos.

Estudos sugerem que os efeitos da oxitocina podem se manifestar de forma distinta entre homens e mulheres, com indícios de que as mulheres tendem a apresentar uma maior capacidade de empatia e sensibilidade emocional em comparação aos homens (BARON-COHEN *et al.*, 2001).

Essas variações podem ser atribuídas tanto a diferenças biológicas quanto a fatores evolutivos que moldaram as respostas sociais de cada sexo. Especificamente, o estrogênio parece potencializar a expressão dos receptores de oxitocina durante períodos como o parto e a amamentação, intensificando comportamentos de cuidado materno e a criação de laços afetivos (CHOLERIS *et al.*, 2003).

No nível neurobiológico, a oxitocina influencia os circuitos córtico-amigdaloides, atenuando a resposta de retirada em relação a ameaças sociais e promovendo respostas mais adaptativas, como o enfrentamento em vez da fuga (KEMP & GUASTELLA, 2011). Além disso, a oxitocina estimula os circuitos mesocorticolímbicos, facilitando comportamentos de aproximação em contextos de estímulos positivos, destacando sua função na regulação de interações sociais e emocionais (LUKAS *et al.*, 2011).

Estudos adicionais indicam que a oxitocina funciona como um sinal neuro-hormonal, sendo liberada tanto dos dendritos quanto das varicosidades nos axônios. Em ratas lactantes, por exemplo, a sucção provoca a liberação dendrítica de oxitocina, resultando em uma liberação sincronizada do hormônio no hipotálamo e na corrente sanguínea, o que é crucial para o reflexo de ejeção do leite (LENG *et al.*, 2022).

Essa dinâmica de liberação hormonal demonstra como a oxitocina está envolvida tanto no comportamento social quanto em funções fisiológicas importantes.

Além disso, a oxitocina é importante para a formação de vínculos afetivos, tanto em animais quanto em humanos. Em roedores, ela facilita a formação de preferências por parceiros em espécies monogâmicas, como os campônios.

Em humanos, a administração de oxitocina estimula a confiança interpessoal, promovendo a criação e a manutenção de laços sociais (LENG *et al.*, 2022). Esses achados reforçam a importância da oxitocina na mediação de comportamentos sociais complexos e no fortalecimento das conexões emocionais entre os indivíduos.

De acordo com Nogueira (2021), a oxitocina também tem uma influência significativa na modulação das respostas emocionais, afe-

tando diretamente a ativação de circuitos neurais relacionados ao processamento de recompensas e ao fortalecimento dos vínculos emocionais.

Essas interações demonstram como a oxitocina pode amplificar a percepção de estímulos sociais relevantes, facilitando comportamentos pró-sociais e promovendo a resiliência emocional em contextos de interação interpessoal.

Além de suas funções relacionadas ao comportamento social e emocional, a oxitocina é frequentemente chamada de "hormônio do amor" devido à sua atuação em comportamentos afetivos, como o apego, a intimidade sexual e a formação de laços emocionais profundos.

Esse neuropeptídeo não apenas fortalece os vínculos sociais, mas também influencia diretamente a empatia, a confiança e a percepção emocional entre indivíduos (CARTER *et al.*, 2014; MACLEAN *et al.*, 2019). Durante momentos de contato físico e intimidade, como o ato sexual e o abraço, a oxitocina é liberada, contribuindo para sentimentos de satisfação e bem-estar.

Esses efeitos são essenciais para o desenvolvimento e a manutenção de relações afetivas, bem como para a promoção de comportamentos de cuidado e proteção entre parceiros e familiares (LECKMAN *et al.*, 2021).

A oxitocina está diretamente envolvida em processos de formação de vínculos sociais e comportamentos de apego, promovendo comportamentos afiliativos e de cuidado (SHARMA *et al.*, 2020).

Estudos indicam que a administração de oxitocina aumenta a proximidade social e facilita a interação interpessoal, atuando como um mediador importante no fortalecimento de laços emocionais. Além disso, a oxitocina modula atividades em diferentes regiões do cérebro, como a amígdala, o núcleo accumbens (NAc) e a área tegmental ventral (VTA), regiões tipicamente associadas a comportamentos sociais,

emocionais e de recompensa (MARSH *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2020).

Além de seu impacto no comportamento social, a oxitocina também atua nos circuitos de recompensa do cérebro, promovendo sensações de prazer que fortalecem os laços afetivos. Esse efeito é particularmente importante em contextos de comportamento sexual e nas interações sociais que envolvem expressões de afeto e carinho. O papel da oxitocina nesses processos reforça a ideia de que ela é uma peça-chave na sustentação das relações humanas e no fortalecimento dos laços interpessoais (STEVENSON *et al.*, 2019).

Estudos em modelos animais demonstram que a liberação de oxitocina está associada ao aumento da dopamina na via mesocorticolímbica, a qual é essencial para os sentimentos de prazer e recompensa durante comportamentos de vinculação, como o cuidado maternal e os relacionamentos íntimos (SHARMA *et al.*, 2020).

Esses achados sublinham a importância da oxitocina na mediação de comportamentos sociais complexos e no fortalecimento das conexões emocionais entre os indivíduos, reforçando sua função como um dos principais moduladores de vínculos afetivos e comportamentos pró-sociais.

MÉTODO

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão sistemática com abordagem qualitativa e descritiva (GOMES & OLIVEIRA, 2014), destinada a sintetizar criticamente as evidências existentes sobre as funções biológicas e comportamentais da oxitocina (NASCIMENTO *et al.*, 2019). A abordagem qualitativa permitiu interpretar dados não numéricos, oferecendo uma compreensão mais aprofundada das diferenças entre homens e mulheres (HANNES & MACAITIS, 2012; MINAYO, 2017).

De maneira complementar, o caráter descritivo organizou os dados de forma detalhada, abrangendo variáveis como níveis de oxitocina, comportamentos sociais e emocionais, e interações biológicas (LAKATOS & MARCONI, 2019).

Caracterização da Área de Estudo

Nesta pesquisa, foi adotada a estratégia PICO para guiar a formulação das perguntas de pesquisa e estruturar a busca por evidências sobre a oxitocina. A estratégia PICO compreende: P = Paciente ou Problema; I = Intervenção (de interesse); C = Comparação; O = *Outcomes* (resultados) (SANTOS, PIMENTA & NOBRE, 2007). Para definir as *strings* de busca, foram utilizados os seguintes termos, conforme disposto na tabela abaixo (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 Termos Utilizados na Composição das *Strings* de Busca

PICO Elemento	DeCS	MeSH
P (Paciente)	Adultos	<i>Adults</i>
I (Intervenção)	Efeitos Comportamentais, Efeitos Biológicos	<i>Behavioral Effects, Biological Effects</i>
C (Comparação)	Homens, Mulheres, Condições Psicológicas	<i>Men, Women, Psychological Conditions</i>
O (Outcomes)	Empatia, Confiança, Apego, Comportamento Sexual	<i>Empathy, Trust, Attachment, Sexual Behavior</i>

A revisão sistemática foi conduzida com uma estratégia de busca estruturada, utilizando descritores padronizados para assegurar a recuperação precisa de estudos relevantes. A string de busca aplicada foi: (*Adults*) AND (*Behavioral Effects OR Biological Effects*) AND (*Men OR Women OR Psychological Conditions*) AND (*Empathy OR Trust OR Attachment OR Sexual Behavior*).

Essa combinação permitiu identificar pesquisas com adultos que abordassem os efeitos comportamentais e biológicos da oxitocina (OXT), incluindo variáveis como sexo, condições psicológicas, empatia, confiança, apego e comportamento sexual.

A abordagem sistemática adotada garantiu uma seleção criteriosa dos estudos mais alinhados aos objetivos da investigação, assegurando a relevância e a consistência dos dados analisados.

Essa metodologia baseada em evidências contribuiu para aprofundar o entendimento da estrutura molecular da oxitocina e seu impacto no comportamento humano, beneficiando tanto a pesquisa científica quanto a prática clínica (SHIWA *et al.*, 2011).

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos estudos publicados entre 2014 e 2024, nos idiomas português e inglês, que abordaram a estrutura molecular da oxitocina, suas interações biológicas e seus efeitos sobre o comportamento afetivo e social em humanos.

Os critérios de inclusão também contemplaram estudos que investigaram a administração exógena de oxitocina e seus impactos no comportamento, bem como aqueles que correlacionaram as características estruturais da oxitocina com suas funções biológicas.

Foram excluídos estudos que não abordaram diretamente o comportamento humano,

que utilizaram modelos animais sem relevância comportamental, que apresentaram metodologia incompleta, artigos de revisão ou estudos duplicados.

Procedimentos de Coleta de Dados

A coleta de dados seguiu as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), que orientaram o processo de seleção e coleta dos estudos. A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados *Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS/-BVS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed).

Análise dos Dados

Os dados coletados foram organizados em quadros analíticos que reuniram informações essenciais de cada estudo, como; autores, ano, metodologia, participantes, intervenções e conclusões, sobre os efeitos da oxitocina no comportamento social e emocional.

A análise teve como foco identificar padrões, semelhanças e divergências entre os estudos, promovendo uma avaliação crítica da qualidade metodológica e da robustez dos achados sobre as interações biológicas da oxitocina.

O resumo analítico destacou que a oxitocina (OXT) exerce efeitos distintos no comportamento afetivo de homens e mulheres, mas também apontou inconsistências metodológicas que dificultam a generalização dos resultados.

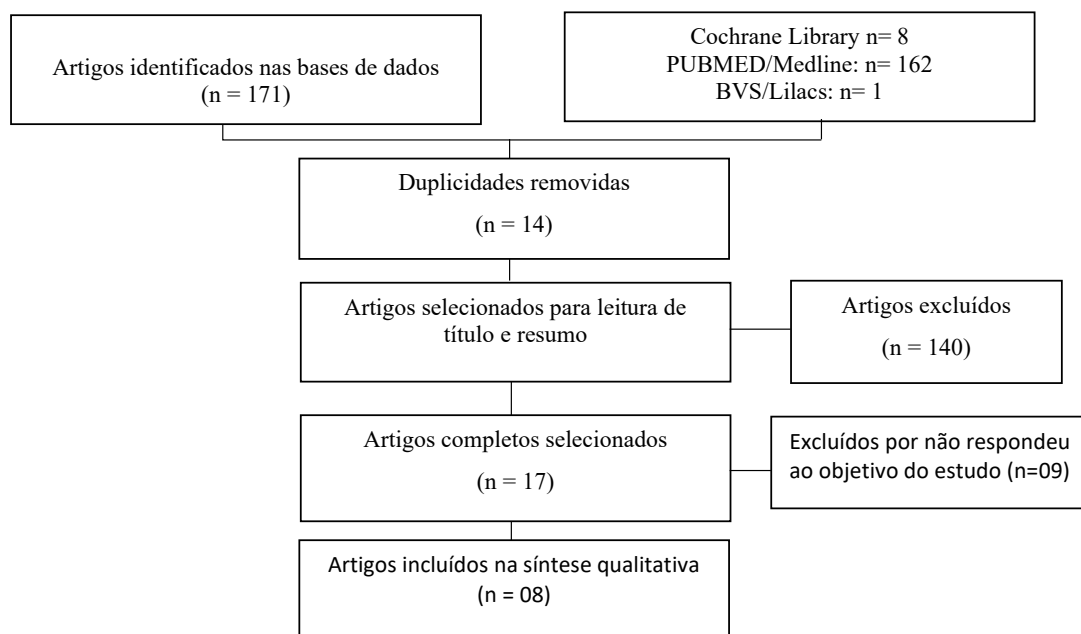
A síntese dos dados aprofundou a compreensão da estrutura molecular da OXT e de sua influência nas respostas comportamentais humanas. Além disso, indicou possíveis aplicações clínicas e sugeriu novas direções para pesquisas futuras, com o foco nos mecanismos contextuais e individuais que modulam seus efeitos nas interações sociais e emocionais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fluxograma abaixo (**Fluxograma 3.1**) apresenta o processo de seleção dos estudos, detalhando as etapas de aplicação dos critérios de

inclusão e exclusão nas bases de dados escolhidas.

Fluxograma 3.1 Fluxograma da busca nas bases de dados



A busca nas bases de dados resultou em um total de 171 estudos. Após a remoção de 14 duplicatas, 157 artigos seguiram para a triagem de título e resumo, sendo 140 excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Em seguida, 17 artigos completos foram selecionados para avaliação da elegibilidade, dos quais 9 foram excluídos por não abordarem diretamente os efeitos comportamentais da oxitocina ou por não apresentarem dados compatíveis com os objetivos da pesquisa.

Por fim, um total de oito estudos foi incluído na síntese qualitativa.

Para uma compreensão mais aprofundada dos estudos analisados, a tabela abaixo (**Tabela**

3.2), apresenta os parâmetros metodológicos dos artigos incluídos, com destaque para o tipo de estudo, população investigada, dose e via de administração da oxitocina, além das medidas utilizadas para mensurar seus efeitos comportamentais.

A análise dos estudos selecionados revela uma ampla diversidade metodológica nos delineamentos, amostras e estratégias de mensuração utilizadas para investigar os efeitos da oxitocina (OXT) no comportamento humano. Foram incluídos oito estudos com abordagens variadas, desde investigações observacionais baseadas em genética até protocolos experimentais com aplicação intranasal de OXT e registro de respostas neurofisiológicas.

Tabela 3.2 Descrição bibliográfica dos estudos selecionados

Autor/ Ano	Tipo de Estudo	População Estu- dada	Dose de OXT	Via de Administração	Tipo de Medida
Kaźmierczak <i>et al.</i>, 2024	Observacional com análise genética e ma- chine learning	442 indivíduos (221 casais heterosse- xuais, Polônia)	Não adminis- trada	Não aplicável	IRI e IRI-C + genótipos de OXTR, AVPR1a, ESR1, HTRA2
Pang <i>et al.</i>, 2023	Experimental (três estudos com EEG e questionário)	Est. 1: 1486 partici- pante Est. 2: 286 Est. 3: 328 (total: 2100+ partici- pantes)	Não adminis- trada	Não se aplica	IRI (Inventário de Empatia), EEG (ERP e análise tempo-frequência)
Procyshyn <i>et al.</i>, 2020	Experimental randomizado	45 mulheres (16 au- tistas, 29 neurotípicas)	24 UI	Intranasal	Hormonal e psicossocial
Neto <i>et al.</i>, 2020	Experimental randomizado	153 homens e 151 mulheres, 18–22 anos	24 UI	Intranasal	Comportamental
Gbert <i>et al.</i>, 2018	Observacional comparativo	26 pacientes com craniopharingioma + 26 controles	Não administrada	Salivar (pós exercício)	Fisiológica e comportamental
Darragh <i>et al.</i>, 2016	Experimental controlado cego	60 universitários (idade média: 19,8 anos)	Placebo	Sublingual (simulado)	Autorrelato (BDI- II, STAI, PANAS)
Mickey <i>et al.</i>, 2016	Experimental cruzado	18 adultos (9 homens, 9 mulheres)	24 UI	Intranasal	Neurofuncional (fMRI) + autor- relato (PANAS)
Radke e Bruijn, 2015	Experimental cruzado	24 homens, univer- sitários, 19–27 anos	24 UI	Intranasal	Comportamental e emocional

A distribuição das amostras variou conside-
ravelmente. Pang *et al.* (2023) apresentou a
maior amostra, com mais de 2.000 participantes
em três estudos focados em empatia, gênero e
atividade cerebral.

Em contraste, Radke e de Bruijn (2015) e
Mickey *et al.* (2016) utilizaram amostras redu-
zidas, com 24 e 18 adultos, respectivamente. Já
Kaźmierczak *et al.* (2024) estudou 442 indiví-
duos (221 casais heterossexuais), destacando a
crescente ênfase em abordagens relacionais e
genéticas.

A via de administração da oxitocina tam-
bém foi um critério distintivo. Cinco estudos
aplicaram OXT exógena por via intranasal, com
dose padrão de 24 UI (NETO *et al.*, 2020;

PROCYSHYN *et al.*, 2020; RADKE & DE
BRUIJN, 2015; MICKEY *et al.*, 2016).

Por outro lado, Gebert *et al.* (2018) e Kaź-
mierczak *et al.* (2024) adotaram mensurações
indiretas, como análise salivar ou variações
genéticas nos genes OXTR, AVPR1a, ESR1 e
HTRA2. Darragh *et al.* (2016) e Pang *et al.*
(2023) não administraram OXT, mas utilizaram
placebo ou medidas correlatas, como EEG e es-
calas psicométricas, para investigar aspectos
emocionais e disposicionais de empatia.

As estratégias de mensuração foram igual-
mente diversas. Alguns estudos utilizaram téc-
nicas comportamentais, como jogos sociais
(NETO *et al.*, 2020), enquanto outros emprega-
ram instrumentos psicométricos validados, co-

mo o Inventário de Empatia Interpessoal (IRI), presente em Kaźmierczak *et al.* (2024), Darragh *et al.* (2016) e Pang *et al.* (2023). Procyshyn *et al.* (2020) combinaram avaliação hormonal com medidas de empatia e autismo (AQ e EQ), e Mickey *et al.* (2016) associaram neuroimagem funcional (fMRI) a relatos subjetivos de afeto (PANAS). Gebert *et al.* (2018) e Darragh *et al.* (2016) exploraram dimensões psicofisiológicas, como ansiedade e liberação de OXT, usando marcadores como STAI, BDI-II e parâmetros salivares.

Em conjunto, os estudos evidenciam uma rica variedade metodológica e abordagens experimentais que demonstram a complexidade dos efeitos da oxitocina no comportamento humano, analisados sob múltiplas perspectivas: genética, emocional, relacional, hormonal e neurofisiológica.

Conforme demonstrado na tabela abaixo (**Tabela 3.3**), a ação da oxitocina no comportamento afetivo humano é fortemente modulada por características biológicas, psicológicas e contextuais, o que evidencia sua atuação como um neuromodulador sensível às diferenças individuais. Fatores como gênero, genética, empatia basal, hormônios sexuais, expectativa social e estrutura cerebral funcional se destacaram entre os principais elementos que condicionam os efeitos da **oxitocina (OXT)**.

No campo da genética, Kaźmierczak *et al.* (2024) demonstraram que variações nos genes **OXTR**, **AVPR1a**, **ESR1** e **HTRA2** influenciam significativamente os níveis de empatia emocional e diádica. SNPs como **rs53576**, **rs4686302** e **rs1042778** foram associados a menor empatia, especialmente em mulheres. Além disso, a congruência empática entre casais também foi modulada por esses polimorfismos, indicando que a expressão comportamental da oxitocina pode ter um substrato genético

mensurável - algo que foi confirmado por modelagem preditiva via *machine learning*.

A relação entre sexo biológico e perfil hormonal também foi evidente no estudo de Procyshyn *et al.* (2020). A administração de OXT levou a aumentos de testosterona e estradiol em mulheres autistas, enquanto causou reduções hormonais em mulheres neurotípicas. Essas alterações hormonais correlacionaram-se com maiores traços autísticos (AQ) e menor empatia (EQ), sugerindo que a oxitocina interage de forma diferenciada com os esteroides sexuais conforme o perfil clínico da mulher, ampliando a discussão sobre o papel da OXT em condições do espectro autista.

Complementando esse recorte, Neto *et al.* (2020) revelaram que a oxitocina potencializa a cooperação feminina com parceiros humanos, enquanto induz retaliação com parceiros não humanos (computadores), indicando um possível efeito de antropomorfismo mediado pela OXT. Em contraste, os homens mantiveram o mesmo padrão de comportamento com ou sem OXT, o que aponta para respostas moduladas pelo sexo e pela natureza do estímulo social.

Outros estudos revelaram que níveis prévios de empatia também modulam os efeitos da OXT. Radke e de Bruijn (2015) observaram que a oxitocina melhorou a performance apenas em indivíduos com baixos níveis de empatia emocional, medida pela subescala *Empathic Concern* (IRI-EC). A OXT não teve efeito em pessoas com empatia elevada, nem se correlacionou com empatia cognitiva, o que sugere que os efeitos da oxitocina são mais evidentes em indivíduos com maior “espaço para melhora” nas competências afetivas.

Darragh *et al.* (2016), por sua vez, destacaram a influência dos traços de personalidade (sistemas BIS/BAS).

A administração de um placebo de OXT reduziu sintomas ansiosos e depressivos principalmente em indivíduos com alta ativação BAS (orientação externa/motivação ao prazer). Já participantes com alta BIS (foco em punições) responderam menos ao placebo de serotonina, revelando que as expectativas sociais e os estilos motivacionais influenciam até mesmo os efeitos percebidos da OXT, mesmo quando ela não está presente de fato.

O contexto social também teve papel central nos achados de Pang *et al.* (2023). Seus estudos mostraram que, embora mulheres apresentassem maiores escores de empatia no IRI, não houve diferenças entre os sexos nas medidas neurais de empatia (EEG). No entanto, quando os participantes foram expostos a *priming* de expectativas sociais, a diferença nos escores desapareceu. Isso indica que os estereótipos culturais de gênero moldam a autoavaliação de empatia, influenciando os efeitos atribuídos à oxitocina - um dado relevante ao se considerar intervenções clínicas ou experimentos com OXT. Além dos fatores internos e sociais, Gebert *et al.* (2018) exploraram a influência de lesões hipotalâmicas. Pacientes com craniofaringioma e lesão de grau 2 apresentaram níveis basais reduzidos de OXT e ausência de resposta à atividade física, ao contrário dos controles. Houve correlação positiva entre OXT basal e ansiedade-traço, e negativa com ansiedade situacional. O estudo evidenciou que a integridade funcional do eixo hipotálamo-hipofisário é essencial para a liberação e ação regulatória da oxitocina, particularmente sobre estados emocionais ansiosos.

Por fim, Mickey *et al.* (2016) demonstraram que a OXT modula a valência emocional dos estímulos, aumentando o sinal BOLD no mesencéfalo (área VTA/SN) durante a antecipação de recompensas e reduzindo a desativação do córtex pré-frontal medial diante de perdas. Tais

respostas foram associadas a um aumento no afeto positivo relatado pelos participantes, apontando para o envolvimento da oxitocina nos circuitos motivacionais dopaminérgicos, especialmente no processamento emocional de recompensas e punições. Em conjunto, esses estudos indicam que os efeitos da oxitocina são altamente dependentes de características individuais e contextuais, como genética, sexo, empatia basal, personalidade, expectativa social e integridade neurológica.

Os estudos analisados demonstram que os efeitos da oxitocina (OXT) sobre empatia, comportamento social, cognição e resposta emocional são amplamente modulados por fatores individuais, contextuais e biológicos, como sexo, genética, traços de personalidade e perfil hormonal. Evidências genéticas (Każmierczak *et al.*, 2024) indicam que variantes específicas do gene OXTR influenciam negativamente a empatia, com efeitos distintos entre homens e mulheres. Já estudos como o de Pang *et al.* (2023) mostram que diferenças percebidas na empatia entre os sexos podem refletir normas culturais e sociais, mais do que distinções biológicas objetivas.

A influência do contexto também foi evidenciada por Neto *et al.* (2020), que observaram que a cooperação social modulada por oxitocina variava conforme o tipo de parceiro e o sexo do participante. Adicionalmente, Gebert *et al.* (2018) demonstraram que a integridade do eixo hipotálamo-hipofisário é essencial para a liberação adequada de oxitocina em resposta a estímulos físicos, o que tem impacto na regulação emocional.

A interação entre oxitocina e hormônios sexuais foi explorada por Procyshyn *et al.* (2020), que identificaram respostas paradoxais em mulheres autistas, com aumento de testosterona e redução de empatia, sugerindo que os efeitos da

ocitocina podem ser distintos - e até contra-producentes - em populações neurodivergentes. Estudos como o de Mickey *et al.* (2016) reforçam a hipótese de atuação indireta da ocitocina sobre a motivação e emoção, via circuitos dopaminérgicos.

Por outro lado, pesquisas como as de Radke e de Bruijn (2015) e Darragh *et al.* (2016) reforçam que os efeitos da ocitocina não são universais. Seus resultados indicam que traços individuais, como empatia basal ou ativação dos sistemas BAS/BIS, influenciam a resposta à ocitocina (ou mesmo ao placebo descrito como tal),

sugerindo que o potencial terapêutico do neuropeptídeo é mais restrito do que inicialmente proposto.

Em conjunto, esses achados indicam que a ação da ocitocina é altamente dependente de uma rede complexa de fatores biológicos, psicológicos e sociais. Essa variabilidade de efeitos reforça a necessidade de cautela no uso clínico da ocitocina, principalmente em populações heterogêneas, e destaca a importância de abordagens personalizadas em pesquisas e intervenções futuras.

Tabela 3.3 Fatores Moderadores e Principais Resultados Relacionados à Oxitocina

Estudo	Fator Moderador Principal	Principais Resultados da OXT
Kaźmierczak <i>et al.</i>, 2024	Variações genéticas nos genes OXTR, AVPR1a, ESR1 e HTRA2	Variações genéticas como rs53576, rs4686302 e rs1042778 foram associadas a menores níveis de empatia emocional e diádica, especialmente em mulheres. A congruência empática entre casais também foi influenciada por polimorfismos específicos, e modelos preditivos baseados em aprendizado de máquina confirmaram esses padrões.
Pang <i>et al.</i>, 2023	Sexo/Gênero e Expectativas sociais de empatia	Estudos 1 e 2 mostraram que mulheres apresentaram maiores escores de empatia no IRI, mas não houve diferenças significativas entre gêneros nas medidas de EEG. No Estudo 3, o <i>priming</i> de expectativas sociais reduziu a diferença de empatia entre os gêneros, sugerindo que parte das diferenças pode ser explicada por fatores culturais e sociais, e não biológicos.
Procyshyn <i>et al.</i>, 2020	Diagnóstico de TEA + perfil hormonal (T:E2)	A administração de OXT resultou em aumento de testosterona (+14,4%) e oestradiol (+12,6%) em mulheres autistas, e em redução de testosterona (-15,2%) e oestradiol (-6,9%) em mulheres neurotípicas. O T:E2 basal foi significativamente maior nas autistas e correlacionou-se positivamente com traços autistas (AQ) e negativamente com empatia (EQ). Esses achados sugerem interação entre OXT e esteroides sexuais em padrões distintos por grupo.
Neto <i>et al.</i>, 2020	Sexo e tipo de parceiro	Oxitocina aumentou a preferência das mulheres por cooperação incondicional com humanos e por estratégias de retaliação (TFT) com computadores, sugerindo antropomorfismo. Homens, com ou sem OXT, preferiram TFT com humanos e não diferenciaram com computadores. OXT não alterou o comportamento dos homens.

Gebert <i>et al.</i>, 2018	Lesão hipotalâmica e ansiedade	Níveis basais de OXT significativamente mais baixos em pacientes com lesão grau 2. Após exercício físico, a resposta de OXT foi ausente nos pacientes (-13,7%) e presente nos controles (+24,8%). OXT basal correlacionou positivamente com traço de ansiedade (STAI-T), e a menor liberação de OXT após exercício correlacionou com maior ansiedade situacional (STAI-S). Não houve correlação significativa entre OXT e empatia.
Darragh <i>et al.</i>, 2016	Traços de personalidade (BIS/BAS)	OXT placebo reduziu sintomas depressivos e ansiosos principalmente em indivíduos com alta BAS (orientação externa). Indivíduos com alta BIS (orientação interna) também responderam, mas menos ao placebo de serotonina. Efeitos do placebo de OXT parecem depender de orientação motivacional e expectativa social.
Mickey <i>et al.</i>, 2016	Valência do estímulo (recompensa vs. perda)	OXT aumentou o sinal BOLD no mesencéfalo (VTA/SN) durante a antecipação de recompensas monetárias, especialmente na fase tardia da resposta hemodinâmica (~12s). Também atenuou a desativação do córtex pré-frontal medial na antecipação de perdas. Aumento do sinal no mesencéfalo correlacionou positivamente com melhora no afeto positivo (PANAS).
Radke e de Bruijn, 2015	Empatia emocional (IRI-EC)	Oxitocina não alterou o desempenho médio geral no RMET. No entanto, melhorou a performance apenas em indivíduos com baixos níveis de empatia emocional. Não houve correlação com empatia cognitiva (IRI-PT) ou EQ. As características dos itens não moderaram os efeitos da OXT.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstram que os efeitos da ocitocina sobre o comportamento humano são altamente contextuais e dependem de fatores biológicos e individuais, como sexo, genética, empatia basal, perfil hormonal e normas socioculturais. Embora a ocitocina possa favorecer empatia e cooperação em determinados

grupos, também pode gerar respostas inesperadas em populações específicas, como mulheres autistas. As limitações metodológicas dos estudos - como amostras pequenas e falta de controle hormonal - reforçam a necessidade de pesquisas futuras mais robustas, que integrem variáveis biológicas, comportamentais e culturais para uma compreensão mais precisa dos efeitos desse neuropeptídeo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARIBEAU, DANIELLE A.; ANAGNOSTOU, Evdokia. Oxytocin and vasopressin: linking pituitary neuropeptides and their receptors to social neurocircuits. *Frontiers in Neuroscience*, v. 9, p. 335, 2015.

BARON-COHEN, S. *et al.* The “Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, v. 42, n. 2, p. 241-251, 2001.

BAUMGARTNER, T. *et al.* Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*, v. 58, n. 4, p. 639-650, 2008.

BETHLEHEM, R *et al.* Oxytocin, brain physiology, and functional connectivity: a review of intranasal oxytocin fMRI studies. *Psychoneuroendocrinology*, v. 38, n. 7, p. 962-974, 2013.

CARSON, DS. *et al.* A brief history of oxytocin and its role in modulating psychostimulant effects. *Journal of Psychopharmacology*, v. 27, n. 3, p. 231-247, 2013.

CARTER, CS. Oxytocin pathways and the evolution of human behavior. *Annual review of Psychology*, v. 65, n. 1, p. 17-39, 2014.

CARTER, CS. The oxytocin–vasopressin pathway in the context of love and fear. *Frontiers in Endocrinology*, v. 8, p. 356, 2017.

CHOLERIS, E. *et al.* An estrogen-dependent four-gene micronet regulating social recognition: a study with oxytocin and estrogen receptor- α and - β knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 100, n. 10, p. 6192-6197, 2003.

DARRAGH, M.; BOOTH, RJ.; CONSEDINE, NS. ‘Oxytocin’ for the outwardly oriented: Evidence for interactive effects in placebo responding. *Journal of Psychosomatic Research*, v. 83, p. 10-15, 2016.

DU VIGNEAUD, V. Trail of sulfur research: from insulin to oxytocin. *Science*, v. 123, n. 3205, p. 967-974, 1956.

GAINER, H.; FIELDS, RL.; HOUSE, SB. Vasopressin gene expression: experimental models and strategies. *Experimental Neurology*, v. 171, n. 2, p. 190-199, 2001.

GEBERT, D. *et al.* De-masking oxytocin-deficiency in craniopharyngioma and assessing its link with affective function. *Psychoneuroendocrinology*, v. 88, p. 61-69, 2018.

GIMPL, G. *et al.* Oxytocin receptors: ligand binding, signalling and cholesterol dependence. *Progress in Brain Research*, v. 170, p. 193-204, 2008.