Universidade de São Paulo

Instituto de Psicologia

Eliana Araujo Nogueira-Vale

**Relações entre ocitocina, apego e sono
em pessoas com Transtorno de Ansiedade Generalizada**

São Paulo

2019

Catálogo na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
Dados fornecidos pelo (a) autor (a)

NOGUEIRA-VALE, ELIANA

RELAÇÕES ENTRE OCITOCINA, APEGO E SONO EM PESSOAS
COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA / ELIANA
NOGUEIRA-VALE, orientador AVELINO LUIZ RODRIGUES. – São
Paulo, 2019.

154 f.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Neurociências e
Comportamento) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo,
2019.

1. OCITOCINA. 2. COMPORTAMENTO DE APEGO. 3. SONO.
4. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA.
5. HOMEOSTASE. I. RODRIGUES, AVELINO LUIZ, orient.
II. Título.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTA
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO,
PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Eliana Araujo Nogueira-Vale

**Relações entre ocitocina, apego e sono
em pessoas com Transtorno de Ansiedade Generalizada**

(Versão corrigida)

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Neurociências e
Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Avelino Luiz Rodrigues

São Paulo

2019

Nome: NOGUEIRA-VALE, Eliana Araujo

Título: Relações entre ocitocina, apego e sono em pessoas com Transtorno de Ansiedade Generalizada

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração:
Neurociências e Comportamento

Qualificação – Aprovação em: 09/12/2016

Aprovação pelo CEPH – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IPUSP:
agosto/2017, CAAE nº 7 16033.9.0000.5561

Aprovação em: 10/05/2019

Banca Examinadora

Prof. Assoc. Marcelo da Costa Fernandes
Depto de Psicologia Experimental: Neurociências
e Comportamento
Instituto de Psicologia
Universidade de São Paulo

Assinatura: _____

Prof. Assoc. Francisco Lotufo Neto
Instituto de Psiquiatria
Faculdade de Medicina
Universidade de São Paulo

Assinatura: _____

Profa. Dra. Dirce Maria Navas Perissinotti
Instituto de Psiquiatria
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de São Paulo

Assinatura: _____

Prof. Livre Docente Dr Luiz Antônio Nogueira Martins
Instituto de Psiquiatria
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de São Paulo

Assinatura _____

Prof. Dr André Frazão Helene
Instituto de Biologia
Depto de Fisiologia: Laboratório de Cognição
Universidade de São Paulo

Assinatura _____

DEDICATÓRIA

*Em memória de Jaak Panksepp (1942-2017),
cujo trabalho científico fundamentou esta Pesquisa.*

AGRADECIMENTOS

Meus estudos sobre a Neurociência Afetiva e, nela, a ocitocina, o apego e a regulação do afeto, temas deste trabalho, iniciaram-se em 1998. Desde então até este resultado final, recebi orientação, apoio e colaboração de muitos professores, colegas e amigos. Espero me lembrar de todos, e peço desculpas por alguma omissão involuntária.

Meus agradecimentos a:

Avelino Luiz Rodrigues, Orientador desta tese de Doutorado, realizada no NEC da Psicologia Experimental no Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, e Coordenador no SuCor – Laboratório Sujeito-Corpo no Departamento de Psicologia Clínica do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, do qual participei de 2015 a 2018. Agradeço, ainda, pelos trabalhos de parceria feitos conjuntamente com ele e os colegas do SuCor, unindo as áreas clínica e de Neurociências.

Yusaku Soussumi e Regis Cavini-Ferreira, que me iniciaram nas Neurociências.

Jaak Panksepp (1942-2017), cuja extensa pesquisa sobre Neurociência Afetiva foi a referência científica básica deste trabalho, e a quem contatei por e-mail muitas vezes com dúvidas, sendo sempre cordial e prontamente atendida.

Grupo de Estudos Mente-Corpo, da Sociedade Brasileira de Psicanálise de São Paulo, que frequentei de 2005 a 2007.

Eloísa Dauar, interlocutora precoce das minhas tentativas iniciais de fazer pesquisa.

Francisco Lotufo Neto, Professor Associado do Instituto de Psiquiatria do Instituto Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Pós-Graduação em Psicologia Clínica no Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, e Coordenador do AMBAN – Ambulatório de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria, que viabilizou a parceria do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo com o Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo. Seu profissionalismo, objetividade e supervisão contribuíram decisivamente para a realização da Pesquisa de Campo nas instalações do Instituto de Psiquiatria. Ainda no AMBAN, agradeço a Márcio Bernik, Renê Cabral, Ricardo Castilho e Luciana dos Santos.

Bárbara Subtil de Paula Magalhães, Nathália Augusta de Almeida e Gláucia Margonari Bechara, colegas do SuCor e minhas companheiras na realização da Pesquisa de Campo deste trabalho. Ainda no SuCor, Clayton dos Santos, pela assessoria no uso de plataformas digitais e nas exigências burocráticas da pós-graduação.

Lucas Bassolli e Mayara Jacomassi, responsáveis pelo suporte no REDCap-Brasil para esta Pesquisa. Filipe Ermel, pela digitalização dos dados.

Julieta Magalhães, Assessora de Imprensa do Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo.

Elissa Cristhine Pachel, pela ajuda e paciência na transcrição de dados desta Pesquisa.

Michelle Vieira, Coordenadora Científica e Presidente da APORTA – Associação dos Portadores de Ansiedade em 2016.

Carolina Ribeiro e Álvaro Fávaro, pela ajuda para conseguir insumos.

Elisa Maria Parahiba Campos, pelo fundamental incentivo a fazer o doutorado.

Luiz Menna-Barreto e Rúbia Pereira de Carvalho Mendes, do Grupo Multidisciplinar de Desenvolvimento e Ritmos Biológicos da Universidade de São Paulo – Leste, pela orientação em cronobiologia para esta Pesquisa.

Dartiu Xavier da Silveira, Yeda Therezinha do Nascimento Verreschi, Jair de Jesus Mari, Luiz Juliano Neto, Débora Suchecki, Kelly de Oliveira, da Universidade Federal de São Paulo.

Tatiana Contreiras Xavier, Daniella Stefani Oxer, Maria Fernanda Domiciano, Simone Tosi, Helena Carmo e Besita Suplicy, que participaram do Projeto-Piloto realizado no Departamento de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal de São Paulo em 2006, e Marina Tedeschi Dauar, do Departamento de Neurologia da Universidade de São Paulo, que fez parte da Equipe inicial do Projeto.

Beatriz Mollo, Beatriz Rangel, Dirce Maria Navas Perissinotti, Dirce Meibach Rosa; Lucia Navarro, Margarete Garcia, Maria Izabel Ribeiro, Marina Quaresma e Roseli Pennacchi, amigas de todas as horas, colegas e interlocutoras ao longo desses anos.

Sonia Jubelini, que, sem o saber, deu a ideia-mestra para este trabalho.

José Oswaldo de Oliveira Jr, Chefe do Departamento, e Grupo de Supervisão da Central da Dor do A.C. Camargo Cancer Center, pelo acolhimento e contribuições preciosas para a apresentação do trabalho. A Rosimary Amorim Lopes, a Meire, Enfermeira Central da Dor, que coordenou este encontro.

Aparecida Colombari, que colaborou na organização do café nos encontros da Pesquisa e em outros aspectos práticos ligados a este trabalho.

Por último, mas sempre primeiro Coaraci Nogueira do Vale, meu marido, companheiro e maior incentivador neste longo caminho acadêmico.

RESUMO

Nogueira-Vale, E. A. (2019). *Relações entre ocitocina, apego e sono em pessoas com Transtorno de Ansiedade Generalizada*. (Tese de Doutorado). NEC – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Introdução: No Transtorno de Ansiedade Generalizada [TAG] observa-se prevalência de sintomas de ansiedade, perturbações do sono, irritabilidade, nervosismo persistente, tremores, tensão muscular, palpitações, tonturas e desconforto epigástrico, causando mal-estar e afetando negativamente a homeostase. Os mamíferos, inclusive os humanos, se acalmam ao receber cuidados maternos no início da vida, graças à ação regulatória conjunta do comportamento de apego e da liberação do neuropeptídeo ocitocina [OT]. Possivelmente por atenuar estados excitatórios, essa situação favorece o adormecer. Em seres humanos, a maternagem favorece, ainda, a criação de um forte e duradouro laço amoroso e estado de bem-estar e calma na díade mãe-bebê. **Objetivos:** Investigar possíveis relações entre OT, apego, e aspectos psicofisiológicos e homeostáticos de sono/insônia em pessoas com TAG. **Desenho:** Pesquisa translacional em neurociências, com N=27 participantes adultos do sexo masculino, diagnosticados com TAG, randomizados em grupo experimental [GE] e placebo [GP]. **Hipótese:** Após a intervenção, (administração de OT IN ou soro fisiológico) o GE deve apresentar, em relação ao GP, um estado de calma e bem-estar caracterizado pela diminuição nos níveis de cortisol salivar, no nível de ansiedade, e numa melhora dos afetos positivos e negativos [regulação ocitocinérgica], o que, por sua vez, deve favorecer o processo de adormecimento. **Material e métodos:** Entrevistas inicial e final; dados sociodemográficos; escalas sobre apego, ansiedade, afetos positivos e negativos, diário do sono. Após a randomização, GE e GP receberam respectivamente, de modo duplo-cego, *spray* com OT intranasal e soro fisiológico, duas vezes ao dia por quatro semanas, com avaliação de cortisol salivar, ansiedade e afetos antes e após a intervenção. **Resultados:** Os resultados finais, quando comparados com a linha de base, mostraram que o GE apresentou uma diminuição nos níveis de cortisol salivar e melhora na ansiedade e nos afetos, em relação ao GP. Ambos os grupos apresentaram redução na média de horas de sono, mas, qualitativamente, o GE teve desfecho melhor que o GP. Ambos os grupos apresentaram perfil de apego semelhante, com maiores índices de *Superproteção* do que de *Cuidado*, tanto materno quanto paterno, e prevalência do vínculo de tipo *Controle Afetivo*. **Conclusões:** Os resultados mostraram que as intervenções experimental e placebo estiveram associadas a índices mais altos de afetos positivos, e mais baixos de afetos negativos, ansiedade, e cortisol salivar nos dois grupos; no entanto, no GE esses resultados foram mais acentuados, e estiveram qualitativamente associados a melhora no humor, nas relações sociais e na qualidade do sono. Com relação ao apego, os resultados indicaram que os participantes receberam mais controle e superproteção do que cuidados amorosos de seu meio familiar.

Palavras-chave: Apego ao Objeto. Ocitocina. Sono. Ansiedade. Homeostase.

ABSTRACT

Nogueira-Vale, E. A. (2019). *Oxytocin, attachment and sleep in people with Generalized Anxiety Disorder*. (Tese de Doutorado). Instituto de Psicologia, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo.

Introduction: In Generalized Anxiety Disorder [GAD] there is a prevalence of symptoms of anxiety, insomnia, irritability, persistent nervousness, trembling, muscle tension, palpitations, dizziness and epigastric discomfort, causing malaise and an imbalance in homeostasis. In humans and other mammals, babies and pups calm down upon receiving maternal care, as a result of the regulatory action of attachment behavior associated to the release of neuropeptide oxytocin [OT]. Falling asleep is probably eased as a consequence of attenuation of excitatory states. This associated action also favors the creation of a strong, long-lasting love bond, as well as states of well-being and calm in the mother-baby dyad. **Objectives:** To investigate eventual relations between OT, attachment and psychophysiological and homeostatic aspects of sleep-insomnia in patients with GAD. **Hypothesis:** After intervention (administration of IN OT or saline), GE should present, in relation to GP, a state of calm and well-being, characterized by a decrease in salivary cortisol levels, in anxiety, and improvement in positive and negative affects [oxytocinergic regulation], favoring, as a consequence, the process of falling asleep. **Design:** Translational Research in Neurosciences, with N = 27 male adults diagnosed with GAD, randomized in experimental [EG] and placebo group [PG]. **Materials & Methods:** Initial and final interviews; sociodemographic data, scales of attachment, anxiety and positive & negative affects; and sleep diary. After randomization, EG and PG were administered, in a double-blind way, respectively, intranasal OT spray and saline spray, twice a day, for four weeks, with assessment of salivary cortisol, anxiety and affects, before and after intervention. **Results:** When compared with baseline, final results showed a decrease in salivary cortisol levels, an improvement in anxiety as well as in affects in GE in relation to GP. Both groups presented a decrease in average sleep hours; however, GE had a qualitative improvement in sleep quality. Both groups presented a similar attachment profile, with higher levels of *Overprotection* when compared with *Care*, both maternal and paternal, and prevalence of the *Affective Control*-type bond. **Conclusions:** Results indicate that experimental and placebo interventions were associated with higher rates of positive affects, and lower rates of negative affects, anxiety, and salivary cortisol in both groups, however, in the EG these results were more accentuated, as well as qualitatively associated with improvement in mood, social relations, and sleep quality. As for attachment, results suggest that the participants probably received more control and overprotection than loving care from their parental environment.

Key-words: Object Attachment. Oxytocin. Sleep. Anxiety. Homeostasis.

ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Neuro-hipófise e ocitocina	25
Figura 2 – SNS, SNP e Sistema Vagal	44
Figura 3 – Harry Harlow e amor entre macacos: a mãe de pelúcia é preferida em relação à mãe de arame	47
Figura 4 – O relógio biológico: os núcleos supraquiasmáticos	58
Figura 5 – Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal [HPA]	61
Figura 6 – Sistema excitatório ascendente	62
Figura 7 – Coleta de Cortisol Salivar	90
Figura 8 – Fluxo de composição da amostra estudada	92
Gráfico 1 – Matriz de correlação.....	99
Gráfico 2 – Somente correlações com $P > 0,05$	100
Gráfico 3 – Variação média de variáveis.....	101
3a – Variação média de cortisol	
3b – Variação média de duração de sono	
3c – Variação média de ansiedade	
3d – Variação média de afetos negativos	
3d.1 – Variação média de medo	
3d.2 – Variação média de hostilidade	
3e – Variação média de afetos positivos	
3e.1 – Variação média de assertividade	
3e.2 – Variação média de serenidade	
Gráfico 4 – Variação individual da média de duração do sono por grupo de intervenção.....	106

TABELAS

Tabela 1a – Ensaios clínicos com OT IN, caso-controle, placebo-controlados, randomizados e duplo-cegos, com população psiquiátrica portadora de ansiedade. 1993-2012	70
Tabela 1b - Ensaios clínicos com OT IN, caso-controle, placebo-controlados, randomizados e duplo-cegos, com população psiquiátrica portadora de ansiedade. 2014 - 2015	70
Tabela 2 – Desfecho do recrutamento e da triagem na 1ª Etapa, a partir de telefonemas e cartas	75
Tabela 3 – Desfechos finais dos recrutamentos.....	76
Tabela 4 – Comparecimento às datas da Pesquisa	76
Tabela 5 – Cronograma da Pesquisa – 57 dias	80
Tabela 6 – Características sociodemográficas, antropométricas e clínicas dos participantes na linha de base do estudo, segundo os grupos de intervenção (N = 26) Erro! Indicador não definido.	
Tabela 7 – Características clínicas psiquiátricas dos participantes na linha de base do estudo, segundo grupos de intervenção (N = 26).....	95
Tabela 8 – Perfil de Apego	Erro! Indicador não definido.
Tabela 9 – Valores médios e desvio-padrão dos desfechos primários na linha de base e pós-intervenção, conforme grupos de intervenção.....	98
Tabela 10 - Média (desvio-padrão) e mudanças da linha de base (Δ) para os desfechos de cortisol, média de horas de sono e Escalas PANAS-X, segundo os grupos de tratamento.....	98

ABREVIATURAS E SIGLAS

AP	apego [em inglês, AT]
APO	área pré-óptica
ASO	área supra-óptica
CORT	cortisol
CFH	hormônio liberador de corticotrófica
CSF	fluido cerebrospinal
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V
DS	Diário do Sono
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FOR	Fortaleza
GE	Grupo Experimental
GMDRB	Grupo Multidisciplinar de Desenvolvimento e Ritmos Biológicos
GP	Grupo Placebo
HAM – A	Escala de Ansiedade de Hamilton
IPq FMUSP	Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo
IPUSP	Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
IWM	Internal Working Model [Modelo de Funcionamento Interno]
<i>M.I.N.I.</i>	International Neuropsychiatric Interview [Entrevista Internacional de Neuropsiquiatria] (Versão Brasil. DSM-IV, 2002)
NE	norepinefrina
NH	neuro-hormônio
NP	neuropeptídeo
NSQ	núcleo supraquiasmático
NT	neurotransmissor
OMS	Organização Mundial de Saúde [em inglês, WHO]
OP	opioide
OT	ocitocina
OT IN	ocitocina intranasal
POA	Porto Alegre
PP	Pesquisa-Piloto
RJ	Rio de Janeiro
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SP	São Paulo
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TAS	Transtorno de Ansiedade Social Generalizada
TA	Teoria do Apego
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UI	unidade internacional de medida
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VAP	vasopressina

SÍMBOLOS

®	marca registrada
---	------------------

ANEXOS

ANEXO A	Entrevista Inicial Semiestruturada – Roteiro
ANEXO B	Dados Pessoais e Questionário Sociodemográfico – <i>on-line</i>
ANEXO C-1	Instrumento de Vínculo Paternal – <i>on-line</i>
ANEXO C-2	Instrumento de Vínculo Maternal – <i>on-line</i>
ANEXO C-3	Escala de Apego Adulto – EC-R – Brasil – <i>on-line</i>
ANEXO D	Escalas PANAS-X Seleccionadas – <i>on-line</i>
ANEXO E	Escala de Hamilton
ANEXO F	Diário do Sono
ANEXO G	Instruções para Coleta de Saliva
ANEXO H	Instruções para Administração do <i>Spray</i> Nasal
ANEXO I	Entrevista Final – Roteiro
ANEXO J	Relatório sobre Pesquisa-Piloto e Resultados Preliminares
ANEXO K	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
ANEXO L	Carta de Recrutamento
ANEXO M	<i>Post</i> de Divulgação de Recrutamento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO, HIPÓTESES, OBJETIVOS, JUSTIFICATIVAS E TÓPICOS DESTE TRABALHO	16
1.1 INTRODUÇÃO	16
1.2 OBJETIVOS	Erro! Indicador não definido.
1.3 HIPÓTESE.....	18
1.4 JUSTIFICATIVA	19
1.5 TÓPICOS	19
2 OCITOCINA	20
2.1 HISTÓRICO	20
2.2 OT, UM HORMÔNIO EVOLUTIVO.....	23
2.3 OT PERIFÉRICA E CENTRAL	25
2.4 INÍCIO DA PESQUISA COM OT NO BRASIL.....	29
2.5 DIFICULDADES TÉCNICAS E METODOLÓGICAS NA EXPERIMENTAÇÃO COM OT	31
2.5.1 Falta de instrumentos para aferição de aspectos psicológicos afetivo-emocionais específicos OT.....	31
2.5.2 Dificuldades na avaliação de estados positivos corpo-mente.....	32
2.5.3 Dificuldades na Mensuração de OT nos fluidos corporais	33
2.5.4 Dificuldades na Administração Central de OT	33
2.5.5 Dificuldades no manejo e mensuração da OT devido a suas características intrínsecas, e implicações para o banco de dados sobre OT IN	34
2.5.6 A OT no tratamento de transtornos psiquiátricos.....	35
2.5.7 Segurança da experimentação com OT em seres humanos.....	35
3 APEGO.....	36
3.1 HISTÓRICO E DESENVOLVIMENTO DO CONCEITO DE AP	36
3.2. O AP NO SER HUMANO E EM OUTROS MAMÍFEROS	42
3.3 AP E AMOR.....	45
3.4 MODELO NEUROCIÊNCIA DE AP MAMÍFERO	47
3.5 MODELO NEUROCIÊNCIA DE AP HUMANO	49
4 SONO	53
4.1 INTRODUÇÃO	53
4.2 O SONO HUMANO EM UMA PERSPECTIVA CRONOBIOLOGICA	55
4.3 NEUROBIOLOGIA DO SONO.....	56
4.3.1 Ciclo vigília-sono: área pré-óptica [APO] e área supra-óptica [ASO].....	56
4.3.2 OT e sono	57
4.3.3 Eixo HPA, stress, Sistema Ocitocinérgico e sono.....	59
4.3.4 Insônia	60
5 TRANSTORNOS DO SONO NAS DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS	65
6 TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA E SONO.....	66
6.1 CONCEITO DE ANSIEDADE	66

6.2 PREVALÊNCIA DE ANSIEDADE E TAG NO BRASIL.....	67
6.3 TAG, ASPECTOS CLÍNICOS E SONO	68
6.4 PESQUISAS COM POPULAÇÕES PSIQUIÁTRICAS E ADMINISTRAÇÃO DE OT IN	69
7 MATERIAL E MÉTODOS.....	70
7.1 DESENHO DO EXPERIMENTO.....	71
7.1.1 Critérios de Inclusão e de Exclusão	71
7.1.1.1 Sexo da Amostra.....	72
7.1.1.2 Idade da Amostra.....	72
7.2. LOCAL E INSTALAÇÕES UTILIZADOS PARA A PESQUISA	72
7.3 ORIENTADOR, SUPERVISOR, E EQUIPE DE PESQUISADORES.....	73
7.4 AMOSTRA	74
7.4.1 Recrutamento em banco de dados	74
7.4.2 Recrutamento em redes sociais	75
7.4.3 Segundo recrutamento em redes sociais.....	75
7.4.4 N Final e Retenção da Amostra.....	76
7.5 ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM DE OT IN.....	77
7.5.1 Syntocinon: indicações, farmacocinética, efeitos	77
7.5.2 Dose e Frequência de Administração da OT IN	77
7.6 PESQUISA: TRIAGEM, FASES I E II.....	78
7.6.1 Triagem e Início da Fase I.....	78
7.6.2 Fase II – Intervenção experimental com OT IN ou placebo	79
7.6.3 Encerramento da Pesquisa.....	79
8 PROCEDIMENTOS.....	81
8.1 ESTRATÉGIA PARA INCENTIVAR A ADERÊNCIA E A EXECUÇÃO DE TAREFAS DOS PARTICIPANTES NA PESQUISA	81
8.2. AVALIAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PSICOLÓGICA	82
8.2.1 Entrevista Inicial	83
8.2.2 Questionário de Dados Sociodemográficos	83
8.2.3 Avaliação sobre AP.....	83
8.2.3.1 AP Maternal e Paternal [Parental Bonding Instrument (PBI)] [ANEXOS C1 e C2]	83
8.2.3.2 Escala de AP Adulto: Escala sobre Experiências em Relações Próximas – Versão Reduzida. [Experiences in Close Relationship Scale – Reduzida (ECR-R-Brasil). Traduzida e validada para população brasileira por Natividade J.C. & Shiramizu V.K.M. (2015).] [ANEXO C – 3].	84
8.2.4 Escalas PANAS-X – <i>Positive and Negative Affect Schedule – Expanded Form</i> . [Watson, D. & Clark, L.A. (1994, 1999). Traduzido e validado para o português brasileiro por Peluso et al., 2002; adaptado por Nogueira-Vale, 2009]. [ANEXO D]	85
8.2.5 Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton – HAM – A [ANEXO E].....	88
8.2.6 Diário do Sono	89
8.2.7 Entrevista Final	89
8.3 AVALIAÇÃO FISIOLÓGICA: CORTISOL SALIVAR.....	92
9 INTERVENÇÃO EXPERIMENTAL & PLACEBO.....	91

10 RESULTADOS	92
10.1 RESULTADOS QUANTITATIVOS	92
10.1.1 Amostra	92
10.1.2 Avaliação Estatística dos Dados: uso da Plataforma <i>REDCap</i> [<i>Research Electronic Data Capture</i>].....	Erro! Indicador não definido.
10.1.3 Perfil Epidemiológico da Amostra.....	Erro! Indicador não definido.
10.1.4 Desfechos Primários e Pós Intervenção no GE e GP	95
10. 2 RESULTADOS QUALITATIVOS	107
10.2.1 Características Qualitativas da Amostra associadas ao AP.....	107
10.2.2 Dados Obtidos por meio do Conteúdo das Entrevistas Finais	1089
10.2.2.1 Grupo Experimental [Ocitocina] – N = 13	109
10.2.2.2 Grupo Placebo [Soro Fisiológico] – N = 13	111
11 DISCUSSÃO	114
11.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E RELAÇÕES ENTRE GE E GP.....	114
11.2 EFEITOS GERAIS DA INTERVENÇÃO EXPERIMENTAL EM COMPARAÇÃO À INTERVENÇÃO-PLACEBO	119
11.3 RESULTADOS QUALITATIVOS SOBRE O SONO	116
11.4 ANSIEDADE, CALMA E BEM-ESTAR	Erro! Indicador não definido.
12 CONCLUSÕES	121
LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO.....	123
DECLARAÇÃO	123
REFERÊNCIAS	124

1 INTRODUÇÃO, HIPÓTESES, OBJETIVOS, JUSTIFICATIVAS E TÓPICOS DESTE TRABALHO

1.1 INTRODUÇÃO

Neste trabalho, as principais referências epistemológicas, utilizadas de forma interdisciplinar, têm origem na neurociência afetiva, na psicanálise e na psicossomática. Segue uma breve revisão histórica sobre esses campos do saber.

Embora as origens das neurociências remontem aos antigos tempos do Egito e da Grécia, e o primeiro manuscrito conhecido sobre o assunto (the *Edwin Smith Surgical Papyrus*) date de 1700 a. C. (Gross, 1987), o termo “neurociências” foi criado oficialmente apenas em 1962 por Francis Otto Schmitt, que, na ocasião, definiu-as como um “programa de pesquisa interdisciplinar [entre] ciências físicas, biológicas e neurais ... em prol da compreensão das conexões entre corpo, mente e comportamento” (Adelman, 2010, p. 16). Esse foco interdisciplinar, ou mesmo transdisciplinar (Nicolescu, 2001), tem sido considerado uma premissa essencial das neurociências contemporâneas, embora a ênfase atribuída a cada disciplina na interface com as outras leve a desfechos e concepções teóricas diferentes sobre a natureza dos fenômenos humanos.

Em 1985, o neurocientista e psiquiatra evolucionista Paul MacLean chamou a atenção sobre o risco de reducionismo ao se lidar com seres humanos, e ao “tratar os pacientes como se esses pudessem ser manipulados de forma impessoal, como máquinas” (MacLean, 1985, p. 219). O autor, criador da Teoria do Cérebro Triuno, ressalta o aspecto da subjetividade na apreciação neurocientífica do ser humano, fala sobre a evolução do “psicoencéfalo” (MacLean, 1982a) e enfatiza as especificidades sociais e maternas dos mamíferos, mencionando ainda haver descoberto “sentimentos emocionais” em estudos realizados com epiléticos (MacLean, 1975, citado por MacLean, 1982a, p. 220).

Entre 1990 e 1999, durante a *Década do Cérebro*, conclamada pelo presidente dos EUA George Bush como parte de um esforço nacional para o desenvolvimento científico do conhecimento sobre o cérebro (Jones & Mendell, 1999), assistiu-se a uma prolífica e importante produção de novos conhecimentos científicos, com a ocorrência paralela de uma intensa comunicação entre cientistas de várias áreas, filósofos e psicanalistas, que até então

havia se mantido isolados, antagônicos e defensivos em suas respectivas especializações profissionais.

Em continuidade ao legado de MacLean, o neurocientista e psicobiólogo estoniano radicado nos Estados Unidos Jaak Panksepp (1942-2017) desenvolveu uma área de trabalho experimental em neurociência afetiva, que investiga as relações entre estruturas cerebrais e afetos básicos em mamíferos, a cujo desenvolvimento se dedicou durante toda a vida. Panksepp também se interessou pela questão mente-corpo em seres humanos, em especial pelos aspectos relativos à consciência humana e à metodologia de primeira pessoa (Chalmers, 1995). Nessa busca, e por meio de seus contatos com outras áreas de saber, veio a se interessar pela psicanálise.

No final da *Década do Cérebro*, Panksepp se aproximou de um pequeno grupo de estudos composto por neurocientistas e psicanalistas, organizado na Sociedade de Psicanálise de Nova Iorque pelo psicanalista Arnold Pfeffer (1915-2002), que resultou na fundação da *The International Neuro-Psychoanalysis Society*, em 2000, da qual Panksepp foi cofundador e copresidente, juntamente com o neurologista e psicanalista Mark Solms, até seu falecimento em abril de 2017.

Vários neurocientistas de renome aderiram a esse movimento. Em 2002, faziam parte do Conselho Editorial do *Journal of Neuro-psychoanalysis*: António Damásio, Eric Kandel, Joseph LeDoux, Vilayanur Ramachandran, Oliver Sacks e Allan N. Schore, além dos psicanalistas Arnold Pfeffer, André Green, Otto Kernberg e Marianne Leuzinger-Bohleber, entre outros (*Neuro-Psychoanalysis*, 2002). Mais tarde, a Sociedade resolveu, em reunião plenária na qual esta autora esteve presente, modificar seu nome, unindo os termos “*neuro*” e “*psychoanalysis*” numa única palavra: *Neuropsychanalysis*, como consta presentemente em seu site: *The Neuropsychanalysis Association* <society@npsa-association.org>.

Mais recentemente, em artigo publicado numa edição especial da revista *Trends in Cognitive Science*, Panksepp e Solms afirmaram que a neuropsicanálise busca “entender a mente humana, especialmente no que se refere à experiência de primeira pessoa ... colocando as posições de mente e cérebro em pé de igualdade”, e chamando a atenção para “o extremo reducionismo prevalente nas neurociências e na psiquiatria biológica” (Panksepp & Solms, 2011, p. 6). Outros teóricos também apontam para a carência de menção a aspectos afetivo-

emocionais (LeDoux, 1996) e a fenômenos psíquicos como a consciência (Chalmers, 1995) nas neurociências.

Numa linha convergente com a da neurociência de Panksepp & Solms (2011), a psicossomática atual preconiza a abordagem integral mente-cérebro-corpo no estudo sistemático das relações existentes entre os processos sociais, psíquicos e transtornos de funções orgânicas ou corporais; ela estuda e trata de questões humanas, abordando o processo saúde-doença, a um só tempo nos níveis orgânico, psíquico e social (Campos & Rodrigues, 2005, p. 292).

Com relação à especialíssima relação entre o paciente e o psicanalista ou psicossomatista, tanto a psicanálise quanto a psicossomática deram suas contribuições. A transferência, assim Freud nomeou esse fenômeno, é central no tratamento psicanalítico (Freud, 1912). Já na medicina psicossomática brasileira, se destacaram por estudar esse assunto Danilo Perestrello (1916-1989) e sua “medicina da pessoa” e Júlio de Mello Filho (1933-2018) no Rio de Janeiro; e José Fernandes Pontes (1915-2005) em São Paulo (comunicação pessoal de Avelino Luiz Rodrigues, em 29 de abril de 2017). Cabe observar que Danilo Perestrello, que criou a expressão “medicina da pessoa” (Perestrello, 2006), além de exercer a psicossomática, também fez formação psicanalítica; aqui no Brasil, as fronteiras entre o exercício da psicossomática e da psicanálise são imprecisas.

1.2 OBJETIVOS

Investigar possíveis relações entre o neuropeptídeo OT, o apego [AP], e aspectos psicofisiológicos e homeostáticos de sono/insônia em pessoas com TAG.

1.3 HIPÓTESE

Após a intervenção (administração de OT IN ou soro fisiológico), o GE deve apresentar, em relação ao GP, um estado de calma e bem-estar, caracterizado por uma diminuição nos níveis de cortisol salivar, no nível de ansiedade, e numa melhora dos afetos

positivos e negativos [regulação ocitocinérgica], o que por sua vez, deveria favorecer o processo de adormecimento.

1.4 JUSTIFICATIVAS

Ao que se saiba, este é o primeiro estudo que investiga experimental e neurocientificamente a relação conjunta entre OT, AP e sono numa amostra de pacientes com TAG, cujos desfechos possivelmente podem levar a uma melhor compreensão clínica integral desses pacientes.

1.5 TÓPICOS

Inicialmente, são descritas as características do neuropeptídeo OT e suas relações com o AP, desde os primeiros estudos experimentais realizados com modelo animal a partir dos anos 1970, até estudos experimentais posteriores com seres humanos a partir do ano 2000, incluindo as pesquisas realizadas no Brasil.

Em segundo lugar, aborda-se a evolução histórica do conceito de AP a partir de sua criação por John Bowlby (1958) e refinado por contribuições recentes das neurociências.

Em terceiro lugar, faz-se uma descrição do sono como componente do ciclo vigília-sono, incluindo aspectos psicofisiológicos, cronobiológicos e comportamentais, e suas características como processo restaurador e regulador do organismo. São abordados também seus distúrbios em populações normais e psiquiátricas, e, especificamente, em pessoas portadoras de TAG.

Finalmente, apresenta-se uma pesquisa translacional neurocientífica, com GE e GP, randomizados e duplo-cegos, para investigar experimentalmente algumas relações entre AP, administração de OT intranasal [OT IN] ou sorofisiológico intranasal, e aspectos homeostáticos e fisiológicos do sono, em pessoas com TAG. Nos resultados, são considerados aspectos quantitativos e qualitativos.

2 OCITOCINA

“Se colocarmos um pequeno peptídeo chamado vasotocina nos cérebros de sapos e lagartixas, esses começam a exibir sons de cortejamento e comportamentos sexuais. Nos mamíferos, dois filhotes evolutivos [vasopressina e ocitocina] desses hormônios [ancestrais]... assumem papéis-chave no controle de certos aspectos dos comportamentos sexuais.”

Panksepp, 1998, p. 230

2.1 HISTÓRICO

A OT foi descoberta, e assim batizada, pelo médico, fisiologista, zoólogo e Prêmio Nobel Sir Henry Dale (www.nobelprize.org) em 1909, quando constatou que um extrato produzido pela glândula pituitária posterior era capaz de provocar contrações no útero de uma gata prenhe. Este extrato foi utilizado por médicos a partir de 1911 para estimular as contrações uterinas durante o parto de mulheres. Mais tarde, Dale observou que o mesmo extrato, ao contrair as células do músculo liso que circundava as glândulas mamárias, também facilitava a ejeção do leite. Cinquenta anos depois, Vincent Du Vigneaud sequenciou e sintetizou a OT, sendo esta a primeira vez em que um hormônio polipeptídico foi sequenciado. Du Vigneaud ganhou por esse trabalho o Prêmio Nobel em 1955 (Dalton, 2005; Magon & Kalra, 2011).

Conforme observado na literatura, desde então até o presente momento a OT sintética teve seu papel consagrado na Medicina, restringindo-se seu uso, no entanto, basicamente à indução do parto, à contenção de hemorragias uterinas e ao estímulo da descida do leite, em obstetrícia e na veterinária.

No início dos anos 1970 foram descobertos elementos neuroquímicos chamados neuropeptídeos, dos quais faz parte a OT. Sendo ao mesmo tempo neurohormônios, neurotransmissores e neuromoduladores, esses elementos, quando liberados em redes neurais específicas, “podem produzir respostas afetivo-emocionais altamente previsíveis” (Panksepp & Biven, 2012, pág. 26). Ao serem liberados, os neuropeptídeos mostravam uma relação com a emergência de emoções e estados de humor. Essa identificação só foi possível graças ao desenvolvimento de neuroimagens mais poderosas e de novos métodos de ensaios clínicos.

No caso da OT, constatou-se que muitos de seus aspectos psicofisiológicos e comportamentais, inicialmente pesquisados em modelos animais (guardadas as especificidades de cada espécie), também eram válidos para seres humanos, de onde a importância dos estudos comparativos e, em específico, das relações mente-cérebro-corpo humanos (Panksepp, 1998). Tais desenvolvimentos vieram a contribuir também para o desenvolvimento da psiquiatria biológica (Panksepp, 2004).

Segundo as pesquisas da neurociência afetiva, a influência de muitos comandos emocionais sobre o comportamento, e mesmo algumas emoções discretas, são mediadas por NPs específicos, havendo evidências de que isso ocorreria por meio de “uma triangulação [entre] a experiência afetiva, mudanças comportamentais e corporais, e a operação de circuitos neurais, *ocorrendo simultaneamente*” (Panksepp, 1998, p. 34).

Outro aspecto interessante destacado por Panksepp sobre as emoções é a evidência de que certos estados emocionais são “bastante primitivos do ponto de vista neurológico, e parecem ser desencadeados pela ativação de vários circuitos subcorticais emocionais” (Panksepp, 1998, p. 34).

Considerando-se que as regiões subcorticais do cérebro não são produtoras diretas de linguagem simbólica, e funcionam de forma automática e inconsciente, no ser humano essas emoções só deverão se transformar em afetos simbolizados conscientes a partir dos circuitos ascendentes e descendentes entre as regiões subcorticais e as regiões corticais (Damásio, 2010).

Além disso, os NPs controlam e coordenam o funcionamento autônomo (i.e., automático) de órgãos viscerais, cujas mensagens neurais são transmitidas ao córtex (a partir de onde podem ser simbolizadas e também se transformar em ações), influenciando a forma como o ser humano processa e reage a novas informações, criando complexas interações entre a mente, o cérebro e o corpo (Porges, 2011).

Mais recentemente, a Ciência começou a notar o potencial papel dos NPs no tratamento de doenças psiquiátricas, embora as pesquisas na área ainda sejam incipientes (Panksepp, 2004; MacDonald & Feifel, 2013).

No entanto, parece fundamental uma compreensão mais ampla de como se dá essa relação concomitante entre manifestações neurais, psicológicas e comportamentais e seus

aspectos conscientes e inconscientes, bem como as consequências dessa compreensão para a prática e a teoria clínicas.

Nesta Pesquisa, daremos destaque ao NP OT.

2.2 OT, UM HORMÔNIO EVOLUTIVO

Em termos biológicos, a OT, bem como seu hormônio complementar arginina-vasopressina, também chamada de *vasopressina [VAP]* ou *hormônio antidiurético*, são pequenos peptídeos compostos quimicamente por um anel de cinco aminoácidos e uma cauda com três aminoácidos, que são secretados por todos os mamíferos. Ambos diferem entre si por apenas dois aminoácidos, tendo evoluído a partir de um peptídeo ancestral comum, a *vasotocina*, da qual diferem por apenas um aminoácido cada uma. A vasotocina foi localizada no cérebro de sapos e lagartos machos, evolutivamente inferiores aos mamíferos, e constatou-se que ela está intimamente ligada à manifestação do comportamento sexual nesses animais: sua infusão em seu cérebro provoca imediatamente sons de cortejamento e comportamento sexual (Panksepp, 1998).

Ou seja, os hormônios aqui estudados derivam de um único hormônio sexual ancestral e, como se verá, terão também um papel na sexualidade humana. A separação entre eles é incompleta, pois ambos existem nos dois sexos, embora em proporções diferentes, sendo a OT considerada um hormônio mais feminino e a VAP, um hormônio mais masculino. Essas características atuam numa especialização dependente de gênero, influenciando a organização de gênero sexual e a relação entre os sexos. A produção desses NPs está ligada principalmente aos comportamentos de cuidados e proteção dos filhotes e da espécie e a comportamentos sexuais e sociais. As especializações específicas aos sexos são complexas; ora antagônicas, ora complementares (Panksepp, 1998).

Tanto no ser humano quanto nos demais mamíferos, a OT e a VAP organizam não apenas o funcionamento sexual, mas o comportamento social de modo geral. A OT, mais conhecida que a VAP, tem sido chamada de “hormônio social” e “hormônio do amor”, embora a VAP participe igualmente desses processos, apesar de menos estudada e compreendida. A OT participa de numerosos fenômenos *psiconeurobiológicos* (Carter & Uvnas-Moberg, 1998), *imunológicos* (Neumann, 2009) e *homeostáticos* (Gimpl & Fahrenholtz, 2002, Porges, 2011). Porque seus efeitos são mais complexos nos seres humanos do que nos outros mamíferos, em especial em termos sociais, a VAP e a OT foram chamadas de hormônios evolutivos (Carter & Uvnas-Moberg, 1998; Panksepp, 1998).

A maior parte da OT e da VAP é produzida por neurônios magnocelulares localizados nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo (Fig. 1), onde têm sua

maior expressão gênica. Do hipotálamo, ambos são carreados para o lobo posterior da hipófise, onde são armazenados e liberados na corrente sanguínea rumo a órgãos-alvo. Um dos seus aspectos evolutivos estaria ligado à versatilidade com que podem desempenhar o papel de neurotransmissor, neuromodulador e neuro-hormônio, e por sua complexa complementação mútua (Strand, 1999).

A OT também é produzida por neurônios parvocelulares, igualmente situados nos núcleos supraóptico e paraventricular. Nesse caso, é liberada diretamente do hipotálamo para o SNC, rumo a vários órgãos-alvo cerebrais: bulbo olfatório (percepção de odores de predadores, de reconhecimento de indivíduos da mesma espécie, de acasalamento e excitação sexual), hipocampo (memória), outras áreas do hipotálamo, núcleo da rafe, loco cerúleo, substância negra, células do sistema vagal (homeostase) e medula espinal (Carter, 1989; Gimpl & Fahrenholz, 2001; Uvnas-Moberg, 2003). Todos esses órgãos têm importantes implicações para a vida psíquica e atuam de modo integrado.

Os NPs se ligam a receptores, órgãos especializados em transmitir mensagens. Até o momento, identificou-se apenas um tipo de receptor para a OT, embora dados sugiram haver subpopulações de receptores ocitonérgicos. O esteroide sexual estrógeno parece estimular a síntese de OT e a afinidade por seus receptores em certas regiões, enfatizando a ligação entre a OT e comportamentos sexuais (Uvnas-Moberg, 1998). Por outro lado, foram identificados pelo menos três tipos de receptores para a VAP: V1a, V1b e V2, com a peculiaridade de que a OT liga-se exclusivamente ao seu próprio receptor, mas a VAP tem afinidades pelo receptor de OT. Os receptores da OT e os receptores V1a são abundantes no cérebro em desenvolvimento e no do adulto, e parecem ser os principais receptores cerebrais no adulto (Hammock, 2015).

A OT periférica tem papel fundamental na fisiologia do nascimento, por suas funções pulsáteis indutoras das contrações do útero no parto, na expulsão da placenta e na ejeção do leite materno, o que se dá por meio de uma alça de efeito retroativo positivo (Fuchs, Fuchs, Husslein & Soloff, 1982; Smith, 1989; Odent, 2000).

2.3 OT PERIFÉRICA E CENTRAL

A OT pode ser classificada como periférica e central, conforme os seus efeitos ocorram no corpo ou no cérebro, respectivamente, e com papéis biológicos, comportamentais, afetivo-emocionais e moduladores da dor detalhados a seguir.

Observe-se que a OT apresenta um raro efeito de alça com *feedback* positivo; em contrapartida, os demais hormônios apresentam *feedback* negativo; ou seja, após atingir um determinado nível de liberação no organismo, interrompem sua produção para voltar a um equilíbrio homeostático (Raven, 1999).

A OT periférica é sintetizada em tecidos do útero, placenta, corpo lúteo, âmnios, testículos e coração, tendo sido ainda identificados receptores para OT no rim, coração, timo, pâncreas e adipócitos (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

Figura 1 – Neuro-hipófise e ocitocina periférica

SON: núcleo supra-óptico e PVN núcleo paraventricular

Origem do slide: http://driesen.com/pituitary_gland.htm

A OT central, produzida no SNC, está, por sua vez, ligada a comportamentos com componente afetivo-emocional, e tem fundamental importância nos mecanismos psiconeuroendocrinológicos de AP (Schoore, 1996; Panksepp, 1998; Fonagy, 2002), organizando os comportamentos de cuidados com a cria (maternagem), as aproximações e trocas sociais entre mamíferos (Carter, 1998), a formação de casais e comportamentos afiliativos, sexuais e parentais (Schoore, 1994; Carter, 1998; Mason & Mendoza, 1998; Porges, 1998).

A liberação da OT, característica nos contatos sociais afetivos e de suporte, está fortemente associada a efeitos anti-stress – o contato social é um poderoso atenuador e regulador dos estímulos causadores de sofrimento, sentimentos desagradáveis e nociceptivos (Uvnas-Moberg, 1998a, Schoore & Schoore, 2008). Neumann (2009) sugere que o contato social pode ter função imunológica, em decorrência da atenuação do stress produzida pela liberação de OT. Esse efeito de suporte social anti-stress foi observado em bebês pequenos (Esteves, Daumas, Oliveira, Andrade & Leite, 2014) e no contato social em situação de doença em geral, razão pela qual pessoas física ou mentalmente doentes se beneficiam emocionalmente e se recuperam mais rapidamente quando recebem apoio social (Gohari, 2012; Uchino, 2006; Hendryx, M., Green, C.A. & Perrin, 2009). Em oposição, na situação de separação precoce entre os membros da díade mãe-filhote, foram observados comportamentos de pânico e sofrimento, mobilizados pela ativação de outros circuitos neurais específicos (Panksepp, 1998; Grippo, Lamb, Carter & Porges, 2007). Nos bebês humanos, a separação precoce causa sérios problemas psiconeurobiológicos, aumentando seu índice de morbidade e mortalidade. Essa situação pode ser revertida se a mãe e a criança se reencontrarem dentro de um determinado período crítico de tempo (Spitz, 1945; Panksepp, 1998).

Além dessa interface social-imunológica, a liberação de OT estaria, ainda, associada a efeitos fisiológicos de abreviação no tempo de cicatrização de cortes e ferimentos (Uvnas-Moberg, 1998). A OT também tem papel na modulação dos fenômenos dolorosos, diminuindo a intensidade da dor, em parte pela atenuação do stress quando a pessoa recebe suporte social e emocional, e em parte graças às suas ligações com os opioides endógenos (Yang *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2013).

Nelson & Panksepp (1998) observaram que, em ratos, parece haver atenuação da angústia de separação quando a OT, em conjugação com os OP endógenos, o estrógeno e a epinefrina, são liberados por estímulos sociais, modulando comportamentos afiliativos de

forma ainda não totalmente esclarecida pela ciência (comunicação pessoal de Jaak Panksepp em 25 de agosto de 2015).

Há, então, evidências da participação da OT tanto na dor física quanto na dor emocional de separação, se é que se pode de fato falar numa dualidade entre dor emocional e nociceptiva, já que, em termos neuroanatômicos, as áreas ativadas por esses tipos de dor são parcialmente sobrepostas, e, aparentemente, a área cerebral para dor emocional é uma especialização evolutiva da área nociceptiva (Einsenberger, 2012).

No que diz respeito a aspectos ansiolíticos, a infusão central ou subcutânea de OT em ratos pareceu provocar efeitos ansiolíticos em baixas doses e efeitos sedativos em altas doses (Uvnas-Moberg, Ahlenius, Hillegaart & Alster, 1994), indicando que a OT pode ter efeitos dose-dependentes, o que será levado em consideração nesta pesquisa. Carter (1998) sugere, ainda, que os efeitos positivos de sedação, calma e anti-stress possivelmente seriam causados pela ativação de mecanismos secundários como, por exemplo, o aumento da atividade opioide endógena. Alguns autores observaram que, em situações de AP aversivo, pode ocorrer um impacto negativo no sistema de stress (MacDonald, 2013).

Um aspecto interessante da OT, amplamente explorado por Uvnas-Moberg (2003) e seus colaboradores (Uvnas-Moberg, Handlin, & Petersson, 2014), é o fato de sua liberação ser facilmente ativada por estímulos sensoriais naturais agradáveis, tais como massagem, certos aromas, certas músicas, pelo embalar [*rocking*], pela pressão sobre o corpo, pela temperatura morna – ou seja, estímulos que ocorrem de forma característica na maternagem. Segundo Uvnas-Moberg, a OT mantém-se durante muitas horas no organismo após sua liberação / administração; sua liberação, mesmo em quantidades muito pequenas, pode produzir efeitos fisiológicos e comportamentais importantes e prolongados.

A OT também parece ter papel relevante nas funções de digestão, sono e reprodução (Porges, 1998) e na regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal [HPA] (Uvnas-Moberg, 1998); em aspectos comportamentais, neuroendocrinoimunológicos e autônomos (Pedersen, Caldwell, Peterson, Walker & Mason, 1992) e reguladores (Schore, 2001; Schore & Schore, 2008; Carter, 2014), bem como em suas relações com o sistema vagal (Porges, 2011), colaborando para a homeostase do ser.

Finalmente, em termos sexuais, a OT tem papel fundamental na disponibilidade sexual da fêmea, no orgasmo humano masculino e feminino e na ejaculação do homem (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Porges, 2011).

Para encerrar, uma observação neuropsicanalítica: na medida em que a neurociência identifica que a OT – um hormônio mamífero de filogenia sexual – tem papel fundamental nas relações sexuais, parentais e sociais, e que, no ser humano, tem aspectos específicos à espécie, autorizamos-nos a estabelecer uma analogia deste hormônio e a concepção da sexualidade na psicanálise de Freud, a qual, segundo ele, estaria presente nas relações objetais sob a forma de uma energia vital, a que chamou de “libido” (Freud, 1915, 1922).

Para criar sua concepção de “libido”, Freud empresta o mesmo termo da literatura erótica, o qual, em latim, significa “vontade, desejo” (Laplanche & Pontalis, 1983). A libido freudiana seria “um substrato das transformações dos impulsos sexuais” (Laplanche & Pontalis, 1983, p. 343). Nas palavras do próprio Freud, “libido é uma expressão tirada da teoria da afetividade. Chamamos assim à energia, considerada quantitativa – embora não seja de fato mensurável – das pulsões que se referem a tudo o que podemos entender sob o nome de amor” (Freud, 1921. In: Laplanche & Pontalis, 1983, p. 344). Os autores do *Vocabulário de psicanálise*, obra de referência consagrada na psicanálise, observam que o conceito de libido é “nitidamente distinto do conceito de excitação somática... a pulsão sexual se situa no limite psicossomático... [e a libido freudiana] seria a energia dessa pulsão” (Laplanche & Pontalis, 1983, p. 344).

É possível que o conhecimento científico-comportamental que se tem hoje sobre os papéis sociais / sexuais da OT até mesmo estimule e contribua para a aventura de uma releitura da teoria libidinal freudiana, oferecendo um suporte fisiológico à noção de “pulsão sexual” como “pressão interna”. Ainda segundo Laplanche & Pontalis (1983), ela “... atua num campo muito mais vasto do que o das atividades sexuais no sentido corrente do termo... suas modalidades de satisfação [seriam] suscetíveis de acompanhar as atividades mais diversas em que se apoiam... Freud postula a existência de uma energia única nas vicissitudes da pulsão sexual: a libido” (Laplanche & Pontalis, 1983, p. 518).

2.4 INÍCIO DA PESQUISA COM OT NO BRASIL

No início da década de 2000, a pesquisa internacional de OT ainda estava em seus primórdios. Kirsten Uvnas-Moberg, do Instituto Karolinska, foi uma das pioneiras na mensuração de OT plasmático em mulheres que haviam acabado de dar à luz, na Suécia, na década de 1980 (Uvnas-Moberg, 1996). Entre 1998 e 2008, houve apenas duas citações no PubMed sobre ensaios clínicos com seres humanos e uso de OT não relacionados a partos e obstetrícia.

Em 1993, nos EUA, foi realizado um primeiro estudo com administração de dose única de OT IN em veteranos de guerra que haviam desenvolvido transtorno de stress pós-traumático (Pitmann, 1993). Apenas em 2005 foi publicado um novo estudo com OT IN, também nos EUA, com o objetivo de aferir a confiança em seres humanos (Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher & Fehr, 2005).

Na literatura brasileira, a primeira pesquisa com seres humanos a usar OT IN foi uma Tese de Mestrado realizada no campus da USP em Ribeirão Preto, para investigar os efeitos da OT sobre a ansiedade induzida experimentalmente em pessoas saudáveis, avaliada pela mensuração de cortisol salivar (Chaves, 2007). Durante uma década, essa foi a única pesquisa brasileira a investigar um comportamento emocional em seres humanos.

Após esta autora ter iniciado seus estudos teóricos sobre a OT em 2000, começou a receber, a partir de 2006, convites para dar palestras e aulas sobre OT, apego e regulação afetiva em grupos de estudo de psicanálise e psicossomática e cursos de especialização (Sociedade de Psicanálise de MT); em cursos de graduação e pós-graduação do IPUSP, *Journal Club* da pós-graduação da UNIFESP, no Grupo de Controle da Dor da Anestesiologia, IC HC FM USP, em congressos nacionais (*Simbidor, Congresso Nacional da Associação Brasileira de Medicina Psicossomática*) e jornadas nacionais (*Jornada de Psicologia da Saúde, Psicossomática e Psico-oncologia* do IPUSP) e internacionais (*International Neuropsychoanalysis Congress*, Seattle, EUA, *Congreso Latinoamericano de Psicoanálisis*, Cartagena, Colombia). Esses conhecimentos eram, e ainda são, bastante desconhecidos nos meios médico e psicológico.

Em 2008, esta autora iniciou uma pós-graduação no Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica da UNIFESP, com vistas a um Doutorado. Realizou-se uma Pesquisa-

Piloto [PP], realizada no Instituto de Psiquiatria e no Ambulatório de Gônadas e Desenvolvimento da Endocrinologia da UNIFESP, com o objetivo de investigar as relações entre massagem, OT, cortisol e regulação do afeto (Vale, 2010a) (ver Resumo no ANEXO K). Por dificuldades técnicas e metodológicas que, à época, não puderam ser solucionadas, e que serão comentadas a seguir, a PP avaliou a OT apenas indiretamente, pelos níveis de cortisol salivar, e o Doutorado não prosseguiu. Ainda assim, a PP foi apresentada no *The 10th International Neuropsychanalysis Congress*, em Seattle, USA (Vale, 2010b), e parcialmente publicada *on-line* em 2011, na Revista Portuguesa de Psicossomática (Vale, Verreschi & Silveira, 2011).

Em 2017, esta autora reiniciou seu projeto acadêmico de Doutorado na Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento da Psicologia Experimental do IPUSP, realizando seus estudos teóricos no Laboratório Sujeito e Corpo – SuCor – Grupo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Psicossomática, do IPUSP, coordenado pelo Prof. Dr. Avelino Luiz Rodrigues, tendo em seguida realizado sua Pesquisa de Campo com a colaboração do Ambulatório de Ansiedade [AMBAN] do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, na Faculdade de Medicina [IPq HC FM] da USP, sob a supervisão do Professor Associado Francisco Lotufo Neto.

No SuCor, no âmbito do Projeto Guarda-Chuva, foi constituído um núcleo (uma “vareta” do guarda-chuva) que tem se dedicado a realizar pesquisas na área de OT e psicossomática, tendo produzido até o momento uma Tese de Doutorado sobre OT e stress (Lima, 2017) e uma Dissertação de Mestrado sobre OT e dor (Almeida, 2018). O presente trabalho de Doutorado é o terceiro. Foram publicados também dois artigos sobre o tema (Lima & Rodrigues, 2018; Lima & Rodrigues, “no prelo”) e feitas divulgações sobre essa área em aulas e eventos científicos.

De 2007 até este momento, novos desenvolvimentos científicos viabilizaram esses trabalhos, realizados em sua totalidade na Universidade de São Paulo.

2.5 DIFICULDADES TÉCNICAS E METODOLÓGICAS NA EXPERIMENTAÇÃO COM OT

Os primeiros cientistas a trabalhar com OT se depararam com uma série de obstáculos importantes, que dificultava ou impedia o estudo da OT humana em neurociência afetiva, ainda em seus primórdios: falta de instrumentos ou escalas específicos para uma aferição afetivo-emocional ligada à OT; dificuldade de avaliação de estados positivos corporeamente em oposição a estados de stress; dificuldade de mensuração direta da OT em fluidos corporais; impossibilidade de infusão central da OT em humanos para controlar efeitos afetivo-emocionais; validade da literatura e banco de dados sobre experimentação em OT, cientificamente questionada; dificuldades intrínsecas ao manejo da OT e, finalmente, questões relacionadas a pesquisas com OT IN em pacientes psiquiátricos, um campo em desenvolvimento.

2.5.1 Falta de instrumentos para aferição de aspectos psicológicos afetivo-emocionais específicos à OT

Uma das dificuldades encontradas era, e ainda é, ao que se saiba, a falta de instrumentos específicos de aferição – teste ou escala – para os efeitos afetivo-emocionais da administração de OT, em especial as sensações de bem-estar associadas especificamente à liberação de OT. O bem-estar, tal como identificado pelas pessoas em situações associadas à liberação de OT, tem características específicas que diferem de outras concepções de bem-estar presentes na literatura, ligadas, por exemplo, à qualidade de vida (Figueira, 2014), à espiritualidade (Panzini, Rocha, Bandeira & Fleck, 2007), à aptidão física, ou *fitness* (Bullo, Bergamin, Gobbo, Sleverdes, Zaccaria, Neunhaeuserer & Ermolao, 2015), à dor (Keller, Yang, Treadwell & Hassell, 2017) e a idosos (Yuaso, Santos, Castro, Duarte, Girão, Berghmans, & Tamanini, 2017), para citar alguns.

No entanto, numa pesquisa na bibliografia especializada, é possível identificar alguns sentimentos e sensações de bem-estar associados à liberação da OT, em especial os ligados à situação de maternagem na pesquisa animal com mamíferos: calma, confiança, paz, segurança, conforto (identificados pela presença de comportamentos de aquietamento físico e emocional, cessação de vocalizações, fechamento dos olhos e relaxamento fisiológico e emocional). Em oposição, nas situações de stress e sofrimento associadas à vivência de separação entre mãe e filho / filhote, a literatura menciona “sentimentos de desespero”

(caracterizados por comportamentos de vocalizações típicos da espécie e de agitação motora) (Panksepp, 1998; Carter, 1998; Uvnas-Moberg, 1998; Kosfeld *et al.*, 2005).

No presente trabalho, usou-se pela segunda vez as escalas PANAS-X (Watson & Clark, 1994, 1998) selecionadas (Nogueira-Vale, 2009) para avaliar afetos positivos e negativos que se aproximavam do bem-estar ocitocinérgico – a primeira foi no Projeto-Piloto *Estimulação natural da ocitocina e regulação do afeto: uma investigação em mulheres de meia-idade na cidade de São Paulo* (Nogueira-Vale, 2009). No entanto, uma escala específica ao estudo da OT, com validação, ainda não existente, seria de grande valia.

2.5.2 Dificuldades na avaliação de estados positivos corpo-mente

Há uma bibliografia bastante extensa no que se refere ao estudo de estados de stress associados à resposta de ataque-e-fuga (Porges, 2011), porém ainda escassa no que se refere a estados positivos, embora haja uma atenção cada vez maior à psicologia positiva. Esta, desde a década de 1990, vai nessa direção de investigação científica (Sheldon & King, 2001). A investigação dos estados positivos em oposição à dos estados negativos coloca algumas dificuldades: os afetos negativos têm um importante papel de sobrevivência, manifestando-se sempre que algum estímulo venha a ameaçar o equilíbrio homeostático ou a vida do indivíduo. Surgem como estados intensos e exuberantes de dor, pânico ou mal-estar que se instalam rapidamente no organismo, gerando respostas rápidas e automáticas; no caso humano, devido a suas características cerebrais, também podem gerar reações cognitivas, mais lentas que as emocionais, passíveis de restaurar o equilíbrio perdido de modo mais modulado e adaptado.

Em contraste, quando a pessoa se encontra em equilíbrio homeostático, a consciência de si tende a diminuir, ou até a desaparecer – o corpo fica “silencioso”. Os estados de bem-estar, quando não caracterizam situação de mania ou euforia, costumam ser sutis e discretos em comparação com a exuberância e a intensidade dos estados de mal-estar.

2.5.3 Dificuldades na Mensuração de OT nos fluidos corporais

A mensuração fisiológica de OT era – e é – complexa e onerosa, sendo difícil sua coleta e armazenamento e a manipulação dos fluidos corporais em que circula (sangue, saliva, urina, fluido cerebrospinal [CSF]), pois ela se degrada rapidamente fora do corpo humano. Tal mensuração é apenas parcialmente satisfatória do ponto de vista científico, e até questionável para alguns autores, já que, em circunstâncias normais, a OT circula no corpo humano em nível próximo ao limite de detecção (McCullough, Churchland, & Mendez, 2013).

2.5.4 Dificuldades na Administração Central de OT

Para manipular os efeitos da OT central, responsável pela modulação de diversos comportamentos, é necessário que ela penetre no cérebro humano, mas isso não é facilmente obtido. Uma das dificuldades decorre do tamanho de sua molécula, grande demais para atravessar a barreira hematoencefálica [BBB] e atingir o SNC (Viero *et al.*, 2010). Uma outra opção, o método de infusão central seguido de observação das modificações comportamentais e fisiológicas, comum no trabalho com roedores, não é eticamente aceitável no experimento com seres humanos, por ser técnica invasiva e de efeitos imprevisíveis.

Essa dificuldade de administração central de OT em seres humanos veio a ser contornada por volta do início da década de 2000, quando apareceram os primeiros trabalhos experimentais com utilização de OT IN sintética (Pitman, Orr & Lasko, 1993; Heinrichs, Baumgartner, Kirschbaum & Ehlert, 2003; Kosfeld *et al.*, 2005), que se apoiaram na hipótese de que esse tipo de administração teria condições de atravessar a BBB e atingir regiões centrais do SNC (Kosfeld *et al.*, 2005). No entanto, só a partir 2005 foi que as pesquisas com OT IN tomaram impulso.

Atualmente, os pesquisadores se dividem quanto à identificação das possíveis vias de acesso ao SNC na administração de OT IN. A partir de estudos feitos com neuroproteínas como a insulina, a OT e a VAP, alguns cientistas consideram que há muitas evidências indiretas da existência de uma via do nariz para o cérebro (Zhu, Jiang, Xu & Liu, 2012); outros optam pela hipótese de que a BBB não poderia de fato ser atravessada pela OT IN, mas esta possivelmente atingiria o cérebro por via(s) secundária(s) à barreira.

Alguns trabalhos recentes apontam para o aumento de concentração de OT no CSF após a administração de OT IN (Wang *et al.*, 2013; Dal Monte, Noble, Turchi, Cummins & Averbeck, 2014; Freeman, Samineni, Allen, Stockinger, Bales, Hwa, & Roberts *et al.*, 2016), e há algumas hipóteses sobre quais seriam essas vias secundárias de acesso: região olfativa (Wang *et al.*, 2013); bulbo olfatório, cerebelo e várias áreas do tronco cerebral, inclusive o núcleo do trato solitário (Ferris *et al.*, 2015).

Shalev & Ebstein (2015) apontam algumas outras possibilidades: acesso direto através da BBB por vias extraneurais / perineuronais ao longo das próprias vias neurais trigeminais ou olfatórias; ou por mecanismos de entrada dos canais linfáticos; por transporte intraneural; pela vasculatura; ou, ainda, por relações entre OT periférica e central. Uma possibilidade confirmatória de que a OT IN alcança o SNC seriam os indícios de mudanças comportamentais nos estudos que se utilizam da técnica intranasal (Ferris *et al.*, 2015), embora isso não pareça evidente para todos os pesquisadores (Leng & Ludwig, 2016).

2.5.5 Dificuldades no manejo e mensuração da OT devido a suas características intrínsecas, e implicações para o banco de dados sobre OT IN

Por suas próprias características biológicas intrínsecas, o manejo e a mensuração da OT apresentam muitas dificuldades: sua meia-vida é curta; tem rápida degradação fora do corpo humano; sua concentração em fluidos corporais do ser humano fica no limiar de detecção, mesmo quando se lança mão de tecnologias de mensuração avançadas, como a espectrometria de massa (Juliano Neto, 2008). Devido a tais dificuldades, alguns cientistas chegam a colocar em xeque a validade do banco de dados existente sobre mensuração de OT (McCullough *et al.*, 2013).

Nissen, Lilja, Widstrom & Uvna-Moberg (1995), os primeiros a mensurar a OT plasmática, provavelmente conseguiram esse feito pelo fato de sua população de estudo ser constituída por mulheres que haviam acabado de dar à luz, e que, graças a essa condição, apresentavam níveis de OT naturalmente muito mais elevados que o das outras pessoas.

Em 2007, Carter *et al.* publicaram artigo propondo uma técnica para mensurar a OT salivar que tinha a vantagem de ser não invasiva, sendo também mais barata do que a mensuração no plasma sanguíneo. No entanto, anteriormente, Horvat-Gordon, Granger,

Schwartz, Nelson & Kivlighan (2005) já haviam contestado essa técnica, afirmando que a OT salivar não seria um biomarcador válido quando medido por imunoensaio, exatamente a estratégia escolhida por Carter. Essa controvérsia até hoje não foi resolvida a contento, a despeito de numerosos experimentos que pretendem ter medido a OT salivar.

2.5.6 A OT no tratamento de transtornos psiquiátricos

Vários trabalhos recentes têm apontado para o grande potencial terapêutico da OT no tratamento de transtornos psiquiátricos (Panksepp, 2008; MacDonald & Feifel, 2015). As pesquisas nessa área se iniciaram há cerca de uma década e ainda têm dados pouco robustos.

Alguns autores sugerem a conveniência de realizar pesquisas em populações clínicas fazendo uso prolongado de OT IN, em vez de trabalhar apenas em pesquisas com pessoas saudáveis e com dose única de OT IN (Michael & Neumann, 2011; MacDonald & Feifel, 2015).

No que diz respeito à dosagem de OT IN nas pesquisas psiquiátricas, MacDonald & Feifel (2013) comentam que, até o presente, há muito pouca informação sobre qual seria a dose ótima, ou quais seriam os parâmetros de dosagem de OT IN para doenças caracterizadas por distúrbios no SNC.

Em grande parte em seguimento a pesquisas precedentes, a maioria dos trabalhos publicados que envolvem seres humanos usou a OT IN em doses únicas, em média entre 20 e 40 UI (MacDonald, Dadds, Brennan, Williams, Levy & Cauchi, 2011), embora possa variar de 10 UI (Goldman, Gomes, Carter & Lee, 2011) a 160 UI diários (Epperson, McDouglas & Price, 1996). Muito poucos estudos fizeram comparações entre dosagens diferentes (MacDonald & Feifel, 2013).

2.5.7 Segurança da experimentação com OT em seres humanos

Com relação a eventuais efeitos indesejados da OT IN na experimentação com seres humanos, até o presente as revisões da literatura apontam que seu uso tem se mostrado seguro, sem sinais de toxicidade ou outros efeitos colaterais negativos, nas numerosas pesquisas já realizadas (MacDonald, Dadds, Brennan, Williams, Levy, & Cauchi, 2011).

3 APEGO

*“Love, love, love,
All you need is love,
Love is all you need.”*

Lennon & McCartney, 1967

3.1 HISTÓRICO E DESENVOLVIMENTO DO CONCEITO DE AP

Embora o termo “apego” tenha sido cunhado pelo psicólogo, psiquiatra e psicanalista inglês John Bowlby (1907-1990) para designar a relação característica entre mãe e bebê no contexto de sua Teoria do Apego [TA] desenvolvida a partir de 1958 (Bowlby, 1980), a compreensão psicológica desse conceito também deve muito ao trabalho clínico de René Spitz (1887-1974) e Donald Winnicott (1896-1971). A obra reunida desses três autores lançou as bases iniciais sobre o AP e, até hoje, grande parte desse conteúdo continua válido.

Há numerosos interesses em comum e aproximação de conceitos entre eles sobre as relações mãe-bebê, bem como quanto às consequências de sua separação. Bowlby, assim como o psicanalista inglês Winnicott, interessou-se pela delinquência juvenil e psicopatologia como consequência de um relacionamento inadequado e / ou insuficiente entre mãe e filho. Os estudos mais relevantes sobre o AP humano estão relacionados à sua ausência ou falta; a situações em que seu desenvolvimento não foi possível, ou em que não ocorreu de forma suficiente e adequada, em função de separações precoces ou perda dos pais; ou à relação com uma mãe ausente, deprimida, desamparada, rejeitadora, ou incapaz de decodificar as necessidades e o ritmo do seu bebê (Spitz, 1945; Winnicott, 1947; Bowlby, 1958); ou, ainda, por situações epigenéticas adversas (Champagne & Curley, 2009).

O bebê humano, por sua extrema imaturidade fisiológica e psicológica ao nascer, não consegue sobreviver e desenvolver características pessoais e sociais humanas competentes caso não seja cuidado por outro ser mais desenvolvido de sua espécie (Yoo & Parker, 2012). Esse período de desenvolvimento é muito mais longo nos seres humanos do que na maioria dos animais, e o cuidado prolongado e trabalhoso de carregar [*holding*] (Winnicott, 1991, 2016) e manusear adequadamente o bebê [*handling*] (Winnicott, 1947, 2012) exigirá muito tempo, dedicação e paciência da parte do cuidador primário, geralmente a mãe.

Nas situações saudáveis, a evolução parece ter selecionado estratégias para favorecer uma ligação positiva especial entre a mãe e o bebê, garantindo que esse vínculo de AP e cuidados à criança seja adequadamente mantido por um longo tempo. Geralmente a mãe demonstra uma apreciação estética e narcísica pelo seu bebê, achando-o bonito, com odor agradável, mostrando-se encantada com suas ações e balbucios, e por aquilo que entende como progressos, beleza, inteligência e superioridade do mesmo em relação a outras crianças.

Embora muitas vezes a mãe venha a se sentir exausta e irritada com o trabalho que o bebê lhe dá, em geral consegue conter-se e ser adequada, ou “suficientemente boa” com relação a seu filho, como propôs Winnicott (1958; 1978). Por seu lado, o bebê também se encanta e se liga à sua mãe, tenta chamar sua atenção, tenta se agarrar a ela, chora ao se separar dela e na sua ausência, necessita que ela entenda suas necessidades e se regozija com sua volta, desde que a separação não seja excessivamente prolongada (Spitz, 1945; Winnicott, 1958). Winnicott tratou extensivamente das relações mãe-bebê e suas consequências para o desenvolvimento psíquico deste último, as consequências da ruptura precoce deste vínculo, bem como suas intercorrências para o trabalho clínico, dentro de um referencial psicanalítico, inicialmente kleiniano e, depois, conforme suas próprias construções.

Alguns anos antes de Winnicott desenvolver sua teoria, o psicanalista vienense radicado nos EUA René Spitz já havia despertado para as consequências funestas da separação precoce entre mãe e bebê, ao trabalhar com crianças separadas dos pais e institucionalizadas num local próximo a Nova Iorque, na época da Segunda Guerra Mundial. Spitz (1945) chamou a situação patológica decorrente dessa situação de “Síndrome de Hospitalismo”, em que bebês, cuidados e alimentados regularmente, mas sem afeto e sem serem pegos no colo, apresentavam desenvolvimento físico prejudicado: não tinham apetite, não ganhavam peso, e, a seguir, perdiam interesse nos relacionamentos. Caso o reencontro com os pais não ocorresse dentro de um prazo crítico, que ele estimou entre três e cinco meses, esse quadro se tornaria irreversível, levando a um alto índice de mortalidade.

Bowlby, que, além de psicólogo, psiquiatra e psicanalista, foi um neurocientista *avant la lettre*, concebeu o AP de uma forma que combinava aspectos psicológicos e também

psicanalíticos, biológicos e fisiológicos, detalhadamente expostos em sua trilogia *Attachment and Loss [Apego e Perda]* (Bowlby, 1969; 1984; 1975; 1980)¹.

Bowlby começou a elaborar sua TA ainda jovem, a partir de um trabalho realizado com adolescentes institucionalizados vindos de famílias disfuncionais, muitos com um histórico de separação precoce da mãe. Ele notou uma prevalência de desenvolvimento delinquencial juvenil entre os que não tiveram relações adequadas com suas mães (Bowlby, 1969).

No início, Bowlby, que fazia formação na Sociedade de Psicanálise Britânica, tentou desenvolver sua teoria nesse contexto, mas alguns colegas entenderam que suas propostas feriam certos princípios basilares da psicanálise. Isso criou uma grande celeuma, que culminou na expulsão de Bowlby dos quadros da Sociedade (Bowlby, 1985; Gentilezza, 2011).

Essa ruptura deixou Bowlby livre para ir beber de outras fontes de conhecimento, com maior liberdade para investigá-las, o que resultou em contribuições originais e essenciais para o desenvolvimento de sua TA. Talvez a fonte mais importante tenha sido a da etologia, graças à cooperação estabelecida entre Bowlby e os etólogos Konrad Lorenz, Nikolaas Tinbergen e Robert Hinde (Tinbergen, 1993), cujos conceitos, em especial o do *imprinting*², ajudaram-no a criar uma interface biológica para a TA, além de levar Bowlby a adotar um referencial científico em seus trabalhos.

Outro estudo de influência fundamental para a compreensão do AP foi o do psicólogo Harry Harlow, o qual, situado entre a etologia, a biologia e a psicologia animal, versava sobre a natureza do amor em filhotes de macacos resos, e discorria sobre as características físicas e sensoriais maternas favoráveis ao desenvolvimento do AP, ou amor (Harlow, 1959). Também foram influências relevantes para Bowlby: Darwin e o evolucionismo (Bowlby, 1982), a cibernética e o processamento de informações (Bretherton, 1992), e os dados de Spitz sobre a separação duradoura mãe-bebê (Spitz, 1945). Finalmente, é

¹ No Brasil, a trilogia foi publicada com o título de *Apego e perda* (1984, 2016). SP, Martins Fontes.

² Lorenz observou que patinhos, ao saírem do ovo, seguiam qualquer ser ou coisa que se movesse diante deles, e se tornavam ligados a esse elemento, que geralmente era a mãe, mas poderia ser o próprio Lorenz, ou mesmo um balão de ar. Lorenz entendeu que esse primeiro objeto em movimento ficava *impresso* na mente do patinho, e chamou o fenômeno de *imprinting* (Hess, s/d.).

necessário citar a influência do epistemologista Jean Piaget, com cuja teoria Bowlby professou várias afinidades (Pallini & Barccacia, 2014).

Com o tempo, Bowlby foi se afastando da epistemologia psicanalítica, adotando cada vez mais referências científicas e desenvolvendo interfaces com outras áreas de conhecimento. Em suas palavras:

“Embora a TA incorpore muitas coisas do pensamento psicanalítico, adota vários princípios que derivam da etologia e da teoria do controle; e seus conceitos são compatíveis com a neurofisiologia e psicologia do desenvolvimento, e também são passíveis de apresentar as exigências normais de uma disciplina científica”.

(Bowlby, 1980, p. 38)

Ao descrever o AP, Bowlby diz tratar-se de um mecanismo biológico instintivo básico, uma “ligação duradoura entre seres humanos” (Bowlby, 1969, p. 194), embora seu desenvolvimento sofra os efeitos do meio. Ele associa-o ao amor, destacando as intensas emoções ligadas à formação, manutenção, ruptura e reaproximação nas relações afetivas mãe-bebê (Bowlby, 1980).

Bowlby irá diferenciar o AP dos instintos de alimentação e sexual, enfatizando que “a comida e o comer têm apenas um papel secundário” no desenvolvimento do AP da criança (Bowlby, 1969, p. 180). Segundo ele, o AP desempenha uma função homeostática na díade mãe-bebê, juntamente com outros sistemas comportamentais: “o laço entre a criança e sua mãe seria um produto da atividade de uma série de sistemas comportamentais [inatos], tendo a proximidade com a mãe como um desfecho previsível” (Bowlby, 1964, p. 174).

Esses sistemas se desenvolveriam a partir da interação com a mãe conforme a programação genética típica da espécie. A experiência precoce teria um papel crítico no desenvolvimento dos papéis sociais posteriores e no desenvolvimento de psicopatologias, no sentido da tendência à sua manutenção ao longo da vida (Bowlby, 1940).

Bowlby e sua colaboradora Mary Ainsworth ampliaram a TA, introduzindo um constructo teórico a que chamaram de “modelo de funcionamento interno” [*internal working model – IWM*]. Ao longo do desenvolvimento do AP, seriam criadas na mente infantil representações mentais / emocionais de si e dos outros, a partir das experiências vividas

(Steele, 2003). Alguns seguidores de Bowlby propuseram que o desenvolvimento dos *IWMs* no bebê daria origem a uma “teoria da mente”, que serviria para prever o funcionamento mental e comportamental em si e nos outros, transformando assim o sistema de AP humano numa representação de ordem superior (Fonagy & Target, 1997). Embora o AP apresente funcionamento semelhante nas diferentes pessoas, trará um desfecho individualizado a cada uma, dependendo de suas experiências com o meio e de sua genética pessoal (Gerval, 2009).

Assim como sofreu várias influências teóricas, a TA de Bowlby também influenciou outras áreas do conhecimento, tais como a etologia animal (Suomi, 1995, 1999; Hess & Petrovich, 2000); a neurociência afetiva (Panksepp et al., 1978; Nelson & Panksepp, 1998; Carter, 2003); a psicologia da educação (Kennedy & Kennedy, 2004); e, mais recentemente, a neurociência evolutiva, do desenvolvimento e da regulação (Schoore, 1994; Carter & Uvnas-Moberg, 1998; Porges, 2011).

Anos mais tarde, a Sociedade de Psicanálise britânica veio a reconhecer a importância da TA e a incorporou à teoria psicanalítica (Sroufe, 1983; Levy & Blatt, 1999; Fonagy, 2002), dando ênfase à polaridade entre AP e separação (Blatt & Levy, 2003), e a estudos com o teste da Situação Estranha, desenvolvido por Ainsworth (Bretherton, 1992).

A seguir, outras contribuições importantes na caracterização do AP:

“Intensa e duradoura ligação emocional ... inclui as respostas de se arraigar, sugar, e agarrar ... intensa carga motivacional e emocional; ... tenacidade...”

(Mason & Mendonza, 1989, p. 765-766)

“Tentativa de um indivíduo (geralmente o filho) em manter a proximidade de um outro específico (geralmente a mãe), exibindo sofrimento quando da separação ou perda do outro, e tentando restabelecer a proximidade após a separação.”

(Mendoza & Mason, 1997, p. 203)

“Tem a função de facilitar a reprodução, prover sentimento de segurança e reduzir sentimentos de stress ou ansiedade.”

(Carter, 1998, p. 780)

“Seria um laço social ou emocional seletivo”

(Ainsworth, 1989; Bowlby, 1969)

Como o AP pode manifestar-se de forma unidirecional ou recíproca nas espécies animais, especialmente as mamíferas, estudos etológicos investigaram suas várias possibilidades vetoriais: preferência do filhote pela mãe em relação a outra cuidadora, e preferência da mãe por cuidar dos seus filhotes em relação a filhotes de outras ninhadas; a busca por proximidade da parte do filhote; respostas à separação por períodos curtos e longos na fêmea e no filhote; respostas à reunião entre ambos. A partir desses critérios, observou-se, por exemplo, que muitos roedores não exibem comportamento de AP, mas macacos sim, com grandes variações entre espécies, e ungulados também, havendo variação nas modalidades sensoriais (visão, olfato, audição) que medeiam esse fenômeno (Gubernick & Klopfer, 1981).

O processo histórico de desenvolvimento da TA teve como resultante o acúmulo de um grande banco de dados sob esse título; multidisciplinares e em evolução, não necessariamente sistematizados num todo coeso. Essa troca multidisciplinar também deu margem a controvérsias, ocasionadas principalmente por questões metodológicas e epistemológicas, entre as quais o próprio conceito de AP: O que seria? Quais as suas funções? Qual o seu papel evolutivo? Questionou-se mesmo se o conceito de AP não seria uma tentativa de reificação de algo que poderia ser simplesmente definido em termos comportamentais (Gubernick, 1981). Atualmente, os avanços neurocientíficos parecem não deixar dúvidas sobre as características multifacetadas e transdisciplinares do AP.

O subsequente desenvolvimento das neurociências permitiu entender que o AP não ocorre como um padrão comportamental independente, mas sim de forma interdependente de sistemas psicológicos e neurobiológicos, e também de influências do meio exterior. No ser humano, as influências são notadamente aquelas que representam pressões evolutivas, culturais e de grupos sociais influentes, com especial destaque, na atualidade, para a mídia eletrônica. O AP manifesto deverá ser resultante de aspectos filogenéticos (da espécie), genéticos (do genoma), ontogenéticos (do desenvolvimento do ser) (Tinbergen, 1963) e epigenéticos (de modificações do genoma pelo meio, mas sem alteração do DNA) (Beltrame, 2011).

Panksepp (1998) enfatiza que as informações críticas sobre o AP no desenvolvimento humano foram obtidas por meio dos experimentos animais, e que os processos cerebrais subjacentes ao AP investigados nos modelos animais formaram a base

para o início da compreensão desses processos em seres humanos. Isso foi possível graças à homologia neuroanatômica das áreas cerebrais subcorticais entre mamíferos inferiores e humanos, notavelmente bem conservadas na evolução do cérebro mamífero, e responsáveis pela emergência das manifestações afetivo-emocionais nessas espécies (Panksepp, 1998).

As descobertas da neurociência comparada causaram inicialmente uma razoável comoção cultural, por relativizar a suposta superioridade das manifestações emocionais humanas em relação a espécies “inferiores”. Parecem ter influenciado, posteriormente, a busca por formas mais éticas de manipular experimentos animais, e mesmo as relações homem-animal.

3.2. O AP NO SER HUMANO E EM OUTROS MAMÍFEROS

Nos mamíferos em geral, o processo de desenvolvimento do AP na infância parece estar intimamente relacionado à sobrevivência e ao bom desenvolvimento do filhote. Em condições normais, o AP se manifesta, por parte da mãe, principalmente por meio da maternagem: amamentação, limpeza e conforto, remoção de estímulos dolorosos, toque (lamber, *grooming*), trazer os filhotes para perto de si e fazer pressão física (deitar-se sobre a cria), com características específicas às espécies (Panksepp, 1998). Isso corrobora os achados anteriores de Harlow (1959) sobre a preferência de filhotes de macaco por uma “mãe substituta” feita de pelúcia, macia e mais agradável ao toque, em oposição a uma “mãe substituta” feita de arame (Fig. 3). Os mamíferos, inclusive o ser humano, sentem-se confortáveis, aquietam-se e entrecerram os olhos quando colocados num ambiente sensorialmente confortável, aquecido e abrigado. Em algumas espécies filogeneticamente inferiores isso também ocorre (Panksepp, 1998).

Os estudos e as observações de bebês humanos indicam que, em condições normais, o AP se desenvolve de modo bidirecional entre mãe e bebê (Schore, 1994), tendo alto valor de sobrevivência, dada a prematuridade do bebê ao nascer e o longo tempo necessário à sua emancipação funcional. Além dos comportamentos de maternagem mencionados, no caso humano acrescentam-se os aspectos sociais e amorosos típicos da espécie: estimulação afetiva positiva entre o bebê e a mãe por meio do olhar, do odor, do sorrir, do falar prosódico e do brincar (Trevharten, 2003). Durante o processo de desenvolvimento do AP, uma mãe

adequada teria a função primordial de modular os afetos de seu bebê, cujo sistema nervoso ainda é muito incipiente, interpretando os eventos, atribuindo significados e nomeando suas emoções, ajudando-o a enfrentar situações difíceis e acalmando-o quando necessário, pois, para um bebê, um mundo cheio de novidades e situações desconhecidas pode ser muito estressante (Winnicott, 1958; 1978).

A partir da evolução das características faciais humanas, que ganharam expressividade maior com o deslocamento dos olhos para frente da face, e da ligação da musculatura facial com as vísceras via nervo vago, a mutualidade do sorrir e do olhar parece ser capaz de transmitir estados emocionais primários com grande acuracidade, aumentando as possibilidades de comunicação e vinculação amorosa. Com a evolução do ouvido humano (musculatura, ossatura e localização lateral da orelha) e do aparelho fonador, as vocalizações e a prosódia tornaram-se mais sofisticadas, desempenhando papel importante nas trocas sociais e amorosas primordiais. A ação do sistema vago mais evoluído, que funciona como um breque cardíaco em situações ameaçadoras e possibilita a intimidade sem medo, bem como a ação do SNP em conjunto com a do eixo ocitocinérgico, atenuam os efeitos estressores do sistema HPA, colaborando para o surgimento de uma situação de calma e bem-estar físico e emocional (Porges, 2011).

A reação de um bebê face aos cuidados de sua mãe e à formação do AP também parece depender de aspectos genéticos de seu temperamento, assim como dos da mãe, os quais influenciarão sua percepção / interpretação dos cuidados recebidos (Steele, 2003). Os que têm a clínica como escolha profissional sabem que os clientes podem construir imagens idealizadas persistentes de seus pais em que exageram ora suas qualidades positivas, ora as negativas.

Figura 2 – SNS, SNP e Sistema Vagal

Fonte: Faris et al, 2008

Há indícios de que, a partir de uma maternagem adequada, desenvolver-se-iam mecanismos de homeostase sob a forma de sensações de calma, bem-estar e segurança na díade mãe-bebê. Além disso, a mãe adequada funcionará como atenuadora do impacto agressivo dos estímulos negativos, mediando a relação do bebê com o mundo e equilibrando seu funcionamento fisiológico e afetivo-emocional, um efeito que propomos chamar de “regulação ocitocinérgica”. Mais tarde, deverá atuar também no sentido de ajudar a desenvolver seu comportamento social e aspectos mais cognitivos na relação com o meio (Winnicott, 1958; Schore & Schore, 2008; Porges, 2011).

A emancipação gradativa dos membros da díade ao longo do processo de AP parece levar à emergência de formas relativamente estáveis de funcionamento no bebê, que podem perdurar por toda a vida, servindo como modelo de comportamento futuro (Bowlby, 1989, Fonagy, 2001). A sensibilidade para identificar a disponibilidade emocional no outro, a probabilidade de receber suporte emocional em situações de stress e a forma de interagir com o outro seriam indicadores de um AP bem desenvolvido (Bowlby, 1989). Waters, Hamilton &

Weinfield (2000) sugeriram que, ao longo do desenvolvimento cognitivo, as representações sensório-motoras das experiências vividas numa base segura poderiam dar origem a representações mentais cada vez mais complexas. Presentemente, o constructo neurocientífico de AP integra aspectos evolutivos, de desenvolvimento, psicoafetivos, instintivos, biológicos, etológicos e regulatórios, estabelecendo pontes entre o psíquico, o corporal e o social para a apreensão e compreensão do ser humano enquanto ser adaptativo.

Na clínica de adultos, as consequências da relação mãe-bebê aparecem de forma complexa e paradoxal: por vezes, em decorrência de uma situação familiar disfuncional, a pessoa tende a buscar relacionamentos que são fadados ao insucesso, que trazem dor e sofrimento, mas que, não obstante, se assemelham às suas relações originárias. Qual seria o sentido disso? Embora possam ser considerados comportamentos desviantes da norma saudável, fazem sentido para o participante porque, em termos de economia psíquica, já são seus conhecidos, e, por vezes, os únicos conhecidos; emergem de circuitos neurais e endocrinológicos primitivos que configuram uma espécie de “assinatura neural” no participante.

3.3 AP E AMOR

Em 1959, o psicólogo Harry Harlow utilizou o termo “amor” ao estudar a relação entre filhotes de macacos resos e “mães substitutas”, construídas com arame, de forma cônica e face rudimentar, ou recobertas por pelúcia, com face mais semelhante à de um macaco. No desfecho, os filhotes ficavam agarrados na maior parte do tempo à mãe macia, desprezando a mãe de arame até mesmo quando se colocava uma mamadeira encaixada nela, sugerindo que a busca por determinadas sensações sensoriais positivas poderia ter precedência sobre a fome. O autor menciona ainda que a face da “mãe” mais semelhante à da espécie era a preferida pelos macaquinhos (Harlow, 1959). (Fig. 3).

Bowlby também falará em amor ao se referir a crianças com experiências familiares destruturantes: a segunda edição de seu relatório sobre o assunto para a *Organização Mundial de Saúde* chamou-se *Child care and the growth of love* (Bretherton, 1992).

O uso do termo “amor” pode soar familiar à psicologia, mas talvez seja menos usual nas ciências biológicas. Não obstante, em 1998, o periódico *Psychoneuroendocrinology*

publicou uma edição especial organizada por Carter & Uvnas-Moberg, cujo título era: *Is there a neurobiology of love?* (Carter & Uvnas-Moberg, 1998). Essa indagação havia surgido em 1996, num encontro de cientistas em Estocolmo, que tinha como objetivo examinar o conceito de amor a partir de vários pontos de vista: biológico, evolutivo, comportamental, neuroendocrinológico. O escopo desse estudo foi, assim, ampliado para além dos costumeiros comportamentos observáveis, aprofundando-se nos substratos neuroanatômicos e hormonais correspondentes ao que os autores conceituaram como amor, cujas raízes biológicas estariam ligadas, fundamentalmente, aos comportamentos de reprodução, maternal e sexual; e, secundariamente, ao comportamento social positivo (Carter & Uvnas-Moberg, 1998). Qual seria a relação proposta pelos neurocientistas entre AP e amor? Crew (1998) sugeriu que o AP, ou afiliação, seria um componente essencial do amor, já que, evolutivamente, seria indispensável à organização social. Porges (1989) caracterizou os produtos do amor em termos de reprodução, cooperação para sobreviver, transmissão da cultura e de prazer e êxtase, observando ainda que, embora o amor seja considerado uma emoção humana, vários processos neurobiológicos ligados à vivência e à expressão do amor em seres humanos são compartilhados com outros mamíferos. De forma elucidativa, o autor intitula seu artigo “Amor: uma propriedade emergente do Sistema Nervoso Autônomo mamífero”. Na literatura, os termos “AP”, “laços” e “amor”, e também “sentimentos sociais positivos”, têm sido usados de modo intercambiável.

Figura 3 – Harry Harlow e amor entre macacos: a mãe de pelúcia é preferida em relação à mãe de arame

Fonte: *University of Wisconsin-Madison Archives.*

3.4 MODELO NEUROCIENTÍFICO DE AP MAMÍFERO

Nos modelos neurocientíficos de AP em mamíferos, este foi conceituado como o comportamento da mãe em cuidar do filhote tão logo ele nasce, em geral quando identifica a cria como sua. Em seu trabalho seminal sobre neurociência afetiva, Jaak Panksepp verificou

que, nos roedores que exibem AP, os cuidados de maternagem dispensados pelas fêmeas aos filhotes parecem aquietá-los e induzi-los a dormir (Panksepp, 1998). Por outro lado, ao serem separados da mãe, os filhotes manifestam grande agitação motora, com emissão de vocalizações ultrassônicas identificadas pelo autor como sinal de sofrimento, com a respectiva ativação dos circuitos neurais do medo. Ao serem reunidos novamente à mãe, e a partir do instante em que os cuidados são reassumidos por ela, os animais se aquietam e deixam de emitir as vocalizações de sofrimento, entrecerrando os olhos (Panksepp, 1998). A separação precoce da mãe, bem como o isolamento do filhote de seus pares, acarretam mudanças permanentes no funcionamento do eixo HPA de ratos (Suchecki, Nelson, Oers & Levine, 1995). No ser humano, tais situações prejudicam a capacitação do ser para o enfrentamento do stress (Leuner, Glasper & Gould, 2011).

Segundo Panksepp (1978; 1998), os comportamentos de cuidar seriam ativados por circuitos cerebrais neuroafetivos, filogeneticamente programados para funcionar na fêmea por ocasião do nascimento da ninhada. No modelo neurocientífico animal de Panksepp, elaborado principalmente com base em estudos com ratos e camundongos, há uma minuciosa descrição de circuitos psico-neuro-endocrinológico-afetivos, substratos dos sistemas cerebrais emocionais básicos, que dão suporte ao AP: *SEEKING* [BUSCA], *CARE* [CUIDADOS], *FEAR* [MEDO] e *PANIC* [PÂNICO] – os quais, em sua teoria, ele optou por grafar em maiúsculas (Panksepp, 1998).

O desenvolvimento do AP parece ser intensificado em circunstâncias estressantes, que promovem no filhote a procura por uma base segura; o stress acompanhado da liberação de corticosterona também parece facilitar a formação de casais; notou-se, ainda, uma associação recorrente entre a ativação do eixo HPA e a expressão de comportamentos sociais (Carter, 1998). Esses achados só vêm enfatizar o aspecto evolutivo do AP e dos laços sociais na preservação da espécie, ou seja, em situações de stress, o AP pode funcionar como atenuante do sofrimento e do desamparo via cuidados maternos, ou favorecendo a formação de grupos e de casais.

3.5 MODELO NEUROCIENTÍFICO DE AP HUMANO

O neurocientista e psiquiatra estadunidense Allan Schore (1995), cujo trabalho investiga os processos de regulação e autorregulação humana decorrentes das relações mãe-bebê, observou que o desenvolvimento do AP ocorre em íntima associação com o desenvolvimento biológico cerebral do bebê. Por ocasião do nascimento, as estruturas cerebrais humanas se encontram muito pouco desenvolvidas. Logo após o nascimento, ocorre um crescimento acelerado do cérebro, observando-se o desenvolvimento de pelo menos 5/6 das estruturas cerebrais no período pós-natal, graças a um intenso processo de neurogênese e sinaptogênese e a uma grande produção de material genético nucleico e mitocondrial, de fatores de crescimento e neuro-hormônios cerebrais, em locais específicos do cérebro. As épocas de neurogênese e sinaptogênese, muito acentuadas nessa idade, são períodos críticos para a aquisição e o desenvolvimento de novas habilidades no bebê. Tais períodos de crescimento acelerado se caracterizam por um grande consumo de energia relacionado à produção de nutrientes e à catecolamina dopamina [DA], sendo modulados por estímulos afetivo-sociais.

Schore observa que a estimulação afetivo-amorosa dispensada ao bebê é a mais importante para o desenvolvimento estrutural do seu cérebro. A despeito da ênfase que possa ser atribuída à estimulação motora e sensorial do bebê nesse processo, as colocações do autor sugerem que a melhor estimulação é aquela que deriva da presença amorosa e adequada da mãe (Schore, 1994).

A organização das estruturas cerebrais tem sua expressão gênica dependente da presença de condições, eventos e estímulos específicos, que devem ocorrer em momentos filogeneticamente pré-estabelecidos [períodos críticos] (Edelman, 1992).

Quando o bebê recebe estímulos maternos adequados às fases específicas da maturação das estruturas cerebrais, o genótipo se expressa adequadamente como fenótipo, ou seja, a característica inscrita no gene aparece como traço de comportamento.

Como a maturação das estruturas cerebrais não ocorre de forma homogênea, o estímulo adequado a uma fase e ao desenvolvimento de certas estruturas já não o é para outras. Exemplificando, nos primeiros meses de vida o contato direto do olhar com o outro gera no bebê um aumento de processamento neural, sendo o olhar um estímulo essencial para

essa fase (Geddes, 2015). A partir do final do segundo ano de idade, no entanto, para que o bebê se desenvolva socialmente de forma adequada, com correspondente desenvolvimento cerebral, é necessário que a mãe comece a colocar limites em seu comportamento (Schore, 1994; 2001).

Em consonância com Bowlby e Fonagy, Schore enfatizará que os mecanismos na formação de um laço de AP seguro se internalizam sob a forma de capacidade para autorregular, gerar e manter estados de segurança emocional de forma duradoura (Bowlby, 1998; Fonagy, 2002; Schore, 1994; 2001). Aos poucos, os mecanismos de regulação dispensados pela mãe começam a se internalizar na mente do bebê, por meio da criação de circuitos neurais específicos que o capacitarão gradualmente a se tornar autorregulável e a ir se separando da tutela concreta da mãe.

No processo de epigênese, a influência do meio sobre a pessoa favorece ou não a expressão de determinadas características genéticas, graças a certos processos químicos que modelam a ativação / desligamento dos genes, e são reguladores da transcrição do RNA, embora não alterem a sequência do DNA (Wheinholt, 2006). A ruptura precoce do laço com a mãe pode estar associada a posteriores deficiências epigenéticas na resposta ao stress (Champagne & Curley, 2009), ou seja, pode prejudicar o desenvolvimento da resiliência e da reação adequada em situações de pressão. Pelas características da plasticidade neural, muitos desses aspectos epigenéticos são passíveis de melhora, como quando, por exemplo, a pessoa se submete a um tratamento psicoterápico ou a uma investigação psicanalítica (Yehuda *et al.*, 2013).

Em termos epigenéticos, o clima familiar e o stress psicológico parecem ter maior impacto sobre o AP adulto do que condições materiais de pobreza na infância e adolescência, considerando-se variáveis de impacto o adoecimento, a criminalidade e a morte do pai (Teixeira, 2011). Kinniburgh, Blaustein, Spinazzola, van der Kolk & Bessel (2005) observaram que os traumas precoces e crônicos estariam associados a vulnerabilidades cognitivas, afetivas, comportamentais, fisiológicas, relacionais e autoatributivas; isso ocorreria porque as crianças, pela necessidade de resolver questões de sobrevivência, não teriam tempo nem espaço mental para desenvolver outras competências.

Outra característica do desenvolvimento cerebral é ser geneticamente programado para ocorrer de forma sequencial, embora assimétrica, conforme a idade cronológica do bebê.

Inicialmente ocorrerá o amadurecimento do hemisfério cerebral direito [HD], ainda durante a gestação, tendo esta função dominante nos três primeiros anos de vida. O desenvolvimento dos aspectos afetivos, a relação amorosa com a mãe e o controle inibitório de ações ocorrerão graças ao desenvolvimento do HD, e por meio de suas conexões neuroanatômicas corticais e subcorticais com o sistema orbitofrontal e com o SNA (Schore, 2001). Chama-se de controle inibitório ao processo cerebral de inibição de ações em momentos socialmente inadequados, ou em situações de perigo, bem como a modulação da impulsividade. Além disso, a forma pela qual a história de AP do bebê vier a se organizar esculpirá seu cérebro e circuitos neurais (Schore, 1994; Gordon, Martin, Feldman & Leckman, 2011), gerando os respectivos fenótipos para reagir a experiências positivas ou negativas (MacDonald, 2013). Talvez a psicanálise pudesse se beneficiar das descobertas neurocientíficas, para acrescentar uma nova dimensão aos conceitos de passagem ao ato (Freud, 1912) e de *acting out* (Lacan, 1967; 1968).

A regulação no ser humano é um conceito teórico fundamental na concepção de AP de Schore, que amplia e enriquece a de Bowlby. Trata-se de um princípio organizacional central para o desenvolvimento, que ocorre a partir dos estímulos afetivos vindos da mãe e do bebê e de sua sincronicidade (Schore & Schore, 2008).

Segundo Schore & Schore (2008), os cuidados maternos adequados possibilitam que o bebê faça o processamento de informações socioemocionais no início da vida. A mãe funcionaria como um exossistema de regulação, um ego externo para suprir mecanismos regulatórios ainda incipientes, facilitando a regulação dos estados afetivos e corporais do bebê. A partir desse relacionamento se formariam as matrizes de relacionamento humano e do amor, da autorregulação do afeto e da saúde mental e biológica, que poderão perdurar até a idade adulta, tal como confirmado por várias pesquisas longitudinais relevantes (Grossman, Grossman & Waters, 2006).

A neurobiologia teve um grande desenvolvimento técnico a partir de 1970, o que possibilitou a realização de experimentos e descobertas inéditos: dados obtidos em pesquisas com roedores, primatas e ungulados começaram a sugerir que haveria uma associação entre a OT e o desenvolvimento do AP. Atualmente, há amplos indícios experimentais de que isso ocorre: no nível neuroendócrino, o exercício do AP via maternagem é mediado principalmente pela liberação do neuropeptídeo OT, simultaneamente na mãe e no bebê (Carter, 2005; Uvnas-Moberg, 2003; Feldman, Gordon, Influx, Gutbit & Ebstein, 2013).

No presente cenário da neurobiologia, novas indagações fundamentais têm condições de ser feitas. Uma delas diz respeito às relações entre os modelos / papéis presumivelmente desenvolvidos nos períodos críticos de formação do AP e a memória, tal como a entendemos hoje³. Não nos aprofundaremos nesse tópico, mas, dada a sua importância, algumas questões ficarão aqui registradas. Por exemplo: de que forma tais papéis / modelos seriam armazenados na memória? Como memória declarativa, consciente, ou como memória procedural e, portanto, inconsciente? Quando corresponder a situações muito precoces, de que forma essa memória será armazenada? Será uma memória sensorial? Pictórica? De palavras? Criptografada? Qual a relação entre a valência afetiva (positiva ou negativa) desses papéis e sua persistência na memória? Quais estruturas cerebrais seriam ativadas por ela?

A partir da década de 1970, os estudos neurocientíficos sobre memória tiveram dois paradigmas iniciais: estudos de pacientes com amnésia e estudos com modelos animais. Desde então, criou-se um banco de dados sobre memória visual, motora, tátil (discriminação de texturas); memória e sono; memórias declarativas e procedurais; e, também, sobre ruptura de memória, bem como uma série de informações sobre as estruturas cerebrais envolvidas na sua rememoração, graças a experimentos feitos com neuroimagens funcionais (Squire, 2004).

Eis como a memória procedural, uma boa candidata ao armazenamento de informações sobre o AP, é descrita por Squire (2009): “... coleção heterogênea de habilidades, hábitos e disposições inacessíveis à memória consciente, mas moldadas pela experiência, com influência sobre o comportamento e a vida mental” (Squire, 2009, p. 4). O autor diz ainda: “a memória declarativa é representacional... A memória não declarativa não é falsa nem verdadeira, ela é disposicional; ela é mais expressa pelo desempenho do que pela rememoração” (Squire, 2004, p. 173).

Apesar desses desenvolvimentos, parece, no entanto, faltar diálogo entre os dados neurocientíficos e o exercício da boa prática clínica. Por outro lado, a psicanálise, que tem as memórias como principal matéria-prima de trabalho clínico, carece de produzir dados sistematizados e / ou se beneficiar daquilo que as neurociências já desvendaram sobre as questões aqui colocadas. Essa interface parece digna de um estudo mais frutífero, inclusive porque, como se pode observar nas citações de Squire, algumas conceituações neurocientíficas se aproximam bastante de concepções psicanalíticas.

³ Para uma revisão da história da memória na neurociência cognitiva, ver Squire & Wixted, 2011.

4 SONO

*“Não durmo. Não durmo. Não durmo.
Que grande sono em toda a cabeça e em cima dos olhos e na alma!
Que grande sono em tudo exceto no poder dormir!”*

(Álvaro de Campos, 1929)

<i>Rock-a-by baby</i>	<i>Dorme bebê</i>
<i>“Hush-a-by baby On the tree top When the wind blows The cradle will rock. When the bough breaks, The cradle will fall, And down will fall baby Cradle and all”.</i>	<i>“Dorme bebê No alto da árvore Quando o vento soprar O berço balançará. Quando o galho quebrar O berço cairá E junto cairá o bebê Com berço e tudo.”</i>

Primeira versão impressa da
Mother Goose's Melody (Londres, c. 1765)

(T. da A.)

*“Dorme, neném
Se não a cuca vem
Papai foi pra roça
Mamãe logo vem.”*

Canção folclórica do Nordeste Brasileiro
(coletada por L. C. Cascudo, 1954)

4.1 INTRODUÇÃO

Em eras primevas, muito antes do nascimento da medicina científica do século XIX, o sono, o sonhar e o adormecer já despertavam o imaginário humano e penetravam sua cultura. O sonhar podia ser premonitório. À noite, é-se visitado por espíritos.

O medo do escuro e do adormecer é considerado, por alguns, um vestígio evolutivo da época em que os predadores ameaçavam de forma mais real a vida do homem das cavernas (Halonen, Zoladz, Park & Diamond, 2016).

Freud (1910-1973), em seu artigo “O sentido antitético das palavras primitivas”, observou que, muitas vezes, uma palavra, além de designar um significado, pode designar também o seu oposto: o sono evoca, ao mesmo tempo, o bem e o mal, o descanso e a hipervigilância, o aconchego e o pesadelo, a recuperação das forças e a proximidade da morte:

“Morrer – dormir, dormir talvez sonhar...”

(Shakespeare, 1603, 1997)

Na cultura folclórica ou mítica da antiguidade, há guardiões do sono, entre eles, entidades do bem e do mal. Figuram na mitologia da Grécia antiga o deus Hipnos (em romano, Somnus), seus filhos, que comandavam pesadelos ou sonhos, e seu irmão, Tânatos, o deus da morte. Hipnos morava em um castelo silencioso, ao lado do Rio Lete, o rio do esquecimento (Brandão, 2000).

De outro personagem mítico ligado ao sono – o homenzinho da areia –, surgiram variantes no folclore infantil de outros países: na Alemanha, há o Sandmann (Hoffmann, 1815, 1993), que é Sandman nos EUA, Homem da Areia em Portugal e no Brasil, Pedro Chosco na Galiza, Espanha, Billy Winkle na Inglaterra e Wee Willie Winkle na Escócia (Miller, 1842). Têm a característica comum de jogar grãos de areia nos olhos das crianças, fazendo-as ficar com sono. Aqui Freud também tem o que falar, observando que o Homem da Areia fazia adormecer, mas, ao jogar areia nos olhos das crianças, cegava-as e machucava-as, um simbolismo para a castração. Tinha, portanto, um aspecto inquietante, sinistro, concomitante ao familiar sentir-se sonolento (Freud, 1919, 1973). No dormir, ficamos à mercê do sono.

Encontram-se, ainda, no folclore brasileiro, seres que assustam explicitamente o sono das crianças: o Bicho Papão e a Cuca (Coca em Portugal), que veio da Península Ibérica e se abasileirou, servindo como inspiração a cantigas de ninar e a contos infantis (Cascudo, 1983) que ora aconchegam, ora enchem de terror.

É à noite, quando escurece, que os temores e as fantasias primitivos se exacerbam; o medo, as perturbações, preocupações e problemas do dia vêm assombrar as pessoas e colocá-las, por vezes, em modo hipervigilante, impedindo que o véu do sono desça sobre elas e as proteja.

4.2 O SONO HUMANO EM UMA PERSPECTIVA CRONOBiolÓGICA

Na ciência contemporânea, o sono é designado de diversas maneiras: padrão, comportamento, estado, fase, ciclo. Geralmente, aparece em associação ao seu complementar – a vigília – ou ao seu oposto – a insônia.

Neste trabalho, optou-se por trabalhar com o conceito de ciclo vigília-sono, a partir do referencial da cronobiologia, definido inicialmente como o “estudo sistemático das características temporais da matéria viva, em todos os seus níveis de organização” (Halberg, 1969. In: Rotenberg, Marques & Menna-Barreto, 1999, p. 24). Posteriormente, Marques (2002) simplificou a definição para: “o ramo da biologia que estuda os ritmos biológicos” (Marques, 2002, p. 96). Essa característica de ritmicidade biológica se expressa através de “oscilações periódicas em variáveis biológicas e mudanças associadas ao desenvolvimento” (Rotenberg, Marques & Menna-Barreto, 1999, p. 24).

Menna-Barreto (1999) chama a atenção para as dimensões temporal, oscilatória e cíclica dos fenômenos biológicos dos seres vivos. Temporal, porque ocorre ao longo do tempo, com alternância de ciclos de vigília e sono; oscilatória, porque sofre variações; e cíclica, porque tende a se repetir em turnos, sempre em direção ao futuro.

No ciclo vigília-sono, a ritmicidade está associada a um período de aproximadamente 24 horas, chamado ciclo circadiano (*circa diem* – de 20 a 28 horas), que coincide também com a fase clara do dia (fótica) seguida de uma escura, noturna (não fótica) (Marques, Golombek & Moreno. In: Marques & Menna-Barreto, 1999).

Demonstrou-se haver mecanismos biológicos endógenos produtores de tempo, que receberam o nome de “relógios biológicos”, pois funcionam de forma sincronizada, semelhante à de um relógio físico, criando um sistema oscilatório chamado “temporização” (Menna-Barreto & Wey, 2007).

Esses mecanismos endógenos, ou “relógios biológicos”, são produtos do funcionamento de estruturas anatomicamente identificadas. Os relógios biológicos mais importantes são constituídos pelos dois núcleos supraquiasmáticos [NSQ], localizados no hipotálamo [Fig. 4] que, por suas conexões neurais, ligam-se à retina e à percepção fótica (de luz) (Golombek, Cardinali & Aguilar-Roblero. In: Marques & Menna-Barreto, 1999), e são

responsáveis pela proteção da homeostase corporal (Perreau-Lenz. In: Alam, Tomasi, Lima, Areas & Menna-Barreto, 2008).

Os relógios biológicos endógenos, embora geradores de ciclos temporais, não têm funcionamento totalmente independente, pois interagem com sincronizadores ambientais tais como a luminosidade e as estações do ano, e, no caso humano, de modo especial por aspectos sociais, como horário de trabalho ou escolar e costumes culturais (Alam *et al.*, 2008), além de aspectos intrínsecos à pessoa e ao seu funcionamento psicossomático.

As oscilações externas sincronizadoras dos ciclos endógenos foram chamadas de *Zeitgebers*, ou “arrastadores”, e atuam dentro de determinados limites temporais.

Bass & Lazar (2016) apontam, ainda, para a existência de relógios biológicos em praticamente todas as células do organismo, que, sincronizadamente, governariam a fisiologia rítmica do corpo, incluindo batimentos cardíacos, frequência respiratória, temperatura e ciclos circadianos hormonais, por vezes de modo intermodulatório (Araujo & Marques, 1999), num processo homeostático. A sincronicidade asseguraria uma maior aptidão e imunidade ao organismo humano, e sua ruptura seria fator de risco para várias doenças, como o diabetes, doenças cardiovasculares, obesidade e câncer (Man, Loudon & Chawla, 2016).

4.3 NEUROBIOLOGIA DO SONO

4.3.1 Ciclo vigília-sono: área pré-óptica [APO] e área supra-óptica [ASO]

No nível neurobiológico, a produção do ciclo vigília-sono parece resultar da interação entre os aspectos circadianos comandados pelos NSQs no hipotálamo, que influenciam outros relógios biológicos relacionados à quase totalidade das células (Man *et al.*, 2016), aspectos homeostáticos (possivelmente ativados pela substância somatogênica adenosina) (Staner, 2003), e pela influência dos aspectos ambientais e sociais externos (Alam *et al.*, 2008).

O estado de vigília é associado a processos cerebrais ascendentes de excitação e ativação fisiológica, comandados por vários sistemas neuronais localizados na APO que funcionam de forma integrada, em especial os colinérgicos (localizados nos núcleos pedunculopontino e tegmentar laterodorsal); os norepinefrínicos (no loco cerúleo); os

serotonérgicos (nos núcleos da rafe dorsal e mediano); e os histaminérgicos (no núcleo tuberomamilar). Mais recentemente, foram descobertos neurônios produtores do neuropeptídeo orexina, em núcleos no hipotálamo lateral, que parecem ter um papel central na manutenção excitatória dos demais sistemas. O funcionamento efetivo dos mecanismos corticais depende da ativação adequada desses sistemas neurais (Staner, 2003; Schwartz & Roth, 2008).

Durante o sono, o sistema neural ativo é o constituído pelos neurônios GABAérgicos (inibitórios), localizados na APO do hipotálamo, e galaninérgicos, no núcleo pré-óptico ventrolateral (Staner, 2003; Schwartz & Roth, 2008).

4.3.2 OT e sono

Alguns estudos sugerem que a produção do NP OT a partir de neurônios magnocelulares e parvocelulares na ASO poderia se articular como condição favorável ao adormecimento.

Ao ser liberada, a OT central produz vários efeitos: induz a um estado de calma e bem-estar; aumenta o limiar da dor; aumenta a atividade OP endógena, com efeito sedativo (Carter, 1988; Nelson & Panksepp, 1998); ativa o sistema vagal que, ao inibir a ativação das vísceras, acalma a pessoa (Porges, 2011); reduz a atividade das amígdalas cerebrais (Heinrichs, 2012). Finalmente, em estudo realizado no Brasil, observou-se que participantes saudáveis que receberam administração de dose única de OT IN antes de realizar tarefa ansiógena referiram sensação de sedação mental (Chaves, 2007).

Figura 4 – O relógio biológico: os núcleos supraquiasmáticos

Fonte: <http://entrenandoconcabeza.blogspot.com.br/2015/08/el-reloj-biologico-1-parte-estructura.html>

Há na literatura poucas menções à OT (Lancel, Krömer & Neumann, 2003) e à VAP (Romero, 2004; McKinley, Yao, Uschakov, McAllen, Rundgren, & Martelli, 2015) em sua relação com a produção do sono. No entanto, é notável a ausência de trabalhos experimentais sobre OT e sono, como observou Troxel (2010). A autora, que considerou haver um potencial substrato neurobiológico ligando as relações íntimas das pessoas a sono e saúde, afirmou que, tanto quanto ela soubesse, havia um único estudo sobre os efeitos da OT em padrões de sono-vigília, com ratos machos, o de Lancel *et al.* (2003).

Em setembro de 2016, ao rastrear artigos da última década que contivessem os termos “oxytocin” & “sleep” em todos os campos no PubMed, encontraram-se apenas 34 estudos com os dois termos.

4.3.3 Eixo HPA, stress, Sistema Ocitocinérgico e sono

O eixo HPA tem papel fundamental na resposta a estímulos externos e internos, com papel importante para os estressores psicológicos (Jurueña, Cleare & Parlante, 2004).

O funcionamento do eixo HPA é sincronizado parcialmente pelos ritmos circadianos. Em todos os mamíferos, o despertar é precedido por um razoável aumento na curva de liberação de hormônios esteroides, os quais, por sua vez, aumentam o nível de energia do organismo e preparam o corpo para o enfrentamento das atividades diurnas. No ser humano, há um ritmo circadiano estabelecido de cortisol plasmático, que apresenta sua expressão máxima ao despertar e vai diminuindo no decorrer do dia (Wust, Wolf, Hellhammer, Federenko, Schommer & Kirschbaum, 2000).

Além disso, o eixo HPA (Fig. 5) organiza o metabolismo dos hormônios ligados ao stress e a situações desagradáveis, de ameaça, de enfrentamento e de desafio. Nessas situações, em especial quando há risco à integridade ou à vida do ser, predomina a ativação do eixo HPA, com liberação dos hormônios cortisol ou corticosterona, e concomitante ativação do sistema simpático adrenal com liberação de epinefrina e nor-epinefrina; maior índice de batimentos cardíacos; maior frequência respiratória; e maior tensionamento muscular.

O equivalente comportamental a essa ativação seria um estado de hipervigilância e excitabilidade, relacionado à prontidão para luta-ou-fuga, ou à imobilização físico-fisiológica (congelamento). Seu equivalente mental seria um aceleração de pensamentos, ou um “branco mental” paradoxal; e seus equivalentes psicoafetivos, possivelmente sentimentos de medo, pânico, ansiedade e paralisia (Porges, 2011).

Em contrapartida, quando a pessoa se acalma e há atenuação dos estados acima, observamos igualmente a atenuação do sistema HPA e do sistema simpatoadrenal, a ativação do sistema ocitocinérgico (que, em geral, está associada à desativação do sistema do eixo

HPA e do SNS), uma ativação inibitória do sistema vagal, cujos ramos se conectam aos órgãos viscerais, inclusive o coração, e uma ativação do SNP.

Isso se traduziria numa diminuição dos batimentos cardíacos, menor frequência respiratória, facilitação da digestão e relaxamento muscular. Seu equivalente comportamental seria um estado de calma e bem-estar e atenuação sensorial; seu equivalente mental, um aquietamento de pensamentos; e seu equivalente psicoafetivo, provavelmente sentimentos de tranquilidade e segurança (Porges, 2011).

Fazem parte da vida momentos de atividade e excitação, enfrentamento, perigos e ameaças, bem como de tranquilidade e paz de espírito, que ocorrem e se sucedem sem que o ser humano possa necessariamente prevêê-los ou criar expectativas adequadas a eles. Nessa medida, tanto os estados excitatórios quanto os inibitórios são importantes para a sobrevivência e a aptidão dos seres humanos face aos eventos cotidianos; e seu funcionamento vai variar conforme as necessidades e as possibilidades da pessoa e do meio.

Os estados excitatórios podem ser essenciais à manutenção da vida e da integridade do ser; e os de calma, essenciais ao crescimento, à regeneração de tecidos e à recuperação do organismo (Uvnas-Moberg, 2003).

Essa alternância de estados também está relacionada com o ciclo circadiano, em geral, com maior atividade durante o dia e menor atividade durante a noite. Quando os estados excitatórios se tornam crônicos, no entanto, há riscos à homeostase, à imunidade, à saúde física e mental e à própria vida (McEwen, 2004; Man, 2016).

4.3.4 Insônia

Há poucas experiências mais frustrantes do que deitar-se após um dia pleno de atividades e não conseguir conciliar o sono devido a tensões, preocupações reais ou imaginárias e / ou estado de hipervigilância; ou, ainda, adormecer, mas acordar de madrugada e não conseguir voltar a dormir, sabendo que um dia de trabalho se aproxima. O dia seguinte à noite mal dormida deverá trazer cansaço, dificuldade de concentração, mal-estar e dispersão mental à pessoa.

Conforme o *I Consenso Brasileiro de Insônia*, os critérios para definir a insônia seriam: dificuldade em iniciar e / ou manter o sono; presença de sono não reparador ou insuficiente para manter uma boa qualidade de alerta e bem-estar físico e mental durante o dia, acarretando, em consequência, o comprometimento do desempenho nas atividades diurnas (*I Consenso Brasileiro de Insônia*, 2003).

Figura 5 – Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal [HPA]

Fonte desconhecida

Figura 6 – Sistema excitatório ascendente

Adaptado de Saper, 2005, p. 1258 [99], in Schwartz & Roth, 2008.

Abreviaturas: ACh = acetilcolina; BF = prosencéfalo basal; DA = dopamina; His = histamina; 5-HT = serotonina; LC = loco cerúleo; LH = hipotálamo lateral; LTD = núcleo tegmentar laterodorsal; MCH = hormônio concentrador de melanina; NA = noradrenalina; vPAG = cinza periaquedutal ventral; ORX = orexina; PPT = núcleo tegmental pedunculopontino; TMN = núcleo tuberomamilar

Os transtornos do sono têm alta prevalência na cidade de São Paulo, embora o uso de diferentes metodologias e definições de insônia, ou dados de populações heterogêneas do ponto de vista urbano, cultural, profissional e socioeconômico, dificultem a comparação entre estudos (Robaina *et al.*, 2009; Souza & Reimão, 2004). Castro, Poyares, Leger, Bittencourt

&Tufik (2013), num estudo realizado na cidade de São Paulo, encontraram prevalência de 32% de insônia objetiva na amostra. Em outro trabalho, foram comparados os resultados de pesquisas sobre transtornos do sono usando a mesma metodologia realizadas em 1987, 1995 e 2007 na cidade de São Paulo. A dificuldade em iniciar o sono foi observada, respectivamente, em 13,9%, 19,5% e 25% das amostras, exibindo um aumento crescente dessa queixa na população geral ao longo do tempo; maior de 1995 para 2007 do que de 1987 para 1995 (Santos-Silva *et al.*, 2010).

Os distúrbios do sono causam um impacto negativo importante na saúde e afetam a qualidade de vida, causando sonolência excessiva durante o dia (Vela-Bueno *et al.*, 1999), podendo ser causa, consequência ou comorbidade de outros sintomas como: irritabilidade, sintomas cognitivos (Philip *et al.*, 2003; Santos, Rojas, Nascimento & Sá, 2012), alteração do humor, pior desempenho profissional e escolar, redução da atenção e memória, aumentando o risco de acidentes de trabalho, domésticos e de trânsito (Santos Filho *et al.*, 2012); são, ainda, importante fator de risco para a imunidade e para doenças cardiovasculares (Uvnas-Moberg, 2008; Laks & Telles, 2014), obesidade, diabetes e câncer (Man, Loudon & Chawla, 2016; Panda, 2016).

Conforme dados encontrados na população mundial, também são fatores de risco para a insônia na população brasileira: ser do sexo feminino, idoso, obeso, pertencer a classe socioeconômica baixa e / ou ter menor escolaridade (Zanuto *et al.*, 2012); ser aposentado, separado ou viúvo (Robaina *et al.*, 2009). É provável, ainda, que as dificuldades de obter um sono reparador estejam aumentando em função das pressões da vida contemporânea (Santos-Silva *et al.*, 2010) e do envelhecimento da população (Geib, Cataldo Neto, Wainberg & Nunes, 2003). Além disso, e relevante para este trabalho, deve-se destacar a prevalência dos distúrbios de sono na maioria dos transtornos psiquiátricos (Deak & Panksepp, 2004; Lucchesi, Pradella-Hallinan, Lucchesi & Moraes, 2005).

Os transtornos do sono abrangeriam as esferas neurobiológica, comportamental e cognitiva (*III Consenso Brasileiro de Insônia*, 2013). Haveria várias causas possíveis para a insônia: transtornos do sono; fatores ambientais e higiene do sono inadequada; transtornos psiquiátricos e neurológicos; apneia obstrutiva do sono; outras doenças; uso de substâncias psicoativas ilícitas; transtornos circadianos; transtornos psicofisiológicos (insônia primária); fatores idiopáticos; e fatores que podem dever-se à má autopercepção do sono (*I Consenso Brasileiro de Insônia*, 2003). Outros autores apontaram como causa da insônia variados

eventos de vida produtores de stress (Pikó, 1999, Utsugi, Yasuaki, Yoshioka, Horikawa, Sato, Gong & Kishi, 2005; e no Brasil, Robaina et al. 2009; Rocha & De Martino, 2010; Ribeiro do Valle, 2011).

Os principais métodos diagnósticos para transtornos de sono usados no Brasil são: anamnese, polissonografia, diário de sono, actimetria e exames bioquímicos (*I Consenso Brasileiro de Insônia*, 2003).

Com relação aos tratamentos e às terapêuticas para transtornos do sono, as principais abordagens propostas no Brasil são: tratamento das causas primárias, higiene do sono, terapias várias e tratamentos medicamentosos (*I Consenso Brasileiro de Insônia*, 2003). Dentre esses últimos, são mencionados: benzodiazepínicos, hipnóticos, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos, melatonina e outras substâncias. São mencionados, ainda, remédios fitoterápicos e homeopáticos (*I Consenso Brasileiro de Insônia*, 2003; Poyares, Almeida, Silva, Rosa & Guilleminault, 2005). No que diz respeito aos tipos de terapia usados, encontrou-se menção aos de restrição do sono e de tempo de permanência na cama, de controle de estímulos, de relaxamento, acupuntura, terapia cognitivo-comportamental e terapia cognitiva (*I Consenso Brasileiro sobre Insônia*, 2003), que atuam sobre aspectos comportamentais e da higiene do sono.

Na literatura brasileira, encontrou-se pouca menção ao stress e a problemas psicológicos como causas possíveis de distúrbios do sono. Nos tratamentos propostos, não foram mencionadas psicoterapias que contemplem eventuais causas psicológicas, existenciais ou circunstanciais da insônia.

5 TRANSTORNOS DO SONO NAS DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

Os distúrbios do sono estão presentes na maioria dos transtornos psiquiátricos, notadamente na depressão, na mania, no TAG, no transtorno de stress pós-traumático, no alcoolismo, na esquizofrenia e nas demências em geral (Deak & Panksepp, 2004; Lucchesi *et al.*, 2005), sendo diagnosticados a partir de alterações em exames como a polissonografia e o EEG (Staner, 2003). Alguns autores consideram que alterações de sono e doenças psiquiátricas são morbididades associadas, em que as primeiras podem ser fator de risco, causa ou consequência das segundas, podendo desempenhar ora o papel de sintoma, ora de diagnóstico, alimentando-se bidirecionalmente (Krystal, 2012).

6 TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA E SONO

6.1 CONCEITO DE ANSIEDADE

O quadro nosológico de ansiedade passou por modificações na Medicina desde fins do século XIX, quando era chamado de “neurose ansiosa”. O termo TAG foi descrito pela primeira vez em 1980, no DSM-III, época em que tinha uma abrangência mais restrita, pois excluía o Transtorno do Pânico, o Transtorno Fóbico e o Transtorno Obsessivo Compulsivo (Souza, 2010).

Em sua última edição, de 2014, o DSM-V traz os seguintes critérios diagnósticos para TAG:

A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses, com diversos eventos ou atividades (tais como desempenho escolar ou profissional).

B. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação.

C. A ansiedade e a preocupação estão associadas com três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos seis meses).

Nota: Apenas um item é exigido para crianças.

- 1. Inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele.*
- 2. Fatigabilidade.*
- 3. Dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente.*
- 4. Irritabilidade.*
- 5. Tensão muscular.*
- 6. Perturbação do sono (dificuldade em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto).*

DSM-V, 2014, p. 222-223.

A ansiedade estaria clinicamente associada a: “um estado emocional com a qualidade subjetiva do medo, ou emoção a ela relacionada ... desagradável ... dirigida para o futuro ... desproporcional (a uma ameaça reconhecível) ... com desconforto somático subjetivo ... e alterações somáticas manifestas” (Lader, 1975, citado por Gentil, 1996, p. 23).

Gentil (1996) acrescenta, ainda, que parece haver um componente genético na predisposição para níveis maiores ou menores de ansiedade, com equivalência em modelo animal. Zuardi (2017) esclarece que, embora estudos com gêmeos não sejam conclusivos,

parece haver uma predisposição hereditária para traços de “neuroticismo”⁴ que favoreceriam o desenvolvimento do TAG, mas que fatores psicológicos e ambientais teriam um papel relevante nesse Transtorno, o qual poderia estar associado à ocorrência de eventos indesejáveis ou traumáticos na vida da pessoa.

6.2 PREVALÊNCIA DE ANSIEDADE E TAG NO BRASIL

Em estudo pioneiro de prevalência de transtornos mentais comuns realizado em quatro grandes capitais brasileiras, Gonçalves *et al.* (2014) observaram índices de prevalência bastante altos: 51,9% no Rio de Janeiro [RJ]; 53,3% em São Paulo [SP]; 64,3% em Fortaleza [FOR] e 57,7% em Porto Alegre [POA]. Foram fatores de risco: ser do sexo feminino, estar desempregado, ter baixa escolaridade e baixa renda. Os autores afirmam que, embora a prevalência de problemas de saúde mental na saúde primária seja alta em países com renda média e baixa, eles foram particularmente expressivos neste estudo, que obteve a mais alta proporção de prevalência de “ansiedade provável”, de 37,6%, em comparação com 23 outros países. Na cidade de São Paulo, a ansiedade provável chegou a 39,5%, atrás apenas de Fortaleza. Trata-se de problema importante para a Saúde Pública, demandando medidas de atendimento mais amplas do que as atuais. Os autores apontam que, quando não tratados adequadamente, os transtornos comuns de ansiedade podem se transformar em transtornos psiquiátricos.

A ansiedade faz parte do dia a dia, emergindo quando o indivíduo se defronta com situações potencialmente ameaçadoras. No TAG, no entanto, o indivíduo tende a sentir preocupações excessivas com situações cotidianas que considera ameaçadoras, sociais ou não, com exacerbação da vivência da ameaça, em geral sentida como catastrófica, e desproporcionalmente maior ao estímulo que a desencadeou, a chamada ansiedade catastrófica ou patológica. Essas ameaças, quando muito intensas ou repetidas ao longo do tempo, podem levar o indivíduo a um estado de excitabilidade disfuncional, com dificuldades

⁴ O “neuroticismo” consistiria em traços de personalidade que indicam vulnerabilidade ao sofrimento emocional, ideias dissociadas da realidade, ansiedade excessiva, dificuldade para tolerar frustração e respostas pouco adaptadas de enfrentamento, associadas a baixa autoestima e má qualidade de vida e comportamentos de risco ligados ao suicídio (Tinoco et al., 2016).

duradouras no sono, em seus aspectos qualitativos e quantitativos (Staner, 2003; *DSM-V*, 2014).

6.3 TAG, ASPECTOS CLÍNICOS E SONO

Em trabalho publicado em 2007, Graeff observa que o eixo HPA e o eixo simpatoadrenal são ativados pela ansiedade antecipatória, característica importante do TAG, sendo que essa ativação crônica pode trazer prejuízo ao hipocampo e, portanto, à memória, embora possa ser adaptativa no que diz respeito a estímulos traumáticos. Essa ansiedade ou preocupações causam sofrimento clinicamente significativo e prejuízo no funcionamento social, profissional, ou em outras áreas. Os adultos com TAG tendem a se preocupar com circunstâncias de sua vida diária; as crianças tendem a se preocupar excessivamente com sua competência ou com a qualidade de seu desempenho (*DSM-V*, 2014).

Nofzinger, Buysse, Germain, Price, Mieivail & Kupfer (2004) sugeriram que o hipermetabolismo nas vias neurais emocionais, em especial nas amígdalas cerebrais e no córtex cingulado anterior, poderia aumentar a excitação emocional e prejudicar o sono. Posteriormente, Goldstein, Greer, Saletin, Harvey, Nitschke & Walker (2013) observaram que, após uma noite mal dormida, pessoas saudáveis tendiam a ter expectativas piores com relação a situações potencialmente desagradáveis, o que acabava configurando um mecanismo retroalimentador da insônia, e sugerem que esses mecanismos devem ser mais acentuados em pessoas com transtornos de ansiedade, com correspondente hiperatividade nas amígdalas cerebrais e ínsula.

Os estímulos que funcionam como gatilho para crises de ansiedade costumam ser subjetivos, específicos à história individual da pessoa, e percebidos como uma ameaça à sua sobrevivência (Deak & Panksepp, 2004). Segundo Monti & Monti (2000), as insônias constituem a queixa mais prevalente ligada a transtornos de ansiedade, em especial o TAG de leve a moderado, e aparecem sob a forma de dificuldades para adormecer e na manutenção do sono. No TAG, os sintomas de fadiga e irritabilidade são, com frequência, o resultado de um transtorno de sono (Harvey *et al.*, 2006).

Pode-se indagar até que ponto a excitabilidade que leva a dificuldades no adormecer e na manutenção do sono estaria ligada à história precoce de vida do indivíduo, como, por

exemplo, suas condições de falta de suporte familiar na infância, ou de um AP insuficientemente bom.

6.4 PESQUISAS COM POPULAÇÕES PSIQUIÁTRICAS E ADMINISTRAÇÃO DE OT IN

Em número especial da publicação *Frontiers in Neuroscience: social hormones and human behavior* (Shalev & Ebstein, Orgs., 2015), um artigo assinado por MacDonald & Feifel elencou os 31 estudos publicados em que se administrou OT IN a populações psiquiátricas, conduzidos de 1993 a 2013. Desses, 6 se referiam a populações com vários tipos de transtornos de ansiedade, e um único à TAG (ver Tabela 1).

De 2013 até 2015, foram publicados mais três estudos sobre pessoas com transtornos de ansiedade e administração de OT IN: o primeiro, com participantes *borderline* (Simeon *et al.*, 2011); o segundo com participantes com autismo (Anagnostou *et al.*, 2012) e o último com participantes que tinham síndrome do X frágil (Hall *et al.*, 2012).

A **Tabela 1a** apresenta os estudos que preencheram critérios científicos, realizados entre 1993 e 2012, que fizeram uso de OT IN em pacientes com transtornos de ansiedade, com suas principais características (MacDonald & Feifel, 2013); e a Tabela 2b a complementa com estudos de 2014 e 2015 encontrados em levantamento bibliográfico; tais estudos servirão como referência para este trabalho.

Tabela 1a – Ensaios clínicos com OT IN, caso-controle, placebo-controlados, randomizados e duplo-cegos, com população psiquiátrica portadora de ansiedade. 1993-2012

REFERÊNCIA	POPULAÇÃO	N&SEXO	PARÂMETROS	DOSE	DESFECHO	METODOL.	PAÍS
Pitman et al, 1993	Veteranos com PTSD	43 H	Respostas fisiológicas a imagens de combate. Admin de OT, VAP, ou placebo	20 UI Dose única	Efeito mais específico obtido com a VAP em respostas eletromiográficas	Rs fisiol convertidas em qui-quadrado e avaliados em relação a 5 condições. ANOVA, MANOVA e ANCOVA	EUA
Guastella et al, 2009	TASG	25 H	Aspectos de ansiedade social, desempenho de fala em público, e aparência; Anxiety Disorder Interview Schedule for Adults	24 UI Dose única	Melhor autoavaliação da aparência e desempenho da fala	?	AUST
Labuschagne et al, 2010	TASG	18 H	fMRI diante de faces emocionais; Visual Analogue Mood Scale	24 UI Dose única	Hiperatividade bilateral da amígdala diante de faces assustadoras. OT normalizava.	ANOVA Análise ROI SPM5	UK EUA AUST ALEm
Labuschagne et al 2011	TASG	18 H	fMRI diante de faces emocionais	24 UI Dose única	Hiperatividade no CPFM e Córtex cingulado A OT reduzia	?	UK EUA AUST ALEm
Feifel et al, 2011	TAG	7 H 6 M	HAM – A	20 UI 2 X/dia, depois, 40 UI 2 X/dia, 2 semanas	Homens tiveram redução signif. de ansiedade, mulheres, tendência de aumento	ANOVA	USA
Labuschagne et al, 2012	TASG	36 H	fMRI diante de faces emocionais POMS IDSE	24 UI Escala de Ansiedade Social Liebowitz BDI; BAI IDSE POMS	Hiperatividade Límbica e PF a ameaças	ANOVA	UK EUA AUST ALEm

Abreviaturas: ALEm – Alemanha; amígd – amígdala; AUST – Austrália; BAI – Inventário de Ansiedade de Beck; BDI – Inventários de Depressão de Beck; CPFM – córtex pré-frontal medial; fMRI – imagem por ressonância magnética funcional; HAM – A – Escala Hamilton de Ansiedade; IDSE – Inventário de Ansiedade Traço-Estado; POMS – Profile of Mood State; TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada; TASG – Transtorno de Ansiedade Social Generalizada; UK – Inglaterra. (MacDonald & Feifel, 2013, p. 45-47).

Tabela 1b – Ensaios clínicos com OT IN, caso-controle, placebo-controlados, randomizados e duplo-cegos, com população psiquiátrica portadora de ansiedade. 2014-2015

Dodhia et al, 2014	TASG	36 H	fMRI	24 UI	OT modula um circuito neural para processamento de ameaça	SPM8 ANOVA	EUA AUST UK
Gorka et al, 2014	TASG	36 H	fMRI	24 UI	Modulação da conectividade da amígdala pela OT	ANOVA	AUST UK
Acheson et al, 2015	Aracnofobia	34 M	Avaliação uma semana e um mês após autorrelato	?	Efeitos de OT podem variar cf condições e população	?	EUA

7 MATERIAL E MÉTODOS

7.1 DESENHO DO EXPERIMENTO

Pesquisa Translacional em Neurociências, com procedimento experimental que produziu dados quantitativos; e análise qualitativa a partir de informações obtidas em entrevistas iniciais e finais com os participantes.

O procedimento experimental foi desenhado com dois grupos: GE e GP, de mesmo tamanho, randomizados e duplo-cegos, com $N = 27$. A intervenção experimental consistiu na autoadministração de *spray* com OT IN, e a intervenção placebo em autoadministração de *spray* com soro fisiológico intranasal. Ao longo de todo o estudo, os participantes realizaram preenchimento de Diário do Sono. Após a randomização, os participantes responderam à escala de ansiedade de Hamilton e escalas PANAS-X para estados de afetos positivos e negativos selecionadas antes e após as intervenções, com coleta e mensuração de cortisol salivar antes e após as intervenções, com o objetivo de trabalhar com *variáveis fisiológicas (horário de deitar e levantar), endocrinológicas (cortisol salivar) e psicológicas (escalas e entrevistas)*.

O procedimento qualitativo consistiu na análise das informações obtidas durante toda a Pesquisa, em especial nas Entrevistas Iniciais e Finais.

7.1.1 Critérios de Inclusão e de Exclusão

- *Critérios de Inclusão*: sexo masculino, idade entre 18 e 60 anos, residente na Grande São Paulo, com diagnóstico de TAG, tendo recebido esclarecimentos sobre a Pesquisa, aceitado e assinado o TCLE.

- *Critério de Exclusão*: ter histórico de tentativa de suicídio.

7.1.1.1 Sexo da Amostra

O critério de escolha do sexo masculino para a amostra levou em conta estudos que apontam para um dimorfismo sexual na interação da OT com hormônios gonadais masculinos e femininos, sendo que o estrógeno regula para cima a produção de OT e seus receptores, e a testosterona é responsável pela ligação dos receptores de OT no hipotálamo. Foram encontradas também diferenças nos níveis plasmáticos de OT em homens e mulheres, e correlações comportamentais diferentes e específicas para cada sexo na administração de OT IN (MacDonald, 2013).

Além disso, num estudo randomizado e duplo-cego realizado com participantes com TAG – até onde se saiba, o único estudo com pessoas com TAG e administração prolongada de OT IN –, a administração de OT IN por três semanas, com doses de 40 UI (duas vezes ao dia), resultou em melhora clínica significativa dos participantes homens em relação às mulheres segundo a escala HAM – A, sugerindo que o papel do sexo e dos hormônios sexuais, dimórficos para homens e mulheres, pode ser crítico no tratamento crônico com OT (Feifel, MacDonald, McKinney, Heisserer & Serrano, 2011; MacDonald, 2013).

7.1.1.2 Idade da Amostra

A variação da faixa etária da amostra obedeceu a um critério de conveniência em relação à amostra obtida, a partir da idade mínima de 18 anos.

7.2. LOCAL E INSTALAÇÕES UTILIZADOS PARA A PESQUISA

A Pesquisa foi realizada nas instalações de uma Instituição de Saúde Pública. Esse local era constituído por uma ala composta por uma sala de espera central com cadeiras de espera e uma mesa; uma Sala de Reuniões, e consultórios individuais nos dois lados da Sala de Espera. Os consultórios possuíam mesa, cadeiras e um computador.

A Sala de Espera foi utilizada para espera entre os procedimentos e para o café da manhã, que ficava servido durante toda a permanência dos participantes no local.

Os consultórios foram utilizados para as Entrevistas e para o preenchimento *on-line* de formulários e escalas. A disponibilidade de várias unidades permitiu que os consultórios fossem usados ao mesmo tempo pelas Psicólogas e pelos Analistas de Dados, que deram suporte para participantes nas respostas *on-line* a escalas e questionário.

A Sala de Reuniões foi utilizada para a reunião inicial com a Pesquisadora Responsável, para a reunião com o Médico Psiquiatra e para a coleta de saliva, com grupos de até 10 participantes por vez.

7.3 ORIENTADOR, SUPERVISOR, E EQUIPE DE PESQUISADORES

O Orientador desta Pesquisa foi o Professor Dr. Avelino Luiz Rodrigues, PhD, M.D., do IPUSP. O responsável pela Supervisão do Trabalho de Campo foi o Professor Associado Dr. Francisco Lotufo Neto, do IPq HC FM USP.

A Equipe que participou do Trabalho de Campo foi composta por:

Pesquisadora Responsável: Psicóloga Eliana Nogueira-Vale, do SuCor – IPUSP, que coordenou os trabalhos e foi responsável pelo recrutamento e pela triagem dos participantes, tendo participado de todas as etapas da Pesquisa;

Pesquisadoras Auxiliares: Psicólogas Bárbara Subtil de Paula Magalhães, Gláucia Margonari Bechara e Nathália Augusta de Almeida, do SuCor – IPUSP, que participaram de todas as etapas da Pesquisa;

Médico Psiquiatra Ricardo Castilho, auxiliado pelo Psicólogo Renê Cabral, ambos do Ambulatório de Ansiedade da Instituição de Saúde Pública que abrigou a Pesquisa, que foram responsáveis pela apresentação e instruções de uso dos *kits* de *spray* nasal aos participantes. Além disso, o Psiquiatra e o Psicólogo ficaram disponíveis para dar suporte psiquiátrico e psicológico, respectivamente, aos participantes que porventura o necessitassem.

Analista de Dados Lucas Bassolli, do HC FM USP, auxiliado por Mayara Jacomassi e Filipe Ermel, que foram os responsáveis pela digitalização das escalas; pelo

suporte de informática aos participantes durante a execução das escalas nos computadores; pela randomização das amostras e pela entrega dos *kits* aos participantes. A posterior avaliação e a discussão dos resultados estatísticos foram feitas por Lucas Bassolli.

Auxiliar de Pesquisa Aparecida Colombari, responsável pela organização do serviço de café da manhã oferecido aos participantes e pelo transporte de material para o Laboratório de Análises Clínicas.

7.4 AMOSTRA

O pré-recrutamento e recrutamento da Amostra para o Trabalho de Campo da Pesquisa teve início em 02/05/2018, terminou em 23/06/2018, tendo sido realizado em três etapas.

7.4.1 Pré-recrutamento em banco de dados

Para o pré-recrutamento, foram contatados inicialmente todos os pacientes com TAG inscritos, durante o ano de 2017 e nos quatro primeiros meses de 2018, no banco de dados de um Ambulatório Psiquiátrico de Ansiedade, pertencente a uma Instituição de Saúde Pública da Cidade de São Paulo. Os contatos por telefone e por carta [ver ANEXO M] foram feitos com aqueles pacientes que preenchiam os critérios de inclusão. Foi estabelecido um limite de, no máximo, quatro telefonemas, feitos em horários diversos, para cada paciente.

Nos telefonemas / cartas, os pacientes foram informados brevemente sobre os objetivos da pesquisa, solicitando-se que os interessados comparecessem ao Ambulatório em data e horário marcado para passarem por uma triagem.

Os que compareceram à triagem foram submetidos ao teste *M.I.N.I.*, critério de inclusão para confirmação do diagnóstico de TAG. Os que se qualificaram e quiseram participar da pesquisa foram recrutados e assinaram o TCLE.

No banco de dados de 2017 foram identificados e contatados 40 possíveis candidatos, e no banco de dados de 2018 foram identificados 24, com os seguintes desfechos:

Tabela 2 – Desfecho do pré-recrutamento e da triagem na 1ª Etapa, a partir de telefonemas e cartas

Pacientes contatados	Banco de Dados 2017	Banco de Dados 2018	N
N total de pacientes do sexo masc. com TAG no banco de dados	40	24	64
Residentes na Grande São Paulo	31	23	54
Telefone não existe	7	2	9
Não foi possível completar a ligação	1	1	2
Telefone não atende	13	5	18
Não há ninguém com esse nome	1	--	1
Não podem participar	2	4	6
Não deseja participar	1	--	1
O telefone não consta da ficha	3	3	6
Teve alta	1	--	1
Recado na caixa postal	--	1	1
Não quis atender	--	1	1
Total de contatos por telefone	26	23	49
Confirmaram comparecimento à triagem	11	6	17
Compareceram efetivamente à triagem	5	1	6
Contatos por carta	5	--	5
Compareceram à triagem	1	--	1
Total de qualificados como participantes	6	1	7

Os sete participantes qualificados nesta Etapa constituíram o Grupo I da pesquisa.

7.4.2 Pré-recrutamento em redes sociais

Devido ao baixo número de pessoas captadas, foi feito um novo pré-recrutamento, desta vez por meio de um *post* veiculado em redes sociais, com a colaboração de uma assessora de imprensa.

. No *post*, foram disponibilizados um e-mail e um número de telefone para mensagens de texto, exclusivos da Pesquisa [ver ANEXO M].

7.4.3 Segundo recrutamento em redes sociais

Ainda sem atingir o N desejado, fez-se, em 23/06/2018, uma terceira e última chamada, a partir de novas inscrições realizadas através do *post*. Esta data foi estabelecida como prazo final para o recrutamento. Os que qualificaram nas duas últimas etapas constituíram o Grupo II.

Na tabela a seguir pode-se observar os desfechos finais dos três recrutamentos.

Tabela 3 – Desfechos finais dos recrutamentos

Desfechos	12/05 1ª Triagem	16/06 2ª Triagem	23/06 3ª Triagem
Confirmaram	18	30	26
Vieram	07	15	13
Qualificaram	07	10	10

Finalmente, na **Tabela 4**, pode-se observar os desfechos de participantes presentes nas quatro datas em que se realizou a Pesquisa:

Tabela 4 – Comparecimento nas datas da Pesquisa

Datas	09/06	07/07	04/08	01/09
	Fase I Grupo I	Fase II Grupo I Fase I Grupo II	Encerramento Grupo I Fase II Grupo II	Encerramento Grupo II
Confirmaram	7	27	26	13
Compareceram	6	27	26	13

Todos os encontros foram realizados aos sábados, às 7:30 da manhã.

7.4.4 N Final e Retenção da Amostra

Dos 28 participantes recrutados, um foi excluído por ter, em seu histórico, várias tentativas de suicídio (critério de exclusão). Dos 27 que iniciaram a Pesquisa, 26 a completaram. Um único participante não completou a segunda fase, mas fez contato com a Pesquisadora e justificou seu desligamento por motivo de viagem.

O tamanho da amostra selecionada foi determinado pela disponibilidade de atendimento do Ambulatório de Ansiedade em que se realizou a Pesquisa.

Em comparação com esta Pesquisa, na literatura, entre 1990 e 2015, encontrou-se um único estudo randomizado com pacientes com TAG que usaram inalação de OT IN, realizado

nos EUA. Esse estudo teve uma amostra com apenas 7 homens e 6 mulheres (Feifel *et al.*, 2011, em Tabela 1).

7.5 ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM DE OT IN

7.5.1 Syntocinon: indicações, farmacocinética, efeitos

Em concordância com as pesquisas internacionais, neste estudo também foi usada a OT sintética *Syntocinon* © *Spray* 40 UI /ml, da NOVARTIS, em frascos com 5 ml de solução *spray* nasal, adquiridos em farmácia comercial.

Conforme a bula desse fármaco, ele é indicado para a estimulação da secreção de leite em mulheres em amamentação, apontando-se que é “absorvido rapidamente e suficientemente bem, a partir da mucosa nasal, de modo que o efeito sobre a mama ocorre em menos de dez minutos”. A farmacocinética na bula refere-se à OT periférica, não havendo informações sobre a OT central para o que seria um uso *off-label* do fármaco.

A bula indica, ainda, que os dados pré-clínicos “não revelam toxicidade aguda, genotoxicidade ou mutagenicidade em seres humanos”, corroborando as informações na literatura científica.

7.5.2 Dose e Frequência de Administração da OT IN

Os participantes foram instruídos a autoadministrar a substância duas vezes ao dia, logo após o despertar e uma hora antes de se deitar, em dosagem de 40 UI, obtida pela inalação feita três vezes numa narina e duas na outra, durante os 28 dias da Fase II, mas não no dia do Encerramento da Pesquisa. O critério de frequência de administração usou como referência os estudos apresentados na Tabela 1.

7.6 PESQUISA: TRIAGEM, FASES I E II

7.6.1 Triagem e Início da Fase I

Os candidatos à Pesquisa que se apresentaram para triagem foram recebidos pela Pesquisadora Responsável, que os convidou a um café da manhã composto por sucos de frutas, bolos e café, o que se repetiu nos demais encontros. Após uma breve introdução à Pesquisa, foram submetidos ao teste **M.I.N.I.**, aplicado pelas Psicólogas. Os que não se qualificaram receberam agradecimentos da Equipe e foram dispensados. Os que preencheram os critérios para TAG receberam informações detalhadas sobre a Pesquisa em grupos com no máximo dez candidatos. Após o esclarecimento de dúvidas, foram convidados a assinar o TCLE, passando a fazer parte da amostra recrutada. A seguir, foram encaminhados para a resposta *on-line* a Questionário Sociodemográfico elaborado pela Psicóloga Responsável e já utilizado na mencionada PP; e aplicação de escalas psicológicas, com suporte dos Analistas de Dados. Fizeram, ainda, uma Entrevista Inicial individual com as Psicólogas. Esses procedimentos foram realizados em rodízio entre os profissionais da Equipe, para agilizar o atendimento.

Os participantes receberam uma pasta com régua, caneta e um DS para breve registro da hora de levantar e deitar e acontecimentos durante a noite [ver Anexo F]. O DS foi entregue em duas metades para o participante: a primeira no início da Fase I e a segunda no início da Fase II. As Fases I e II tiveram 28 dias de duração cada uma.

7.6.2 Fase II – Intervenção experimental com OT IN ou placebo

A Fase II iniciou-se no dia seguinte ao término da Fase I (dia 29 da Pesquisa), também num sábado de manhã, e foi até o dia 56 da Pesquisa. No dia 57, foi feito o Encerramento.

No dia 29 os participantes, previamente instruídos [ver Anexo H], vieram em jejum, fizeram coleta de saliva para mensuração de cortisol salivar, tomaram café da manhã, responderam *on-line* à escala de ansiedade de Hamilton e às escalas PANAS-X selecionadas para estados de afetos positivos e negativos, foram randomizados com o suporte do *software* REDCap e receberam os *kits* de OT ou placebo dos Analistas de Dados, sem a participação dos demais membros da Equipe, para assegurar a condição de pesquisa duplo-cega.

Os frascos de OT IN e placebo, idênticos, traziam rótulos também idênticos, instruindo os participantes a usar o *spray* duas vezes numa narina, e três na outra, duas vezes por dia [ver ANEXO I], de modo que nem os Pesquisadores, nem os participantes sabiam qual o conteúdo dos frascos, até o encerramento das avaliações do material colhido durante o Experimento.

Finalizando, o Médico Psiquiatra fez uma demonstração do uso do *spray* nasal, e os participantes fizeram a primeira autoadministração na presença do Médico, tendo sido instruídos sobre a dosagem a ser usada e sobre a necessidade de manter os frascos na geladeira.

7.6.3 Encerramento da Pesquisa

Ocorreu no dia 57 da Pesquisa, num sábado de manhã. Os participantes, previamente instruídos, compareceram em jejum para nova coleta de saliva, seguida de café da manhã.

A seguir, se submeteram à reaplicação da Escala de Hamilton para ansiedade e das Escalas PANAS-X selecionadas. Finalmente, passaram pela Entrevista Final, quando entregaram os DS preenchidos. Nessa ocasião, foram lembrados de que poderiam ter acesso aos resultados finais da Pesquisa após o término da mesma, se assim o desejassem. A pesquisa teve a duração total de 57 dias.

8 PROCEDIMENTOS

8.1 ESTRATÉGIA PARA INCENTIVAR A ADERÊNCIA E A EXECUÇÃO DE TAREFAS DOS PARTICIPANTES NA PESQUISA

A adesão a tarefas e a retenção da amostra até o final de uma pesquisa são fatores cruciais em termos de validação da pesquisa e representatividade dos dados.

Durante o planejamento desta Pesquisa, notou-se que algumas de suas características poderiam dificultar o atingimento das metas de aderência e de execução de tarefas:

1. Longa duração, com um total de 57 dias;
2. Comparecimento presencial dos participantes em quatro ocasiões, em sábados às 7:30 horas da manhã durante o inverno;
4. Preenchimento do Diário do Sono por 56 dias;
5. Autoadministração de *spray* nasal por 28 dias, duas vezes ao dia.

Com a finalidade de assegurar as condições acima, desenhou-se uma estratégia de formação e fortalecimento dos vínculos entre a Equipe e os participantes, com base nos princípios da TA, uma das referências teóricas deste trabalho. Essa estratégia foi operacionalizada principalmente pela valorização dos participantes, da sua colaboração e da Pesquisa.

Os participantes foram valorizados por meio do convite da Pesquisadora a serem colaboradores numa pesquisa científica, falando da importância do papel deles na obtenção dos resultados. A Pesquisa foi valorizada pela menção ao seu pioneirismo, padrão de excelência e valor clínico, e por ser valorizada pela própria Pesquisadora. Os Diários do Sono também despertaram interesse e foram visivelmente valorizados pelos participantes.

Desde os primeiros contatos, buscou-se tratar os candidatos e participantes de forma pessoalizada, chamando-os por seus nomes próprios. Nos contatos presenciais, fez-se uma recepção acolhedora aos participantes, quando foram informados de que a Pesquisadora faria contato com eles por mensagens de texto, uma vez que todos possuíam telefone celular, e pedindo que entrassem em contato com ela no caso de qualquer dúvida, necessidade ou

difficuldade em executar as tarefas. Para isso, disponibilizou-se um número de celular exclusivo para mensagens de WhatsApp, ficando combinado que todos os dias, no horário das 17 horas, a Pesquisadora estaria com o aparelho ligado para responder mensagens. Dessa forma, estabeleceu-se um contato regular, garantido e pessoal com cada participante, para lembrá-los de fazer as tarefas (responder ao Diário do Sono, usar o *spray*) e saber como estavam se saindo com as mesmas. Não foram utilizadas mensagens coletivas, e sim pessoalizadas.

Ao final da Pesquisa, apenas um participante havia se desligado, pois precisou viajar inesperadamente, e informou sua decisão por WhatsApp, não sendo o episódio, portanto, uma evasão. Todos os demais permaneceram e realizaram as tarefas. Um dos participantes precisou viajar e levou seu *kit* refrigerado, portando uma carta da Pesquisadora Responsável, em papel timbrado da Instituição de Saúde Pública, autorizando-o a levar o material no avião.

8.2. AVALIAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PSICOLÓGICA

Para o estudo do perfil da amostra, foram utilizados dados coletados através do teste de triagem **M.I.N.I.**, bem como da Entrevista Inicial (presencial), e Questionário de Dados Sociodemográficos e de Escalas de Apego Materno, Paterno e Adulto, preenchidos *on-line*.

Antes e após a intervenção experimental / placebo, os participantes responderam *on-line* às Escalas de Ansiedade de Hamilton e de Afetos Positivos e Negativos (PANAS-X selecionadas).

No dia do encerramento, foi feita uma Entrevista Final, com o objetivo de colher dados qualitativos sobre a intervenção experimental / placebo.

As escalas utilizadas nesta Pesquisa foram selecionadas a partir de um levantamento na literatura de, no mínimo, três estudos que as utilizaram. Todas foram traduzidas e validadas para populações brasileiras.

8.2.1 Entrevista Inicial

Foi realizada a partir de roteiro semiestruturado, e foco no levantamento de dados sobre a história de vida dos participantes e suas condições gerais, com ênfase em aspectos de apego, conduzida individualmente pelas psicólogas [ANEXO I].

8.2.2 Questionário de Dados Sociodemográficos

Foi elaborado pela Pesquisadora Responsável para identificação e elaboração de um perfil dos participantes, já utilizado na PP da UNIFESP (Vale, 2009), e respondido *on-line* [ANEXO B].

8.2.3 Avaliação sobre AP

A avaliação sobre AP, feita por meio de Escalas de Vínculo Paternal e Maternal, bem como sobre AP adulto, respondidas *on-line*, complementam os resultados obtidos na Entrevista Inicial e Dados Socioeconômicos, para integrar dados qualitativos e quantitativos que possam ajudar a compor um perfil de AP dos participantes.

8.2.3.1 AP Maternal e Paternal [*Parental Bonding Instrument (PBI)*] [ANEXOS C1 e C2]

As escalas de AP Materno e Paterno [*PBI*, de Parker *et al.*, 1979] investigam a percepção que a pessoa tem da relação dos pais com ela, por meio de duas dimensões: a primeira, chamada *Cuidado*, varia entre dois polos – *afeição e carinho*, e *frieza e rejeição*. A segunda, chamada *Superproteção / Controle*, varia entre dois polos – *excessiva vigilância* dos pais, e *incentivo à autonomia*. Tais dimensões, combinadas entre si, possibilitam obter quatro tipos de vínculos entre pais e filhos. No primeiro, ***Cuidado Ótimo***, os pais têm pontuação alta em *Cuidado* e baixa em *Superproteção / Controle*. No segundo, ***Controle Afetivo***, os pais têm pontuação alta em *Cuidado* e em *Superproteção / Controle*. No terceiro tipo de vínculo, ***Controle sem Afeto***, os pais têm pontuação baixa em *Cuidado* e alta em *Superproteção / Controle*. Finalmente, no vínculo ***Negligente***, os pais têm pontuação baixa nas duas escalas (Teodoro, Benetti, Schwartz & Mônico, 2010).

Referências:

- Hauck S., Schestatsky S., Terra L., Knijnik L., Sanchez P. & Ceitlin L.H.F. (2006). Adaptação transcultural para o português brasileiro do Parental Bonding Instrument (PBI). *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 28(2), 162-168. doi.org/10.1590/S0101-81082006000200008
- Lima A.R., Mello M.F., Andreoli S.B., Fossaluza V., Araújo C.M., Jackowski A.P., Bressan R.A. & Mari J.J. (2014). The impact of healthy parenting as a protective factor for Posttraumatic Stress Disorder in adulthood: a case-control study. *PLOS ONE*, 9(1): e87117. doi:10.1371/journal.pone.0087117.
- Sato T., Narita T., Hirano S., Kusunoki K., Sakado K. & Uehara T. (1999). Confirmatory factor analysis of the parental bonding instrument in a Japanese population. *Psychological Medicine*; 29:127-133.

8.2.3.2 Escala de AP Adulto: Escala sobre Experiências em Relações Próximas – Versão Reduzida. [Experiences in Close Relationship Scale – Reduzida (ECR-R-Brasil). Traduzida e validada para população brasileira por Natividade J.C. & Shiramizu V.K.M. (2015).] [ANEXO C – 3].

A Escala de Apego Adulto – EC-R, de Hazan & Shaver (1987), traduzida e validada para o português brasileiro por Natividade & Shiramizu (2015), afere três estilos de apego em adultos, conforme as categorias estabelecidas por Ainsworth & Bowlby (1991): **Apego Seguro**, em que a relação amorosa com o outro é positiva e confiante; **Apego Inseguro Ansioso**, que se desenvolveria em situação de cuidados instáveis no início da vida, caracterizado por maior necessidade de reafirmação da relação com o parceiro, e, finalmente, **Apego Ansioso Evitativo**, associado a cuidados insensíveis na infância, e caracterizado por dificuldades na intimidade física e emocional com o outro.

Referências:

- Sibley, C.G., Fischer, R. & Liu, J.H. (2005). Adult Romantic Attachment Reliability and Validity of the Revised Experiences in Close Relationships (ECR-R) Self-Report Measure. *Pers Soc Psychol Bull*, 31:1524. doi: 10.1177/0146167205276865
- Natividade, J.C. & Shiramizu, V.K.M. (2015). Uma medida de apego: versão brasileira da *Experiences in Close Relationship Scale* - Reduzida (ECR-R-Brasil). *Psicologia USP*, 26(3), 484-494. doi.org/10.1590/0103-656420140086
- Moreira, H.; Martins, T.; Gouveia, M.J. & Canavarro, M.C. (2015). Assessing adult attachment across different contexts: validation of the Portuguese version of the Experience in Close Relationships-Relationship Structures Questionnaire. *J Personality Assessment*, 97(1):22–30. doi: 10.1080/00223891.2014.950377//

8.2.4 Escalas PANAS-X – *Positive and Negative Affect Schedule – Expanded Form selecionadas*. [Watson, D. & Clark, L.A. (1994, 1999). Traduzido e validado para o português brasileiro por Peluso *et al.*, 2002; adaptado por Nogueira-Vale, 2009]. [ANEXO D]

Ao que se saiba, não há uma escala construída especificamente para avaliar os estados de conforto, bem-estar, calma, relaxamento e confiança característicos da produção de OT.

Por meio de modelos animais, foi possível identificar que a produção da OT está intimamente associada à amamentação e aos cuidados com a prole. A maternagem adequada produz nos filhotes respostas comportamentais de **conforto**, caracterizadas pelo **aquietamento corporal**, pela **cessação de vocalizações** e pelo **fechamento dos olhos**. Essas respostas, por sua vez, são mediadas principalmente pelo contato, pelo toque, pela pressão, pela temperatura tépida, pelo manuseio [*handling*] e pelo carregar [*holding*], todas elas relacionadas a estímulos sensoriais. Por outro lado, quando prematuramente separado da mãe e colocado em isolamento, o animal reage com ataques de pânico, caracterizados comportamentalmente por **intensas vocalizações de sofrimento** [*distress*] e **agitação motora**, em oposição à resposta de conforto (Panksepp, 1998).

Uvnas-Moberg (2003), com base em pesquisa com seres humanos, sugere que a ativação do sistema ocitocinérgico produziria sentimentos de **calma, bem-estar e conforto**, e também de um maior sentimento de **confiança**.

Já os estados de stress, associados a situações de luta-e-fuga, têm um importante papel de sobrevivência, manifestando-se sempre que algum estímulo ameaça o equilíbrio homeostático ou a vida do ser. São situações vivenciadas geralmente como estados de dor ou de mal-estar ou desprazer, que se instalam rapidamente no organismo, gerando respostas intensas, rápidas e automáticas. No caso humano, podem surgir também reações cognitivas mais lentas, que visam a restaurar o equilíbrio perdido. Por outro lado, quando a pessoa se encontra em equilíbrio homeostático, a consciência de si pode diminuir, ou até desaparecer – o corpo fica “silencioso”, liberando inclusive a mente para outras tarefas. Os estados de bem-estar, quando não caracterizam mania ou euforia, costumam ser sutis e discretos em comparação com a exuberância e a intensidade dos estados de mal-estar, e pode ser difícil identificá-los, a não ser quando se seguem a um estado de stress.

Verificou-se que o constructo de bem-estar é multifacetado, e, além disso, tem diversas interpretações, havendo várias escalas de bem-estar que medem dimensões e mesmo

conceitos diferentes. Essas dimensões são ora mais simples, ora mais complexas, complementares entre si, ou mesmo superpostas. A Organização Mundial de Saúde, por exemplo, considera que o estado de *saúde mental* é um estado de bem-estar (WHO, 2014). Na literatura científica, o bem-estar tem sido estudado com relação a: *qualidade de vida* (Salvador-Carulla, Lucas, Ayuso-Mateos & Miret, 2014), *homeostase* (Elenkov, Iezzoni, Daly, Harris & Chrousos, 2005), *aptidão física* [fitness] (Netz, Wu, Becker & Tenenbaum, 2005), *trabalho* (Litchfield, Cooper, Hancock & Watt, 2016), *dor* (Gureje, Von Korff, Simon & Gater, 1998), *ansiedade e depressão* [no caso, seu oposto] (Kinderman, Tai, Pontin, Schwannauer, Jarman, Lisboa, 2015) e *espiritualidade* (Azarsa, Davoodi, Markani, Gahramanian & Vargaei, 2015), entre outros.

Em 1989, Ryff propôs uma distinção entre *bem-estar subjetivo* e *bem-estar psicológico*, considerando que o último estaria ligado a competências do *self*. Já o bem-estar subjetivo estaria ligado à avaliação que as pessoas fazem de suas vidas, e ligado ao conceito científico de felicidade, sendo considerado por alguns autores como uma avaliação subjetiva de qualidade de vida, em termos de afetos positivos e negativos (Albuquerque & Tróccoli, 2004).

Alguns autores consideram que afetos positivos e negativos são duas dimensões altamente distintas (Watson & Clark, 1988). Bradburn (1969) também considera que eles são relativamente independentes, e não opostos entre si. Os autores brasileiros Albuquerque & Tróccoli (2004), a partir das análises da EBES [Escala de Bem-Estar Subjetivo] por eles elaborada, confirmam que afetos positivos e negativos são inversamente relacionados, apesar de claramente separados. Ou seja, para avaliar afetos positivos e negativos, há indicações de que não estamos trabalhando com campos fechados de afetos opostos.

Com base em experimentos com animais e com seres humanos, foi possível levantar estados / situações identificados com tais estados afetivos e seus correlatos semânticos, que foram também cotejados com instrumentos psicológicos de avaliação de bem-estar já existentes validados para população brasileira.

Foram examinadas: Escala POMS [Profile of Moods State] (McNair, Lorr & Droppleman, 1971); Escala PANAS [Positive and Negative Affect Schedule] (Watson *et al.*, 1988); Escalas PANAS-X [Forma Expandida] (Watson & Clark, 1991); e escala EBES [Escala de Bem-estar Subjetivo] (Albuquerque & Tróccoli, 2004).

Para os propósitos já mencionados, as Escalas PANAS-X, de Watson & Clark (1991), traduzidas e validadas para o português por Peluso (2003), foram o instrumento que se considerou como mais adequado, pelas seguintes razões: as escalas são autoaplicáveis, de fácil compreensão e avaliação – os afetos são avaliados por escala Likert, com cinco intervalos: *nada, um pouco, mais ou menos, muito e demais* –; foram validadas para uma ampla variedade de populações, psiquiátricas e não psiquiátricas, tanto nos EUA quanto no Brasil; foram validadas para ser respondidas tanto em relação ao momento presente quanto para diferentes intervalos de tempo; podem mensurar os afetos tanto como traço quanto estado; apresentam excelente consistência interna e validade de constructo (Peluso *et al.*, 2002). Além disso, os autores indicam que os investigadores com restrição de tempo podem selecionar e avaliar apenas as escalas relevantes ao seu estudo (Watson & Clark, 1991).

Dada essa possibilidade, selecionou-se 21 subescalas, mantendo-se, todavia, a ordem apresentada pelos autores. Inicialmente, dentre as “escalas de emoções negativas básicas”, duas subescalas foram escolhidas: o *medo* e a *hostilidade*, que provavelmente traduziriam estados corporais de stress, com ativação do eixo HPA; antagônicos, portanto, aos estados de calma, relaxamento e bem-estar.

- *Medo*: com medo, apavorado, assustado, nervoso, inquieto, trêmulo.

- *Hostilidade*: zangado, hostil, irritável, cheio de desprezo, aborrecido, detestando / odiando.

Em seguida, escolheu-se, dentre as “escalas de emoções positivas básicas”, a subescala de *assertividade*, pois inclui o item *confiante*, que trata de estado também relacionado à liberação de ocitocina, e que, ontogeneticamente, equivaleria a estar junto da mãe:

- *Assertividade*: orgulhoso, forte, confiante, audacioso, ousado, sem medo.

Finalmente, selecionou-se a subescala de *serenidade*, pertencente à categoria de “outros estados afetivos”, mas que também pode ser considerada um afeto positivo:

- *Serenidade*: calmo, relaxado, à vontade.

Os estados de afetos positivos e negativos foram avaliados tais como sentidos pelo participante no dia do início da intervenção experimental / placebo e no último dia da Pesquisa.

Estas escalas selecionadas já foram utilizadas por esta autora em sua PP (Vale, 2009).

Referências:

Watson, D., & Clark, L.A. (1998). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6):1063-1070.

Peluso, M.A.M. (2003). *Alterações de humor associadas a atividade física intensa*. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo, São Paulo. doi: 10.11606/T.5.2003.tde-19012004-12601

Vale, E.A.N. (2010a). Pesquisa-Piloto: Estimulação Natural da Ocitocina e Regulação do Afeto: Uma Investigação em Mulheres de Meia-Idade na Cidade de São Paulo. Realizada como parte do Programa de Doutorado em Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, 56p. Inédita.

8.2.5 Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton – HAM – A [ANEXO E]

Para avaliar a ansiedade, optou-se pelo uso da Escala Hamilton de Ansiedade, na qual há evidências positivas de validade de constructo, concorrente, discriminante, e de consistência interna (DeSousa, Moreno, Gauer, Manfro & Koller, 2013); porque é utilizada pelo ambulatório de ansiedade em que esta Pesquisa foi realizada; e também por ter sido utilizada no estudo de Feifel *et al.* (2011) com participantes que apresentavam TAG, e que é uma das referências para esta Pesquisa.

Referências:

DeSousa, D.A., Moreno, A.L., Gauer, G., Manfro, G.G. & Koller, H. (2017). Revisão sistemática de instrumentos para avaliação de ansiedade na população brasileira. *Avaliação Psicológica* [en linea] 2013, 12 (Diciembre-Sin mes): [Fecha de consulta: 17 de septiembre de 2017]. <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=335030096015>> ISSN 1677-0471.

Kummer, A., Cardoso, F., & Teixeira, A.L. (2010). Generalized anxiety disorder and the Hamilton Anxiety Rating Scale in Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 68(4), 495-501. <<https://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2010000400005>>

Freire M.A., Figueiredo V.L.M., Gomide, A., Jansen, K., Silva, R.A., Magalhães, P.V.S & Kapczinski, F.P. (2014). Hamilton Scale: study of the psychometric characteristics in a sample from Southern Brazil. *J Bras Psiquiatr.* 63(4):281-9.

8.2.6 Diário do Sono

O Diário do Sono [DS] foi um instrumento indicado pelo Grupo Multidisciplinar de Desenvolvimento e Ritmos Biológicos, da Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo, para mapear as atividades diárias e o sono dos participantes. Nesta Pesquisa, utilizou-se uma versão reduzida, devido ao extenso tamanho do Diário original, e à longa duração do presente estudo [ver ANEXO F]. Os DS foram preenchidos pelos participantes, em seus domicílios, durante toda a pesquisa.

8.2.7 Entrevista Final

Para encerrar o atendimento, realizou-se uma Entrevista Final com o objetivo de investigar qualitativamente o período de intervenção experimental / placebo, agradecer aos participantes por sua colaboração e fazer um encerramento individual da Pesquisa. Nessa ocasião, foram exploradas as reações à intervenção, tais como estado de humor, bem-estar / mal-estar, alterações no sono, alimentação, vida pessoal e social e vida sexual. Os participantes foram encorajados a se expressar livremente [ver ANEXO J].

8.3 AVALIAÇÃO FISIOLÓGICA: CORTISOL SALIVAR

Segundo Wust *et al.* (2000), vários estudos demonstram que a resposta de CORT livre ao despertar pode ser um índice útil da atividade adrenocortical (eixo HPA) relacionada a situações como dor persistente, *burnout* e stress crônico, havendo sugestões de que possa ser também um indicador da carga alostática em participantes expostos de modo prolongado a ruídos ambientais, o que parece ser o caso dos habitantes de grandes cidades, como São Paulo. Os autores observaram também uma influência significativa de gênero nos índices de cortisol: ambos os gêneros apresentaram uma elevação semelhante do cortisol ao levantar, mas, no gênero feminino, houve um atraso significativamente maior na queda da curva de cortisol.

A coleta de saliva para mensuração de CORT foi feita às 7:30 horas, horário provável do pico de cortisol (Wüst *et al.*, 2000), em grupos de no máximo 10 participantes de cada vez.

Os participantes estavam em jejum desde a véspera, tendo recebido orientação para não escovar os dentes antes da coleta. Para esta, foi usado o *kit* Salivette®, amplamente utilizado em pesquisas para mensuração do CORT salivar [Fig. 8]. O *kit* é composto por um pequeno cilindro de algodão compactado e um tubo Salivette, fechado por uma tampa. Os participantes colocaram o algodão na boca e o mascaram por um minuto, para estimular a salivação. O algodão foi retornado para o tubo e este, fechado com a tampa, foi identificado com as iniciais e a idade do participante e colocado numa estante de laboratório, dentro de uma caixa de isopor com gelo. Ao final da coleta, as amostras foram entregues a um laboratório de análises clínicas para centrifugação e leitura do cortisol.

Figura 7 – Coleta de Cortisol Salivar

Adaptado por Nogueira-Vale, 2019

9 INTERVENÇÃO EXPERIMENTAL & PLACEBO

No dia 29 da Pesquisa, após a coleta de saliva e o café da manhã, os participantes foram randomizados com a ajuda do *software* REDCap pelo Analista de Dados, que entregou a cada um o *kit* correspondente à sua randomização. Os demais membros da Equipe não tiveram acesso aos dados de randomização até o encerramento da Pesquisa para assegurar a condição duplo-cega da mesma.

Cada *kit* era composto por uma caixa de isopor com gelo, que acomodava os frascos de cortisol / soro fisiológico, para 28 dias de autoadministração. Os *kits* de OT e soro fisiológico tinham frascos idênticos. Os frascos de Syntocinon tiveram suas etiquetas originais removidas, e frascos de OT e soro receberam etiquetas adesivas idênticas, com as instruções de uso impressas.

Após a entrega dos *kits*, os participantes foram recebidos pelo Médico Psiquiatra, em grupos de no máximo dez participantes, na Sala de Reunião, onde receberam orientação e demonstração ao vivo sobre o uso do *kit* experimental / placebo. Na presença do Médico, os participantes fizeram uso do *spray* pela primeira vez. As demais aplicações foram feitas na casa dos participantes, que levaram os *kits* e foram instruídos a mantê-los na geladeira, e a inalar o *spray* duas vezes por uma narina e três pela outra (o que corresponde a duas doses diárias de 40 UI), ao levantar e ao deitar, do dia 29 até a noite do dia 56 do experimento.

Os participantes receberam mensagens por WhatsApp ao longo da Pesquisa, lembrando-os de usar o *spray*, de guardá-lo em seguida na geladeira e de preencher o DS.

10 RESULTADOS

10.1 RESULTADOS QUANTITATIVOS

10.1.1 Amostra

De um total de 90 pessoas que se apresentaram para o pré-recrutamento, 28 foram recrutadas para a Pesquisa. Destes, um participante foi excluído, por não se encontrar em condições clínicas de participar (ameaça de suicídio presente e várias tentativas de suicídio anteriores). Após a randomização e alocação dos sujeitos nos grupos de intervenção, um participante informou desistência e foi excluído da amostra válida considerada para as análises. A amostra resultante contou com 26 sujeitos, dos quais 13 faziam parte do GP (placebo) e 13 do GE (OT), e que permaneceram até o final do estudo, conforme ilustrado na Figura 9.

Figura 9 – Fluxo de composição da amostra estudada

10.1.2 Avaliação Estatística dos Dados: Uso da Plataforma *REDCap* (*Research Electronic Data Capture*)

Os dados foram capturados e gerenciados em formulários construídos especificamente para o presente estudo, com o auxílio do *software REDCap* (*Research Electronic Data Capture*), hospedado no complexo HC FMUSP.

O *REDCap* é um aplicativo seguro, baseado na *web*, projetado para suportar a captura de dados em projetos de pesquisa, fornecendo uma interface intuitiva para a entrada de dados, subsídios para a auditoria e rastreamento da manipulação de dados e procedimento de exportação, bem como procedimentos automatizados de exportação para os pacotes estatísticos mais comuns (Harris, Taylor, Thielke, Payne, Gonzalez & Conde, 2009).

Sua plataforma permite acesso público aos dados, possibilitando consulta e replicação de procedimentos.

10.1.3 Perfil Epidemiológico da Amostra

A partir da coleta de dados *sociodemográficos*, *antropométricos* e *clínicos*, foi possível levantar um perfil epidemiológico da Amostra, descrito nas Tabelas 6 e 7,.

As *características sociodemográficas* incluíram a) *sexo*; b) *idade* (anos); c) *cor da pele* branca (sim / não); e) *escolaridade* $\geq$ ensino superior completo (sim/não), f) situação de *emprego* (sim / não) e g) *estado civil* solteiro (sim / não).

A amostra teve 100% de sujeitos do sexo masculino (critério de inclusão). Em relação ao GP, o GE apresentou idade média levemente maior; porcentagem maior de cor da pele branca (autodeclarada); escolaridade média bem mais alta; índice de emprego levemente mais alto; e estado civil aproximadamente igual quanto a casamento/ união estável [ver Tabela 6].

As *características antropométricas* estudadas foram: a) *peso* (quilogramas), b) *estatura* (metros) e c) *índice de massa corporal – IMC* (kg/m²).

Em relação ao GP, o GE apresentou peso médio maior; mesma altura média; e massa corporal levemente maior [ver Tabela 6].

Os dados *sociodemográficos* e *antropométricos* foram descritos por meio de médias (desvios-padrão) e números absolutos (percentuais); e comparadas por meio do *teste t de Student*, ou do *teste exato de Fisher*.

Tabela 6 – Características sociodemográficas, antropométricas e clínicas dos participantes na linha de base do estudo, segundo os grupos de intervenção (N = 26)			
	GE (n=13)	GP (n=13)	Valor-p*
VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS			
Sexo masculino, %	13 (100)	13 (100)	-
Idade, anos	39.5 (9.4)	36.9 (11.4)	0.5364
Cor da pele branca, %	11 (84.6)	7 (53.8)	0.2016
Nível de Educação ≥ Superior completo, %	9 (69.2)	5 (38.5)	0.2377
Empregado, %	8 (61.5)	6 (46.2)	0.6951
Estado civil Casado / União estável	4 (30,8%)	3 (23,1%)	1,000
VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS			
Peso, Kg	88.0 (20.1)	78.0 (14.2)	0.1551
Altura, m	1.76 (0.09)	1,75 (0,05)	0.5083
IMC, kg/m²	28.2 (6.0)	25.6 (4.5)	0.2241
VARIÁVEIS CLÍNICAS			
Ausência de doença, %	8 (61.5)	11 (84.6)	0.3783
Tratamento psiquiátrico, %	9 (69.2)	9 (69.2)	1.0000
Perfil de Apego			
Escala de Apego Parental - Vínculo materno, %			
Cuidado > 27 pts	3 (23.1)	5 (38.5)	0.6728
Superproteção > 13.5 pts	12 (92.3)	11 (84.6)	1.0000
Escala de Apego Parental - Vínculo paterno, %			
Cuidado > 24 pts	5 (38.5)	2 (15.4)	0.3783
Superproteção > 12.5 pts	6 (46.2)	11 (84.6)	0.0968
Escala de Apego Adulto, pts			
Ansiedade	23,8 (6,8)	24,7 (6,5)	0,7270
Evitação	20.4 (4.4)	21.2 (4.4)	0.6571

* Variáveis categóricas: n (%).

* Variáveis numéricas: média (desvio-padrão).

* Foram aplicados testes não paramétricos de diferenças entre as médias (teste exato de Fisher) e entre as proporções (teste t de Student).

As *características clínicas* estudadas foram: a) *ausência de doença e tratamento psiquiátrico* (sim / não) (questionário on-line); b) *perfil de apego* (escalas on-line) medido pelas escalas *Parental Bonding Instrument [PBI]*, de apego parental maternal e paterno com relação aos componentes *Cuidado* e *Controle/ Superproteção*, e escala *Close Relationship Scale – CRE – reduzida [CRE-R]*, de apego adulto, com relação aos domínios *Ansiedade* e *Evitação*, e c) *diagnóstico psiquiátrico* avaliado pelo teste *M.I.N.I. – International Neuropsychiatric Interview* (entrevistas individuais) [ver Tabela7].

Com relação a *ausência de doença e tratamento psiquiátrico*, aproximadamente 70% dos participantes declarou não ter *hipertensão arterial, disritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, diabetes, apneia do sono, doenças do pulmão e doença renal crônica*. Em contraste, a mesma proporção de participantes afirmou estar atualmente em *tratamento psiquiátrico*.

Com relação ao *perfil psiquiátrico* dos participantes, a Tabela 7 descreve os resultados referentes aos 17 itens da Entrevista Diagnóstica Neuropsiquiátrica Padronizada – *M.I.N.I. – International Neuropsychiatric Interview*.

Tabela 7 - Características clínicas psiquiátricas dos participantes na linha de base do estudo, conforme o M.I.N.I. – International Neuropsychiatric Interview, segundo grupos de intervenção (N = 26)			
Variáveis, n (%)	GP (n = 13)	GE (n = 13)	P*
Transtorno de Ansiedade Generalizada	13 (100%)	13 (100%)	
Episódio Depressivo Maior	12 (92,3%)	7 (53,8%)	0,073
Distímia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Risco de suicídio (moderado / elevado)	4 (30,8%)	4 (30,8%)	1,000
Episódio hipomaniaco	1 (7,7%)	0 (0,0%)	-
Episódio maniaco	7 (53,8%)	5 (38,5%)	0,695
Transtorno de pânico	11 (84,6%)	12 (92,3%)	1,000
Agorafobia	11 (84,6%)	11 (84,6%)	1,000
Fobia social	9 (69,2%)	5 (38,5%)	0,237
Transtorno Obsessivo Compulsivo	6 (46,2%)	3 (23,1%)	0,411
Transtorno do Stress Pós-Traumático	2 (15,4%)	0 (0,0%)	-
Dependência / abuso de álcool	0 (0,0%)	3 (23,1%)	-
Dependência / abuso de outras drogas	0 (0,0%)	1 (7,7%)	-
Síndrome Psicótica	5 (38,5%)	1 (7,7%)	0,160
Anorexia nervosa	1 (7,7%)	0 (0,0%)	-
Bulimia nervosa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Transtorno de Personalidade	1 (7,7%)	0 (0,0%)	1,000

* Foram aplicados testes não paramétricos de diferenças entre as médias (teste exato de Fisher) e entre as proporções (teste t de Student).

Além do *TAG* (critério de inclusão), destacaram-se as seguintes morbidades associadas: *Transtorno de Pânico* (GP: 85%, GE: 92%), *Agorafobia* (85% em ambos os grupos) e *Episódio Depressivo Maior* (GP: 92%, GE: 54%). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas das médias e proporções entre o GP e o GE para aspectos clínicos psiquiátricos.

Com relação ao *Perfil de Apego*, nas Escalas **PBI** de Apego Materno e Paterno, os resultados indicaram pontuações acima dos limites de corte em 30,8% para o domínio *Cuidado Materno* e 88,5% para o domínio *Superproteção Materna*, e 26,9% para o domínio *Cuidado Paterno* e 65,4% para o domínio *Superproteção Paterna*, indicando vínculo do tipo *Superproteção/ Controle*, em detrimento do *Afeto*. Na **Escala ECR – R**, de *Apego Adulto*, obteve-se uma média de $24,2 \pm 6,5$ pontos para o domínio *Ansiedade*, abaixo da média, indicando que os participantes não se veem muito compelidos a agradar seus parceiros; e de $20,8 \pm 4,3$ pontos para o domínio *Evitação*, levemente acima da média, indicando certa dificuldade na relação com os outros, em especial nas situações de intimidade [Tabela 8].

TABELA 8 - PERFIL DE APEGO			
PBI - Escala de Apego Parental - Vínculo materno, %	GE (n=13)	GP (n=13)	Valor-p*
<i>Cuidado</i> > 27 pts	3 (23.1)	5 (38.5)	0.6728
<i>Superproteção</i> > 13.5 pts	12 (92.3)	11 (84.6)	1.0000
PBI - Escala de Apego Parental - Vínculo paterno, %			
<i>Cuidado</i> > 24 pts	5 (38.5)	2 (15.4)	0.3783
<i>Superproteção</i> > 12.5 pts	6 (46.2)	11 (84.6)	0.0968
ECR – R - Escala de apego Adulto -R, pts			
<i>Ansiedade</i>	23,8 (6,8)	24,7 (6,5)	0,7270
<i>Evitação</i>	20.4 (4.4)	21.2 (4.4)	0.6571

1.1.4 Desfechos Primários e Pós-Intervenção no GE e GP

Foram obtidos desfechos primários do estudo (variações ocorridas antes das intervenções entre o GE e o GP) e pós-intervenção, para as medidas de: a) *cortisol*, b) *duração média do sono*, c) *níveis de ansiedade* medidos pela *Escala de Hamilton*, e d) *estados afetivos* medidos pelas *Escala PANAS-X selecionadas*, por meio de *Afetos Positivos* e seus componentes, *Assertividade e Serenidade*; e *Afetos Negativos* e seus componentes, *Medo e Ansiedade* [Tabela 9].

Tabela 9 - Valores médios e desvio-padrão na linha de base e após intervenção dos desfechos, conforme grupos de intervenção.					
	Linha de Base		Após Intervenção		p*
VARIÁVEIS	GE	GP	GE	GP	
CORTISOL , ng/L	5,8 (1,2)	4,9 (1,1)	4,5 (0,5)	4,4 (1,2)	0,105
SONO , h/ noite	8,3 (1,1)	7,9 (1,1)	8,1 (1,4)	7,5 (0,8)	0,717
ANSIEDADE (Hamilton)	27,3 (7,6)	31,2 (10,5)	16,5 (7,8)	24,4 (12,4)	0.267
PANAS – X SELECIONADAS					
Afetos Positivos	17,0 (4,4)	15,0 (4,9)	21,4 (4,9)	16,4 (4,2)	0,101
<i>Assertividade</i>	11,2 (3,3)	9,5 (3,9)	13,5 (3,6)	9,8 (2,9)	0,088
<i>Serenidade</i>	5,8 (1,9)	5,5 (1,3)	7,9 (2,0)	6,6 (2,0)	0,229
Afetos Negativos	28,8 (7,1)	34,1 (10,1)	20,8 (6,3)	27,4 (8,3)	0,695
<i>Medo</i>	14,2 (3,2)	16,3 (4,2)	9,8 (4,0)	13,0 (3,4)	0,500
<i>Hostilidade</i>	14,6 (5,3)	17,8 (6,4)	10,9 (4,3)	13,0 (3,4)	0,883

Em resumo, quando comparados com a linha de base, os resultados finais mostraram que o GE apresentou uma diminuição nos níveis de cortisol salivar e melhora na ansiedade e nos afetos, em relação ao GP. Ambos os grupos apresentaram redução na média de horas de sono, mas, qualitativamente, o GE teve desfecho melhor que o GP. Ambos os grupos apresentaram perfil de apego parental semelhante, com maiores índices de *Superproteção* do que de *Cuidado*, tanto materno quanto paterno, e prevalência do vínculo de tipo *Controle Afetivo*. Em termos de apego adulto, os perfis também foram semelhantes, indicando índices abaixo da média com relação à Ansiedade, e levemente acima da média para Evitação na relação com o outro, indicando certa dificuldade na relação.

Na Tabela 10, são apresentados os valores médios e desvio-padrão das mudanças da linha de base [Δ] para os desfechos, conforme os grupos de intervenção.

Tabela 10 - Média (desvio-padrão) e mudanças da linha de base (Δ) para os desfechos de cortisol, média de horas de sono, ansiedade (Hamilton) e afetos positivos e negativos (Escala PANAS-X selecionadas), segundo os grupos de tratamento.

	Média (dp)	Δ^*	Valor-p*
Cortisol, ng/L			
GE	4.5 (0.5)	1.25	0.105
GP	4.4 (1.2)	-0.38	
Média horas de sono, hrs			
GE	8.1 (1.4)	-0.21	0.717
GP	7.5 (0.8)	-0.34	
Escala Hamilton, ansiedade, pts			
GE	16.5 (7.8)	-10.8	0.267
GP	24.4 (12.4)	-6.8	
GE	20.8 (6.3)	-8.0	0.695
GP	27.4 (8.3)	-6.7	
Escala PANAS-X, Afeto Positivo, pts			
GE	21.4 (4.9)	4.4	0.101
GP	16.4 (4.2)	1.4	
Subescala de assertividade, pts			
GE	13.5 (3.6)	2.2	0.088
GP	9.8 (2.9)	0.3	
Escala PANAS-X, serenidade, pts			
GE	7.9 (2.0)	2.2	0.229
GP	6.6 (2.0)	1.1	
Escala PANAS-X, Afetos Negativos, pts			
Subescala de medo, pts			
GP	13.0 (3.4)	-3.3	
GE	9.8 (4.0)	-4.3	0.500
Subescala de hostilidade, pts			
GP	14.4 (5.7)	-3.4	
GE	10.9 (4.3)	-3.7	0.883

* Baseado em teste *t* de Students.

O nível de significância estatística adotado para todas as análises foi de 5% ($P < 0,05$).

Seguem-se os **Gráficos** que ilustram as principais relações acima descritas.

Gráfico 1 – Matriz de correlação

Gráfico 2 – Somente correlações com $P > 0,05$

Gráfico 3 – Variação média de variáveis

a) Variação média de cortisol

Grupos: experimental placebo

b) Variação média de duração de sono

Grupos: experimental placebo

c) Variação média de ansiedade

Grupos: — experimental — placebo

d) Variação média de afeto negativo

Grupos: — experimental — placebo

Grupos: experimental placebo

Grupos: experimental placebo

e.2) Variação média de serenidade

Grupos: — experimental — placebo

Gráfico 4 – Variação individual da média de duração do sono por grupo de intervenção

10. 2 RESULTADOS QUALITATIVOS

10.2.1 Características Qualitativas da Amostra associadas ao AP

Através da análise de conteúdo das Entrevistas Iniciais, e dos dados do Questionário Sociodemográfico, fez-se o levantamento das histórias de vida dos participantes, com ênfase em aspectos ligados ao AP. Foram considerados aspectos relevantes para essa variável: histórico de dependências e riscos de suicídio; tipos de vínculos com pai e mãe; e procedência geográfica do participante. As Escalas para Apego Parental e Adulto complementaram esses dados.

Com relação a riscos de suicídio, notou-se risco entre moderado e alto em cerca de 25% da amostra. Quanto ao uso e dependência de drogas e álcool, houve uma prevalência de cerca de 15%.

Um dado familiar observado na Entrevista Inicial chama a atenção: com relação à família nuclear, metade da amostra era constituída por *filhos caçulas*.

Quando se pediu que os entrevistados descrevessem o vínculo com o *pai* com uma única palavra, obteve-se 58% de qualificações *negativas*: *difícil, distante, indiferente, problemático, relação superficial, nervoso, gritava muito*, mas também *separação dos pais na infância, completo afastamento do pai, morte prematura do pai, internação por doença mental do pai*.

Em contrapartida, o vínculo com a *mãe* foi qualificado de forma *positiva* por 70% dos participantes: *cuidado, afeto, proteção, carinho, tranquilo, confiança*. Nos casos em que a relação com a mãe foi qualificada de forma negativa, foi descrita como *distante, difícil, controversa, batia muito, abandonou o filho*. Vínculos *negativos* com a mãe foram relatados em 19,2% dos casos.

Houve 31% de casais parentais em que a mãe foi descrita de forma positiva e o pai de forma negativa; mas igual porcentagem em que pai e mãe foram vistos de forma positiva; finalmente, 27% da amostra qualificaram mãe e pai de forma negativa, o que não deixa de ser expressivo. Em três famílias houve morte do pai na infância ou no início da adolescência. Em

muitas situações de separação dos pais, houve o quase desaparecimento do pai da vida do filho, inclusive financeiramente.

Encerramos com uma última observação epidemiológica: quase metade dos participantes havia nascido em outros Estados brasileiros, em oposição a ter nascido em São Paulo.

10.2.2 Dados Qualitativos Obtidos no Conteúdo das *Entrevistas Finais*

As *Entrevistas Finais* (individuais) tiveram como objetivo investigar, por meio da análise de conteúdo, a ocorrência ou não de modificações em esferas selecionadas da vida dos participantes durante e ao final das intervenções experimental e placebo, e que poderiam corroborar ou não os resultados obtidos nas *Escala PANAS-X* selecionadas de afetos positivos e negativos. As esferas investigadas foram: *humor [bom / mau]; mal-estar; sono; hábitos alimentares; vida afetiva & relacionamentos pessoais; e relacionamento sexual*. As entrevistas seguiram um roteiro semiestruturado [ver ANEXO J], tendo sido gravadas e transcritas.

Foram considerados fatores relevantes na avaliação dos resultados: a *introdução ou suspensão de medicações*, assim como a *ocorrência de eventos significativos* na vida da pessoa durante o estudo, e que foram devidamente registrados.

As respostas e os comentários que pareceram indicativos de uma mudança qualitativa após as intervenções, e que tenham correlatos na literatura sobre OT, foram transcritos exatamente como verbalizados pelos participantes, em itálico e entre aspas.

Nesta Pesquisa, a intervenção experimental com OT indicou uma melhora consistente na maioria dos aspectos de vida estudados: *humor, bem-estar, assertividade, serenidade, relacionamentos pessoais e sono*. Menos conclusivos são os resultados nas esferas de *alimentação e de relacionamento sexual*.

10.2.2.1 Grupo Experimental [Ocitocina] – N = 13

Em geral o GE apresentou respostas mais longas e elaboradas do que o GP nas *Entrevistas Finais*.

Quanto à pergunta sobre se haviam notado alguma **modificação** durante o período do experimento, 77% dos participantes disseram que “sim”. Em contrapartida, quando se perguntou especificamente se haviam percebido **mudanças de humor** e presença de **bem-estar**, 85% relataram ter notado melhora no humor, relacionada a estados de “tranquilidade”, “calma”, “bem-estar”; estar “mais confiante”; “seguro de que vai conseguir fazer as coisas”, com “estado de espírito melhor”, “menos fobia / medo das coisas / das pessoas”; com “mais ânimo”, “estar mais leve”. Alguns mencionaram também já não precisar “fazer as coisas tão afobadamente”, “as coisas podem custar tempo para serem resolvidas” [sic], “o mundo não vai acabar se alguma coisa der errado”,

Um dos participantes contou que a esposa se espantou ao vê-lo cantar no carro: “Nossa, você está cantando? Mas você não canta! Você sempre está com essa cara fechada!”. Ele acrescentou: “Eu gosto de música, sempre gostei, e fazia tempo que eu não cantava. Então, para mim, isso foi um marco.”.

Na mesma linha, outro participante relatou que “teve disposição para voltar a fazer esportes”, retomando “seu esporte favorito”.

Finalmente, um participante disse que, durante a intervenção, “estava se sentindo melhor; às vezes, se esquecia de rezar...”.

Quando se investigou se havia sido percebida a presença de **sentimentos de mal-estar** durante a Pesquisa, em contrapartida à sensação de bem-estar, foram relatados sintomas que já haviam sido relatados na Entrevista Inicial em 31% dos participantes, e que fazem parte da descrição nosológica de TAG do *DSM-V*: houve referência a situações de impaciência tais como ter que enfrentar o trânsito, ter que esperar (por alguma coisa), mas também dificuldades no contato com outras pessoas (no trabalho, na faculdade), sintoma que pode estar associados à *fobia social*, identificada em vários participantes por ocasião da aplicação do *M.I.N.I.*, como morbidade associada ao TAG.

Foram identificados alguns *sintomas físicos desagradáveis / dolorosos* como: “*dor no maxilar e ombros*”; “*dor no peito*”; “*ânsia de vômito*”; “*tontura*”, igualmente descritos no quadro nosológico do *DSM-V*.

Dentre os participantes, 31% relataram “*incômodo / dormência no nariz / boca*” relacionados ao uso do *spray* nasal nos primeiros dias da intervenção experimental. Nenhum referiu interrupção do uso por causa desse desconforto.

O *sono* foi a área em que se verificou maior frequência de melhora relatada, com respostas positivas por parte de 92% dos participantes. A melhora aparece relacionada à qualidade e quantidade do sono, exemplificada por comentários tais como “*menos horas de sono, mas maior disposição ao acordar*”, “*levantar mais cedo*”; “*dormir a noite toda*”; “*dormir mais pesado*”; “*acordar, mas voltar a dormir*”; “*dormir mais*”; “*logo no primeiro dia já melhorou*”; “*mais dificuldade de acordar*”.

Só um participante não relatou modificação: “*tomo remédio para dormir, e em trinta minutos eu durmo por oito horas ... “Tomo quetiapina e fluoxetina. Ajuda a dormir. Se não tomar, não durmo. Com remédio, durmo, independentemente do que acontece; eu apago*” [portanto, não poderia notar diferença no sono]. No entanto, após a intervenção com OT IN, esse mesmo participante percebeu que havia tido “*menos pesadelos*”.

Quanto à alteração de *hábitos alimentares*, 31% dos participantes observaram que, durante a intervenção, haviam comido “*menos*”, “*comido para saciar a fome e não para se empanturrar*”, “*comido menos por estar menos ansioso*”, “*diminuí a quantidade de comida*”, “*senti menos necessidade de comer açúcar e doces*”.

Dentre os participantes, 77% relataram uma *melhora na vida afetiva e relacionamentos pessoais*: “*Maior tranquilidade*”; “*mais paciência*”; “*mais calma*”; “*menos ansiedade*”, “*menos insegurança*”, “*menos atrito nas relações amorosas*”, “*melhor*

relacionamento com amigos e no trabalho”. Um deles relatou: “*Ontem minha noiva estava falando: ‘não sei se você reparou, mas faz um mês que a gente não discute’.*”.

Com relação à ***vida sexual***, notou-se variabilidade nas respostas: alguns participantes relataram melhora na libido: “*tive uma melhora no desejo, na libido*”; na qualidade da relação sexual ou maior tranquilidade: “*Melhorou a qualidade na relação sexual*”; “*Fiquei mais tranquilo, não fico excessivamente preocupado com o desempenho sexual*”; outros relataram um abrandamento da libido: “*Sinto que estou com preguiça de ter relação; prefiro ficar conversando, sem muitas coisas ativas*”; e também: “*Não sinto falta [de sexo]. É mais tranquilo. Eu quero ficar em paz*” [está tomando escitalopram]. Os demais 46% não notaram diferença, ou estão sem parceiro sexual no momento.

Conforme a percepção e os depoimentos dos participantes, as áreas nas quais foram notados maiores benefícios com o uso da OT foram o *sono* [93%], o *humor* [85%] e a *vida afetiva e pessoal* [77%].

Dois participantes mencionaram espontaneamente que, antes do experimento, não acreditavam “*no tratamento*”, mas na verdade “*houve alterações*”; “*fez efeito*”. Um deles comentou espontaneamente que “*queria vir mais aqui, vir mais vezes, mas ser atendido por gente como vocês*”; outro participante, ainda, relatou o quanto apreciou “*estar sendo cuidado*”.

10.2.2.2 Grupo Placebo [Soro Fisiológico] – N = 13

Na Entrevista Final, o GP, que inalou soro fisiológico [placebo] duas vezes ao dia, por 28 dias, apresentou melhora em todas as áreas, mas de forma menos acentuada que o GE.

Deram, em geral, respostas mais pontuais como “*sim*” ou “*não*”, às perguntas feitas, quando comparados com os do GE, que deram respostas *mais longas e elaboradas*.

Com relação a ter sentido alguma *modificação* durante o experimento, apenas 23% [N = 3] relataram ter sentido um efeito positivo.

Um deles comentou: “*Tenho sorrido mais, menos cara fechada, tenho me sentido menos perseguido*”. No exame de cortisol salivar deste participante, no entanto, houve um aumento nos níveis deste hormônio.

Quanto a outro participante que disse: “*Tive mais facilidade para sorrir*”; deve-se observar que ele havia começado a tomar o antidepressivo sertralina um mês e meio antes.

Finalmente, um deles exibiu melhora em todas as áreas: “*humor melhor; retomei a atividade física, estou com uma nutricionista, me cuidando mais*”, que ele atribui a ter conseguido um emprego durante o período de intervenção. Todavia, seu *cortisol salivar* também aumentou.

Os demais não sentiram alterações [46%], ou sentiram alterações negativas: “*muita dor na perna*” [pré-existente], “*de manhã me sinto um pouco irritado*” [23%], ou não responderam [8%].

Dos participantes, 85% responderam “*não*” quando se perguntou se haviam sentido *mal-estar*. Por outro lado, 23% disseram que sim: “*Sim*”; “*Eu tive igual ao que já tinha*”; e um se queixou de ter tido “*duas vezes falta de ar*”.

Com relação ao *sono*, 54% dos participantes referiram não ter tido nenhuma mudança; 15% disseram que melhoraram o sono, sendo um deles o que conseguiu emprego: “*estou dormindo bem melhor; acordo mais disposto, e quando acordo, volto a dormir logo*”. Dos demais, 23% disseram ter dormido melhor apenas no início da intervenção; 8% não responderam.

Quanto aos *hábitos alimentares*, 62% responderam “*não*” quando inquiridos se houve alterações nos seus hábitos alimentares; 15% disseram que estavam comendo pior; um

deles relatou que havia perdido muito peso nos últimos meses, estava muito deprimido, e foi encaminhado ao Psiquiatra para avaliação; um não respondeu, e outro disse: *“parei de comer pão; emagreci”* – o que ele considerou ser uma melhora. Novamente, a maioria das respostas foi pontual – *sim* ou *não*.

Em termos de *vida afetiva e relacionamentos pessoais*, 54% dos participantes responderam *“não”* quando se perguntou se havia ocorrido alguma mudança; e 38% observaram melhoras: *“Passei a gostar mais de ficar com meu filho e minha mulher; eu tinha mais vontade de me isolar; agora deu uma melhorada, mas não sei se foi por causa do remédio ou não”*; *“estou com um pouco mais de calma, terminei um relacionamento que eu não queria”*.

Com relação à ocorrência de alterações na *vida sexual*, 92% dos participantes responderam: *“não”*; *“não estou com ninguém no momento”*; *“sou virgem”*; *“sou ‘precoce’”* [sic]. Apenas um participante relatou estar tendo *“relações mais prolongadas”*.

Houve alguns comentários feitos espontaneamente pelos participantes-placebo ao final do Experimento: *“acho que não fez efeito o medicamento, ou então eu tomei placebo”*; *“foi legal, [a Pesquisa] foi uma experiência diferente”*; *“achei a pesquisa bem relevante”*, *“acho que foi válido”*; *“o Diário do Sono me fez perceber o quanto eu durmo mal”*.

11 DISCUSSÃO

11.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E RELAÇÕES ENTRE GE E GP

Conforme se pode verificar nas Tabelas 6 e 7, os Grupos na linha de base do estudo mostraram-se qualitativamente semelhantes com relação a muitas das características, inclusive com relação ao alto índice de morbidades psiquiátricas associadas.

No entanto, o GE era levemente mais velho, mais branco, com maior taxa de emprego, maior nível de atividade física, apresentando maior peso, maior índice de doenças, e níveis mais altos de CORT salivar do que o GP, embora ambos os grupos se mantivessem dentro dos limites de normalidade.

A característica em que houve maior discrepância entre os grupos foi o *nível de escolaridade*, bem mais elevado no GE que no GP, a despeito de os grupos terem sido randomizados pelo *software REDCap*. Talvez em função de serem mais velhos e terem maior escolaridade, os participantes do GE também demonstraram vantagens na linha de base em relação a todas as *características positivas e negativas* com relação ao GP, com exceção do CORT salivar, que aponta para um índice de stress fisiológico relativamente maior no GE.

11.2 CORT SALIVAR

Com relação ao CORT salivar, um hormônio do eixo HPA sinalizador do *stress*, embora tenha se mantido dentro dos valores de referência nas duas coletas em ambos os grupos, exibiu diferenças antes e após as intervenções: O GE, que usou ocitocina em *spray* nasal [OT IN], apresentou uma curva descendente negativamente mais acelerada que o GP. No entanto, ao final da intervenção, o GE ainda apresentava CORT salivar em níveis mais altos, embora mais próximos, dos do GP (ver Gráfico 3a). Este foi o único quesito em que o GE saiu-se pior do que o GP em termos absolutos. Resta saber se seus níveis continuariam a cair caso tivesse havido a continuação da administração de OT.

Na literatura, os resultados sobre a atividade do eixo HPA em Transtornos de Ansiedade são inconclusivos, pois a maioria dos estudos não pôde ser comparada entre si. No entanto, um estudo de coorte realizado na Holanda verificou que pessoas com Transtornos de

Ansiedade apresentaram, pela manhã, níveis mais altos, embora modestos, de CORT salivar, em relação a casos em remissão e a controles normais (Vreeburg *et al.*, 2010).

As respostas do GE na Entrevista Final indicaram que a OT IN pode ter favorecido uma diminuição no estado de alerta dos participantes, o qual é modulado pelo Sistema Nervoso Autônomo, Sistema Vagal e eixo HPA, trazendo sensação de *calma* e *bem-estar* característicos da ativação do Sistema Ocitocinérgico. Essa condição pode ter colaborado para o *sono* de melhor qualidade, e o melhor estado de *humor* no GE.

Em termos intragrupais, um único participante do GE apresentou aumento no nível de cortisol salivar com administração de OT IN; todos os demais apresentaram diminuição deste hormônio. Este primeiro, no entanto, relatou que havia parado de tomar [o antidepressivo] sertralina durante a pesquisa, o que pode ter interferido no seu resultado final. De todo modo, seu comentário indica uma demanda explícita pela continuação de um atendimento “*como o de vocês*”, ou seja, de um contato pessoalizado e atencioso como o que recebeu por parte da Equipe de psicólogas, conforme a estratégia de AP adotada.

11.3 CARACTERÍSTICAS FAMILIARES DOS PARTICIPANTES

Conforme as Entrevistas Iniciais e Escalas de Apego Parental, a maioria das famílias dos participantes pareciam exibir um desequilíbrio entre cuidados maternos e paternos, com mãe afetiva, porém superprotetora, e pais distantes, frios, e por vezes ausentes, favorecendo nos participantes um AP parental do tipo *Superproteção/ Controle*, que não encorajaria a autonomia do filho (Teodoro *et al.*, 2010), o que talvez justifique, ao menos parcialmente, que na idade adulta apresentem menos *ansiedade* na relação com o outro, e comportamento *evitativo*, ou seja, uma forma mais egoísta e egocêntrica de se relacionar.

Se considerarmos que o casal parental é a terra em que a criança deita suas raízes, com maior ou menor segurança e confiança, cerca de 58% dos casais se apresentaram como uma terra instável, ou mesmo uma ausência da mesma, para seu crescimento afetivo-emocional. É o caso, por exemplo, de um participante cujo pai foi embora de casa e do Brasil quando ele tinha oito anos, sem se despedir, e sem que a mãe falasse nada sobre seu desaparecimento. Só quando adulto ficou sabendo que a evasão do pai ocorreu por causa de uma traição da mãe. Outro participante relata um permanente sentimento de vazio, que ele

atribui à morte prematura e violenta do pai na sua infância. Note-se também que, na amostra estudada, o pai foi o grande ausente, rejeitador, rígido, frio (58%), e, nessa perspectiva, tal falta e ausência de referências masculinas foi certamente um espaço propício ao desenvolvimento da ansiedade sem continente nesses filhos homens.

Com relação às origens familiares, parece fundamental indicar que a maior parte das famílias de origem, quando não o próprio participante, havia vindo de vários outros Estados para São Paulo sem outros familiares e, portanto, chegaram aqui sem suporte familiar ou social. Isso quer dizer que essas famílias também eram desenraizadas.

Ainda considerando o ambiente familiar, observamos que o quadro psiquiátrico dos participantes, com uma carga de morbidade importante e complexa, leva à presunção de muito sofrimento envolvido, tanto da pessoa quanto dos que com ela convivem. A presença de tantos sintomas traz um grande impacto à vida pessoal, profissional e social dessas pessoas, e compromete sua percepção da realidade e seu funcionamento cognitivo e de aprendizagem. O comprometimento ocorre graças a pelo menos dois fatores: a) porque rouba o espaço psíquico necessário para a atividade mental produtiva, e b) porque favorece o funcionamento de pensamentos distorsivos, e até mesmo delirantes. Mas essa é uma outra investigação, que foge do escopo deste trabalho.

A mencionada carga de morbidade psiquiátrica também deve comprometer o desenvolvimento de um AP seguro, para o participante, bem como para aqueles com quem venha a se relacionar de forma íntima (a esse respeito, note-se, por exemplo, que metade da amostra estava profissionalmente inativa e 27% não estavam em nenhum tipo de relação estável). Observou-se especificamente superproteção excessiva no AP materno, o que pode ter tirado dessas pessoas a oportunidade de amadurecer diante das dificuldades da vida.

11.4 RESULTADOS QUALITATIVOS SOBRE O SONO

Um resultado interessante foi a redução de horas de *sono* em ambos os Grupos [ver Gráfico 3b], embora esta tenha sido mais acentuada no GP.

A análise das **Entrevistas Finais** esclarece esse resultado: a maioria dos participantes do GE relatou ter sentido *melhora no sono*, e alguns verbalizaram que dormiam menos horas, mas com mais qualidade.

No GP, segundo as mesmas entrevistas, a diminuição das horas de *sono* esteve relacionada a eventos negativos, na maior parte dos casos.

Finalmente, as **Entrevistas Finais** mostram, de forma notável, verbalizações espontâneas indicando estado de calma e bem-estar: “*tranquilidade*”, “*calma*”, “*bem-estar*”; estar “*mais confiante*”; “*seguro de que vai conseguir fazer as coisas*”, com “*estado de espírito melhor*”, “*menos fobia / medo das coisas / das pessoas*”; com “*mais ânimo*”, “*estar mais leve*”. Esses termos poderiam ser avaliados para a construção de uma Escala de Bem-Estar específica à produção de OT/ diminuição de CORT salivar.

11. 5 RESULTADOS QUALITATIVOS SOBRE ANSIEDADE, CALMA E BEM-ESTAR

Todos os participantes, com exceção de um, relataram benefícios com relação às áreas investigadas.

Os resultados das **Entrevistas Finais**, da **Escala de Hamilton** antes e após as intervenções, em conjunto com os das **Escala PANAS-X** selecionadas, sugerem que os participantes do GE, em comparação com o GP, ficaram mais calmos e tranquilos, e, portanto, num estado generalizado de bem-estar, que deve ter favorecido um *sono reparador, melhor estado de humor, melhores relações afetivas e sociais, maior disponibilidade de afetos positivos e menos de negativos*. Deve-se notar que esses relatos pressupõem que o participante esteja acima de seu limiar de autopercepção, podendo assim verbalizar a melhora.

Houve relatos sobre *melhora de humor* no GE, relacionada com menos pressão, menor perfeccionismo, menor ansiedade e menos pensamentos negativos e catastrofistas, que costumam contribuir para a distorção da percepção cognitiva da realidade no TAG.

Com relação às **Entrevistas Finais**, o GP apresentou respostas mais pontuais (*sim / não*), enquanto que o GE apresentou *respostas mais longas e elaboradas* às perguntas sobre

aspectos comportamentais e afetivo-emocionais ocorridos durante o período de intervenção, sugerindo uma modificação psíquica no GE – é possível que tenha havido mais energia mental disponível para a elaboração psíquica, anteriormente direcionada a questões de ansiedade. Além disso, dois participantes relataram a retomada de atividades eletivas; quem sabe na situação relatada tenha ocorrido uma suspensão do pessimismo e da falta de vontade de fazer qualquer coisa [anedonia], e ele pôde retomar uma atividade de que gostava?

Esse alijamento da situação prazerosa foi descrito por Freud em sua teoria pulsional, ao falar sobre tendências libidinais com finalidade inibida, as quais acabam não satisfazendo inteiramente, desviando-se de seu alvo, e se “contentando com certas aproximações” (Freud, 1923, p. 2.676), que podem ser “mais ou menos longínquas do alvo primitivo” (Laplanche e Pontalis, 1983, p. 311). As situações mencionadas acima são emblemáticas de uma dinâmica psíquica em que muito da energia mental é direcionada a / investida em questões relacionadas à ansiedade, tais como *fobia, medo, planejamento, tentativa de controle de situações, antecipação de situações*, de tal forma que a pessoa se esgota e fica sem espaço mental e ânimo físico para fazer outras atividades, em especial as que exigem ação física. Significa viver sempre em estado de sobrevivência, em oposição à disposição para a vida.

Com relação a *saúde/ doença*, os participantes relataram não ter doenças, mas, em sua maioria, estavam em atendimento psiquiátrico. Essa informação parece relevante, uma vez que as pessoas com TAG apresentam sintomas frequentes de somatizações cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais, geniturinárias e autonômicas, as quais foram devidamente identificadas nesta Pesquisa através da **Escala de Hamilton** e das **Entrevistas**. No entanto, em nossa amostra, esses sintomas aparentemente não se traduziram em moléstias correspondentes, pelo menos até agora.

11.6 MELHORA NOS ÍNDICES NO GP

Conforme pode ser observado nos Gráficos, também houve melhora no GP com relação à maioria dos desfechos, embora tenham sido mais modestos que os do GP, ao menos em termos relativos.

É provável que o atendimento e o acolhimento dado aos participantes durante a Pesquisa, e o fato de terem passado pela Entrevista Inicial e pelo preenchimento de escalas e

questionário sobre si próprio, tenham tido um efeito terapêutico e de conscientização em alguns deles, levando a mudanças. No entanto, 54% dos participantes responderam “*não*” sobre alterações nos relacionamentos afetivos e pessoais durante a intervenção.

Tais resultados levantam uma questão sobre a influência da consciência de si mesmo em autorrelatos, e também sobre que fenômeno teria levado os participantes-placebo a darem respostas tão sucintas, como *sim* e *não*, com relação a não ter havido melhora.

11.2 EFEITOS GERAIS DA INTERVENÇÃO EXPERIMENTAL EM COMPARAÇÃO À INTERVENÇÃO-PLACEBO

Tanto nos Gráficos quanto nas Tabelas, observa-se que os participantes do GE, assim como os do GP, beneficiaram-se das intervenções: tiveram redução nos *níveis de cortisol salivar*, nos *afetos negativos* e nos *níveis de ansiedade*, e um aumento nos *níveis de afetos positivos*.

Em alguns gráficos, o benefício das intervenções aparece de forma paralela, embora em níveis diferentes, entre GE e GP, como na diminuição nos níveis dos *afetos negativos* nas dimensões de *medo e hostilidade*.

Já nos gráficos para *cortisol salivar*, e para *ansiedade* conforme **Hamilton**, nota-se que houve uma queda mais acentuada no GE em relação ao GP, assim como um aumento positivamente acelerado nos afetos positivos, nas dimensões de *assertividade e serenidade*. Novamente, é importante considerar que o GE já iniciou a intervenção com uma situação geral mais vantajosa que o GP, exceto pelos níveis de cortisol salivar, mais altos no primeiro.

Seria interessante saber que resultados seriam obtidos com uma composição mais homogênea dos grupos com relação a idade e escolaridade, assim como também parece importante investigar qual seria, em termos estatísticos, o limiar de percepção de melhora e de bem-estar pelo participante.

É provável que o fato de os participantes terem sido atendidos de forma amistosa e próxima, e terem demonstrado uma atitude de grande cooperação – sentiram-se valorizados por algumas tarefas tais como preencher o Diário do Sono –, tenha sido suficiente para estimular a produção de ocitocina endógena em ambos os grupos.

No entanto, observa-se nos Gráficos que o GE teve benefícios mais acentuados comparativamente com o GP em todas as características, notadamente nos *níveis de cortisol salivar*, *ansiedade [Hamilton]*, e, nos *afetos positivos*, nas dimensões de *Assertividade* e *Serenidade*.

12 CONCLUSÕES

Os resultados mostraram que as intervenções experimental e placebo estiveram associadas a índices mais altos de afetos positivos, e mais baixos de afetos negativos, ansiedade, e cortisol salivar nos dois grupos; no entanto, no GE esses resultados foram mais acentuados, e estiveram qualitativamente associados a melhora no humor, nas relações sociais e na qualidade do sono. Com relação ao apego, os resultados indicaram que os participantes dos dois grupos parecem ter recebido mais controle e superproteção do que cuidados amorosos de seu meio familiar.

Os autorrelatos – e, provavelmente, a percepção de si – sugerem que houve modificação positiva a partir da intervenção experimental em relação ao GP em termos existenciais e de qualidade de vida, embora os valores estatísticos obtidos sejam maiores do que $p > 0.05$, e, portanto, não tenham significância estatística para este tamanho de amostra.

Observe-se, ainda, que houve consistência entre a melhora de variáveis positivas (*sono, afetos positivos, melhora nos relacionamentos pessoais e sociais, melhor humor*) e a diminuição dos níveis de variáveis negativas (*cortisol salivar, ansiedade, afetos negativos*), o que é visível na comparação entre os gráficos.

O pequeno tamanho da amostra desta Pesquisa não possibilita avaliações de significância estatística; porém, o registro dos dados na plataforma **REDCap**, de acesso público, permite que o trabalho seja eventualmente replicado, e que novos dados, ou estatísticas mais robustas, somem-se aos aqui obtidos.

Observe-se que, conforme o levantamento bibliográfico aqui citado (ver Tabela 1), os estudos realizados com administração de OT IN em casos psiquiátricos têm trabalhado com amostras bem menores do que a desta Pesquisa, provavelmente por limites semelhantes aos encontrados por esta autora: dificuldade em captar e manter uma amostra clínica por muito tempo, custo envolvido nesse tipo de Pesquisa, complexidade da mesma, entre outras. No levantamento bibliográfico apresentado, deve-se notar também que as pesquisas elencadas parecem ter complexidade mais baixa do que a presente em termos de número de variáveis examinadas, em dimensões psicológicas, fisiológicas e homeostáticas.

Finalmente, os dados obtidos por esta Pesquisa confirmam as referências da literatura científica sobre os efeitos da OT em pesquisas animais, e os dados obtidos pelo uso de OT IN em pesquisas com seres humanos.

Pelo menos no âmbito desta Pesquisa, foi possível esboçar um perfil provável de AP para os pacientes com TAG, caracterizado pelo excesso de superproteção materna em detrimento de cuidados amorosos que pudessem encorajar o crescimento dessas pessoas, a desenvolver recursos de enfrentamento mais funcionais às dificuldades da vida, e talvez uma presença mais adequada e positiva da figura paterna. Os resultados das Escalas de AP revelam, ainda, um perfil mais narcísico, menos preocupado com o outro, e com alguma dificuldade para vivenciar situações de intimidade.

Nossos resultados indicam que o GE, composto por pessoas com TAG, apresentaram maior índice de diminuição de ansiedade e dos níveis de sentimentos negativos, com maior sensação de calma e bem-estar, o que, neste caso, abriu para alguns participantes a possibilidade de se dedicar a atividades mais prazerosas do que a geração de pensamentos ansiosos e antecipatórios recorrentes. Além disso, a criação dessa situação de maior tranquilidade, calma e segurança melhorou a qualidade das *relações pessoais* e do *sono* dos participantes, tal como relatado pelos próprios. Como resultado global, houve uma melhora na qualidade de vida.

O fato de a plataforma **REDCap** para captação e armazenamento de dados ter sido utilizada neste trabalho abre a possibilidade de sua replicação, com eventual alcance de dados estatisticamente mais robustos.

Para concluir, é importante lembrar que a OT endógena produzida pelo corpo humano também pode ser liberada por estímulos naturais, tais como relacionamentos pessoais gratificantes, e por estímulos sensoriais agradáveis, possivelmente com resultados semelhantes aos da administração da OT sintética. No entanto, o uso da OT sintética, acrescida de um atendimento pessoalizado e amigoso, parece ter representado, no caso desta Pesquisa, um gatilho para a melhora global na vida dos participantes.

LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO

Esta Pesquisa teria se beneficiado se pudesse ter contado com uma amostragem maior, embora lidar com amostras maiores implique em problemas sérios, tais como o elevado custo de materiais e procedimentos e a complexidade crescente intrínseca ao trabalho com grupos grandes.

Futuras pesquisas clínicas em psicofarmacologia poderão confirmar se pacientes com TAG podem ou não se beneficiar do uso de OT IN.

DECLARAÇÃO

A autora deste trabalho não tem conflitos de interesse a declarar.

Esta Pesquisa foi feita de modo independente, e todos os gastos foram custeados pela autora.

REFERÊNCIAS

- Adelman, G. (2010). The Neurosciences Research Program at MIT and the beginning of the modern field of neurosciences. *Journal of the History of the Neurosciences: Basic and Clinical Perspectives*, 19:1, 15-23.
- Ainsworth, M.D.S., & Bowlby, J. (1991). An ethological approach to personality development. *American Psychologist*, 46, 333-341. doi.org/10.1037/0003-066X.46.4.333
- Alam, M.F., Tomasi, E., Lima, M.S., Areas, R. & Menna-Barreto, L. (2008). Caracterização e distribuição de cronotipos no sul do Brasil: diferenças de gênero e estação de nascimento. *J Bras Psiquiatr*, 57(2):83-90.
- de Almeida, N. A. (2018). *Desamparo em pacientes com dor lombar crônica: um estudo Psicanalítico e Neurocientífico*. (Dissertação de Mestrado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Alóe, F., de Azevedo, A.P. & Hasan, R. (2005). Mecanismos do ciclo sono-vigília. *Rev Bras Psiquiatr*, 27 (Supl D):33-39.
- Alsumidaie, M. (2015). Technology tips on improving clinical trial patient adherence. *Applied Clinical Trial*. Recuperado de: <http://www.appliedclinicaltrials.com/technology-tips-improving-clinical-trial-patient-adherence> RESEARCH Open Access
- Anagnostou, E., Soorya, L., Chaplin, W., Bartz, J., Halpern, D., Wasserman, S., & Hollander E. (2012). Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Molecular Autism*, 3(1):16. <http://www.molecularautism.com/content/3/1/16> doi: 10.1186/2040-2392-3-16
- Araújo DeSousa, D., Luiz Moreno, A., Gauer, G., Gus Manfro, G., Helena Koller, S., Revisão sistemática de instrumentos para avaliação de ansiedade na população brasileira. Avaliação Psicológica [en linea] 2013, 12 (Diciembre-Sin mes): [Fecha de consulta: 17 de septiembre de 2017] Disponible en: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=335030096015>> ISSN 1677-0471.
- Araujo, J.F. & Marques, N. (1999) Intermodulação de frequências dos ritmos biológicos. In: N. Marques & L. Menna-Barreto (Orgs.) (1999). *Cronobiologia: princípios e aplicações*. 2. ed. São Paulo, EDUSP.
- Azarsa T., Davoodi A., Markani A.K., Gahramanian A., Vargaei A. (2015). Spiritual wellbeing, attitude toward spiritual care and its relationship with spiritual care competence among critical care nurses. *J Caring Sci*, 4(4):309–320.
- Bacelar, A., Pinto Jr, L.R. et al. (2013). *III Consenso Brasileiro de Insônia: Insônia: do diagnóstico ao tratamento*. 1. ed., S. Paulo, Omnifarma.
- Bass, J. & Lazar, M.A. (2016). Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*, 354(6315):994-999.
- Beltrame, G.B. (2011). Bases neurobiológicas del apego: revision temática. *Ciências Psicológicas*, 1:69-81. <https://revistas.ucu.edu.uy/index.php/cienciaspsicologicas/.../89>.
- Blatt, S.J. & Levy, K. (2003). Attachment Theory, Psychoanalysis, Personality Development, and Psychopathology. *Psychoanalytic Inquiry* 23(1):102-150. doi: 10.1080/07351692309349028
- Bohus, B., Urban, I., Greidanus, T.B.V.W. & De Wied D. (1978). Opposite effects of oxytocin and vasopressin on avoidance behaviour and hippocampal theta rhythm in the rat. *Neuropharmacology*, 17(4-5): 239-247.
- Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, J.P., Bickel, U. & Fehm, H.L. (2002). Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nature Neurosci* 5:514-516 (2002).
- Bowlby, J. (1940). The influence of early environment in the development of neurosis and neurotic character. *International Journal of Psychoanalysis*, 21:1-25.
- Bowlby, J. (1958). The nature of a child's tie to his mother. *Intl J of Psychoanalysis*, 39:350-373.

- Bowlby, J. (1969, 1982). *Attachment and Loss. Vol. I: Attachment*. Second Ed. N. York, Basic Books.
- Bowlby, J. (1975). *Attachment and Loss. Vol. II: Separation: anxiety and anger*. N. York, Basic Books.
- Bowlby, J. (1980). *Attachment and Loss. Vol. III: Loss: sadness and depression*. N. York, Basic Books.
- Brandão, J.S. (2000). *Dicionário Mítico-Etimológico da Mitologia Grega*. Petrópolis, Vozes.
- Bretherton, I. (1992). The origins of Attachment Theory: John Bowlby and Mary Ainsworth, *Developmental Psychology*, 28:759-775.
- Britske, E., Miguel, E.C., Gadelha, A., Bressan, R.A. & Mari, J.J. (2012). Um novo paradigma de atenção à Saúde Mental no Brasil. *Anais da 64ª Reunião Anual da SBPC*, São Luís, MA.
- Bullo, V., Bergamin, M., Gobbo, S., Sleverdes, J.C., Zaccaria, M., Neunhaeuserer, D., Ermolao, A. (2015). The effects of Pilates exercise training on physical fitness and wellbeing in the elderly: a systematic review for future exercise prescription. *Prev. Med.*, 75:1-11.
- Campos, E.M.P. & Rodrigues, A.L (2005). Mecanismo de formação dos sintomas em psicossomática. *Mudanças – Psicologia da Saúde*, 13(2):290-308.
- Carter, C.S. (1998). Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology* 23(8): 779-818.
- Carter, C.S. (2003a). Developmental consequences of oxytocin. *Physiology & Behavior*, 79(383-97).
- Carter, C.S. (2003). Biological perspectives on social attachment and bonding. In: C.S. Carter (Org.). *Attachment and bonding: a new synthesis*, 85-100. London, MIT Press.
- Carter, C.S. (2014). Oxytocin pathways and the evolution of human behavior. *Annu. Rev. Psychol.* 65:17-39. doi: 10.1146/annurev-psych-010213-115110
- Carter, C.S. & Uvnas-Moberg, K. (Eds.) (1998). Is there a neurobiology of love? *Psychoneuroendocrinology*. 23(8):749-50. Introduction to volume.
- Carter, C.S, Pournajafi-Nazarloo, H., Kramer, K.M., Ziegler, T.F., White-Traut R. Bello, D. & Schwertz D. (2007). Oxytocin: behavioral association and potential as a salivary biomarker. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1098: 312–322. doi: 10.1196/annals.1384.006
- Cascudo, L.C. (1983). *Geografia dos mitos brasileiros*. São Paulo, Ed. Universidade de São Paulo.
- Castro L.S., Poyares D., Leger, D., Bittencourt L. & Tufik S. (2013). Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Annals of Neurology*, 74(4):537-546. doi: 10.1002/ana.23945.
- Chalmers, D.J. (1995). The puzzle of conscious experience. *Scientific American*, 273(6):80-86. Disponível on-line em: <<http://consc.net/papers/puzzle.pdf> e <http://www.fflch.usp.br/df/opessoa/Chalmers-port-2.pdf>>.
- Champagne, F.A. & Curley, J.P. (2004). Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal deprivation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews (Elsevier)*, 33:593-600.
- Chaves, D. I. (2007). *Efeitos da ocitocina sobre a ansiedade experimental induzida em voluntários saudáveis*. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.
- Colten, H.R. & Altevogt, B.M. Eds. (2006). *Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem*. Washington D.C., The National Academies Press.

- Dal Monte O., Noble P.L., Turchi J., Cummins, A. & Averbek, B.B. (2014). CSF and blood oxytocin concentration changes following intranasal delivery in macaque. *PLoS One* 9(8): e103677. doi: 10.1371/journal.pone.0103677.
- Dalton, L.W. (2005). The top pharmaceuticals that changed the world: Oxytocin. *Chemical Engineering News*, 83:25.
- Damásio, A. (2010) *O livro da consciência: a construção do cérebro consciente*. Lisboa, Temas e Debates.
- Darwin, C. (2009). *A origem das espécies e a seleção natural*. S. Paulo, Madras, 2. ed. Trad. Furukawa, C.R.
- de Oliveira, D.C., Chagas, M.H., Garcia, L.V., Crippa, J.A. & Zuardi, A.W. (2012a). Oxytocin interference in the effects induced by inhalation of 7,5% CO₂ in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 27:378-385.
- de Oliveira, D.C., Zuardi, A.W., Graeff, F.G., Queiroz, R.H. & Crippa, J.A. (2012b). Anxiolytic-like effect of Oxytocin in the simulated public speaking test. *J Psychopharmacol* 26(4):497-504. doi: 10.1177/0269881111400642.
- De Toni, P.M., De Salvo, C.G., Marins, M.C. & Weber, L.N.D. (2004). Etologia humana: o exemplo do apego. *Psico-USF*, 9(1), 99-104. <https://dx.doi.org/10.1590/S1413-82712004000100012>
- Deak, T. & Panksepp, J. (2004). Stress, sleep, and sexuality in psychiatric disorders. In: J. Panksepp (Ed.) *Textbook of biological psychiatry*. New Jersey, Willey-Liss, 111-143.
- DSM-III (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition*. American Psychiatric Association. Washington DC.
- DSM-V – *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. (2014). American Psychiatric Association. Nascimento MIC et al. (Trad.). Cardioli AV et al. (Rev. Técnica). Porto Alegre, ArtMed. Publicado online: <http://blogdapsicologia.com.br/unimar/wp-content/uploads/2015/12/248320024-Manual-Diagnostico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf>.
- Edelman, G.M. (1987). *Neural Darwinism: the theory of neuronal group selection*. N. York, Basic Books.
- Edelman, G.M. (1992). *Bright air, brilliant fire: on the matter of the mind*, N. York, Basic Books.
- Eisenberger, N.I. (2012). The neural bases of social pain: Evidence for shared representations with physical pain. *Psychosom Med*. 74(2): 126-135. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182464dd1
- Elenkov I.J., Iezzoni D.G., Daly A., Harris A.G., Chrousos G.P. (2005). Cytokine Dysregulation, Inflammation and Well-Being. *Neuroimmunomodulation*, 12:255-269.
- Epperson, C.N., McDouglas, C.J. & Price, L.H. (1996). Intranasal oxytocin in trichotilomania. *Biological Psychiatry*, 40(6):559-560.
- Esteves, T.M.B., Dumas, R.P., Oliveira, M.I.C., Andrade, C.A.F. & Leite, I.C. (2014). Fatores associados à amamentação na primeira hora de vida: revisão sistemática. *Rev. Saúde Pública*, 48(4). <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005278>
- Feifel D., MacDonald K., McKinney R., Heisserer N., Serrano V. (2011). A randomized, placebo-controlled investigation of intranasal oxytocin in patients with anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 36:S324-S449.
- Feldman, R., Gordon, I., Influx, M., Gutbir, T. & Ebstein, R.P. (2013). Parental Oxytocin and Early Caregiving Jointly Shape Children's Oxytocin Response and Social Reciprocity. *Neuropsychopharmacology*, 38:1154-1162.
- Ferris, C.F., Yee, J.R., Kenkel, W.M., Dumais, K.M., Moore, K., Veenema, A.H., Kulkarni, P., Perkybile, A.M. & Carter, C.S. (2015). Distinct BOLD activation profiles following central and peripheral oxytocin administration in awake rats. *Front Behav Neurosci*, 9:245. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00245.

Figueira, T.G. (2014). *Bem-estar, mal-estar e qualidade de vida no trabalho em uma instituição pública brasileira*. (Tese de Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social, do Trabalho e das Organizações do Instituto de Psicologia da Universidade de Brasília, DF.

Fonagy, P. & Target, M. (1997). Attachment and reflective function: their role in self-organization. *Development and Psychopathology*, 9:679-700.

Fonagy, P. (2002). *Attachment theory and psychoanalysis*. N. York, Other Press.

Freeman, S.M., Samineni, S., Allen, P.C., Stockinger, D., Bales, K.L., Hwa, G.G. & Roberts, J.A. (2016). Plasma and CSF oxytocin levels after intranasal and intravenous oxytocin in awake macaques. *Psychoneuroendocrinology*, 66:185-194. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.014

Freire M.A., Figueiredo V.L.M., Gomide, A., Jansen, K., Silva, R.A., Magalhães, P.V.S & Kapczinski, F.P. (2014). Hamilton Scale: study of the psychometric characteristics in a sample from Southern Brazil. *J Bras Psiquiatr*. 63(4):281-9.

Freud, S. (1912). A dinâmica da transferência. In: *Obras Completas*, 3. ed., Madrid, Ballesteros, Vol. II:1648-1653.

Freud, S. (1915). A metamorfose da puberdade. In: *Obras Completas*, 3. ed., Madrid, Ballesteros, Vol. II: 1221-1222.

Freud, S. (1919; 1973). O duplo sentido antitético das palavras primitivas. In: *Obras Completas*, 3. ed., Madrid, Ballesteros, Vol. II: 1620-1624.

Freud, S. (1919; 1973). O sinistro. In: *Obras Completas*, 3. ed., Madrid, Ballesteros, Vol. III: 2483-2505.

Freud, S. (1921). Psicologia das massas e análise do “eu”. In: *Obras Completas*, 3. ed., Madrid, Ballesteros, Vol. III: 2563-2610.

Freud, S. (1922). Psicanálise e teoria da libido. In: *Obras Completas*, 3. ed., Madrid, Ballesteros, Vol. III: 2661-2676.

Fuchs, A.R., Fuchs, F., Husslein, P. & Soloff, M.S. (1982). Oxytocin in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin receptors and human parturition: A dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 215:1396-1398.

Geddes, L. (Nov, 2015). The baby experiment. *Nature*, 527: 22-25. Recuperado de: <https://www.nature.com/polopoly_fs/1.18701!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/527022a.pdf>.

Geib, L.T.C.; Cataldo Neto, A.; Wainberg, R. & Nunes, M.L. (2003). Sono e envelhecimento. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul* [online], vol.25, n.3, pp.453-465. ISSN 0101-8108. doi.org/10.1590/S0101-81082003000300007.

Gentil V. “Ansiedade e transtornos ansiosos”. In: Gentil, V & Lotufo Neto, F. (1994, 1996) *Pânico, fobias e obsessões*, 2. ed. SP, EDUSP.

Gervail, J. (2009). Environmental and genetic influences on early attachment. *Child Adolesc Psychiatry Mental Health*. Published online 2009, Sept. 4. doi: 10.1186/1753-2000-3-25

Global Database on Body Mass Index. WHO / OMS. Consultado em 09/01/2019.

Gimpl, G. & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiological Reviews*. 81(2).

Gohari, A. (2012) The influence of social support and oxytocin on health outcome. (Bacharelado.) Psychology & Health Dept of Medical Psychology Tilburg University, Noord-Brabant, Holland.

- Goldman M.B., Gomes, A.M., Carter, C.S. & Lee, R. (2011). Divergent effects of two different doses of intranasal oxytocin on facial affect discrimination in schizophrenic patients with and without polydipsia. *Psychopharmacology*, 216;101-110. doi: 10.1007/s00213-011-2193-8
- Goldstein, A.N.; Greer, S.M.; Saletin, J.M.; Harvey, A.G.; Nitschke, J.B. & Walker, M.P. (2013, June 26.). Tired and apprehensive: anxiety amplifies the impact of sleep loss on aversive brain anticipation. *The Journal of Neuroscience*, 33(26):10607-10615.
- Golombek, D., Cardinali, D. & Aguilar-Roblero, R. Mecanismos de temporização em vertebrados.f In: N. Marques & L. Menna-Barreto (Orgs.) (1999). *Cronobiologia: princípios e aplicações* 2. ed. São Paulo, EDUSP.
- Gonçalves, B., Felden, E., Marqueze, E.C., & Moreno, C.R.C. (2014). <www.absono.com.br/absono/wp-content/uploads/2014/11/Artigo-Actigrafia.pdf>
- Gonçalves, D.A., Mari, J.J., Bower, P., Gask, L., Dowrick, C., Tóffoli, L.F., Campos, M., Portugal, F.B., Ballester, D. & Fortes, S. (2014). Brazilian multicentre study of common mental disorders in primary care: rates and related social and demographic factors. *Cad. S. Publ*, 30(3):623-632.
- Gordon, I., Martin, C., Feldman, R. & Leckman, J.F. (2011). Oxytocin and social motivation. *Dev Cogn Neurosci*, 1:471-493.
- Graeff, F.G. (2007). Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. *Rev Bras Psiquiatr*, 29 (Supl D):53-56.
- Grippo, A.J., Lamb, D.G., Carter, S.C. & Porges, S.W. (19 July, 2007). Social isolation disrupts autonomic regulation & influences negative affective behavior. *Biol Psychiatry*, 62(10):1162-1170. doi: 10.1016/j.biopsych.2007. 04.011
- Gross, C.G. (1987). Early history of neuroscience. In: G. Adelman (Ed.). *Encyclopedia of Neuroscience*. Birkhauser Verlag AG: 843-847. <https://www.princeton.edu/_cggross/Hist_Neurosci_Ency_neurosci...>
- Grossman, K.E., Grossman, K. & Waters, E. (Eds.). (2006). *Attachment from infancy to adulthood: the major longitudinal studies*. N. York, the Guilford Press.
- Gubernick, D.J. (1981) Parent and infant attachment in mammals. In: Gubernick DJ & Klopfer PH. (Eds.). (1981). *Parental Care in Mammals*. Springer, US. Copyright holder: N. York, Plenum Press. doi: 10.1007/978-1-4613-3150-6.
- Gureje O., Von Korff M., Simon G.E., Gater R. (1998). Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*. 280(2):147-51.
- Guzzo, L.A.S.M. (2010). *Caracterização do padrão do ciclo vigília-sono, avaliado pela actimetria, em uma amostra da população da cidade de São Paulo*. (Dissertação de mestrado). Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
- Halonen, J.D., Zoladz, P.R., Park, C.R. & Diamond, D.M. (2016). Behavioral and Neurobiological Assessments of PreDSor-Based Fear Conditioning and Extinction. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 6, 337-356. doi.org/10.4236/jbbs.2016.68033.
- Hall S.S., Lightbody, A.A., MacCarthy B.E., Parker, K.J., Reiss, A.L. (2012). Effects of intranasal oxytocin on social anxiety in males with fragile X syndrome. *Psychoneuroendocrinology*.37(4):509-518. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.07.020. Epub 2011 Aug 20.
- Hammock, E.A.D. (2015). Developmental perspectives on oxytocin and vasopressin. *Neuropsychopharmacology*, 40(1):24-42.
- Harlow, H.F. (1959). Love in infant monkeys. In: *Psychobiology: the biological bases of behavior – Readings from Scientific American*, San Francisco & London, WH Freeman & Co, 100-106.

- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C. & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol. Psychiatry* 54, 1389-1398.
- Heinrichs, M., Meinlschmidt, G., Wippich, W., Ehlert, U. & Hellhammer, D.H. (2004). Selective amnesic effects of oxytocin on human memory. *Physiol Behav* 83:31-38.
- Hendryx, M., Green, C.A. & Perrin, N.A. (2009). Social Support, Activities, and Recovery from Serious Mental Illness: STARS Study Findings. *J Behav Health Serv Res*. 36(3): 320-329. doi: 10.1007/s11414-008-9151-1
- Hess, E.H. & Petrovich, S.B. (2000). Ethology & attachment: a historical perspective. *American Psychological Association*, 9(1):14-19. Localizado em <osyncnet.apa.org/journals/bdb/9/1/14.pdf>.
- Hoffmann, E.T.A. (1815, 1993). 1. ed. *O homem de areia*. São Paulo, Lazuli.
- Hoffman, S.G., Fang, A. & Brager, D.N. (2015). Effects of intranasal oxytocin administration on psychiatric symptoms: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Psychiatry Res*, 228(3):708-714. doi:10.1016/j.psychres.2015.05.039.
- Horvat-Gordon M., Granger, D.A., Schwartz, E.B., Nelson, V.J. & Kivlighan, K.T. (2005). Oxytocin is not a valid biomarker when measured in saliva by immunoassay. *Physiol Behav*, 84(3):445-448.
- Jones, E.G. & Mendell, L.M. (1999). *Assessing the Decade of the Brain*. Science, 30;284(5415):739. doi: 10.1126/science.284.5415.739
- Juliano Neto, L. (2008). Comunicação oral concedida a Eliana Nogueira do Vale pelo Prof. Dr. Luiz Juliano Neto, no Departamento de Biofísica da Universidade Federal de São Paulo.
- Juruena, M.F., Cleare, A.J. & Parlante, C.M. (2004). O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticoides e a sua importância na depressão. *Rev Bras Psiquiatr*, 26(3):189-201.
- Keller S, Yang M, Treadwell MJ & Hassell K.L. (2017). Sensitivity of alternative measures of functioning and wellbeing for adults with sickle cell disease: comparison of PROMIS® to ASCQ-MeSM. *Health Qual Life Outcomes*. 15(1):117. doi: 10.1186/s12955-017-0661-5
- Kennedy, J.H. & Kennedy, C.E. (2004). Attachment theory: implications for school psychology. *Psychology in the Schools*, 41(2):247-259. doi: 10.1002/pits10153
- Kinniburgh, K.J., Blaustein, M., Spinazzola, J., van der Kolk, J., Bessel, A. (2005). Attachment, self-regulation and competency. *Psych Annals* 35(5):424-430.
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P.J., Fischbacher, U. & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 435:673-676. doi: 10.1038/nature03701
- Krystal, A.D. (2012). Psychiatric disorders and sleep. *Neurol Clin*, 30(4):1389-1413.
- Kummer, A., Cardoso, F., & Teixeira, A.L. (2010). Generalized Anxiety Disorder and the Hamilton Anxiety Rating Scale in Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 68(4):495-501. doi.org/10.1590/S0004-282X2010000400005
- Lacan, J. (1967, 1968). *O Seminário*, livro XV. *O ato psicanalítico*. <<http://www.appoa.com.br/uploads/arquivos/correio/correio149.pdf>>
- Lancel, M., Krömer, S. & Neumann, I.D. (2003). Intracerebral oxytocin modulates sleep-wake behavior in male rats. *Regul Pept*, 114(2-3):145-52.
- Laplanche, J. & Pontalis, J.-B. (1983). *Vocabulário da psicanálise*, São Paulo, Martins Fontes.
- Litchfield P., Cooper C., Hancock C., Watt P. (2016). Work and wellbeing in the 21st century. *Int J Environ Res Public Health*, 13(11):1065.

- Leng, G. & Ludwig, M. (2016). *Biol Psychiatry*, 79(3):243-50. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.05.003.
- Lent, R. (2005). *Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências*. S. Paulo, Atheneu.
- Leuner, B., Glasper, E.R. & Gould, E. (2011). Parenting and plasticity. *Trends Neurosci*, 33(10):465-473. doi: 10.1016/j.tins.2010.07.003
- Levy, K. N., & Blatt, S. J. (1999). Attachment theory and psychoanalysis: Further differentiation within insecure attachment patterns. *Psychoanalytic Inquiry*, 19, 541-575. PDF document, 2278 kB (2333320 bytes). <<http://levylab.psych.psu.edu/publications/1999/attachment-theory-and-psychoanalysis-further-differentiation-within-insecure-attachment-patterns/view>>
- LeDoux, J. (1996). *O cérebro emocional*. SP, Ed. Objetiva.
- Lima, J.P.C. (2017). *Efeitos da administração nasal da ocitocina sobre parâmetros autonômicos e níveis salivares de cortisol em um modelo de stress social*. (Tese de Doutorado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Lima, J.P.C. & Rodrigues, A.L.R. (2018). Oxytocinergic system: a proposal. *Acta Psychopathologica*, 4(3):14.
- Lima, J.P.C. & Rodrigues, A.L.R. Nasal oxytocin: facts and routes. *Acta Psychopathologica*. No prelo.
- Lucchesi, L.M., Pradella-Hallinan, M., Lucchesi, M., Moraes, W.A.S. (2005). O sono em transtornos psiquiátricos. *Rev Bras Psiquiatr*, 27(Supl. I):27-32.
- McCullough ME, Churchland OS & Mendez, AJ. (2013). Problems with measuring peripheral oxytocin: can the data on oxytocin and human behavior be trusted? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37:1485-1492.
- MacDonald, K. (2015). Sex receptors and attachment: a review of individual factors influencing response to oxytocin. In I. Shalev & R.P. Ebstein, (Eds.). *Frontiers in Neuroscience – Social hormones and human behavior: what do we know and where do we go from here*, 6(35):42-62.
- MacDonald, E., Dadds, M.R., Brennan, J.L., Williams, K., Levy, F. & Cauchi, AJ. (2011). A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 8:1114-1126.
- MacDonald, K. & Feifel, D. (2015). Helping oxytocin deliver: considerations in the development of oxytocin-based therapeutics for brain disorders. In: I. Shalev & R.P. Ebstein, (Eds.) *Frontiers in Neuroscience – Social hormones and human behavior: what do we know and where do we go from here*, 7(35):42-62.
- MacLean, P.D. (1982a). Evolution of the psychencephalon. Versão online em 15 de dezembro de 2005. doi: 10.1111/j.1467-9744.1982.tb00478.x
- MacLean, P.D. (1985). Evolutionary Psychiatry and the triune brain – editorial. *Psychological Medicine* (15):219-221.
- Magon, N. & Kalra, S. (2011). The orgasmic history of oxytocin: love, lust, and labor. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(3): S156–S161. doi.org/10.4103/2230-8210.84851.
- Man, K.; Loudon, A. & Chawla, A. (2016). Immunity around the clock. *Science*, 354(6315):999-1003.
- Marques, M.D., Golombek, D. & Moreno, C. Adaptação temporal. In: Marques N & Menna-Barreto L. (Orgs.) (1999). 2. ed. *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo, EDUSP.
- Martinez, D., Lenz, M.C.S. & Menna-Barreto, L. (2008). Diagnóstico dos transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano. *J Bras Pneumol*, 34(3):173-180.
- Mason, W.A. & Mendoza, S.P. (1998). Generic aspects of primate attachments: parents, offspring and mates. *Psychoneuroendocrinology*, 23(8):765-778.

- McKinley, M.J., Yao, S.T., Uschakov, A., McAllen, R.M., Rundgren, M., Martelli, D. (2015). The median preoptic nucleus: front and centre for the regulation of body fluid, sodium, temperature, sleep and cardiovascular homeostasis. *Acta Physiol (Oxf)*, 214(1):8-32. doi:10.1111/alpha.12487.
- Menna-Barreto, L. & Wey, D. (2007) Ontogênese do sistema de temporização – a construção e as reformas dos ritmos biológicos ao longo da vida humana. *Psicologia USP*, 18(2), 133-153.
- Menna-Barreto, L. & Díez-Noguera, A. (2011). External temporal organization in biological rhythms. *Biological Rhythm Research*, 43(1):3-14. doi.org/10.1080/09291016.2011.638111
- McEwen, B.S. (2004). Protection and Damage from Acute and Chronic Stress Allostasis and Allostatic Overload and Relevance to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1032: 1-7 (2004). doi: 10.1196/annals.1314.001.
- Michael, L. & Neumann, I.D. (2011). Brain Oxytocin is a Main Regulator of Prosocial Behaviour. In: Eapen V (Ed.). *Psychopathology, autism – a neurodevelopmental journey from genes to behavior*, Croácia, InTech Europa.
- Miller, W. (1842). *Whistle-binkie: Stories for the Fireside*. Recuperado em: <https://archive.org/stream/whistlebinkieac00robegoog/whistlebinkieac00robegoog_djvu.txt>.
- Monti, J.M. & Monti, D. (2000). Sleep disturbance in generalized anxiety disorder and its treatment. *Sleep Medicine Reviews*, 4 (3):263–276. doi:10.1053/smrv.1999.0096.
- Müller, M.R. & Guimarães, S.S. (out-dez 2007). Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida. *Estudos de Psicologia*, Campinas, 519-528.
- Musiek, E.S. & Holtzman, D. (2016). Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science*, 354(6315):1004-1007.
- Nelson, E.E. & Panksepp, J. (1998). Brain substrates of infant-mother attachment: contributions of opioids, oxytocin, and norepinephrine. *Neurosci Biobehav Rev*, 22(3):437-452.
- Netz Y., Wu M-J., Becker B.J., Tenenbaum G. (2005). Physical activity and psychological well-being in advanced age: a meta-analysis of intervention studies. *Psychol Aging*, 20:272–284.
- Neumann, I.D., Krömer, S.A., Toschi, N. & Ebner, K. (Dec 2000). Brain oxytocin inhibits the (re)activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male rats: involvement of hypothalamic and limbic brain regions. *Regul Pept*, 22,96(1-2):31-8. (II).
- Neumann, I.D. (2009). The advantage of social living: Brain neuropeptides mediate the beneficial consequences of sex and motherhood. *Front Neuroendocrinol*, 30(4):483-96. doi: 10.1016/j.yfrne.2009.04.012
- Neuro-Psychoanalysis: an interdisciplinary journal for psychoanalysis and neuroscience*. (2002). 4(1-2). Karnac, London.
- Niculescu, B. (2001). *O Manifesto da Transdisciplinaridade*, 2. ed. S. Paulo, Triom.
- Nissen, E., Lilja, G., Widstrom, A.-M. & Uvnas-Moberg, K. (1995). Elevation of oxytocin levels early postpartum in women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 74(7):530-533. doi: 10.3109/00016349509024384.
- Nofzinger, E.A., Buysse, D.J., Germain, A., Price, J.C., Mievald, J.M. & Kupfer, D.J. (2004). Insomnia: functional neuroimaging evidence for hyperarousal. *Am J Psych*, 161(11):2126-2128.
- Pallini, S. & Barcaccia, B. (2014). A meeting of the minds: John Bowlby encounters Jean Piaget. *Rev of General Psychology*, 18(4):287-292. doi.org/10.1037/gpr0000016.
- Panda, S. (2016). Circadian physiology of metabolism. *Science*, 354(6315):1008-1015.

- Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience: the foundations of human and animal emotions*. N. York, Oxford University Press.
- Panksepp, J. (Ed.) (2004). *Textbook of biological psychiatry*. N. Jersey, Wiley-Liss.
- Panksepp, J., Herman, B., Conner, R., Bishop, P. & Scott, J.P. (1978). The biology of social attachments: opiates alleviate separation distress. *Biol Psychiatry* 13(5):607-618. 54e162040cf2966637929954.pdf
- Panksepp, J. & Solms, M. (2012). What is Neuropsychanalysis? Clinically relevant studies of the minded brain. *Trends Cogn Sci*. 16(1):6-8. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.005. Epub 2011 Dec. 5.
- Panzini, R.G., da Rocha, N.S., Bandeira, D.R., & Fleck, M.P.A. (2007). Qualidade de vida e espiritualidade. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 34(Suppl. 1), 105-115. doi.org/10.1590/S0101-60832007000700014.
- Pedersen, C.A., Caldwell, J.D., Peterson, G., Walker, C.H. & Mason, G.A. (1992). Oxytocin activation on maternal behavior in the rat. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 652:58-69.
- Perestrello, D. (2006). *A medicina da pessoa*. 5. ed., Rio de Janeiro, Atheneu.
- Philip, P., Sagaspe, P., Taillard, J., Moore, N., Guilleminault, C., Sanchez-Ortuno, M., Akerstedt, T. & Bioulac, B. (2003). Fatigue, sleep restriction and performance in automobile drivers: a controlled study in a natural environment. *Sleep*, 26: 277-280.
- Pitman, R.K., Orr, S.P. & Lasko, N.B. (1993). Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 48(2):107-117. doi.org/10.1016/0165-1781(93)90035-F.
- Pikó, B. (1999). Work-related stress among nurses: a challenge for health care institutions. *R Soc Health J*, 119(3):156-162.
- Porges, S.W. (1998). Love: an emergent property of the mammalian autonomic nervous system. *Psychoneuroendocrinology* 23(8):837-862.
- Porges, S.W. (2011). *The polyvagal theory: neurophysiological foundations of emotions, attachment, communication & self-regulation*. N. York, WW Norton & Co.
- Poyares, D.L.R. & Tufik, S. (1996). The consumption of hypnotic and alertness drugs in a population that complains of sleep disorder in São Paulo. *J. of Sleep Res*. 6(sup1):183.
- Poyares, D. & Tufik, S., Coords. (2003). I Consenso Brasileiro de Insônia. 3 *Hypnos Revista do Sono*, S. Paulo.
- Poyares, D., Almeida, C.M. de, Silva, R.S. da, Rosa, A. & Guilleminault, C. (2005). Violência durante o sono. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 27(Suppl. 1), 22-26. doi.org/10.1590/S1516-44462005000500005
- Raven, P.H.; Johnson, G.B.(1999). *Biology*, 5th Ed., Boston: Hill Companies, Inc.
- Reimão, R., do Valle, L.E.L.R., do Valle, E.L.R. & Rossini, S. (2010). *Sono e saúde: interfaces com Neurologia e Psicologia*. Ribeirão Preto, Novo Conceito.
- Resolução Nº 02/2003 - CFP, 2003. <https://site.cfp.org.br/resolucoes/resolucao-n-2-2003>.
- Ribeiro do Valle, LEL. (2011). *Estresse e distúrbios do sono no desempenho de professores: saúde mental no trabalho*. (Tese de Doutorado). Pós-graduação em psicologia. Área de concentração: Psicologia Social. Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.
- Richard, P., Moos, F. & Freund-Mercier, M.J. (1991). Central effects of oxytocin. *Physiol Rev*, 71(2):331-370.
- Rotenberg, L., Marques, N. & Menna-Barreto, L. In: N. Marques & L. Menna-Barreto (Orgs.) (1999). 2. ed. *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo, EDUSP.

- Robaina, J.R., Lopes, C.S., Rotenberg, L., Faerstein, E., Fischer, F.M., Moreno C.R.C.F. & Chor, D. (2009). Eventos de vida produtores de stress e queixas de insônia entre auxiliares de enfermagem de um hospital universitário no Rio de Janeiro: Estudo Pró-Saúde. *Rev Bras Epidemiol*, 12(3):501-9.
- Rocha, F.L. & Costa, M.F.F.L. (2000). Epidemiologia e impacto dos distúrbios do sono. *J Bras Psiquiatr*, 5(49):167-180.
- Salvador-Carulla L, Lucas R, Ayuso-Mateos JL, Miret M. (2014). Use of the terms “Wellbeing” and “Quality of Life” in health sciences: A conceptual framework. *Eur J Psychiatr*, 28(1):50-65.
- Santos-Silva, R., Bittencourt, L.R., Pires, M.L., de Mello, M.T., Taddei, J.A., Benedito-Silva, A.A., Pompeia, C. & Tufik, S. (2010). Increasing trends of sleep complaints in the city of S. Paulo. *Sleep Med*, 11(6):520-4, 2010.
- Santos Filho, C.S., Rojas, E.F.R., Nascimento, S.S. & Sá, E.C. (2012). Epidemiologia dos distúrbios do sono e das disfunções cognitivas associadas em motoristas profissionais de veículos pesados no Brasil: revisão sistemática. Congresso Paulista de Medicina do Trabalho, Hospital das Clínicas da FMUSP. Publicado on-line: <sptm.org.br/wp-content/upload/2014/02/ARTIGO1.pdf>.
- Schwartz, J.R.L & Roth, T. (2008). Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications. *Current Neuropsychopharmacology*, 6(367-378).
- Schore, A.N. (1994). *Affect regulation and the origin of the self: the neurobiology of emotional development*. N. Jersey, Lawrence Erlbaum Assoc, Publishers.
- Schore, A.N. (2001). Effects of a secure AP relationship on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant Mental Health J*, 22(1-2):7-66.
- Schore, J.R. & Schore, A.N. (2008). Modern AP theory: the central role of affect regulation in development and treatment. *Clin Soc Work J*, 36: 9-20. doi: 10.1007/s10615-007-0111-7
- Shalev, I. & Ebstein, R.P. (2015). Social hormones and human behavior: what do we know and where do we go from here. *Frontiers in Neuroscience*, Editorial. doi: 10.3389/978-2-88919-407-0
- Sheldon, K.M. & King, L. (2001). Why positive psychology is necessary. *American psychologist*, 56(3):216-217.
- Simeon D., Bartz, J., Hamilton H., Crystal S., Braun, A, Ketay, S & Hollander E. (2011). Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9):1418-1421.
- Souza, L.D.M. (2010). Transtorno de Ansiedade Generalizada em jovens de 18 a 24 anos – prevalência, fatores associados, morbidades associadas e impacto na qualidade de vida (Tese de Doutorado). Porto Alegre, Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
- Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history & current perspective. *Neurobiology of learning and memory*. 82:171-177.
- Squire, L.R. (2009). Memory & brain systems: 1969-2009. *J Neurosci*. 29(41):12711-12716. doi:10.1523/JNEUROSCI3575-09.2009.
- Squire, L.R. & Zola-Morgan, J.T. (2011). The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M. *Annu Rev Neurosci*. 34: 259–288. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113720
- Smith, M. S. (1989). Lactation. In Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM & Steiner RS. (Eds.). *Textbook of Physiology*, 2(6): 1408-1421. Saunders, Philadelphia.
- Soroniew, M.W. (1983). Vasopressin and oxytocin in the mammalian brain and spinal cord. *Trends Neurosci*, 6:467-472.
- Spitz, R. (1945). Hospitalism: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanalytical Study of the Child*. 1:53-74. London, Imago.

- Sroufe, L.A. (1983). Infant-caregiver Attachment and patterns of adaptation in preschool: the routes of competence and maladaptation. *Minnesota Symposium in Child Psychology*, ed. Perlmutter, M. 16:41-83.
- Steele, M. Attachment, actual experience and mental representation. In: Green, V. (2003). 2nd Ed. 2012. *Emotional development in psychoanalysis, attachment theory and neuroscience: creating connections*. N. York, Routledge.
- Staner, L. (2003). Sleep and anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 5(3):249-258.
- Steiger, A. (2002). Sleep and the hypothalamo–pituitary–adrenocortical system. *Physiological Review*, 6(2):125-138.
- Strand, F.L. (1999). *Neuropeptides: regulators of physiological processes*. Cambridge, MIT Press.
- Suchecki, D.; Nelson, D.Y.; Oers, H.V. & Levine, S. (1995). Activation and inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the neonatal rat: effects of maternal deprivation. *Psychoneuroendocrinology*, 20(2): 169-182.
- Suomi, S.J. (1995). Influence of attachment theory on ethological studies of biobehavioral development in nonhuman primates. In: S. Goldberg, R. Muir, and J. Kerr (Eds.). *Attachment Theory: Social, Developmental, and Clinical Perspectives*. Hillsdale, NJ: The Analytic Press.
- Suomi, S.J. (1999). Attachment in rhesus monkeys. In: J. Cassidy & R.S. Phillip (Eds.). (1999). *Handbook of attachment: theory, research and clinical applications*. N. York, Guilford Press.
- Takemoto, T.L. (1998). The prevalence and pattern of insomnia in Japanese industrial workers: relationship between psychosocial stress and type of insomnia. *Psych Clin Neurosci*, 52(4):397-402.
- Teixeira, R.C.R. (2011). *Eventos estressores na infância e apego adulto*. (Dissertação de Mestrado). Instituto de Psicologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.
- Tinbergen, N. (1993). On aims and methods of ethology. *Zeitschrift für Tierpsychologie* 20:410-433. <<https://www.esf.edu/efb/faculty/documents/tinbergen1963onethology.pdf>>
- Tinoco, G.A.B., Lopes, R.F.F & Lopes, E. J. (2011). Neuroticismo, emoções e comportamentos de risco em pacientes ambulatoriais. *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas*, 7(2), 8-16. Recuperado em 02 de janeiro de 2019, de <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-56872011000200003&lng=pt&tlng=pt>.
- Trevharten, C. (2003). Stepping away from the mirror: pride and shame in adventures of companionship – reflections on the nature and emotional needs of infant intersubjectivity. In: C.S. Carter (Ed. *Attachment and bonding: a new synthesis*. 55-84. London, MIT Press.
- Troxel, W.M. (2010). It's more than sex: exploring the dyadic nature of sleep and implications for health. *Psychosom Med*. 72(6):578-586 doi: 10.1097/PSY.0b013e311 de 7ff8.
- Uchino, B.N. (2006). Social Support and Health: A Review of Physiological Processes Potentially Underlying Links to Disease Outcomes. *J of Behavioral Medicine*, 29, (4):373-383. doi: 10.1007/s10865-006-9056-5.
- Utsugi, M., Yasuaki, S., Yoshioka, E., Horikawa, N., Sato, T., Gong, Y. & Kishi, R. (2005). Relationships of occupational stress to insomnia and short sleep in Japanese workers. (2005). *Sleep*, 28(6):728-735.
- Uvnas-Moberg, K., Ahlenius, S., Hillegaart, V. & Alster, P. (1994). High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 49, 101–106. doi: 10.1016/0091-3057(94)90462-6
- Uvnas-Moberg, K. (1996). Neuroendocrinology of the mother-child interaction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 7, 4:126-131.

- Uvnas-Moberg, K. (1998a). Antistress pattern induced by oxytocin. *News Physiol Sci*, 13:22-26.
- Uvnas-Moberg, K. (1998b). Oxytocin may mediate the benefits of positive social interactions and emotions. *Psychoneuroendocrinology*, 23(8):819-836.
- Uvnas-Moberg, K. (2003). *The oxytocin factor: tapping the hormone of calm, love and healing*. Cambridge, Da Capo Press.
- Uvnas-Moberg, K., Handlin, L. & Petersson, M. (2014). Self-soothing behaviors with particular reference to oxytocin release induced by non-noxious sensory stimulation. (2014). *Front Psychol* 5:1529. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01529
- Vale, E.A.N. (2009). A ocitocina, o AP [AP] e a modulação da dor. *Simbidor Arquivos*, 9:201-202.
- Vale, E.A.N. (2010b). Pilot Project: Natural stimulation of Oxytocin and affect regulation: an investigation with middle-aged women in the City of São Paulo. Conference presented at *The 10th International Neuropsychanalysis Congress*, Seattle, USA.
- Vale, E.A.N., Verreschi, I.T.N. & Silveira, D.X. (2011). Estimulação natural da ocitocina e regulação do afeto: uma investigação em mulheres de meia-idade na Cidade de S. Paulo (Brasil): resultados preliminares. *Revista Portuguesa de Psicossomática*, v. I, p.12-24.
- Viana, M.C., Teixeira, M.G.; Beraldi, F.; Bassani, I.S. & Andrade, L.H. (2009). *São Paulo megacity* – um estudo epidemiológico de base populacional avaliando a morbidade psiquiátrica na região metropolitana de São Paulo: objetivos, desenho e implementação do trabalho de campo. *Rev. Bras. Psiquiatr*, 31(4):375-386. doi.org/10.1590/S1516-44462009000400016
- Viero, C. Shibuya, I, Kitamura, N., Verkharatsky, A., Fujihara, H, Katoh, A., Ueta, Y., Zingg, H.H., Chvatal, A., Sykova, E., & Dayanithi, G. (2010). Oxytocin: Crossing the Bridge between Basic Science and Pharmacotherapy. *CNS Neurosci Ther*, 16(5):e138-e156. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00185.x
- Vrachis, N., Malemas, F.M., Sifaki, S., Deligeoroglou, E. & Iliodromiti, Z. (2011). The oxytocin-oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agenes. *Int Jnl of Endocrinology*, ID 350546:1-8. doi: 10.1155/2011/.
- Wang, Y.L., Yuan, Y., Yang, J., Wang, C.H., Pan, Y.J., Lu, L., Liu, X.-F. (2013). The interaction between the oxytocin and pain modulation in headache patients. *Neuropeptides*, 47(2):93-97.
- Waters, E., Hamilton, C.E. & Weinfield, N.S. (2000). The stability of attachment security from infancy to adolescence and early adulthood: general introduction. *Child Development*, 71(3): 678-683.
- Watson, D., & Clark, L.A. (1998). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6):1063-1070.
- Weinhold, B. (2006). Epigenetics: The Science of Change. *Environ Health Perspect*, 114(3): A160–A167. PMID: PMC1392256.
- http://www.who.int/features/factfiles/mental_health/en/
- Winnicott, D. W. (1958). *Da pediatria à psicanálise*. Trad. de Jane Russo. Rio de Janeiro. Francisco Alves, 1978.
- Wust, S., Wolf, J., Hellhammer, D.H., Federenko, I., Schommer, N., & Kirschbaum, C. (2000). The cortisol awakening response – normal values and confounds. *Noise Health*, 2:79-88. <<http://www.noiseandhealth.org/text.asp?2000/2/7/79/31739>>
- Yang, J., Liang, J.-Y., Li, P., Pan, Y.-J., Qiu, P.-Y., Zhang, J., Hao, F. & Wang, D.-X. (2011). Oxytocin in the periaqueductal gray participates in pain modulation in the rat by influencing endogenous opiate peptides. *Peptides*, 32(6):1255-1261. doi.org/10.1016/j.peptides.2011.03.007.

- Yehuda, R.; Daskalakis, N.P., Desarnaud, F., Makotkine, I., Lehrner, A.L., Koch, E., & Bierer, L.M. (2013). Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Front. Psychiatry*, 4:118. doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00118.
- Yoo Rha Hong, Y.R. & Park, J.S. (2012, Dec.). Impact of attachment, temperament and parenting on human development. *Korean J Pediatr* 55(12):449-454. doi: 10.3345/kjp.2012.55.12.449
- Yuaso, D.R., Santos, J.L.F., Castro, R.A., Duarte, Y.A.O., Girão, M.J.B.C., Berghmans, B., Tamanini, J.T.N. (2017). Female double incontinence: prevalence, incidence and risk factors from the SABE (Health, Wellbeing and Aging) study. *Int Urogynecol* (2):265-272. doi: 10.1007/s00192-017-3365-9.
- Zanuto, E.A.C., Lima, M.C.S. de, Araújo, R.G. de, Silva, E.P. da, Anzolin, CC.C., Araujo, M.Y.C. & Fernandes, R.A. (2015). Distúrbios do sono em adultos de uma cidade do Estado de São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 18(1), 42-53. https://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201500010004
- Zhang, X., Li, Q., Zhang, M., Lam, S., Sham, P.C., Bu, B. & Grainne M.M. (2015). The effect of oxytocin on social and non-social behaviour and striatal protein expression in C57BL/6N Mice. *PLOS ONE* 10(12): e0145638. doi.org/10.1371/journal.pone.0145638
- Zhu, J., Jiang, Y, Xu, G. & Liu, X. (2012). Intranasal administration: a potential solution for cross-BBB delivering neurotrophic factors. *Histol Histopathol*, 27(5):537-548.
- Zuardi, A.W. (2017). Características básicas do Transtorno de Ansiedade Generalizada. *Medicina* (Ribeirão Preto). 5(Supl.1), jan-fev.:51-55. doi.org/10.11606/1snn.2176-7262.

ANEXO A – Entrevista Inicial Semiestruturada – Roteiro

- a) Onde e quando nasceu, lugares onde morou, com quem, por quanto tempo.
- b) Por quem foi criado, pessoas próximas significativas. Relação com pai, mãe e irmãos.
- c) Profissão e escolaridade dos pais. Como ganhavam a vida.
- d) Perdas e separações na infância, adolescência. Perdas e separações recentes.
- e) Histórico de alcoolismo ou consumo de drogas na família.
- f) Clima familiar na infância. Clima familiar atual.
- g) Acontecimentos traumáticos na vida.
- h) Vida atual.

Estimular a elaboração de respostas.

ANEXO B – Dados Pessoais e Questionário Sociodemográfico – *on-line*

Nome _____

Data de Nascimento _____

Estado Civil

☐ casado ☐ divorciado ☐ viúvo ☐ solteiro ☐ tem companheira(o) estável

Filhos

☐ Sim Quantos? _____ ☐ Não

Lugar onde nasceu (cidade, estado, país) _____

Nível de instrução

☐ primária completa ☐ secundária ☐ faculdade ☐ pós-graduação

Com quem mora?

☐ pais/irmãos ☐ companheira/esposa ☐ filho(as) ☐ vive sozinho

Status profissional

☐ não trabalha ☐ trabalha na própria profissão ☐ é aposentado
☐ trabalha em regime parcial ☐ trabalha em outra profissão. Qual? _____

Você fuma?

☐ Sim ☐ Não.

Se sim, quantos maços por dia? _____

☐ Já fumei ☐ Nunca fumei

Você costuma beber?

☐ não ☐ todos os dias ☐ toda semana ☐ uma vez por mês ☐ só socialmente

Quais os remédios que toma regularmente nos 3 últimos meses?

Você tem problemas físicos de saúde?

☐ coração ☐ pulmão ☐ rim ☐ outros. Quais? _____

Você já fez alguma cirurgia? Qual (quais)? _____

Você faz alguma atividade física? Qual? Com que frequência? _____

O que você gosta de fazer nas suas horas de lazer? _____

Você tem algum hobby? Qual? _____

A que hora costuma levantar-se? _____ A que hora costuma ir dormir? _____

Costuma roncar, ou recebe reclamações de outras pessoas por roncar?

☐ Sim ☐ Não

Se desejar fazer alguma observação a mais, pode escrever aqui.

ANEXO C-1 – Instrumento de Vínculo Paternal – *on-line*

Este questionário lista várias atitudes e comportamentos dos pais. Conforme você se lembra do seu PAI (ou outra figura paterna) até os 16 anos, faça uma marca mais apropriada ao lado de cada afirmativa.	Muito parecido	Moderadamente parecido	Moderadamente diferente	Muito diferente
1. Falava comigo com uma voz meiga e amigável				
2. Não me ajudava tanto quanto eu necessitava				
3. Deixava-me fazer as coisas que eu gostava de fazer				
4. Parecia emocionalmente frio comigo				
5. Parecia compreender meus problemas e preocupações				
6. Era carinhoso comigo				
7. Gostava que eu tomasse minhas próprias decisões				
8. Não queria que eu crescesse				
9. Tentava controlar todas as coisas que eu fazia				
10. Invadia minha privacidade				
11. Gostava de conversar sobre as coisas comigo				
12. Frequentemente sorria para mim				
13. Tendia a me tratar como bebê				
14. Parecia não entender o que eu necessitava ou queria				
15. Deixava que eu decidisse as coisas por mim mesmo				
16. Fazia com que eu sentisse que não era querido				
17. Podia me fazer sentir melhor quando eu estava chateado				
18. Não conversava muito comigo				
19. Tentava me fazer dependente dele				
20. Ele sentia que eu não podia cuidar de mim mesmo, a não ser que ele estivesse por perto				
21. Dava-me tanta liberdade quanto eu queria				
22. Deixava-me sair tão frequentemente quanto eu queria				
23. Era superprotetor comigo				
24. Não me elogiava				
25. Deixava-me vestir de qualquer jeito que eu desejasse				

ANEXO C-2 – Instrumento de Vínculo Maternal – *on-line*

Este questionário lista várias atitudes e comportamentos dos pais. Conforme você se lembra da sua MÃE (ou outra figura materna) até os 16 anos, faça uma marca mais apropriada ao lado de cada afirmativa.	Muito parecido	Moderadamente parecido	Moderadamente diferente	Muito diferente
1. Falava comigo com uma voz meiga e amigável				
2. Não me ajudava tanto quanto eu necessitava				
3. Deixava-me fazer as coisas que eu gostava de fazer				
4. Parecia emocionalmente fria comigo				
5. Parecia compreender meus problemas e preocupações				
6. Era carinhosa comigo				
7. Gostava que eu tomasse minhas próprias decisões				
8. Não queria que eu crescesse				
9. Tentava controlar todas as coisas que eu fazia				
10. Invadia minha privacidade				
11. Gostava de conversar sobre as coisas comigo				
12. Frequentemente sorria para mim				
13. Tendia a me tratar como bebê				
14. Parecia não entender o que eu necessitava ou queria				
15. Deixava que eu decidisse as coisas por mim mesmo				
16. Fazia com que eu sentisse que não era querido				
17. Podia me fazer sentir melhor quando eu estava chateado				
18. Não conversava muito comigo				
19. Tentava me fazer dependente dela				
20. Ela sentia que eu não podia cuidar de mim mesmo, a não ser que ela estivesse por perto				
21. Dava-me tanta liberdade quanto eu queria				
22. Deixava-me sair tão frequentemente quanto eu queria				
23. Era superprotetora comigo				
24. Não me elogiava				
25. Deixava-me vestir de qualquer jeito que eu desejasse				

ANEXO C-3 – Escala de Apego Adulto – EC-R – Brasil [*Experience in Close Relationship Scale- reduzida*] - **online**

Jean Carlos Natividade & Victor Kenji Medeiros Shiramizu, 2010

Por favor, leia as afirmações abaixo e marque o quanto cada uma delas descreve as emoções e sentimentos que você geralmente tem em relacionamentos amorosos e/ou sexuais. Queremos saber como você se sente em relacionamentos amorosos e/ou sexuais de modo geral, não apenas no seu relacionamento atual ou no seu último relacionamento. Mesmo que você nunca tenha tido um relacionamento, por favor, responda imaginando como você se sentiria se estivesse em um. Responda o quanto você concorda com as frases abaixo. Observe que *quanto mais próximo de 1 você marcar, menos você concorda com a afirmação; quanto mais próximo de 7 você marcar, mais você concorda com a afirmação.*

	<i>Discordo Totalmente</i>			<i>Neutro</i>		<i>Concordo Totalmente</i>	
1. Ajuda muito poder contar com meu (minha) parceiro (a) em momentos de necessidade.	1	2	3	4	5	6	7
2. Eu preciso de muitas garantias de que sou amado por meu (minha) parceiro (a).	1	2	3	4	5	6	7
3. Eu recorro ao meu (minha) parceiro (a) para muitas coisas, incluindo para conforto e segurança emocional.	1	2	3	4	5	6	7
4. Frequentemente, eu acho que meu (minha) parceiro (a) não quer tanta proximidade afetiva quanto eu gostaria.	1	2	3	4	5	6	7
5. Geralmente, tento evitar muita proximidade afetiva com meu (minha) parceiro (a).	1	2	3	4	5	6	7
6. Às vezes, meu desejo de ficar muito próximo afetivamente acaba assustando as pessoas.	1	2	3	4	5	6	7
7. Eu costumo conversar sobre os meus problemas e preocupações com meu (minha) parceiro (a).	1	2	3	4	5	6	7
8. Eu fico frustrado se meu (minha) parceiro (a) não está disponível quando eu preciso dele (a).	1	2	3	4	5	6	7
9. Eu fico preocupado quando meu (minha) parceiro (a) fica muito próximo afetivamente de mim.	1	2	3	4	5	6	7
10. Preocupa-me que meu (minha) parceiro (a) não se importe comigo tanto quanto eu me importo com ele (a).	1	2	3	4	5	6	7

ANEXO D – Escalas PANAS-X Seleccionadas – *on-line*

Instruções: Essa escala consiste em palavras e frases que descrevem diferentes sentimentos e emoções. Leia cada item e então marque a resposta apropriada no espaço ao lado da palavra. Indique o quanto Você [vem se sentindo assim na última semana] [está se sentindo assim neste momento]

	Muito Pouco ou Nada	Um Pouco	Moderadamente	Muito	Excessivamente
Aborrecido					
Ousado					
Forte					
Cheio de Desprezo					
Relaxado					
Irritável					
Sem Medo					
Calmo					
Com Medo					
Trêmulo					
Zangado					
Audacioso					
Nervoso					
Hostil					
Orgulhoso					
Inquieto					
À Vontade					
Apavorado					
Assustado					
Detestando / Odiando					
Confiante					

ANEXO E – Escala de Hamilton – *on-line*

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE HAMILTON

Protocolo Nº. _____

Iniciais do paciente: _____

Data: ____/____/____

Instruções: Esta lista de verificação é para auxiliar o clínico ou psiquiatra na avaliação de cada paciente de acordo com o seu grau de ansiedade e condição patológica. Preencha com o grau apropriado, na casela correspondente ao lado de cada item, na coluna à direita.

GRAUS: *Nenhum = 0; Leve = 1; Médio = 2; Forte = 3; Máximo = 4*

<i>N</i>	<i>ITEM</i>	<i>COMPORTAMENTO</i>	<i>GRAU</i>
11	Humor Ansioso	Preocupações, previsão do pior, antecipação temerosa, irritabilidade, etc.	
22	Tensão	Sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, comove-se facilmente, tremores, incapacidade para relaxar e agitação.	
33	Medos	De escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc. (avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição).	
44	Insônia	Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.	
55	Intelectual (Cognitivo)	Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.	
56	Humor Deprimido	Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, etc.	
77	Somatizações Motoras	Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.	
88	Somatizações Sensoriais	Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigamento, câimbras, dormências, sensações auditivas de tinidos, zumbidos, etc.	
99	Sintomas Cardiovasculares	Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, sensação de extra-sístoles, latejamento dos vasos sanguíneos, vertigens, batimentos irregulares, etc.	
110	Sintomas Respiratórios	Sensações de opressão ou constricção no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros, dispneia, etc.	
111	Sintomas Gastrointestinais	Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, dores abdominais, ardência ou azia, dor pré ou pós-prandial, sensações de plenitude ou de vazio gástrico, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, etc.	
112	Sintomas Geniturinários	Polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorrágia, frigidez, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc.	
113	Sintomas Autonômicos	Boca seca, rubor, palidez, tendência a sudorese, mãos molhadas, inquietação, tensão, dor de cabeça, pêlos eriçados, tonteiras, etc.	
114	Comportamento na Entrevista	Tenso, pouco à vontade, inquieto, a andar a esmo, agitação das mãos (tremores, remexer, cacoetes) franzir a testa e face tensa, engolir seco, arrotos, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.	
		ESCORE TOTAL:	

ANEXO F – Diário do Sono

Agradecemos muito pela sua colaboração.

Este é o seu **Diário do Sono**.

Ele tem dez perguntas sobre seu sono da noite anterior, muito fáceis e rápidas de responder.

Por favor, **preencha o diário todos os dias pela manhã, ao acordar**. Para não esquecer, deixe-o ao lado de sua cama, ou na beira da pia do banheiro, em algum lugar em que você não deixe de vê-lo. Vamos também mandar um zapzap lembrando você.

É muito importante para o bom resultado desta Pesquisa que nenhum dia fique sem resposta.

O primeiro preenchimento será feito no nosso primeiro encontro.

Em caso de dúvida ou problema no preenchimento do diário, estaremos à sua disposição neste telefone – 97277-3344 à noite, por mensagem de texto, ou pelo e-mail pesquisacabe@gmail.com.

Se alguma coisa fora do comum acontecer com você, por favor, escreva brevemente o que aconteceu no verso do diário, e em que dia e hora aconteceu.

Você deve devolver este Diário preenchido quando vier para o segundo encontro.

DIA ① SÁBADO 07/07/2018

Horário em que deitou _____ horário em que levantou _____

	Muito mal	Mal	Mais ou menos	Bem	Muito bem
Como você dormiu na noite passada?					
Como se sentiu hoje no começo do dia?					

	Muito difícil	Difícil	Médio	Fácil	Muito fácil
Foi fácil pegar no sono?					
Foi fácil acordar hoje?					

	SIM	NÃO
Você acordou durante a noite?		
Levantou para ir ao banheiro?		
Acordou sozinho?		
Com o despertador?		
Foi acordado por outra pessoa?		

Aconteceu algo fora do comum com você hoje? A que horas? O quê?

ANEXO G – Instruções para Coleta de Saliva

A saliva deverá ser colhida nos dias 29 e 57 da Pesquisa, no Ambulatório de Ansiedade, com a ajuda dos PESQUISADORES.

ATENÇÃO! POR FAVOR:

Não tome álcool na véspera da coleta.

Não escove os dentes ao despertar até a hora da coleta.

Não tome café nem coma nada ao despertar até a hora da coleta.

Não fume ao despertar, até a hora da coleta.

Lave bem as mãos e dê uma bochechada só com água.

Esteja no Instituto de Psiquiatria no sábado às 7:30 da manhã. Os Pesquisadores o ajudarão na coleta da saliva, que é totalmente indolor. Após a coleta, V poderá tomar o café da manhã oferecido pela Pesquisa.

POR FAVOR, NÃO CHEGUE ATRASADO.

ANEXO H – Instruções para Administração do *Spray* Nasal

Durante os 55 dias da Pesquisa, mantenha seus hábitos normais de deitar, dormir e levantar. Por favor, **não tome álcool durante a Fase II do experimento** (28 dias), pois vai alterar os resultados. Continue respondendo ao Diário de Atividades.

Você está recebendo um Vidro de *Spray* dentro de uma caixa de isopor com gelo. Assim que chegar em casa, guarde o vidro na geladeira, e deixe lá durante todo o tempo.

Desde o primeiro dia da Fase II até o final do experimento, v usará diariamente o *Spray*, **ao levantar, e uma hora antes de deitar**.

Ao levantar, borrife o *Spray* 3 vezes em uma narina, e 2 vezes na outra, inspirando profundamente. Agora guarde o *spray* na geladeira novamente. À noite, repita o mesmo.

À noite, ao deitar, responda ao Diário do Sono.

ANEXO I – Entrevista Final – Roteiro

O que você achou do experimento?	Nada interessante	Um pouco interessante	Interessante	Razoavelmente interessante	Super interessante
Você teve facilidade para fazer as tarefas?	Nenhuma	Um pouco	Média	Razoável	Achei fácil
Você sentiu alguma reação ou efeito durante o tempo do experimento?	Sim	Não	Quais?		
Sentiu alguma alteração no seu estado de humor ou estado de espírito?	Sim	Não	Quais?		
Sentiu mal-estar?	Sim	Não			
Sentiu bem-estar?	Sim	Não			
Sentiu tensão?	Sim	Não			
Você notou alguma alteração em seus hábitos de sono?	Sim	Não	Quais?		
E nos hábitos alimentares?	Sim	Não	Quais?		
E na sua vida afetiva?	Sim	Não	Quais?		
E na vida sexual?	Sim	Não	Quais?		

Haveria algo mais que v gostaria de comentar?

ANEXO J – Relatório sobre Pesquisa-Piloto⁵ e Resultados Preliminares

Aluna: Eliana Araujo Nogueira do Vale ⁶

Pesquisador Principal: Prof. Dr. Dartiu Xavier da Silveira ⁷

Pesquisador Associado: Profa. Dra. Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi ⁸

Nogueira do Vale, E.A. (2009). PESQUISA-PILOTO: *Estimulação Natural da Ocitocina e Regulação do Afeto: Uma Investigação em Mulheres de Meia-Idade na Cidade de São Paulo.* Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo

RESUMO

Estudo clínico não-aleatório e cego verificou que amostra de mulheres urbanas, saudáveis, na pós-menopausa, apresentou perfil com escores de depressão e ansiedade abaixo dos níveis normais para a faixa etária, qualidade de vida amplamente distribuída, alta variabilidade para classe socioeconômica, religião, estado civil, atividade profissional e interesses, e homogeneidade para prática de atividades físicas e nível de escolaridade. Após intervenção experimental (aplicação de estimulação tátil-cinestésica [ETC], também chamada massagem, durante cinquenta minutos), verificou-se redução de cortisol salivar com significância estatística ($p \leq 0,001$) e redução na intensidade de afetos positivos ($p \leq 0,05$) e negativos ($p \leq 0,01$). Comparativamente, na situação controle, que consistiu em repousar sobre maca de massagem por cinquenta minutos, verificou-se queda nos níveis de cortisol, aumento na intensidade dos afetos positivos e diminuição na dos negativos, porém, sem significância estatística. Os resultados sugerem que ETC pode constituir estratégia não medicamentosa de regulação afetiva (queda na intensidade dos afetos positivos com $p \leq 0,05$ e negativos com $p \leq 0,01$); e de regulação neuroendócrina (queda nos níveis de cortisol, com significância estatística $p \leq 0,001$). Os níveis de ocitocina (OT) não foram diretamente avaliados, mas pode-se levantar a hipótese, a ser verificada no Estudo Propriamente Dito, de que a queda de cortisol salivar seja indicativa de aumento de OT. Também a diminuição significativa de afetos positivos e negativos após a intervenção experimental pode indicar embotamento dos afetos [*blunting*] típico de liberação de OT em situações de bem-estar.

PALAVRAS-CHAVE: Mulheres de meia-idade. Cortisol salivar. Ocitocina. Afetos.

⁵ Pesquisa-Piloto realizada como parte do Programa de Doutorado em Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

⁶ Programa de Orientação e Atendimento a Dependentes do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

⁷ Programa de Orientação e Atendimento a Dependentes do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Rua dos Otonis, 887, Vila Clementino, 04025-002, São Paulo, SP. Programa de Orientação e Atendimento a Dependentes do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

⁸ Departamento de Endocrinologia, Laboratório de Esteroides, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

ANEXO K – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCLE: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados do Participante da Pesquisa

Nome.....
 Documento de identidade nº.....
 Data de nascimento...../...../.....
 Endereço.....
 Bairro.....Cidade.....Estado.....
 CEP.....
 Telefone: DDD (.....)..... Celular: ()

PESQUISADORES SUPERVISORES: Prof. Dr. Avelino Luiz Rodrigues e Prof. Associado Dr. Francisco Lotufo Neto

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Eliana Araujo Nogueira-Vale.

Celular com What's App <11> 97277-4433.

E-mail: pesquisacabe@gmail.com

Comitê de Ética responsável pela Pesquisa: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEPH-IPUSP. Av. Prof. Mello Moraes, 1.721 – Bloco G, 2º andar, sala 27. CEP 05508-030, Cidade Universitária – São Paulo/SP. E-mail: ceph.ip@usp.br. Tel. (11) 3091-4182

PESQUISA: *Relações entre apego, substância X e sono em pessoas com Transtorno de Ansiedade Generalizada.*

Caro Participante:

Esta Pesquisa vai investigar se a **substância X**, aplicada por *spray* nasal, poderá indiretamente melhorar seu sono. A substância é produzida naturalmente pelo corpo humano, e ligada à experiência de sentimentos positivos, sem efeitos tóxicos ou nocivos. Ao final da Pesquisa, Você saberá o nome dela.

Para essa Pesquisa, Você terá que comparecer ao IPq três vezes, com um mês de intervalo entre as duas Fases:

Na primeira, que é a **Fase I** (dura 4 semanas) você fará: Entrevista Inicial, questionário e algumas escalas.

Na segunda vez, na **Fase II** (dura 4 semanas): metade dos participantes, que vai ser o **Grupo Experimental**, vai usar todos os dias um *spray* nasal com a substância X. A outra metade, que vai ser o **Grupo Placebo**, vai usar um *spray* com uma substância neutra. Nem você nem os Pesquisadores vão saber em qual das duas metades você vai estar, só uma pessoa de fora da Pesquisa, para que possamos comparar os resultados dos dois grupos.

Os participantes deverão preencher um **Diário de Sono**.

No primeiro dia e no último dia da Fase II, vamos colher a sua saliva com um chumaço de algodão, o que é totalmente indolor, para um exame que vai verificar o seu nível de stress.

No último dia, vai haver uma Entrevista Final, em que Você nos contará como foi sua experiência durante essas 8 semanas.

Tempo Total de participação na Pesquisa: 57 dias (8 semanas)

Possíveis desconfortos e riscos, e acompanhamento dos participantes: a coleta de saliva é totalmente indolor. Até o momento, após vinte anos de uso, não foram observados efeitos tóxicos nem nocivos no uso da substância X em pesquisas.

Você vai ser lembrado, por mensagem de texto, no celular, sobre as tarefas que tem que realizar. A qualquer tempo, durante a Pesquisa, Você poderá retirar seu consentimento e deixar de participar dela sem que isto lhe traga qualquer prejuízo. Há também garantia de confidencialidade, sigilo e privacidade das suas informações – ninguém saberá quais são os seus dados nos resultados da Pesquisa, pois os resultados serão considerados em conjunto. Todos os participantes receberão uma cópia deste Termo de Consentimento. Há garantia de indenização se houver danos decorrentes da Pesquisa, desde que comprovados. Você receberá esclarecimentos sempre que desejar, agora, durante e após a Pesquisa, por meio de What'sApp, celular e e-mail dos responsáveis, sem nenhum custo para Você. Os participantes que desejarem terão acesso aos resultados finais da Pesquisa. Durante toda a Pesquisa, e mesmo após seu encerramento, se o participante solicitar, haverá assistência médica e psicológica se houver efeitos negativos relacionados aos procedimentos.

Se o uso da **substância X** trouxer resultados positivos aos participantes do Grupo Experimental, e Você tiver feito parte do Grupo Placebo, poderá, após a Pesquisa, receber a substância X durante o mesmo tempo que o Grupo Experimental, se assim o desejar.

Despesas: os participantes terão ressarcimento das despesas de transporte e de alimentação nos dias em que comparecerem à Pesquisa. Não haverá despesas nem pagamento para os participantes, pela participação na Pesquisa.

Declaração da Pesquisadora: Eu, Eliana Nogueira-Vale, declaro ser a responsável pelo cumprimento das condições acima.

Eliana Araujo Nogueira-Vale

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que, após ter sido esclarecido pelo Pesquisador e ter entendido o que ela me explicou, consinto em participar desta Pesquisa. O **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** foi apresentado em duas vias, uma que será minha, e a outra que ficará com o Pesquisador, rubricado em todas as folhas, e assinado no final.

São Paulo, _____ de _____ de _____ .

Participante da Pesquisa

Responsável pela Pesquisa – Eliana Nogueira-Vale

ANEXO L – Carta de Recrutamento

São Paulo, 04 de maio de 2018.

Caro _____:

Meu nome é Eliana Nogueira-Vale, sou Pesquisadora do Instituto de Psicologia da USP, e estou convidando você para participar de uma Pesquisa pioneira no Brasil, que estou coordenando em colaboração com o AMBAN, no Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo.

A Pesquisa será realizada por uma Equipe de Psicólogos e Médicos, e vai investigar o uso de um *spray* nasal com uma substância que é produzida naturalmente pelo corpo humano, ligada ao sentimento de bem-estar. Esta substância é utilizada há vinte anos em pesquisas internacionais, nas quais foi observado que não tem nenhum efeito tóxico.

Nosso primeiro encontro será no dia 12/05, sábado que vem, às 07h30min da manhã no Instituto de Psiquiatria, quando serviremos um café da manhã e responderemos às dúvidas dos participantes. Se você concordar em participar, você fará neste dia um primeiro teste que dura aproximadamente meia-hora.

Teremos mais três encontros, sempre nos sábados às 07h30min da manhã, nos dias 09/06, 07/07 e 04/08, ou seja, uma vez por mês.

Em todos os encontros serviremos café da manhã, e pagaremos sua condução de ida e volta (você precisa nos informar o preço de sua condução antes).

Para participar da Pesquisa você deverá telefonar ou mandar um WhatsApp para o celular 97277-3344, ou mandar um e-mail para pesquisacabe@gmail.com para confirmar seu interesse, e dizer quanto é a sua condução, ida e volta. Espero que você aceite colaborar com a nossa Pesquisa!

Atenciosamente,

Eliana Araujo Nogueira-Vale

Mestre em Psicologia

ANEXO M – *Post* de Divulgação de Recrutamento

Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo APORTA - Associação dos Portadores de Transtorno de Ansiedade

Procuramos **voluntários** para participar de uma pesquisa sobre a facilitação de **Sentimentos Positivos** em pessoas com **Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)**

Para participar, é necessário:

- ter entre 18 e 49 anos
- ser do sexo masculino;
- ter disponibilidade por 3 sábados de manhã;
- saber ler e escrever;
- ter sintomas como: ansiedade persistente, preocupações excessivas e dificuldade de relaxar.

Como saber se tenho TAG?

Durante os últimos 6 meses:

- sentiu-se excessivamente preocupado, inquieto e ansioso, quase todos os dias?
- teve dificuldade de controlar estas preocupações?
- sente-se agitado, tenso e/ou cansado? tem dificuldades de concentração?
- fica irritado facilmente? isso interfere na qualidade do seu sono?

Se você respondeu **"sim"** para a maioria dessas perguntas e quiser participar da Pesquisa, entre em contato através do e-mail pesquisa.primavera2017@gmail.com.

Vagas limitadas. Inscrições até o dia 22/09/2017

PSICÓLOGA ELIANA NOGUEIRA-VALE CRP 6/1939 PESQUISA CAAE N° 71603317.9.0000.5561