Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento

JOÃO PAULO CORREIA LIMA

**Efeitos da administração nasal da ocitocina sobre
parâmetros autonômicos e níveis salivares de cortisol em
um modelo de stress social**

São Paulo
2017

JOÃO PAULO CORREIA LIMA

**Efeitos da administração nasal da ocitocina sobre
parâmetros autonômicos e níveis salivares de cortisol em
um modelo de stress social**

Tese de Doutorado apresentado ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Ciência.

Área de Concentração:

Neurociências e Comportamento

Orientador:

Prof. Dr. Avelino Luiz Rodrigues

São Paulo
2017

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

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

Lima, João Paulo Correia

Efeitos da administração nasal de ocitocina sobre parâmetros autonômicos e níveis salivares de cortisol em um modelo de stress social / João Paulo Correia Lima; orientador Avelino Luiz Rodrigues. -- São Paulo, 2017.

117 f.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento) -- Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, 2017.

1. ocitocina. 2. sistema pró-social. 3. teoria polivagal. 4. sistema nervoso parassimpático. 5. psicossomática. I. Rodrigues, Avelino Luiz, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Lima, João Paulo Correia

Título: Efeitos da administração nasal da ocitocina sobre parâmetros autonômicos e níveis salivares de cortisol em um modelo de stress social.

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

Aprovado em ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico o esforço desse trabalho a todos os que vierem depois de mim,
na esperança de melhor compreender o bem estar e a cura que há nos
bons amigos e os bons relacionamentos.

E a todos os meus bons amigos e relacionamentos que me ensinaram
que na boa convivência está um dos maiores valores da vida e também
àqueles que me ensinaram a importância de se escolher bem os
depositários de nossos vínculos...

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos nas normas da APA fazem parte dos “elementos opcionais”, não obrigatórios. Estranho essa concepção: agradecer não é uma opção! A capacidade de reconhecer o bem que lhe fizeram e ter o sentimento de bondade impresso no significado do gesto do outro para consigo, reconhecendo esse bem que lhe é feito, é mais do que uma simples opção. Também não é possível que façamos algo nessa vida sem a ajuda de outros. Quem seríamos se tomássemos o que recebemos sem notar o bem que nos é feito...?

Por isso, agradeço e agradeço muito!

Agradeço, antes de tudo, àqueles que vieram antes de mim e que a tudo tornaram possível: meus ancestrais que pavimentaram, a muito duras penas, muitas vezes, o caminho que ora percorro, com conforto nem sempre sentido, por mim, como merecido.

Assim como também a todos que construíram a Ciência que agora tenho à minha disposição, também muitas vezes com duras penas.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Avelino Luiz Rodrigues, que me recebeu com inaudita generosidade em seu laboratório e que tornou esse estudo possível, pela sua experiência e conhecimento, por sua tanta disponibilidade, inclusive em horas de conversa e aprendizado em sua própria casa, onde fui sempre tão bem recebido. Assim como pela sua esposa, Dra. Elisa, ambos que sempre me fizeram sentir em casa e manter meus níveis de ocitocina tão elevados.

Agradeço aos colegas do laboratório SuCor, Grupo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Psicossomática do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, notadamente Dr. Guilherme Valente e Ms. Eliana Nogueira do Vale, minha colega da Irmandade da Coruja, sempre atenta e atenciosa.

Agradeço também ao pessoal do Laboratório de Neuroanatomia Química, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, nas pessoas do Prof. Dr. Jackson Cioni Bittencourt, pelo seu sempre afável receber e pelas orientações e disponibilidade constantes.

Ao prof. Dr. Marcelo Fernandes Costa, do Laboratório de Psicofísica do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, por toda a colaboração e orientações, sem as quais, também, esse trabalho não seria possível.

Aos técnicos e funcionários da Biblioteca “Dante Moreira Leite” do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, pela sempre presente e incansável disposição, notadamente de Maria Marta Nascimento, assim como os funcionários das secretarias responsáveis do programa de Neurociências e Comportamento-NeC, em especial à Sonia Maria Caetano de Souza e Maria Clarice Ferreira da Silva e ao pessoal todo da Comissão de Pós Graduação, sempre muito solícitos e carinhosamente cuidadosos em suas orientações.

Particularmente, devo especial agradecimento ao laboratório de Análises Clínicas CLIMA Diagnósticos, pelo apoio e parceria, na pessoa de seu diretor Dr. Felipe Garcia,

bioquímico responsável pelo laboratório, quem considerou a participação social dessa empresa na produção acadêmica um dever, atitude em tudo louvável e civil.

Mas, ainda, devo a realização desse trabalho, ora em suas mãos, ao pessoal da Neuropsicotronics, a toda sua equipe, sempre carinhosa, reflexo da orientação de seu diretor, Dr. Marco Fabio Coghi, de quem enalteço a coragem cheia de esperança em seguir o sonho de termos equipamentos nacionais de qualidade para nossas pesquisas e que, ao abraçar também o valor da Ciência, construiu uma versão de pesquisa para esse estudo, além das horas de conversa e treinamento do pessoal da equipe.

À CAPES, por acreditar no potencial deste trabalho e colaborar financeiramente para que pudesse a ele me dedicar.

E ao sem número de pessoas que a cada encontro e necessidade, me abriram portas e fui recebido sempre com um sorriso acolhedor, demonstrando a realidade intensa do altruísmo desinteressado, que só me faz confiar cada vez mais na natureza bondosa do ser humano, notadamente nas pessoas de nossa equipe de pesquisa, composta pelas graduandas de Psicologia Stephannie Ishida Bonjardim, Laíza Neres da Silva, e com as particularmente dedicadas, a psicóloga Maria do Carmo Dávila e a Dra. Daisy H. Ferreira Elias, além de todos os que se voluntarizaram para participar seja da banca do TSST, seja como voluntário sujeito da pesquisa. Foram muitos. A esses em particular, todo o elogio possível, pois se deslocaram e foram realizar tarefas de desconforto psicológico pelo simples e puro prazer de colaborar. Além desses particular agradecimento à paróquia de São João Batista de Atibaia, na pessoa do Monsenhor Giovanni Baresi, por sediar a maior parte dos testes, assim como o Centro de Treinamento DS Sports e várias outras entidades que nos receberam e colaboraram para o recrutamento de voluntários.

E, por fim, também agradeço a todos que com sua paciência compreensiva, souberam me oferecer seu entendimento de minhas tantas ausências e me dar conforto e alento para seguir adiante...

"A presença de um amigo parece desejável em todas as circunstâncias."

Aristóteles

Ética a Nicômacos

300 a. C.

*During the one hundred years of his life, a man must pursue the three aims successively,
without one being prejudicial to another.*

*During the first three periods of his life, a man must realize himself on three independent
levels, which are virtue (dharma), wealth (artha), and love (kama), harmonizing them in such
a way that none is prejudicial to the others.*

Vátsyáyana

Khama Sutra

300 a.C.

RESUMO

LIMA, J. P. C. (2017). *Efeitos da administração nasal de ocitocina sobre parâmetros autonômicos e níveis salivares de cortisol em um modelo de stress social*. Tese de Doutorado, Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, São Paulo.

O presente trabalho é uma avaliação do efeito da administração de ocitocina nasal sobre o perfil de ativação do sistema nervoso autônomo e níveis salivares de cortisol, buscando compreender a relação entre esses vetores dentro da perspectiva da teoria polivagal e da concepção da ocitocina como um peptídeo de ação pró-social. A hipótese testada foi se o sistema pró-social, mediado pela ocitocina, exerce um efeito de ativação no ramo parassimpático, diminuindo o nível salivar de cortisol, comprovando o efeito anti-stress dessa molécula, ao desligar o sistema de alarme, reação filogenética para a preparação fisiológica para a interação social (relaxamento e tranquilidade). Para tanto, utilizou-se do Trial Social Stress Test, cuja tarefa é falar em público, situação em que parâmetros autonômicos foram medidos em sujeitos humanos, assim como o nível de cortisol salivar avaliado, em dois grupos: um experimental (com administração de ocitocina) e um controle (com administração de placebo) e em dois momentos (pré e pós stress social), relacionando-os a dados de personalidade (teste Bateria Fatorial da Personalidade). Os achados foram indicativos que a ocitocina exerce um efeito inibitório notável sobre os níveis de cortisol, não encontrando dados conclusivos sobre o vínculo ou não da atividade parassimpática relacionada com a presença da ocitocina e baixo nível de cortisol, embora se tenha encontrado forte influência da presença da ocitocina na atividade cardíaca (mediada pelo sistema nervoso autônomo). O fator de personalidade se mostrou bastante relevante nos resultados de cortisol e efeitos de ocitocina, correlacionados com o índice de Neuroticismo e se encontrou indicativos de que outros fatores de personalidade podem também ser importantes.

Palavras-chave: ocitocina, sistema pró-social, stress, teoria polivagal, sistema nervoso parassimpático, psicossomática. (dscs – dicionário de termos ip-usp)

ABSTRACT

LIMA, J. P. C. (2015). *Effects of an oxytocin nasal spray over autonomic parameters and cortisol level in model of social stress*. Tese de Doutorado, Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, São Paulo.

The present work is an evaluation of nasal administration effect of oxytocin over the activation profile of the autonomic nervous system and salivary levels of cortisol, seeking to understand the relationship between these vectors within the perspective of the polyvagal theory and the conception of oxytocin as a pro social peptide. The hypothesis tested was whether the pro-social system, mediated by oxytocin, exerted an activation effect over the parasympathetic branch, reducing the salivary level of cortisol, proving the anti-stress effect of this molecule, when the alarm system was turned off, phylogenetic reaction to the physiological preparation for social interaction (relaxation and tranquillity). For this purpose, the Trial Social Stress Test was used, whose task is to speak in public, in which its autonomic parameters were measured, as well as the level of salivary cortisol evaluated, in two groups: one experimental (with oxytocin administration) and one control (with placebo administration) and at two moments (pre and post social stress), relating these results with personality data (Personality Factor Battery test). The findings were indicative that oxytocin exerts a remarkable inhibitory effect on cortisol levels, and we did not find conclusive data about the relationship or not of the parasympathetic activity related to the presence of oxytocin and low cortisol level, although strong oxytocin influence was found over the cardiac activity (mediated by the autonomic nervous system). The personality factor was shown to be very relevant in the cortisol and oxytocin effects correlated with the Neuroticism Index and it was found that other personality factors may also be important.

Keyword: oxytocin, pro-social systems, stress, polyvagal theory, parasympathetic nervous system, psychosomatic.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Contexto da pesquisa na área	12
1.2 Justificativa	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Linha do tempo – histórico das pesquisas	18
2.2 Estrutura, evolução e outras informações do perfil biológico da Ocitocina	18
2.3 Síntese, armazenamento e liberação	23
2.4 Efeitos periféricos e centrais	25
2.5 Distribuição dos receptores Ocitocina (OTr)	27
2.6 Sistema ocitocinérgico	29
2.7 Relevância do sistema ocitocinérgico para a psicossomática	31
2.8 Tipos de causa	33
2.9 Sistemas pró-sociais	33
2.10 Teoria polivagal	34
2.11 Ocitocina e a barreira hematoencefálica	44
2.12 Ocitocina e o eixo HPA – revisão	50
3 HIPÓTESES	58
4 MATERIAL E MÉTODO	60
4.1 Constituição do grupo pesquisado	60
4.2 Caracterização populacional da cidade alvo (Atibaia)	61
4.3 Bateria Fatorial de Personalidade	62
4.4 Kit para dosagem do cortisol salivar	63
4.5 Trier social stress test (TSST)	64
4.6 Ocitocina intranasal	67
4.7 CardioEmotion:	68
4.8 Delineamento experimental	69
5 RESULTADOS E ANÁLISE DOS DADOS	72
5.1 Dados obtidos e tabelas de dados	72
5.2 Observações sobre os parâmetros de personalidade	76
5.3 Análise de cluster	76
5.4 Análise dos dados	78
6 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	85

6.1 Análise de cluster	85
6.2 Estatística descritiva	87
6.3 Inferências estatísticas	93
7 CONCLUSÕES	93
REFERÊNCIAS	94
APÊNDICES	103

LISTA DE SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
AMIG	Amígdala
AVP	Argenina Vasopressina
BFP	Bateriai de Fatores de Personalidade
BHE	Barreira Hemato Encefálica
CRF	Fator Liberador de Corticotrofina
CVD	Complexo Vagal Dorsal
CVV	Complexo Vagal Ventral
HPA, EIXO	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
NA	Núcleo Ambíguo
NDMX	Núcleo Dorsal Motor Do Vago
NPV	Núcleo Peri Ventricular
NTS	Núcleo do Trato Solitário
OT	Ocitocina
OVL	Órgão Vascular da Lâmina Terminal
POM	Área Pré Optica
SDNN(MS)	Desvio Padrão Normalizado Em Milisegundos
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNAP	Sistema Nervoso Autonomo Parassimpático
SNAS	Sistema Nervoso Autonomo Simpático
SNC	Sistema Nervoso Central
SOT	Sistema Ocitocinérgico
TSST	Trier Social Stress Test
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VP	Vasopressina

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO DA PESQUISA NA ÁREA

Nos últimos quase dois séculos, a principal mudança na busca da compreensão e fundamentação de uma prática efetiva de como se tratar daquele que sofre e aumentar sua expectativa de vida nas melhores condições possíveis, tem sido do estudo das causas e vias da do adoecer para a sistematização de uma base factual, empírica, dos mecanismos desses processos do bem viver e da saúde. E uma maneira fecunda de se fazer isso é construindo e determinando os princípios que ordenam o funcionamento orgânico e aqueles que são base do comportamento.

Esse foi um longo caminho. A construção da Teoria do Germe tirou a prática curativa e cuidadora da superstição e especulação desordenada de práticas, muitas vezes esdrúxulas, e trouxe o cuidar para o campo do fundamentado: microrganismos invasores, presença de sintomas e sinais, decorrentes de uma fisiologia alterada, visível em alterações teciduais comprováveis em laboratório.

Tudo isso decorreu da soma do trabalho de muitos, como Claude Bernard (1957), Walter Cannon, (1932), Rudolf Virchow, Ignaz Semmelweis, Louis Pasteur, Robert Koch, Carl von Rokitansky e muitos outros (van den Tweel; Taylor, 2010). Com isso, o cuidar daquele que sofre e promover o bem estar, se situou em novas bases, mas ainda dentro do raciocínio de vincular fisiologia a sintomas, dentro de um contexto quase monocausal teórico, mas, sem dúvida, praticamente, pouca atenção se dava ao contexto, a não ser como fonte de patógenos (Nuland, 2005).

Dentre essas ideias, chamaríamos a atenção para o conceito de Cannon de “reação de alarme”, que deu a base para o próximo passo, dado a partir da colaboração do conhecido austro-húngaro-américo-canadense (como ele próprio se definia): Hans Selye. Foi a partir dos seus trabalhos, com o conceito de “stress”, que se começou a observar a síndrome clínica, o conjunto de sinais e sintomas daquele que sofre, como o resultado de um esforço adaptativo. A resposta orgânica como um todo e particularmente o sofrimento, não foram mais vistos somente e exclusivamente como uma alteração dos tecidos e decorrentes transtornos da fisiologia causados pela ação de um microrganismo, mas sim, como uma resposta à demanda do contexto, para o esforço de se manter os parâmetros fisiológicos dentro dos limites

aceitáveis para a sobrevivência. O sucesso ao se solucionar esses desafios seria traduzido em bem estar e saúde, longevidade e prazer de viver. O insucesso adaptativo seria traduzido em doenças e infelicidade. Como nos legou o autor: “a vida é especialmente um processo de adaptação às circunstâncias em que subsistimos (...) O segredo da saúde e da felicidade reside no ajustamento bem sucedido às condições desse mundo (...); o preço do malogro, nesse grande processo de adaptação é constituído pela doença e infelicidade” (Selye, 1965). Assim, neste momento, uniram-se, num mesmo contexto a “demanda externa”, o esforço fisiológico de adaptação do organismo e a capacidade psicológica de interpretar e mediar o comportamento nesses diversos contextos.

Anos mais tarde, Bruce McEwen e John C. Wingfield, nas décadas de 90 do século passado e nos anos iniciais deste século, aprimoraram a noção de stress, em termos lógicos, através da noção de “carga alostática”. (McEwn & Lasley, 2003; McEwn & Wingfield, 2010), ao enfatizar que o desgaste do organismo é um balanço do gasto energético para se equilibrar os valores homeostáticos dentro da demanda circunstancial. O interessante deste conceito é que deixa mais claro que há condições internas e condições externas e que o organismo necessita dentro desse balanço, manter seus valores homeostáticos dentro do compatível com a vida. Mas, embora com esse refinamento metodológico, se manteve o conceito de demanda adaptativa e saúde-felicidade como a resposta bem sucedida a esta demanda e a doença-infelicidade, como uma adaptação não conseguida, já presentes no conceito de stress.

Conseguiu-se, com isso, uma visão muito mais clara de como esse esforço adaptativo pode interferir nos diversos sistemas do organismo, desde problemas dermatológicos até complexas interações neuroimunes. Deste modo, pudemos dar muito mais atenção aos fatores psicossociais de muitas síndromes e transtornos, portanto, aos aspectos contextuais dos organismos que responde, o que trouxe grande avanço, para a terapêutica e a pesquisa.

Porém, por volta do final da década de 60 e durante a década de 70 novos estudos começavam a delimitar uma nova área de estudo: a Etologia e a Psicologia Evolucionista. Os primeiros autores dessa área, todos foram laureados com o Nobel, foram os conhecidos Konrad Lorenz, Karl von Frish e Nikolaas Tinbergen, continuado depois com os trabalhos seminais de Leda Cosmides e John Tooby (1989), de Robert Trivers (1985), Robert Dumbar

(2014), Frans de Waal (2007) e muitos outros. Podemos ver um quadro mais abrangente da pequena, mas significativa história da Psicologia Evolucionista em Buss (2012).

O que nos interessa, no ponto de vista deste trabalho, é que esses estudos, de Etologia e Psicologia Evolucionista, começaram a ponderar não só demandas e impulsos derivados de valores homeostáticos, na balança de estado interno x estado externo x condições de operação, mas também *drivers*, impulsos, demandas internas, de contexto de operação comportamental e interacional, muitos deles de natureza inata, parte do padrão da espécie, assim como a ossatura, musculatura ou arquitetura neural.

Essas novas descobertas e modo de pensar o organismo nos indicou que precisamos atender às demandas homeostáticas, mas também precisamos atender a demandas sociais e afetivas. Ensinam também que as espécies foram construídas para funcionar em um contexto ambiental e também relacional, especial e particularmente as espécies sociais, dentre as quais incluímos os seres humanos. Nesse sentido, até certo ponto, essas demandas relacionais e emocionais, passam a ser também homeostáticas.

Tudo até esse ponto, toda a abordagem teórica, científica e prática foi baseada na reação de alarme, reação de stress, carga alostática. Em outros termos, compreender o fenômeno clínico como resultado do esforço de fugir-lutar-enfrentar ameaças e solucionar problemas, em geral de caráter ameaçador (físico, emocional ou social).

Com esses elementos, já se podia dar o próximo passo: quando se começa a estudar a natureza do vínculo e do conforto trazido por interações sociais adequadas, se começa também a estudar não só a resposta do organismo diante de desafios e ameaças, mas também a necessidade e o benefício de situações positivas e não ameaçadoras. A partir disso, percebeu-se que o bem estar não é baseado só ausência de ameaça ou derrota dos inimigos, mas na presença de amigos e de interações de intimidade e pertencimento, tranquilizadoras e tranquilizantes (não desafiantes). E, a partir daí, notamos que nosso quadro de investigação estava incompleto!

Os desafios e esforço adaptativos bem sucedidos eram muito importantes na compreensão dos fenômenos clínicos e na compreensão do sofrimento e da doença, mas assim igualmente importantes são a presença de tranquilas relações de intimidade, pertencimento.

A partir daí começaram os estudos sobre os sistemas neurais e mediadores que modulavam esses sistemas e chegamos ao estudos de Stephen W. Porges, Jaak Panksepp, Larry Swanson (Swanson, 2012; Porges, 2007; Panksepp, 1998) e muitos outros, que apontam, não mais para o Sistema Nervoso Simpático como o ponto de convergência do sistema de excitação e prontidão do organismo como angulo de pesquisa do sofrimento, mas para o Sistema Nervoso Parassimpático, como o angulo de pesquisa do bem estar e tranquilidade.

Esses estudos e muitos outros chamaram a atenção para a ocitocina, como o mediador fundamental desse sistema pró-social, que disporia a pessoa a um contato social calmante e recuperador. Esse estado de funcionamento seria altamente desejável, inclusive para se contrapor e desativar o sistema de alarma-luta-fuga, que acaba levando a uma sobrecarga do sistema e sua eventual falência.

É neste contexto que se situa o presente trabalho: de uma alteração de ênfase do sofrimento-falência, para a proteção-tranquilidade, estudando os efeitos do principal hormônio/neurotransmissor desse sistema pró-social (antagonista do alarme-luta-fuga), a ocitocina, sobre a ativação parassimpática x simpática, medida por parâmetros de atividade cardíaca.

Esperamos que nosso esforço possa trazer algum progresso nessa área ainda tão nova e tão cheia de incertezas e questões abertas, dentro desta compreensão bio-psico-social do bem estar e do sofrimento, considerando a importância dos sistemas de calma, relaxamento e aproximação e não apenas o sistema de alarme.

1.2 JUSTIFICATIVA

A justificativa do esforço demandado pelo presente trabalho se justifica como segue:

- a) Há, até onde se sabe, muito poucas pesquisas com humanos envolvendo os temas tratados neste trabalho em nosso país. Na verdade, salvo melhor informação, só na USP de Ribeirão Preto há alguma atividade nesta área (Chaves, 2007). Na revisão de literatura dos últimos 10 anos, apresentada em sessão adiante, não se encontrou qualquer trabalho de outra universidade na América Latina sobre esse tema, a não ser o citado da USP de Ribeirão Preto. É uma ausência notável pela relevância do tema;

- b) Esperamos com esse trabalho, além dos objetivos estreitamente ligados à pergunta—hipótese, também iniciarmos o estabelecimento de uma logística e conexões entre os diversos laboratórios, de modo a permitir que possamos, também no Programa de Neurociências e Comportamento do Instituto de Psicologia da USP trabalhar com sistemas neurais, comportamento e hormônios com humanos. Embora a pesquisa com animais seja altamente instrutiva e necessária, a pesquisa com humanos aproxima os resultados de aplicações práticas e clínicas com maior rapidez, inclusive as indicadas pelos resultados com pesquisa básica com animais;
- c) É sabido que os mecanismos que relacionam o stress com a doença têm sido muito estudados, praticamente desde que Walter Cannon publicou seu "The Winsdon of the Body" e que Dunbar publicou seu "Emotions and Bodily Changes: A Survey of Literature on Psychosomatic Interrelationships, 1910-1953" (Cannon, 1936; Dunbar, 1976). Mas, com os trabalhos sobre OT se iniciou o estudo dos mecanismos de proteção ao stress e de promoção da saúde, mais do que a compreensão do adoecer. Estudar os mecanismos da alegria e da felicidade, do encontro e da amizade e seus benefícios, mais do que estudar os mecanismos do sofrer e os efeitos da perda e da solidão. Esse conhecimento é necessário à adequada compreensão da natureza humana e seus mecanismos de adaptação ao complexo meio social em que temos evoluído e que temos construído ao nosso redor. Deste modo, atende a critérios de pesquisa de base e a critérios de aplicação prática;
- d) A partir da compreensão da ecologia do bem estar, podemos cuidar e criar ambientes mais capazes de produzir humanos felizes e em gratificante interação, em ambientes mais propícios ao vínculo e pertencimento e mais protegidos do stress. Mas, para reforçar a lógica óbvia desta dedução, temos a epidemiologia das doenças vinculadas ao stress que seria a justificativa contextual mais forte para esse tipo de estudo. Podemos citar também o fato de que as doenças que têm relação com o aparelho cardiovascular são muito afetadas por soluções comportamentais inadequadas a situações de stress e à própria fisiologia deste (Gutkowska, Jankowski & Antunes-Rodrigues, 2014; Parati & Esler, 2012). Além disso, não é difícil vincular a violência no trânsito com stress acentuado. Conforme se pode ver em relatórios da World Health Organization (WHO – gráfico 1). Já no Brasil, o site do Ministério da Saúde indica que 30% das mortes no Brasil¹ são devidas a problemas cardiovasculares em dados obtidos no ano de 2011). Em 2013, a lista das maiores incidências de *causa mortis* fica por conta das doenças cerebrovasculares e em segundo, infarto agudo.

¹ <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>

Todas circunstâncias que envolvem o tema que escolhemos para esse trabalho (dados obtidos em acesso em 10.06.2017 no site governamental do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM)². Assim sendo, a epidemiologia também suporta a relevância de investigações neste tema, pois as implicações das relações dos mecanismos de proteção anti-stress e sistemas pró-sociais têm muita e direta conexão com a regulação do aparelho cardio-vascular, como veremos adiante neste trabalho.

Gráfico 1: lista das 10 causas que matam mais no mundo – em 2012: Avcad (acidente vascular cardíaco); avc (acidente vascular cerebral); dpco (doenças pulmonares crônicas oclusivas); dip (doenças infecciosas pulmonares); car (câncer aparelho respiratório); sida (síndrome da imuno deficiência adquirida); dd (doenças diarreicas); dm (diabetes mielitus); at (acidente de trânsito); ha (hipertensão arterial).

Adaptado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>, acesso em 2.11.2015.

Isso visto, parece altamente justificada a investigação dos sistemas protetivos e pró-sociais, seja do ponto de vista da pesquisa pura, seja do ponto de vista da aplicação posterior em técnicas clínicas e medidas sociais de suporte e/ou prevenção. E esse pensamento nos mobilizou para realizá-la com, esperamos, algum sucesso.

² <http://svs.aids.gov.br/cgiae/sim/>

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LINHA DO TEMPO (HISTÓRICO DAS PESQUISAS)

A evolução histórica da pesquisa sobre OT é bastante instrutiva e, daí, ser interessante incluir uma pequena linha do tempo desta evolução, cujos desdobramentos serão comentados depois.

É apontada a etimologia da palavra “ocitocina” como composta de duas palavras gregas (οκνφ, τοκοξφ – em caracteres ocidentais: *oksis*, rápido e *tokos*, parto) significando parto fácil, sem sofrimento (Lee, Macbeth, Pagani, & Young, 2009).

Especialmente a partir dos citados estudos de Lee e colaboradores (Lee et al., 2009) e das pesquisas disponibilizadas pelo site do National Institut of Mental Health³, e outras leituras, pôde-se construir essa linha do tempo, muito resumida, mas que tem o mérito de, se não exaustiva, deixar mais claro o sentido da evolução da compreensão de seu papel biológico, salientado na história da molécula (quadro 1), abaixo.

1528	The Oxford English Dictionary: referência ao latim pós clássico <i>oxytocium</i> , pronome e a forma <i>ocytocic</i> para se referir à praticas que causam um parto fácil e rápido.	
1829	Alfred A. L. M. Volpeau: em sua obra o termo „oxitotócico“ é comum na literatura como prática para facilitar o parto.	Velpeau, AALM. 1829. Traité élémentaire de l'art des accouchemens, ou, Principes de tokologie et d'embryologie, vol. II p.577.
1885	Oliver and Schafer demostram que o um componente da hipófise pode elevar a pressão arterial.	Oliver G, Schafer EA. 1895. On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs: preliminary communication. J Physiol 18(3):277-279
1906	Sir Henry Dale demonstra que um componente da hipófise causa contrações no útero dos mamíferos.	Dale HH. 1906. On some physiological actions of ergot. J Physiol 34(3):163-206
1910	Ott e Scott descobrem que um componente da hipófise causa ejeção de leite.	Ott I, Scott JC. 1910. The action of infundibulum upon mammary secretion. Proc Soc Exp Biol 8:48-49
1927	Kamm e cols separam OT da vasopressina (VP), em uma pesquisa para a Parke and Davies Co. E criam os termos “ocitocina e vasopressina“.	Sem referência
1951	Turner RA, Pierce JG, Du Vigneaud descrevem a estrutura dos 9 aminoácidos da OT e logo mais tarde os mecanismos da síntese.	Turner RA, Pierce JG, Du Vigneaud V. 1951. The purification and the amino acid content of vasopressin preparations. J Biol Chem 191(1):21-28

³ <https://www.nimh.nih.gov/labs-at-nimh/research-areas/clinics-and-labs/lcmr/snge/vpot/some-selected-history-of-oxytocin-and-vasopressin.shtml>

1966	Master e Johnson indicam o papel da OT no orgasmo feminino.	MASTER, W. & JOHNSON, V. 1966. The Human Sexual Response. New York, Ishi Press.
1969	Howard Sachs demonstram que a OT e VP aparecem no hipotálamo e são transportadas para a hipófise.	Sachs H, Fawcett P, Takabatake Y, Portanova R. 1969. Biosynthesis and release of vasopressin and neurophysin. Recent Prog Horm Res 25:447-91
1977	Gainer, Brownstein e cols identificam uma proteína precursora no hipotálamo e que a partir delas eram processadas em peptídeos e neurofisinas nas vesículas secretórias das células magnocelulares e transportadas pelas fibras axonais do núcleo supra óptico à hipófise posterior.	Gainer H, Sarne Y, Brownstein MJ. 1977. a Biosynthesis and axonal transport of rat neurohypophysial proteins and peptides. J Cell Biol 73(2):366-81
1979	Injeção de OT intracérebroventricular ativa completo comportamento maternal em ratos.	Pedersen, C.A., Prange, A.J., 1979. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 76, 6661–6665.
1992	THOMAS R. INSEL e cols descrevem a importância da OT e VP para a consolidação dos vínculos em ratos da pradaria e dão início a muitos estudos sobre os vários efeitos centrais e comportamentais da OT.	WINSLOW, J. T.; HASTINGS, N.; CARTER, C. S.; HARBAUGH, C. R/ INSEL, T. R. A Role for Central Vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles. NATURE, vol 365, outubro 1993.
2009	Heon-Jin Lee 1, Abbe H. Macbeth 1, Jerome H. Pagani 1, W. Scott Young escrevem um artigo de revisão que demonstra o envolvimento da OT em memória social, afiliação, comportamento sexual, agressão, stress, ansiedade e depressão, grooming, amor, confiança, percepção da dor e comportamento alimentar.	Heon-Jin Lee 1, Abbe H. Macbeth 1, Jerome H. Pagani 1, W. Scott Young. Oxytocin: The great facilitator of life. Progress in Neurobiology 88 (2009) 127–151

Quadro 1 – linha do tempo da história das descobertas envolvendo a OT

Visualizando essa pequena e muito restrita linha do tempo para a OT, sem qualquer pretensão maior (poderíamos facilmente incluir mais algumas centenas de linhas), podemos notar uma coisa muito importante: a evolução da pesquisa em torno dessa molécula, começa no estudo de seus efeitos periféricos, em órgãos. Depois, aos poucos vamos nos aproximando de análises neurofisiológicas, até chegarmos ao estudo celular e molecular. A partir destes, novamente nos voltamos para seus efeitos orgânicos da OT, porém, não mais a nível de organização de órgão, mas na sua função no Sistema Nervoso Central (SNC) e seus efeitos comportamentais. Em resumo: os estudos partem de efeitos em órgãos e sistemas e vão para os detalhes bioquímicos e moleculares e voltam para os efeitos comportamentais. Isso não parece ser apenas coincidência, mas um movimento teórico que possui um padrão claro e cuja existência tem fortes reflexos na tônica deste trabalho, pois o enfoque do presente estudo é

justamente este: os efeitos centrais e implicações comportamentais da OT em relação a sistemas neurais pró sociais, não em função da ordem molecular.

2.2 ESTRUTURA, EVOLUÇÃO E OUTRAS INFORMAÇÕES DO PERFIL BIOLÓGICO DA OCITOCINA

A OT é um hormônio nonapeptídico.

A palavra "hormônio" é derivada do grego *horman*, que significa excitação, movimento. Entendemos "hormônio" como uma substância de efeito biológico secretada por um tecido e que é liberada na corrente sanguínea, exercendo seus efeitos à distância. São mensageiros químicos secretados por glândulas (tecido especializado na produção de hormônios) ou certos tecidos menos organizados, em resposta à informação sobre o estado fisiológico de um organismo e/ou seu ambiente com a finalidade de excitar os tecidos alvos, usualmente por estimulação ou mudança em alguma atividade metabólica (Anestis, 2010; Raw & Ho, 2000).

Quando dizemos que é nonapeptídeo, estamos afirmando que é um peptídeo composto de uma cadeia de nove aminoácidos (du Vigneaud, Ressler & Trippett, 1953). Um peptídeo é uma biomolécula, uma molécula de valor biológico. "Biomoléculas" são moléculas que participam dos processos que criam e sustentam a vida. Um peptídeo é uma cadeia de aminoácidos. A sequência de nove aminoácidos chama-se de "nonapeptídeo" (Nelson & Cox, 2002). O nome sistemático da OT é cisteína-tirosina-isoleucina-glutamina-asparagina-cisteína-prolina-leucina-glicina-amina: CYS - TYR - ILE - GLN - ASN - CYS - PRO -

Fig. 1 – esquema da estrutura molecular da OT, com a fórmula e a sequência de aminoácidos. (fornecido por Raiane Assunção) – FURG – Química.

LEU - GLY - NH₂ (BLAUSTEIN, 2007). Sua fórmula é C₄₃H₆₆N₁₂O₁₂S₂ e sua massa 1007,19 G.MOL-1. (Blaustein, 2007). Abaixo, na fig. 1 (disponibilizada por Raiane Assunção, Fundação Universidade do Rio Grande, Química), podemos ver as duas formas: a sistemática e a fórmula.

Abaixo, podemos ver a representação sistemática do peptídeo e sua semelhança com a assim chamada “molécula irmã”, a vasopressina (VP), que tem também papel importante tanto periférico quanto central, mas que não abordaremos aqui. Note-se que diferem entre si apenas por dois aminoácidos (fig. 2).

Nos seres humanos, o gene responsável pela codificação da síntese da OT e VP está localizado no cromossomo 20, apenas estão orientados em direção transcricional oposta, nos mamíferos. Ambos, OT e VP, tem três exons e dois introns e são altamente homologos. Os dois genes são separados em uma região intergênica (IGR) que varia em comprimento de acordo com a espécie (Lee et al., 2009), conforme vemos na fig. 3.

Fig. 3 – diagrama esquemático dos genes das moléculas de OT e VP (setas brancas). Pré-hormônios (caixas azuis) e peptídeos abaixo. Os aminoácidos que diferenciam as duas moléculas em vermelho. Note-se a direção transcricional oposta. Sua localização no gen é mostrada acima (setas cheias). As setas segmentadas indicam os exons. IGR: *intergenic region*. GP: glicopeptídeo. Os diferentes aminoácidos em vermelho. Baseado em Lee et al., 2009.

Neuropeptídeos da família da Arginina Vasotocina (AVT), são importantes geradores de diversidade comportamental, talvez mais do qualquer outro sistema neuroquímico, devido em grande parte à enorme plasticidade dos circuitos nonapeptídicos relevantes para o comportamento social: respostas a hormônios esteróides e/ou a ritmos circadianos regulados pela luz, são comumente observados em sistemas nonapeptídicos (Goodson & Bass, 2001; De Vries & Panzica, 2006) e estas respostas promovem padrões de comportamento que são apropriados à estação, ao contexto social imediato e estado fisiológico do animal. Circuitos nonapeptídicos são plásticos também em sentido evolutivo, como é particularmente observado com respeito à distribuição de receptores, que podem variar entre espécies (Insel, Wang & Ferris, 1994; Bester-Meredith, Young & Marler, 1999; Goodson, Evans & Wang, 2006), portanto, ajustando muitos tipos de comportamento. Essa informação nos é relevante por também nos trazer à vista que não só a própria OT, mas a classe de substância à que pertence, é relacionada com regulação de comportamento.

Essas observações nos fazem pensar sobre o passado evolutivo dessa molécula: em geral, nonapeptídeos são moléculas responsáveis pelo controle da pressão osmótica em vertebrados terrestres. Ambos os peptídeos são sintetizados nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo, em suas células magnocelulares e transportados axionalmente, para a neurohipófise, porção posterior desta glândula. A família dos nonapeptídeos incluem peptídeos encontrados em vertebrados e invertebrados, o que sugere que o gene ancestral destes já estavam presentes ao redor de 700 milhões de anos atrás, antes dos dois grupos se separarem (Chauvet & Chauvet, 1995).

Uma interessante perspectiva da relação entre sistemas baseados em OT e plasticidade de comportamento é a contribuição de Stephen Porges (2001): em sua obra, demonstra que a evolução do controle da atividade cardíaca evoluiu conjuntamente com a diferenciação de áreas encefálicas oxitocinérgicas, ao demonstrar que os peixes sem mandíbula possuem só o sistema de cromafim (encontradas na suprarenal) para o controle do coração e um efeito estimulatório do complexo vagal dorsal (núcleo dorsal motor do vago e aferentes do núcleo do trato solitário); já os peixes cartilaginosos possuem uma ação inibitória do complexo vagal dorsal e uma ação estimulante dos tecidos cromatínicos. Os peixes ósseos e anfíbios possuem esse mesmo arranjo, mais um sistema nervoso simpático que tem ação estimulante sobre a função cardíaca. Os répteis possuem em acréscimo a medula da adrenal para que, com a adrenalina, haja maior estimulação deste sistema, quando ativado. E, por fim, os mamíferos,

que além destes sistemas, podem também contar com o complexo vagal ventral (enervação do núcleo ambíguo que controla coração, timo, brônquios, além do controle da musculatura estriada pelo trigêmio, facial e núcleo do trato solitário). Com isso pode-se ter um controle muito mais refinado e pontual da resposta fisiológica diante de diferentes desafios e circunstâncias ambientais, ajustando a fisiologia a demandas de comportamentos mais complexos e sutis, confirmando a idéia de que os sistemas ocitocinérgicos trabalham no sentido de plasticidade comportamental e variabilidade.

Muito interessante é notar que em todos os vertebrados, os hormônios semelhantes à VP e OT são produzidos em populações de neurônios magnocelulares e parvocelulares da área pré-óptica e hipotálamos anterior e projetam suas fibras para a neurohipófise e adenohipófise, tanto em peixes, répteis, aves e mamíferos (Goodson, 2008). Inclusive este autor (Goodson), defende a idéia de que a plasticidade evolutiva dos sistemas neuropeptídeos geram a diversidade social. Alguns autores, como Herbert (1994), propõem inclusive que os peptídeos sejam a linguagem do sistema límbico e os mediadores que sustentam respostas adaptativas a situações específicas (Chini, Leonzino, Braida, & Sala, 2014; Olff et al. 2013). Outros autores demonstram que a quantidade de receptores para OT está vinculada a recursos psicológicos em situações de stress, acentuando o vínculo deste hormônio com sistemas comportamentais de ajuste ao ambiente (Saphire-Bernstein, Way, Kim, Sherman, & Taylor, 2011).

Assim sendo, há fortíssimas indicações do envolvimento desta família de moléculas na geração e sustentação de comportamentos altamente plásticos e adaptativos.

2.3 SÍNTESE, ARMAZENAMENTO E LIBERAÇÃO

Como deduz-se do exposto, a OT é uma molécula com efeitos periféricos ou centrais e nesses dois sistemas é sintetizada, armazenada e oportunamente liberada pelos mesmos processos. Algumas pequenas diferenças anatômicas e histológicas vão caracterizar cada um desses sistemas, mas o processo será sempre o mesmo.

Uma substância é denominada hormônio ou neurotransmissor pelo seu modo de distribuição e não pela estrutura: uma substância é um hormônio porque tem ação distante de seu local de síntese, em geral, de ampla difusão (via sanguínea) e será um neurotransmissor se

execer a função de excitar um terminal pós-sináptico, quando liberada pela célula pré-sináptica, bastante pontual e próxima. Os dados indicam, porém, que no caso da OT há um sistema de produção para funcionar como hormônio e outro para sua utilização como neurotransmissor, mas os processos de síntese, armazenamento e liberação, aparentemente, são os mesmos.

A síntese da OT obedece o mesmo padrão básico para a criação de qualquer peptídeo ou proteína, dependendo da transcrição gênica e envio da informação por RNAm às organelas celulares, em resposta à estimulação ambiental ou à variação de parâmetros internos, sendo essa variação transmitida ao meio intra celular, em geral, por mecanismos envolvendo a proteína G (Kandel, 2006, 1976). Após a síntese são carregados até os terminais neuronais pelo sistema de transporte axonal (com exceção da liberação dendrítica de algumas células parvocelulares – ver adiante, nesta seção), sistema também comum a todos os neurotransmissores que são sintetizados no núcleo, levados em vesículas (Kandel, Schwartz & Jessell, 2000). Ali, aguardarão o momento para a liberação no sistema vascular sistêmico (Raw & Ho, 2000).

A síntese da OT-hormônio ocorre predominantemente nos neurônios magnocelulares, cujos corpos celulares ficam em núcleos que descreveremos abaixo, mas as vesículas com esse conteúdo ficam na hipófise posterior. Possui duas seções, uma anterior ou adeno-hipófise

Fig. 4 – diagrama da posição dos neurônios secretores de OT e AV no hipotálamo (núcleo paraventricular). Sendo que o setor amarelo tem efetores para o SNA, o abóbora e vermelho para a neurohipófise e o azul para a eminência mediana (Baseado em Swanson & Sawchenko, 1983).

(adeno = adicionado após, em referência à sua diferente origem embriológica) e a posterior ou neuro-hipófise (Myers & Mulroney, 2009), sendo a neuro-hipófise oriunda de uma invaginação do assoalho do diencéfalo e a adeno-hipófise de uma invaginação do teto da cavidade bucal, o palato duro (Nunes, in Mello, 2008).

A OT-hormônio, assim como a VP, é hormônio típico do sistema

secretório magnocelular, grandes células localizadas nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo, assim como nos núcleos assessoriais do supra-óptico, sendo que os neurônios OT tendem a ser mais presentes na face anterior e medial e a VP posterior e lateralmente (Swanson, Hökfelt & Björklund, 1987), como indicado na fig. 4.

A OT é assim sintetizada, transportada e armazenada para uso hormonal. Porém, uma parte menor dessa produção é transportada para os dendritos, que serão utilizados como neurotransmissor, de onde controlam o padrão de disparo dos neurônios OT (Rossoni et al., 2008). Menores quantidades de OT são produzidas pelos neurônios parvocelulares do NPV e, em algumas espécies no leito da estria terminal (ET), na área pré-óptica medial (POM) e na amígdala (AMG) lateral e sua liberação é central (Lee et al., 2009). Hashimoto, Matsuura e Ueta (2014), em artigo de revisão, descrevem essas projeções como alcançando a medula espinal (onde têm algum controle sobre a dor e o SNA-S), o núcleo ambíguo (NA), o núcleo do trato solitário (NTS), o núcleo dorsal motor do vago (NDMX), o nervo óculo-motor, núcleo circular, parabraquial, o hipocampo, amígdala e o septum. Neste mesmo trabalho, Hashimoto, Matsuura e Ueta (2014) indicam que neurônios parvocelulares são encontrados na área pré-óptica e lateral do hipotálamo e magnocelulares OT são encontradas distribuídas pelo hipotálamo (figs 5a e 5b).

Assim fica caracterizado que a produção e liberação da OT como hormônio e como neurotransmissor obedece a uma diferenciação anatômico-histológica, embora os mecanismos

de síntese, transporte e liberação pareçam ser os mesmos e muito ampla a distribuição de suas células sintetizadoras.

2.4 EFEITOS PERIFÉRICOS E CENTRAIS

É comum encontramos na literatura a divisão dos efeitos da OT como periféricos e centrais, ou seja, esteja ela agindo como hormônio ou neuro transmissor, respectivamente, grosso modo. Essa distinção, embora muito importante sobre vários pontos de vista (especialmente, se há uma intenção clínica de mecanismos de ação locais ou a investigação de um fenômeno particular, como aleitamento ou ereção), pode encobrir um importante dado: que as ações periféricas e centrais da OT podem ter uma relação funcional com toda uma classe de comportamento, concertando o efeito central com o periférico. Por exemplo, sabemos que a OT hormônio está envolvida nas contrações uterinas no parto, ejeção de leite, efeitos conhecidos desde o início do século XX (o leitor pode encontrar as citações na linha do tempo, tabela 1). Mas, podemos notar também que está envolvida no mecanismo do orgasmo feminino (Masters & Johnson, 1966). Além de também ter conhecida ação no mecanismo da ereção em várias espécies: diversas técnicas demonstram que um grupo de neurônios projetam fibras a partir do núcleo para ventricular (PVN) do hipotálamo para áreas encefálicas e da medula espinal que podem influenciar a ereção (Anderson, 2011). Podemos notar que são todos comportamentos ligados à reprodução, de algum modo, e se nos detivermos clássica divisão entre efeitos periféricos (hormonais) e centrais (neurotransmissor) perderemos essa compreensão do sistema ao qual pertence o comportamento ou reação específico.

Escapa ao escopo deste trabalho listar os efeitos periféricos e centrais da OT, pois nosso foco de interesse é o efeito que a administração de OT exerce sobre o nível de ativação simpática ou parassimpática e níveis de cortisol sanguíneo de uma pessoa exposta a um stress social. Estudos fisiológicos pontuais são importantes, mas o interesse aqui são os efeitos comportamentais, em geral, vinculados à solução de classes de problemas, sempre pensando onde o comportamento considerado (aleitamento, por exemplo) está inserido no repertório comportamental da espécie dada. Como maior suporte a essas afirmações, podemos citar o interessantíssimo trabalho de revisão de Lee e colaboradores (2009), onde agrupam os efeitos da OT seguindo aproximadamente a lógica acima exposta e concluindo que essa molécula está vinculada a comportamentos sociais durante todo o ciclo de vida (fig. 6).

Jacek De'biec (2007) apresenta a mesma linha de raciocínio em sua revisão sobre o papel dos nonapeptídeos na linha que vai do comportamento afiliativo aos sentimentos românticos.

Fig. 6 – a importância da OT nos diversos pontos do ciclo de vida dos mamíferos (adaptada de Lee et al., 2009).

2.6. DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES OT (OTr)

As células magnocelulares localizadas no PVN e no núcleo supra-óptico (SON), projetam seus axônios para os terminais na hipófise posterior, já as células parvocelulares do núcleo periventricular do hipotálamo projetam seus axônios para a medula espinal, núcleo intermediolateral, onde a OT modula a dor e o sistema nervoso autônomo simpático (Sofroniew, 1980). Há também projeções de células OT para o núcleo ambíguo, o núcleo do trato solitário e o núcleo motor dorsal do vago, o núcleo de Edinger–Westphals, o núcleo circular, o núcleo parabrachial, o hipocampo, a amígdala e o septo (Sawchenko & Swanson, 1982). Células parvocelulares OT são encontradas também na área pré-óptica e lateral do hipotálamo, enquanto células magnocelulares acessórias são encontradas distribuídas por diversas regiões do hipotálamo, sendo os efeitos centrais da OT mediada por OTr distribuídos por todo o encéfalo (Hashimoto, Matsuura & Ueta, 2014). Citando Ostrowsky, Hashimoto e cols (2014), também elencam que o RNAm para Otr se acham distribuídos no núcleo ventromedial e paraventricular (áreas envolvidas em comportamento reprodutivo), na substância negra e na área tegmental ventral (envolvidas no comportamento maternal), no hipocampo (envolvido na aprendizagem e memória), no septum lateral e núcleo caudado, núcleos da amígdala, giro do cíngulo, e cortex pré-frontal (com múltiplas funções na emoção e comportamento), todos apresentam OTr. Segundo Uvnäs-Moberg e Petersson (2005), até hoje

só foi identificado um tipo de um receptor, embora seja razoável, baseado nas evidências de outras moléculas, que existam outros.

Outros trabalhos (Onaka, Takayanagi & Yoshida, 2012) confirmando o exposto na seção anterior, ao descrever os receptores, também reportam dois locais de produção de OT, células magnocelulares que liberam esse peptídeo na hipófise posterior e parvocelulares que as liberam nas seguintes estruturas encefálicas, notadamente: núcleo do trato solitário, área póstrema, núcleo dorsal motor do vago, hipotálamo ventromedial, área pré-óptica, área tegmentar ventral, núcleo acumbens e estria terminal. No interessantíssimo trabalho desses autores (Onaka et al., 2012), podemos ver as possíveis interações neurais concernentes a stress, metabolismo de energia e comportamento social (fig. 7). O que vemos na fig. 7, muito bem demonstra a complexidade e o campo enorme de pesquisa para se estabelecer as vias e ações da OT, seja de modo direto ou indireto, seja como hormônio ou como neurotransmissor.

Fig. 7 – possíveis vias de associação de stress, metabolismo de energia e comportamento social. O stress e a alimentação ativam os neurônios oxitocinérgicos via ativação de neurônios noradrenérgicos e liberadores de prolactina no núcleo do trato solitário (NTS), enquanto estímulos sociais ativam os neurônios OT via amígdala medial. OT inclui vias ansiolíticas, anoréxicas e pró-social via, ao menos em parte, neurônios serotoninérgicos do núcleo da raphe medial, neurônios de pró-opio melancortina no NTS. A interação de OT com dopamina pode estar envolvida com os aspectos de recompensa da vida social e ingestão de alimentos. Serotonina pode também estar envolvida em ações pró-sociais e anoréxicas, via NTS do nervo vago (baseado em Onaka, Takayanagi, & Yoshida, 2012).

É importante notar que podemos considerar que há ainda muito o que esclarecer sobre o papel da OT como hormônio e como neurotransmissor, mesmo pelo fato de que (como iremos ver e este mesmo trabalho é baseado) a maioria dos trabalhos relativos à função comportamental e efeito central da OT é realizada em ensaios com o uso de spray nasal de OT sintética (como este também propõe), portanto, de circulação sanguínea e com uma ação genérica sobre o organismo e não pontual, como uma sinapse. Ou seja, podemos conjecturar que a OT liberada pelas células magnocelulares na hipófise posterior também possam ter um efeito comportamental e não apenas em órgãos periféricos (mais adiante, na seção 2.12, vamos considerar a importância da barreira hematoencefálica nisso). Em suma, ainda que certo que a OT tenha efeito central, pela literatura analisada, ainda não é clara a distinção da participação e efeitos da OT circulante e OT sináptica na produção e manutenção de comportamentos sociais.

2.6 SISTEMA OCITOCINÉRGICO

Pelo visto até aqui, parece termos razões para podermos falar sobre um "sistema de ocitocina", uma vez que temos uma neuroanatomia identificada, receptores específicos, com uma distribuição funcionalmente relacionada a um tipo de transmissor químico. Parece lícito, então, colocar um sistema ocitocinérgico ao lado do serotoninérgico, adrenérgico, gabaérgico, colinérgico glutamatérgico e dopaminérgico, pois preenche critérios que foram utilizados para identificação desses sistemas, conforme podemos encontrar em vários textos básicos de neurociência (Kandel, Schwartz & Jessell, 2000; Bear, Connors & Paradiso, 2002).

Consideramos a OT não só como um peptídeo capaz de agir como um neurotransmissor, mas funcionalmente, como operando todo um sistema oxitocinérgico que orbita em torno do comportamento social, dos estados de relaxamento condizentes com o estar com co-específicos em reunião, com processos de recuperação e tranquilidade, tão necessários à reprodução quanto à atividade em grupo tão presente em nossa espécie. Consideramos viável pensar que estamos vivendo o nascimento de um novo momento na concepção da fisiologia do comportamento, oposta e complementar ao movimento revolucionário que representou os trabalhos de Walter Cannon na década de trinta e posteriores. Esse status de "sistema ocitocinérgico" ainda não foi explicitamente constituído, consagrado pelo consenso, mas, já é assim tratado implicitamente, como se pode notar em textos de revisão, como este, do qual extraímos a seguinte passagem:

"... em maníferos não humanos receptores para OT e VP são distribuídos em várias regiões do encéfalo associados com o controle neural da ansiedade e com o comportamento social, agressão, cuidado parental, formação de laços, memória social e agressão social. Especificamente, OT parece habilitar animais para superar sua natural evitação de proximidade e inibir comportamentos defensivos, portanto facilitando comportamentos de aproximação. AVP tem sido primariamente implicada em comportamentos sociais tipicamente masculinos, incluindo agressão, formação de vínculo, marcação olfatória e corte" (Heinrichs, Dawans & Domes, 2006).

Parece razoável considerar a OT, como dissemos, não apenas um neurotransmissor com efeitos específicos em tal ou qual região, pois tem toda uma neuroanatomia e conexões com áreas funcionalmente integradas. Neste trabalho, os autores supra referidos também apontam que a inervação do NPV é complexa e recebe inervação principalmente veiculado por dopamina, serotonina, noradrenalina, colecistoquinina (CCK), peptídeo vasoativo intestinal (VIP); há indicações de que seu efeitos ansiolíticos são devidos à ação da OT na amígdala, sendo que também um efeito anti-inflamatório e anti-oxidativo, melhorando a resposta imune; diminui a ativação do eixo hpa, aumentando os estados de calma; aumenta o anabolismo, aumenta o tonus parassimpático, todos condizentes com esse estado de calma e relaxamento propício tanto para as relações sociais, como para a recuperação e regeneração tecidual (Uvnäs-Moberg & Petersson, 2005; Beetz, Uvnäs-Moberg, Julius & Kotrschal, 2012). Em síntese, essas ações da OT são intimamente relacionadas com interações com outros neurotransmissores, orquestrando as respostas orgânicas em torno do bem estar, da interação social, crescimento e restauração. Esses efeitos, embora orquestrados pela OT, se dão pela sua interação com outros sistemas de neurotransmissores, conforme figuras abaixo (8 e 9). Sinais não nocivos são os principais liberadores de OT, como: calor corporal, atividade, sexual, toque no torax, região urogenital, abdômen; regiões que possuem aferentes direto para o NTS e DMX, e destes para o NPV e SO (Carter, S., 1992; Uvnäs-Moberg, 1997; Uvnäs-Moberg, 1999; Knox & Uvnäs-Moberg, 1998; Buijs, De Vries & Van Leeuwen, 1985), como vemos na figura 9.

Fig. 8 – Esquema mostrando as relações do sistema de OT com outros sistemas, regulando expressão e atividade de vários segmentos do Sistema Nervoso, para obter um efeito integrado. Adaptado de Uvnäs-Moberg & Petersson, 2005.

Fig. 9 – ilustração das projeções dos aferentes vagais para o núcleo do trato solitário (NTS) e para o núcleo dorsal motor do vago (DMX), do qual a OT é liberada em resposta à estimulação sensorial destes nervos (baseado em Uvnäs-Moberg; Petersson, 2005).

Embora não seja o deste trabalho propósito demonstrar a existência de tal sistema, é importante considerar que a OT pode ter esse *status*, mesmo ainda não tendo sido consagrado pelos livros-texto de referência, utilizados em cursos de formação, por exemplo. Mesmo assim, consideramos importante considerá-lo assim, pois há não só uma função localizada da OT, mas um vínculo neuroanatômico com o estado fisiológico do organismo em uma dada situação. Isso é de grande importância para a compreensão de

como o animal se organiza para responder à uma demanda de seu ambiente, no caso de ser identificado como um entorno favorável à reunião com congêneres. Assim, pensando em um sistema ocitocinérgico (SOT), teremos uma boa ferramenta para podermos interpretar a resposta do organismo como um todo, dentro do contexto psicossomático, no sentido bio-psico-social do termo.

2.7. RELEVÂNCIA DO SISTEMA OT PARA A PSICOSSOMÁTICA

Como o presente estudo é conduzido também em associação com o SuCor, Laboratório Sujeito Corpo, que estuda a Psicossomática, na Universidade de São Paulo, no Instituto de Psicologia, consideramos oportuno enunciar o que consideramos um axioma do pensamento psicossomático.

Entende-se "psicossomática" como o "estudo sistemático das relações existentes entre os processos sociais, psíquicos e transtornos das funções orgânicas ou corporais. Consiste em um ramo do conhecimento que estuda e trata de questões humanas, ou seja, atenções à saúde que pertencem a um só tempo, ao orgânico, ao psíquico e ao social. Tem também, como uma de suas principais motivações a recuperação de um diálogo entre os saberes pertencentes às Ciências Biomédicas e as Ciências Humanas e Sociais, muitas vezes prejudicado pelo excesso das especializações" (Rodrigues, Campos & Pardini, 2010).

Isso implica uma heurística (Pólya, 1957), ou constitui uma heurística. Toda ciência precisa de um método para resolver seus problemas, um algoritmo para organizar seus dados e fornecer sentido e caminhos para a solução. No caso, os profissionais que trabalham com a saúde, precisam de uma heurística, uma maneira de organizar os dados clínicos que resulte em compreensão do sofrimento e indique medidas de minoração do sofrer ou da ampliação do bem estar, ou promoção das condições de bem estar.

Assim, quero apresentar a "lei da psicossomática": a cada estado de ação corresponde uma organização fisiológica, apropriada à avaliação do organismo desta mesma situação.

A heurística aqui considerada é que só podemos considerar o ser humano, não só cientificamente, mas também clinicamente, de um ponto de vista "ecológico", ou bio-psico-social. Isso quer dizer que a base do entendimento do que se passa em um determinado organismo é a consideração de que a cada avaliação do meio ambiente (em qualquer nível), realizada pelo organismo, corresponde uma resposta que é ao mesmo tempo um idéia, uma percepção, uma emoção, um plano de ação e uma fisiologia que o viabiliza e que dá condições orgânicas de enfrentamento ou preparação para o contexto onde o organismo atua. Não há organismo funcionando no vácuo, e importa considerar o ambiente em que está, assim como a estrutura orgânica que o percebe e coordena uma resposta, que sempre será uma tentativa de conseguir equilíbrio no contexto dado. Quando consideramos a existência de um SOT, estamos fornecendo um parâmetro importante dentro da heurística psicossomática que é a avaliação do ambiente social e a possibilidade de reagir de modo específico a aspectos positivos dos coespecíficos, não considerando apenas as reações de alarme, luta, fuga, típicas do stress. O bem estar, a heurística de construção do bem estar não pode prescindir deste conceito de um sistema pró social. Assim como as nações não podem ficar presas a evitar a guerra, mas também precisam saber construir a paz, assim somos com nossas relações, com alto impacto na nossa saúde e alegria de viver.

Então, a idéia de um sistema pró-social, baseado na preparação fisiológica para o congressamento entre iguais ou para o encontro amoroso (Uvnäs-Moberg, 1998), orquestrado por sistema específico e mediado pela OT nos dá um complemento muito útil para a avaliação clínica de contextos positivos e sua importância, fundamentando a necessidade de investigação clínica dos parâmetros amorosos e sociais de uma determinada pessoa, não apenas uma heurística do stress.

2.8. TIPOS DE CAUSAS

Nicholas Timbergen (1963), construiu uma hierarquia das causas que tem orientado a pesquisa em Biologia, Etologia e Psicologia Evolucionista por várias décadas e que, sem dúvida, pode ser muito útil também para as pesquisas em Neurociências. Segundo esse autor, há dois tipos de causa:

- Próximas: que governam as respostas do indivíduo e seus órgãos a fatores imediatos do ambiente, que podem ser divididas em dois tipos:
 - a. causas imediatas: o mecanismos fisiológico, neurológicos, cognitivos e emocionais que estão por base do comportamento ou estrutura mental em questão;
 - b. causas ontogenéticas: como o fenômeno considerado se institui na história do indivíduo;

- Finais: são as responsáveis pela evolução da informação genética de cada indivíduo. São também de dois tipos:
 - a. causas funcionais: São o valor adaptativo do comportamento, como tal comportamento promove a replicação de seu gene em um determinado ambiente e
 - b. causas filogenéticas: como esse trato evoluiu ao longo do tempo geológico, em relação a espécies relacionadas filogeneticamente.

Neste sentido, levando em conta o estado atual do conhecimento acerca da relevância da OT para os sistemas sociais, se considerará neste trabalho, as causas próximas imediatas e as causas finais da influência da OT exogenamente administração sobre os níveis de cortisol sanguíneo e a alteração dos parâmetros autonômicos, relacionados com a exposição a OT exógenamente administrada, com alguns comentários sobre as causas filogenéticas, sem considerar causas ontogenéticas, parâmetro que seria muito útil em clínica. Incluí essa pequena referência para que os leitores possam se situar quando usar o termo "causa" ou quando fizer alguma análise que, mesmo implicitamente, tenha essa contação.

2.9 SISTEMAS PRÓ SOCIAIS

Conforme comentamos acima, o estudo do efeito local de uma molécula pode ser de grande interesse – e, com certeza, muitas vezes, o é – mas não se pode perder de vista qual é o sistema que esse efeito local está vinculado, pois será sempre uma reação ocorrendo dentro de um organismo, que para sobreviver tem que ajustar constantemente seus valores internos e responder a demandas e desafios do ambiente (Timbergen, 1963; Darwin, 2014). Para esta

pesquisa, consideramos a sociabilidade como fator essencial da espécie humana (Darwin, 2014; Dunbar, 2010; Dawkins, 2006, 2009; Mayr, 2008; Freud, 1973; Gazzaniga, 2008; Wilson, 1978), entendendo a necessidade de pertencer como fundamental da espécie, o desejo de ligação é uma motivação humana básica e, portanto, inscrita nos sistemas neurais, sendo isso constitutivo da natureza humana (Lima & Rodrigues, 2015).

Cozolino (2014), tem um interessante conceito de "sinapse social", onde representa o encontro humano como uma sinapse, onde há um elemento pré-sináptico e outro pós, com um intervalo (fenda) entre eles. O mais importante é que, assim como em uma sinapse, o elemento pré-sináptico pode modular a fisiologia do pós-sináptico. Assim também são os encontros humanos, onde há sempre uma transformação, mediada por uma fisiologia concertante aos eventos. Os sinais da sinapse social, que seriam os neurotransmissores na sinapse, são eventos de luz e sons que, transduzidos por nossos receptores e interpretados em áreas corticais irão determinar o modo como funcionaremos nos momentos seguintes. Sendo que o importante é a noção de que o terminal "pós-social", por assim dizer, terá seu funcionamento, sua fisiologia, alterada pelas emissões do terminal "pré-social". Evidentemente, essa concepção não traz nada de novo, em relação aos dados em si, mas provê ou dá ênfase a uma importante maneira de ver as relações humanas, que inclui dois sistemas nervosos (ou mais) agindo sobre uns sobre os outros, alterando sua fisiologia. As relações humanas, assim, não precisam mais serem vistas como eventos de outra natureza que a biológica, o psíquico não precisa estar em outro lugar que o corpo.

A teoria mais compreensiva para as finalidades aqui expostas, dentro dessa concepção de sinapse social, de um sistema pró-social que nos permita avaliar e compreender os mecanismos que regulam a fisiologia que subjaz ao comportamento de sociabilidade e adesão, é a Teoria Polivagal de Stephen W. Porges, que passamos a descrever.

2.10 TEORIA POLIVAGAL

Assim como expresso na seção 1.8, que a cada estado de ação, corresponde uma organização fisiológica dependente da avaliação do organismo desta dada situação, a Teoria Polivagal expressa de maneira muito esclarecedora como isso dá. É chamada de "teoria polivagal" por ter por base duas divisões do nervo vago ("poli", muitas): uma mielinizada e outra não mielinizada, respectivamente, mais nova e mais antiga evolutivamente, e com funções muito diferentes. Na exposição do próprio autor:

A teoria polivagal introduz uma nova perspectiva acerca de como o sistema nervoso autônomo se relaciona com o comportamento. Esta perspectiva inclui uma apreciação do sistema nervoso autônomo como um sistema, a identificação dos circuitos neurais envolvidos na regulação do estado autônomo e uma interpretação da reatividade autônoma como adaptativa dentro do contexto da filogenia do sistema nervoso autônomo dos vertebrados. A teoria polivagal estimula um nível de indagações que desafia os cientistas a incorporar uma compreensão mais integrativa do papel que os mecanismos neurais têm na regulação dos processos comportamentais. A teoria polivagal requer uma conceptualização mais expansiva do SNAP que inclua o órgão alvo, vias aferentes e eferentes e a tarefa de compreender as influências recíprocas e comunicação bidirecional entre o coração e o SNC. A teoria polivagal oferece uma perspectiva para formular questões e não é uma teoria estática. Assim, o conhecimento da neurofisiologia aumenta, tornando possíveis hipóteses testáveis que vão dar forma e expandir a teoria (Porges, 2007).

A seguir apresentamos um apanhado dos pontos principais dessa teoria, segundo pode-se ver nos trabalhos de seu autor, Stephen W. Porges (1995, 2001, 2011):

- a) Neurofisiologia do stress, limitações da teoria do "estado de alerta": desde os trabalhos de Cannon (1928; 1939), até os trabalhos de Hans Selye (1936; 1974) e os atuais de McEwen e associados (McEwen & Wingfield, 2003, 2010), estamos sempre considerando a ativação do Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS), restringindo a compreensão de como o sistema nervoso autônomo (SNA), como um todo, faz a interface com o ambiente. Quando vemos nesses estudos dos mencionados autores e das linhas de pesquisa seguintes a eles, não vemos um SNA integrado, com a participação e função específica do sistema nervoso autônomo parassimpático (SNA-P). É como se o SNA se resumisse no SNA-S, restando ao parassimpático uma função totalmente passiva. Não há dúvida do quanto foram e são importantes as pesquisas acerca dos processos de stress, das doenças de adaptação, porém, isso é apenas um lado da moeda. O organismo é um todo, uma unidade que deve ser assim considerada. Nesse sentido tem caminhado a atual concepção de funcionamento da organização funcional das vias neurais autonômicas (Gibbins, 2013). A teoria polivagal justamente se ocupa do lugar do SNAP nos processos de adaptação, que não se resume a estados de alerta e situações de enfrentamento, mas também no bem estar em vínculos sociais;
- b) Evolução do Sistema Nervoso Autônomo: a filogenia dos vertebrados apresenta uma complexidade crescente nos mecanismos que regulam o estado neural em que se baseia o comportamento, garantindo a sobrevivência no ambiente amplo e no meio social: os mamíferos precisam discriminar os amigos dos inimigos, saber

avaliar se o ambiente é seguro e se comunicar com sua comunidade. Estes comportamentos são relacionados com estados neurofisiológicos que determinam o quanto um indivíduo pode se aproximar fisicamente de outro, se comunicar e estabelecer coalisões, sem receio e relaxadamente. Assim, o ambiente pode influenciar o estado neurofisiológico e este estado pode limitar a habilidade do indivíduo de lidar com os desafios do ambiente onde vive ou viabilizar sua maior eficiência. Se isso é válido para os mamíferos e evoluiu junto com outras estruturas e comportamentos desse gênero, então, poderemos encontrar uma linha evolutiva deste sistema entre os vários gêneros dos vertebrados. A teoria polivagal, portanto, é derivada do estudo da evolução do SNA. É parte do princípio de que as respostas autonômicas e comportamentais associadas com a regulação emocional e do comportamento social refletem estratégias adaptativas emergentes da filogenia do sistema nervoso dos mamíferos. Assim, temos que:

- A evolução modifica as estruturas do SNA;
 - SNA dos mamíferos retêm vestígios de formas mais antigas de SNA;
 - A regulação emocional e social são funcionalmente derivadas de mudanças estruturais no SNA produzidas por pressões evolutivas;
 - Em mamíferos o SNA responde estrategicamente aos desafios seguindo a hierarquia filogenética, começando com a mais recente e, quando as demais falham, acionando as mais antigas e
 - O estágio filogenético do SNA determina os estados afetivos e o espectro do comportamento social disponibilizado e em um momento dado.
- c) Os três sistemas filogenéticos: essa teoria propõe que as estruturas encefálicas que regulam o comportamento social e adaptativo/defensivo, orientado para a sobrevivência, tiveram suas características trabalhadas pela evolução, tal qual outras estruturas orgânicas. Nesse sentido, essa teoria apresenta seus achados de como o SNA tendo tido três formas básicas de cumprir esse papel de fundamentar/preparar fisiologicamente os organismos para os diferentes contextos do seu ambiente:
- Um sistema de comunicação social, que provê um comportamento relaxado e calmo, compatível com interação social pacífica com congêneres;
 - Um sistema de mobilização, que ativa recursos energéticos para ação e enfrentamento e

- Um sistema de imobilização, que economiza recursos e se traduz numa evitação passiva.
- d) O sistema mamífero de comunicação: no presente trabalho, não importa discutir detalhadamente as provas e estudos da organização desses sistemas nos demais filis, mas tão somente como eles se organizam nos seres humanos, funcional e anatomicamente, tendo em conta que a teoria sustenta sua filogenia. Esses três sistemas, estariam assim organizados:
- Complexo Vagal Ventral (CVV): um sistema exclusivo dos mamíferos para emoção, movimento e comunicação, com o mínimo de gasto energético. O CVV é dividido em visceromotoras e somatomotoras: as vias motores do CVV vão ao coração e brônquios, são as visceromotoras e as somatomotoras as estruturas que inervam a laringe, a faringe, músculos da face e auditivo e o esôfago (órgãos supradiafragmáticos). Todas essas são vias mielinizadas, o que permite rápido ajuste e controle desses órgãos e suas funções. As fibras visceromotoras do coração expressam altos níveis de controle tônico e são capazes de uma rápida mudança no controle desse tônus, com a função de prover mudanças dinâmicas no metabolismo para enfrentar desafios ambientais com rapidez e precisão. Esta rápida regulação caracteriza o freio vagal (sua importância é detalhada mais abaixo), o que permite rápida ativação e desativação em resposta ao ambiente, *sem mobilizar* o SNAS. Em termos evolutivos, as fibras que controlam as estruturas somatomotoras são derivadas dos arcos branquiais que evoluíram para formar os nervos cranianos V, VII, IX, X e XI. As fibras somatomotoras que se originam nos nervos cranianos controlam os músculos branquiomélicos (músculos da mastigação e seus respectivos nervos, que tendem a permanecer ligados ao seu arco branquial durante a evolução), incluindo os da face, mastigação, pescoço, laringe, faringe, esôfago e ouvido médio. As fibras eferentes visceromotoras controlam as glândulas salivar e lacrimal, assim como o coração e os brônquios. Os aferentes primários do CVV emergem da inervação facial e oral e, pelo trigêmeo e facial, se encontram no núcleo do trato solitário, juntamente com as fibras aferentes provindas das vísceras. O CVV controla e coordena a sucção, a deglutição, a vocalização e a respiração (fig. 10).

Fig. 10 – sistema de engajamento social: determinado pela regulação dos núcleos medulares via tratos corticobulbares. O sistema de engajamento social consiste em um componente somatomotor (as vias eferentes regulam os músculos da cabeça e da face) e um componente visceromotor (o vago mielinizado que regula o coração e os brônquios). As linhas sólidas representam o componente somatomotor e as tracejadas o componente visceromotor. Adaptado de Porges, 2001.

- SNAS: este é uma divisão do SN desenhada como um sistema de mobilização. Prepara o corpo para ação e emergência, através de uma série de alterações em diversos parâmetros fisiológicos, seja aumentando a frequência cardíaca, seja estimulando as glândulas sudoríparas para proteger e lubrificar a pele ou inibindo sistemas com alto custo metabólico ligado a objetivos de longo prazo, como o trato gastrointestinal e sistemas reprodutivos. A evolução do SNAS segue a segmentação da coluna vertebral, com os corpos celulares dos neurônios deste segmento do SN alinhados em gânglios situados lateralmente à medula espinal, na sua porção tóraco-lombar e os neurônios pré-ganglionares localizados no corno anterior do H medular. A denominação “simpático” tem sua etimologia em “syn”, junto, e “*pathos*”, emoção, sendo, portanto, aquele ramo do SN que reagiria emocionalmente (Bezas & Werneck, 2012). Já o parassimpático, seria o que “anda junto”, ao lado, ao par (tanto anatomicamente, quanto funcionalmente – essas seriam as concepções iniciais). Essa origem etimológica reflete a concepção deste sistema simpático como o dos “sentimentos” em oposição com do parassimpático, que parece nos proteger desses sentimentos e estar ao lado, com função secundária, segundo uma visão mais antiga e incompleta.
- Complexo Vagal Dorsal (CVD): um sistema vestigial de imobilização passiva, para conservar recursos metabólicos. É primariamente associado com digestão, paladar e respostas à hipóxia em mamíferos. Inclui o núcleo do trato solitário

(NTS) e a comunicação entre este e o núcleo dorsal motor do vago (DMVX). Os eferentes deste sistema CVD se originam no DMVX e os aferentes vagais terminam no NTS. Sob seu comando está o controle dos órgãos viscerais subdiafragmáticos. Sua influência tônica no coração e brônquios é no sentido de diminuição, que é vestigial do controle vagal reptiliano do coração e pulmão. O CVD exerce um controle inibitório sobre o nódulo sinoatrial via fibras não mielinizadas e assim é menos controlado que as fibras do CVV. Hipóxia ou perda notável de oxigênio parece ser o principal estímulo que dispara o CVD. Apesar de adaptativa para répteis, a mecanismo de disparo por hipóxia pode ser letal para mamíferos. Sob condições normais, o CVD mantém o tônus das vísceras e promove o processo digestivo. Porém, se muito excitado, o CVD contribui para as condições patofisiológicas que incluem a formação de úlceras (por excesso de suco gástrico) e colites.

Esses sistemas, são o vínculo entre o SNC e o estado fisiológico do corpo, constituído pelo SNA, sendo a base para a vida de relação (Machado & Haertel, 2006) e estão fundados nas estruturas identificadas na tabela 2.

ESTÁGIO FILOGÊNICO	Componente autonômico	Função comportamental	Neurônios motores inferiores
III	Vago mielinizado	Comunicação social, auto tranquilização, calma, inibição do eixo simpático-adrenal	Núcleo ambiguo
II	Simpático-adrenal	Mobilização	Tóraco lombar – medula espinal
I	Simpático-adrenal Vago não mielinizado	Imobilização (evitação passiva)	Medula espinal e núcleo dorsal motor do vago

Tabela 2 – sistema de engajamento social é determinado pela regulação dos núcleos medulares via tratos corticobulbares. O sistema de engajamento social consiste em um componente somatomotor (as vias eferentes regulam os músculos da cabeça e da face) e um componente visceromotor (o vago mielinizado que regula o coração e os brônquios). As linhas sólidas representam o componente somatomotor, as tracejadas o componente visceromotor. Adaptado de Porges, 2001.

- e) Freio Vagal: este é um importante conceito para a teoria polivagal, pois o vago mielinizado (CVV) é ativamente inibidor do SNAS, inclusive do coração: há um tônus simpático permanentemente estimulando o coração e que é inibido por sinapses vagais (SNAP). A rápida inibição e desinibição vagal do tônus cardíaco pode rapidamente mobilizar um indivíduo em estado de calma. Por outro lado, o

sistema vagal dos mamíferos tem vias eferentes específicas envolvidas na regulação de músculos estriados da face, boca, laringe, faringe e da regulação dos batimentos cardíacos. Estas são neuranatômica e fisiologicamente relacionada à função dos eferentes viscerais (CVV). Devido a esta influência deste freio no nódulo sino atrial, a taxa de batimentos cardíacos em descanso é bem menor que a taxa intrínseca do marca passo. Quando o tônus vagal para o marca passo é alto, o vago age como um freio sobre a taxa de batimentos cardíacos. Quando se nota o oposto, quando o tônus vagal sobre o marca passo é baixo, não há inibição do marca passo e, portanto, se verificará um incremento da taxa dos batimentos cardíacos. Assim o freio vagal pode ser usado como marcador funcional da modulação da taxa de batimentos cardíacos pelas vias vagais mielinizadas, ou, em outras palavras, da ativação do SNAP. Este freio vagal proporciona um mecanismo neural que rapidamente muda o estado visceral, seja aumentando ou diminuindo a taxa de batimentos cardíacos. Assim, do ponto de vista neurofisiológico, este freio vagal é um mecanismo que ajusta as necessidades metabólicas para mobilização e comportamentos de comunicação. Funcionalmente, o freio vagal (marcador da modulação do estado visceral pelo SNAP), permite ao indivíduo rapidamente se engajar ou desengajar de relacionamentos e objetos do mundo, promovendo estados de calma e comportamentos de tranquilização. Se o freio vagal não está atuando eficientemente e não consegue atender às demandas energéticas e metabólicas do organismo, então o sistema simpático-adrenal é recrutado para regular essas necessidades de energia para atender a altas demandas do ambiente, o que pode levar uma grande ativação deste sistema-controle do aparelho cardiovascular, o que poderia, em circunstâncias extremas, levar à hipertensão ou comportamentos reativos e irritáveis.

2.10.1 A teoria polivagal como base teórica para compreender a interação do SOT e a atividade do eixo HPA

O ponto de contato da teoria polivagal com o SOT é que a OT pode ser parte de um complexo sistema de respostas, vinculado à percepção de segurança do ambiente. (fig 10 b), promovendo um sistema anti-stress (Uvnäs-Moberg, 1997). Conforme previsto pela teoria polivagal, há evidências de que a VP pode potencializar as respostas de mobilização, via excitação simpática, enquanto que altos níveis de VP pode potencializar bradicardia, via *feedback* com o DMVX e inibição da atividade

simpática (Ferguson & Lowes, 1994). Nos mamíferos, o componente efetor do CVD é sensível à OT e não à VP e o componente aferente (NTS e área póstrema), são mais sensíveis à VP (fig 11 a e b).

Fig. 11 a – regulação neural do CVD durante perigo percebido, quando a mobilização é adaptativa. Vias VP (tracejada) se comunicam com o hipotálamo em conjunto com a área postrema e o NTS regular o reflexo vagal para facilitar a excitação SNS. Adaptado de Porges, 2001.

Fig. 11 b – regulação neural do CVD quando o ambiente é percebido seguro. O CVD inclui os núcleos sensoriais do NTS e área postrema e o DMX. OT é liberada nas porções motoras e sensoriais do CVD e sistemicamente nas vísceras. Funcionalmente OT traz um estado de calma imobilização e estado anti-stress. Adaptado de Porges, 2001.

2.10.2 Neurocepção

Este é um conceito da teoria polivagal para descrever a propriedade do SN de procurar detectar sinais de perigo no ambiente, preparando a fisiologia da vida de relação para um comportamento adequado a essa detecção: ativar mecanismos de ação, via SNAS (sistemas de defesa ligados) ou preparar o organismo para uma interação social, baseada em relaxamento e aproximação, via SNAP (sistemas de defesa desligados). Esse sistema, por ser muito antigo evolutivamente é localizado em partes mais primitivas do SN e não necessita de consciência para ser ativo (Porges, 2011). O ser humano, como outros mamíferos, tem sistemas neurocomportamentais adaptativos, tanto para o enfrentamento de ameaças (luta, fuga, congelamento), como pró-social (que como temos comentado, em geral, não tem recebido a devida atenção). Esse sistema que desliga o sistema de defesa e o mantém fora de ação, quando o ambiente é acolhedor e social, é mediado por estruturas ocitocinérgicas. Crianças e adultos precisam apresentar boas estratégias de engajamento em situações sociais para

estruturar boas relações sociais e vínculos. Conforme Porges descreve (2004), há alguns passos para a formação de relações sociais, que passamos a descrever

- a) três circuitos neurais bem definidos para suporte social, comportamentos de engajamento, mobilização e imobilização (descritos acima, nesta seção);
- b) independente da consciência, o sistema nervoso avalia o risco ponderável do ambiente e regula a expressão de comportamentos adaptativos, conforme o ambiente é percebido como seguro ou perigoso ou, ainda, francamente ameaçador;
- c) A percepção de segurança é a base para que um comportamento de engajamento possa ocorrer. Estes comportamentos são acompanhados dos benefícios fisiológicos associados com o suporte social (vide ítem seguinte sobre o conceito de neurocepção);
- d) Comportamentos associados com cuidados com crianças, reprodução e formação de fortes vínculos de casal, requerem imobilização sem medo, o que nos permite ficarmos quietos e parados ao lado de congêneres ou mesmo abraçados e em contato físico imediato, assim como durante o ato sexual e
- e) OT, o neuropeptídeo envolvido na formação de vínculos sociais – como descreve Porges (2004) – faz possível essa imobilização sem medo possível, inibindo os comportamentos defensivos de *freezing*.

A teoria polivagal assume que há um sistema inata com o qual o sistema nervoso é capaz de avaliar a segurança ou ameaça de um determinado ambiente ou interação social, através de uma avaliação de risco contínua. Porges (2004) afirma que cunhou o termo para descrever como os circuitos neurais distinguem uma situação de segurança, de uma perigosa de outra que é ameaçadora á própria vida. Em cada um dessas classes, um sistema de enfrentamento será automaticamente ligado: o primeiro, o de relaxamento, confiança e aproximação; o segundo de prontidão para a ação e conflito e o terceiro para a paralisação defensiva.

Porges descreve, em sua teoria, que esses três estágios são dependentes do desenvolvimento do sistema nervoso autônomo dos mamíferos. Cada um dessas estratégias principais de comportamento adaptativo depende de diferentes circuitos neurais do SNA, a saber:

- a) Imobilização:
 - “fingir de morto”, comportamento completamente paralisado.

- os mais primitivos componentes, compartilhados com quase todos os vertebrados.
- são dependentes dos mais antigos ramos do nervo vago (parte não mielinizada), originárias no NDMX, conforme descrito acima).

b) Mobilização:

- Comportamentos de luta-ou-fuga.
- Dependentes do funcionamento do sistema nervoso simpático, associado de um aumento da taxa metabólica e da atividade cardíaca.

c) Comunicação social ou engajamento:

- Expressões faciais, vocalização, audição.
- Dependente do ramo mielinizado do nervo vago, que se origina de uma região do tronco encefálico denominada Nucleo Ambiguo (NA). O vago mielinizado estimula comportamentos de calma e inibe a influência do SNAS sobre o coração.

2.10.3 Teoria Polivagal e a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Um aspecto fundamental da teoria polivagal para este trabalho está calcado no papel que essa teoria atribui à VFC na mensuração da ativação dos diferentes sistemas descritos acima. Segundo a teoria polivagal (Porges, 2011), o SNA lida com as demandas internas das vísceras e as prepara para responder aos desafios ambientais. Percepções de/ou ameaças à sobrevivência promovem massiva retirada do tônus parassimpático e aumento do simpático (desse modo, stress seria a postergação das necessidades internas para atender as demandas externas). Assim, o nível de stress pode ser quantificado em um nível fisiológico. De onde a necessidade de identificar e quantificar um índice de atividade parassimpática. Porges (2011) propõe que seja essa medida derivada dos padrões de disparo do coração. A amplitude da arritmia respiratória sinusal (RSA, em inglês, *respiratory sinus arrhythmia*) provê um índice validado de fácil obtenção, via vago cardíaco (Porges, 1986). Em indivíduos saudáveis, quanto maior a variabilidade, maior a saúde, pois essa variabilidade significa flexibilidade para responder às demandas ambientais. De modo que, a medição do tônus vagal cardíaco através da amplitude de RSA oferece um indicador confiável para inferir os processos centrais de organização do comportamento: é um marcador do status funcional do sistema nervoso (Porges, 2011). Assim, escolhemos medir esse parâmetro para avaliar o estado de ativação simpático-parassimpático do

sistema nervoso autônomo, como uma medida de ativação dos sistemas de defesa ou pró social, respectivamente (vide seção de métodos).

Assim sendo, dentro dos limites do presente trabalho, é importante a concepção de que temos um sistema ativo para detecção de ameaças e ambientes seguros, que desliga o sistema de defesa, proporcionando uma fisiologia de calma e tranquilidade, de aproximação e interação com co-específicos. Esse sistema é baseado em estruturas ocitocinérgicas, e traz em si a condição anti-stress por natureza, uma vez que para que possamos entrar em contato social adequado com outras pessoas precisamos de calma e amistosidade para que essa interação resulte nas tão desejadas como importantes relações de amizade, suporte, amorosas, filiais, etc., em que nossa existência se baseia. Se essa reação tem ênfase em processos anabólicos e de calma, ela é muito mais propensa a padrões de saúde e qualidade de vida, de onde as pessoas com mais contato social são favorecidas nestes parâmetros (Lima & Rodrigues, 2015).

2.11 OCITOCINA E A BARREIRA HEMATO-ENCEFÁLICA

A administração nasal de OT, sem dúvida, aumentará os níveis sanguíneos de OT, mas para que se observem os efeitos comportamentais da ativação do SOT, é necessário que esses níveis também aumentem no SNC. Aparentemente, uma vez que há grande irrigação sanguínea no SNC isso não seria muito difícil de compreender. Mas, há, porém, um obstáculo para essa simples difusão: a barreira hemato-encefálica (BHE). Para que uma molécula presente no sangue tenha efeito no SNC, é necessário que ultrapasse essa barreira. Aqui discutimos essa possibilidade.

A atividade neuronal dentro do SNC requer um microambiente muito controlado e com parâmetros altamente estáveis e por isso altamente vulnerável. Além disso, a importância estratégica do SNC demanda cuidados extras com qualquer substância ou microorganismo que possa ser agressivo a seus tecidos. A maneira de proteger esse microambiente é manter barreiras entre o sangue e o SNC. Essas barreiras são identificadas e no número de três: a BHE, a barreira hematoliquórica (líquido céfalo raquidiano – BHL) e a aracnóide em si, como barreira física (meninge). Mas, é ao nível dos microvasos do endotélio encefálico que acontecem as trocas entre sangue-SNC (Abbott, Patabendige, Dolman, Yusof & Begley, 2010). E, como é amplamente sabido, as paredes dos capilares, em geral, permitem a passagem de substâncias lipossolúveis, por fenestros e por pinocitose. Já as paredes dos capilares no SNC não possuem tais fenestros, sendo suas junções tipo *tight*, sem espaços

intercelulares que viabilizem a passagem de moléculas: não há pinocitose, somente transporte transcelular por processos lipossolúveis (não hidrofílico), por transporte transmembranico e por vesículas, envolvendo também astrócitos da glia (Abbot et al., 2010).

O primeiro a demonstrar que peptídeos e proteínas regulatórias podem atravessar a BHE foi Abba J. Kastin, assim como os mecanismos para tal transporte. Em seu trabalho ele demonstrou que essa passagem tem a função não só metabólica, mas também informacional e funcional: peptídeos e proteínas regulatórias agem como moléculas informativas, sinalizando eventos periféricos ao SNC em transporte ativo e seletivo, possibilitando a sinalização e comunicação, respeitando os parâmetros de proteção (Banks, 2015).

Já em 1985 (Ermisch, Landgraf & Hess) se demonstrou que o encéfalo é fonte e receptor de peptídeos sinalizadores e se pergunta se os peptídeos carregados pelo sangue influenciariam as funções cerebrais (a BHE permitiria uma passagem tão restrita, ao final, que pouco ou nenhum efeito fisiológico seria notável). Esses mesmos autores (Ermisch, Landgraf & Hess, 1985), respondem afirmativamente a essa questão: há regiões encefálicas onde as barreiras capilares seriam menos eficientes, especialmente na glândula pineal, no plexo coroide e na neurohipófise, onde os peptídeos poderiam alcançar elementos celulares dos tecidos, agindo neles ou alterando a permeabilidade das células para elementos específicos (controlando a fisiologia do tecido nervoso ou fornecendo elementos necessários). Isso faz com que haja pelo menos duas razões para se estudar os mecanismos de transporte de peptídeos na BHE: primeiro, para se entender como os peptídeos circulantes podem afetar o encéfalo, segundo, a grande dificuldade para fazer com que medicamentos tenham acesso aos tecidos nervosos, o que exclui uma gama de tratamentos da lista dos possíveis, embora factíveis, pois, em geral são hidrossolúveis e, portanto, excluídos de entrar no encéfalo pela BHE (Pardridge, 2013).

Como já nos referimos nesta seção 2.4, OT é produzida no encéfalo, mas também há uma produção de OT periférica. Não somente seus efeitos podem ser centrais ou periféricos, mas também a síntese pode ser central ou periférica, podendo ser sintetizada no trato gastrointestinal, coração, testículos, útero, corpo lúteo, placenta, âmnio, rins, pâncreas, timo e adipócitos (Kiss & Mikkelsen, 2005). Não há muita informação – quase não identificada – da significação da OT provinda destas fontes sobre o comportamento. E isso é muito importante, pois a presença de OT periférica é presente em muitos experimentos, especialmente aqueles

que mensuram a quantidade de OT plasmática após estimulação psicológica (Barraza & Zak, 2009).

O que temos é que há certo consenso ou pressuposto de que o estímulo (seja um filme, a presença de uma pessoa querida ou a colaboração em jogos) causa liberação de OT no encéfalo, modificando a atividade dos circuitos envolvidos em atividades sociais do cérebro. Além do que, se pressupõe que os níveis de OT plasmática estão correlacionados com os níveis encefálicos da mesma. Assim, considerando a OT em níveis plasmáticos, nós precisamos saber se atravessa a BHE. Essa pergunta é muito relevante, pois além da produção periférica de OT, muitos experimentos, inclusive este, se utilizam de OT administrada nasalmente, visando elevar os níveis sanguíneos dessa molécula, produzindo ou pretendendo produzir, efeitos comportamentais. Por isso é muito importante tal consideração, para se compreender as vias de ação da OT nasal. Os endocrinologistas acreditam que OT tem pouca penetração na BHE: pequenas moléculas lipofílicas têm grande penetração nesta barreira para o líquido cefalorraquidiano, enquanto OT e AVP, cuja estrutura molecular é muito parecida, são grandes e hidrofílicas, e seu transporte envolve um carreador saturável, o que seria um fator limitante, uma vez que a meia vida da molécula é de 19.1 min. (McEwen, 2004).

Por outro lado, como podemos ver em Felten e Józefowicz (2005), na descrição dos conhecidos órgãos circunventriculares, que são justamente, “janelas do cérebro”, onde não há as junções “*tight*”, coladas, das células das paredes da vascularização: “desprovidas das usuais junções ocludentes, nas aposições endoteliais, tendo, ao invés disso, vascularização fenestrada. Assim, os órgãos circunventriculares *não possuem* (grifo nosso) barreira hematoencefálica”. É importante reparar a lista desses órgãos que compõem os circunventriculares:

- a) Órgão vascular da lâmina terminal (OVLT);
- b) Eminência mediana;
- c) Neurohipófise;
- d) Glândula pineal;
- e) Órgão subfornicial;
- f) Área postrema e
- g) Órgão subcomissural.

Importante notar que o OVLT, o órgão subfornicial e a área póstrema enviam fibras para o hipotálamo e outras estruturas viscerais, e que as próprias fibras da neurohipófise têm ampla difusão no tecido nervoso, além de ser a eminência mediana fator importante de controle dos fatores liberadores hipotalâmicos (Felten & Józefowicz, 2005). Não nos parece tão estranho que altos níveis de OT plasmática induzida por spray nasal, possam ter os resultados que a literatura aponta, mesmo influenciando comportamentos tão complexos como o social, pois há boas vias possíveis para isso (hipoteticamente), mas que, estranhamente, não encontra referência a essas notáveis estruturas circunventriculares na discussão da OT e as barreiras encefálicas.

Uma questão importantíssima é levantada por Churchland e Winkielman (2012), que para entender a relação entre o estímulo social e o nível plasmático de OT, outros fatores precisam ser separados: quando um ser humano recebe estímulo social é muito provável que isso cause reação em suas vísceras (especialmente coração e intestinos) e o coração e os intestinos são os que mais contribuem para os níveis plasmáticos de OT, além do que, essa OT irá ativar os ramos aferentes do nervo vago e irão registrar esses sinais para o encéfalo (Churchland & Winkielman, 2012). Essas asserções são confirmadas pelo que expusemos da teoria polivagal, que o SNA é influenciado por fatores exógenos e endógenos (seção 2.11.1).

Onaka (2004), ao estudar as vias neurais de controle central e periférico da liberação de OT durante o stress, revisa várias pesquisas em que há um alto nível de troca de informações entre níveis sanguíneos de várias substâncias (como grelina e leptina) que podem afetar a liberação de OT central.

É importante refletir sobre tudo isso, porque, como este trabalho e muitos outros se utilizam de administração nasal de OT sintética e essa não tem claramente determinada a via de acesso ao SNC. Do mesmo modo, o modo como ela age para produzir os efeitos relatados na literatura está longe de ser claro e conhecido.

Embora a administração nasal seja altamente conveniente por sua não invasibilidade, a questão de *se* e *como* esta OT fornecida exogenamente pode influenciar os sistemas de comportamento é muito relevante. Conforme reportado em sua revisão, Churchland e Winkielman (2012) não encontraram estudos que demonstrem quanto de OT assim introduzida no organismo afeta receptores encefálicos. Estes autores discutem o trabalho de

Born e outros (2002), reputado como um dos mais citados para fundamentar a hipótese de que a OT administrada intranasalmente atinge o cérebro pela corrente sanguínea via mucosa nasal (Born et al., 2002). Discutindo o seu trajeto apontam que dificilmente poderia fazê-lo pelos neurônios do bulbo olfativo, pois teriam que percorrer ativamente (retrogradamente) as vias neuronais e isso demoraria muito tempo, considerando que o efeito notado da OT intranasal é reportado em minutos, além de correr o risco de proteólise durante esse trajeto retrógrado, ativo. Esses autores apontam que a via mais provável é atingindo o líquido ventricular, no espaço subaracnóideo e/ou via pia mater. Conforme visto nesta seção (em várias divisões), a OT produzida endo-encefalicamente, no hipotálamo, atinge a amígdala e o núcleo acumbens. Assim, a OT administrada nasalmente seguiria o caminho da VP, descrito por Born et al. (2002): spray => corrente sanguínea => espaço subaracnóideo => líquido ventricular => espaço extra celular. Considerando, supomos, os órgãos circunventriculares (não são citados no texto desses autores). Mas, ainda assim, ponderam Churchland e Winkielman (2012), qual seria a quantidade para tais peptídeos, como VP e OT, a ser inalada para manter um nível fisiológico nessas regiões suficiente para se obter um efeito comportamental? Assim, seus achados não fundamentam os protocolos utilizados para OT, usualmente de 24 IU, comentando ainda que frequentemente o número de *puffs* não é mencionado nos trabalhos publicados. Em minha revisão, descrita abaixo, encontrei resultado semelhante, onde os autores em geral dão a medida administrada em IU, mas não o número de *puffs*. Além do que, há também o tempo entre cada *puf*, pois uma administração seguida pode acarretar que o excesso escorra pela garganta ao invés de ser absorvido pela mucosa. Para a VP, o intervalo é de 30-45 segundos, segundo Born e colaboradores (2002). Assume-se que o mesmo raciocínio seja válido para a OT, pela alta semelhança molecular das duas substâncias. Por outro lado, a OT exógena pode interagir com os mecanismos de retroalimentação positiva que caracterizam esse peptídeo ou, como vimos, pelo fato de que OT interage com muitos outros sistemas, de modo que se pode ter um efeito comportamental indireto, por ação sobre outros sistemas por convocar outros neurotransmissores.

Em seu trabalho de 2015, Leng e Ludwig insistem que a despeito do vasto número de relatos que a administração nasal de OT tem vários efeitos comportamentais, muito pouco do que consideram altas doses parece atingir o líquido e recomendam muito cuidado e atenção rigorosa, pois há necessidade de se escolher métodos estatísticos adequados e os estudos de dose-resposta que ainda não são concludentes. Acatamos todas as observações, porém,

embora os mecanismos de ação não estejam claros não significa, *per se*, que não exista ou, mais grave, que a administração de OT nasal não tenha efeitos comportamentais, somente porque não sabemos como esse procedimento produz esse efeito. Considerando o gigantesco volume de pesquisas com resultados positivos envolvendo administração nasal de OT, parece bastante bem estabelecido que há efeitos, embora haja um sem número de perguntas ainda não respondidas para que esses protocolos sejam bem estabelecidos. Consideramos, por fim, que isso não é um impedimento, por ser uma coisa que o tempo traz, junto com o amadurecimento da pesquisa. E esse amadurecimento do campo de estudo, só se faz com muita pesquisa e muitos dados, que, aos poucos são refinados e compreendidos. Há extensa literatura em robusto suporte de que a administração nasal de ocitocina tem efeitos comportamentais, que envolvem respostas de stress e situações sociais (Cardoso, Kingdon & Ellenbogen, 2014). O fato de que os mecanismos de atuação ainda não sejam claros e a dosagem ainda não esteja bem estabelecida, não significa que não podemos ou não devemos proceder outros estudos, utilizando essa técnica que, como já indicado, tem a facilidade de ser não invasiva, de baixo custo e fácil operação, embora não se deva com isso escusar-se do não estabelecimento dos protocolos. Como no caso deste estudo, onde procuramos estabelecer uma relação entre a ação da OT e alterações em parâmetros autonômicos típicos e necessários para o comportamento pró-social, estabelecendo os efeitos anti-stress desse peptídeo, com todas as possíveis aplicações clínicas desse conhecimento. Substanciando essa posição, podemos ver na interessantíssima revisão de Bethlehem, Honka e Auyeung (2013), que fazendo um apanhado dos estudos com administração nasal de OT e fMRI, encontraram que há um específico grupo de regiões cerebrais sociais que são ativadas com essa modalidade de administração do peptídeo e também encontraram, com bases nesses estudos, que a OT tem o potencial não só de modular a atividade de um grupo de regiões encefálicas, mas também a conectividade funcional dessas áreas. Afirmam também que estudar os efeitos da administração nasal sobre o cérebro pode contribuir para nossa compreensão das redes neurais do cérebro social.

A despeito dessas dificuldades e do tanto ainda por fazer nessa área, é notável o número de pesquisas com resultados muito fecundos, como também se vê na profunda revisão de Adam J. Graustella e Colin MacLeod (2012), iniciando sua apresentação trazendo a informação de que há 11 anos já é conhecido o efeito da OT nasal sobre a cognição social humana. Encontram neste estudo que a administração nasal de OT melhora a detecção de pistas sociais e na elaboração e nível estratégico de processamento dessa informação. Embora

também notem que há inconsistência em vários achados da literatura, atribuem tal inconsistência a diferentes métodos de avaliação dos dados sociais e nos modos de compreender as diferentes atitudes no grupo. Eu adicionaria esses resultados diversos por conta de que, muitas vezes, a técnica de desafio ativa diferentes sistemas comportamentais (por exemplo: pistas sociais, conflitos na relação, jogos de confiança, falar em público, etc.). Agregam ainda, a estes dados, que é uma estratégia de pesquisa poderosa para identificar marcadores que possam ser integrados em modelos de circuitos mais complexos. Esses marcadores têm particular valor na pesquisa de terapêutica para vários transtornos e que, por isso, esta área deveria ser a de maior foco na pesquisa futura. Penso como esses autores e incluo o presente estudo entre aqueles que buscam utilizar a administração nasal de OT como um método válido para compreender a interação de circuitos mais complexos, que estão entre a experiência social e a regulação autonômica do corpo, utilizando-se da teoria polivagal como base para a interpretação desses dados.

2.12 A OT E O EIXO HPA – REVISÃO

Como visto nas seções anteriores, há um sistema que modula a resposta social dos mamíferos, assim como há um sistema que modula a resposta dos organismos diante de desafios e dificuldades. O primeiro é conhecido como sistema pró-social, de mediação ocitocinérgica, e o segundo descrito na literatura como reação de stress, alarme ou, mais resumidamente, como ativação do eixo HPA (hipófise-pituitária-adrenal). A teoria polivagal (seção 2.11 deste trabalho), sustenta que um sistema evolutivamente mais recente – o pró-social – predominaria sobre o sistema de mobilização/stress/alarme, representado pela ativação do eixo HPA (mais antigo, evolutivamente). Baseado nestas idéias, espera-se que o sistema pró-social, ocitocinérgico, tenha um efeito de bloquear, reduzir ou proteger o organismo dos efeitos da resposta do stress.

Desde os trabalhos pioneiros de Hans Selye (1936, 1974), a resposta do stress é caracterizada pela liberação no hipotálamo do CRF (*corticotrophin releasing factor* – fator liberrador de cortifotrofina), que atingindo a hipófise pelo sistema porta-hipofisário estimularia esta a secretar ACTH (adrenocorticotrophin hormon, hormônio adrenocorticotrófico) que, por sua vez, estimularia o córtex da supra-renal a liberar cortisol, como parte do espectro de reações preparatórias genéricas para ações de enfrentamento (natureza da resposta do stress: preparar o organismos para ação). Assim sendo, trabalhamos

com o pensamento de que níveis mais elevados de OT representam uma ativação do sistema pró-social e, automaticamente, um sistema de defesa desativado. O sistema de defesa desativado representa um organismo sem desafios e sem necessidade de ação imediata, situação esta marcada por um índice mais baixo de cortisol. Assim, a OT teria um efeito anti-stress, protetor em relação ao stress, mitigando a resposta do eixo HPA, apropriada para situações de desafio. Com essa idéia em mente, realizamos uma pesquisa para verificar na literatura dos últimos dez anos se os achados corroboravam tal suposição.

Baseado nos resultados de algumas tentativas preliminares, nos pareceu mais produtivo fixar as palavras da busca em português (“ocitocina cortisol”) e inglês (“oxytocin cortisol”). Dado a dificuldade de selecionar palavras que denotem a complexa interação do sistema ocitocinérgico em modular a resposta de stress ou a vaga denotação da expressão “proteger contra” e a possibilidade forte de não constarem da lista trabalhos importantes, escolhemos ficar com uma relação mais extensa, embora menos compreensiva, do par “ocitocina cortisol”, em português, espanhol e inglês. Também foram selecionados somente os trabalhos relativos a sujeitos humanos, pois é nosso maior interesse.

Pesquisamos os seguintes sites de busca, em um período de 10 anos (2005-2015), aceitando-se resultados em qualquer língua, pesquisas com sujeitos humanos: Pubmed, SibiUSP e Biblioteca Cochrane, conforme especificado na tabela 3 abaixo.

sistema	português	ocorrências	espanhol	ocorrências	Inglês	ocorrências	total
PubMed	Ocitocina cortisol	0	Ocitocina cortisol	0#	Oxytocin cortisol	128	128
SibiUSP	Ocitocina cortisol	1	Ocitocina cortisol	1	Oxytocin cortisol	143**	145
Bib. Cochrane	Ocitocina cortisol	37*	Ocitocina cortisol	0	Oxytocin cortisol	55***	92
							350

Tabela 3 – resultados quantitativos para os achados do par “ocitocina-cortisol” em três línguas e em três sites de busca. Legendas:

*: quando se conduziu a busca com as palavras em português todos os 37 resultados foram em inglês, de modo que nos restringimos aos resultados em inglês para nosso computo.

**: 193 resultados foram obtidos originalmente, mas as pesquisas com não-humanos foram retiradas manualmente, pois o site não tem essa opção.

***: inicialmente foram relatadas 77 ocorrências e excluídas manualmente as anteriores a 2005, restaram 55.

#: como em outros sites, as ocorrências já aparecem traduzidas, não há ocorrências em espanhol, propriamente, só em inglês.

Analisando os títulos e resumos, pudemos perceber que poderíamos classifica-los em algumas categorias, que passo a descrever abaixo:

- patologia: quando a ênfase do estudo era a compreensão de uma condição patológica qualquer e o papel da OT na mesma;
- vínculos e relações: onde a atenção sobre a OT é na criação e manutenção de vínculos, inclusive parenteais;
- Estudos em fisiologia não diretamente relevantes: estudos sobre muitos aspectos que pouco ou nada se ocupam da relação entre o sistema de alarme, de stress e OT (em geral, ligados à parto, aleitamento, efeito de drogas, etc.) e
- OT e cortisol (fisiologia da interação dos sistemas): essa categoria é a que nos interessa propriamente. Como e qual o papel da OT na modulação da reatividade do eixo HPA e da resposta de stress.

A análise assim apresentada nos permite uma visão indicativa (não exaustiva) da concentração das pesquisas em diferentes temas em que a OT está envolvida, pois esse nonapeptídeo tem, como dissemos na introdução, muitos efeitos. Na tabela 4 podemos apreciar a soma de todos os resultados encontrados nos três sistemas de busca, tanto em termos absolutos (numéricos), como relativos (percentuais), para as palavras chave selecionadas.

Sistema	patologia	vínculo	OT & cortisol	diversos
pub	47	23	37	31
sibi	42	35	18	50
bireme	16	7	23	9
Total	31% - 105	19% - 65	23% - 78	27% - 90
Total geral = 338				

Tabela 4 – resultados absolutos (numéricos) e relativos (percentuais) das ocorrências em todos os sistemas.

Embora o propósito desta revisão não seja estudar os critérios de distribuição dos estudos, mas como foi necessário separar as publicações é interessante, supomos, fazer algumas reflexões sobre esse assunto, partindo dos resultados somados totais.

Em primeiro lugar, há uma prevalência dos estudos em que há um provável envolvimento da OT nos mecanismos de patologias diversas. Leve-se em conta que em muitos casos foi difícil estabelecer se uma publicação era da categoria “diversos” ou da “patologia”. Em uma análise mais rigorosa, portanto, talvez esse número aumente. Essa prevalência dos estudos em “patologias” é bastante compreensível, uma vez que patologias

envolvem sofrimentos e limitação e nossa urgência e primeira atenção sejam para com a compreensão de seus mecanismos para alívio e auxílio dos que sofrem. Por outro lado, a lógica diria para que primeiro se estudasse os mecanismos básicos da modulação ocitocinérgica sobre o eixo HPA. Portanto, em uma primeira análise, parece que se deveria dar mais atenção aos mecanismos básicos de funcionamento do sistema ocitocinérgico, pois a compreensão dos mecanismos patológicos ficaria facilitada e as pesquisas melhor orientadas.

Em tempo: parece haver um considerável montante de informação relevante para a compreensão da regulação do eixo HPA pelo sistema ocitocinérgico dentro de trabalhos cujo título ou tema se referem mais à patologia. O mesmo pode-se dizer sobre estudos do papel da OT nos vínculos. Mas, como isso não fica patente nos títulos, fica muito difícil pesquisa na literatura, pois há milhares de trabalhos sendo impossível ler todos. Atualmente, há grande produção acadêmica e facilidade de acesso a ela, particularmente pela internet. Mas, se por um lado isso facilita, por outro lado, é uma dificuldade para que os pesquisadores trabalhem em conjunto, como a Ciência demanda: observando o trabalho uns dos outros, discutindo temas e propondo provas e testes. O volume de publicações dificulta enormemente esse trabalho conjunto. Uma busca com o termo “*oxytocin*” no Pubmed resultou 23.481 ocorrências, por exemplo. Por outro lado, conforme vai se refinando a pesquisa, muitas publicações vão sendo excluídas e, outras vezes, não se consegue formular uma frase de busca que seja satisfatória, além da óbvia importância de um título bem formulado, regra nem sempre bem observada.

De todos os dados tabulados, penso que merecem atenção em relação às porcentagens três itens: o que se mede, dosagens de administração de OT nasal e grande concordância em importância e vias, além é claro da pergunta chave, se os resultados da pesquisa dos últimos dez anos endossa o pensamento de que a elevação de níveis periféricos de OT correlaciona-se com uma menor ativação do eixo HPA, medida por uma diminuição do cortisol.

Dos 35 trabalhos, sete são revisões, portanto, não determinam exatamente suas metodologias, pois são apanhados de diversos trabalhos, tendo, por sua vez, cada um deles sua própria metodologia. Dos 28 restantes, vários se utilizam de mais de uma medida, mas, mesmo assim, pode-se tabular seus procedimentos da seguinte maneira:

- 25 medem cortisol, sendo que, destes, 19 medem na saliva, 4 no sangue e 1 na urina.

- 6 medem OT diretamente, sendo que 4 no plasma, 1 na saliva e um indeterminado (os autores se referem como OT “periférica”, mas, tanto no sangue, como na saliva ou na urina, são periféricas, portanto, ficamos sem saber exatamente como a mediram).
- 2 trabalhos se utilizam da alfa amilase salivar, o que é uma proposta bastante interessante.
- 4 trabalhos utilizaram fMRI.

Também há grande prevalência do uso de teste de stress social utilizando o falar em publico como situação disparadora desta modalidade de stress (7 dos 28, todos os outros trabalham com situações diferentes entre si, como avaliação de imagens, evocação de palavras, etc.). E há grande prevalência do uso do TSST (5 dos 7). Em relação à dosagem de OT intranasal, dos 28 trabalhos, 17 deles se utilizam de administração intranasal do mesmo produto, mesmo laboratório (Syntocinon® Spray, Novartis), sendo a distribuição da dosagem como apresentada no gráfico 2.

Não há uma explicação consensual do porque dessas doses e nem sempre se especifica o número de *puffs* (todos os que trabalham com 24IU e citam o número de puffs, informam 3 *puffs* por narina). Há relatos de 40IU com 4 *puffs* e outro com 5.

Uma coisa acima de tudo preponderou: dos 35 trabalhos, todos estão de acordo que o sistema OT modula a resposta do stress, no sentido de rebaixar seus efeitos, tornando mais adequado seu perfil para fins sociais, constituindo uma resposta específica da

sociabilidade, sempre se baseando em parâmetros evolutivos, de algum modo. Ou seja, todas as pesquisas consideram a sociabilidade como uma característica humana e o ajustamento à convivência social como um aspecto altamente importante de nossas vidas (oposto à reação de luta e fuga): de onde a necessidade de relaxar, e estarmos aptos, psicológica e

fisiologicamente para a interação e construção de vínculos. A OT não só atenua a resposta do eixo HPA, mas reduz emoções negativas e aumenta comportamento afiliativo (notadamente, há uma revisão de autoria de Cardoso, Kingdon e Ellenbogen, de 2014, especificamente sobre o efeito de administração intranasal de OT em situações de laboratório, confirmando robustamente essa posição). Também há grande consenso de que os estudos sobre OT são da máxima importância para compreensão dos mecanismos de proteção contra os efeitos nocivos do stress. Também há grande ênfase no efeito de tornar a recuperação mais rápida, vários deles propondo, inclusive, a possibilidade da OT ser utilizada como fármaco na terapêutica de várias condições, associada ou não com psicoterapia, notadamente de transtornos que envolvem condições sociais.

Vários estudos que encontramos não especificam vias neurais desse efeito da OT sobre o bem estar. Lembramos que selecionamos pesquisa com humanos, o que torna os procedimentos experimentais com implicações neuroanatômicas ou neurofisiológicas mais sujeitos a limitações éticas, provavelmente pela invasibilidade dos procedimentos mais comuns para determinação das vias neurais envolvidas. Mas dentre os que o fazem, com métodos menos invasivos (como fMRI), há concordância na influência do sistema OT sobre a amígdala e hipotálamo, inclusive também notando efeitos de inibição periférica de componentes do eixo HPA. Mas, apuramos que há consenso de que a OT pode inibir eixo HPA por três diferentes caminhos:

- periférico: age na adrenal, inibindo secreção e síntese;
- OT periférica inibe secreção de ACTH e
- OT central tem efeito inibidor na secreção de CRF: os estudos mostram que a OT também tem efeitos inibitórios sobre as respostas psicológicas da resposta a stress, especialmente modulando o núcleo central da amígdala, estando envolvida na formação de vínculos (correlacionada com comportamento social, liberada em contato social) e atenuando a resposta do eixo HPA e também reduzindo emoções negativas e aumenta comportamento afiliativo (há participação do sistema de opióides nessa reação, tendo esse um papel central na vinculação e a ativação do sistema mesocórtico-límbico na formação do vínculo, depende de liberação de OT nessas vias).

A pesquisa dos mecanismos básicos pelos quais o sistema OT modula a resposta do stress é de grande interesse para a compreensão do bem estar e favorecimento daquilo que faz

bem às pessoas e aumenta sua qualidade de vida. Também há enorme interesse nessa questão para o tratamento de uma enorme gama de patologias e transtornos do comportamento, como depressão, autismo e síndrome do stress pós-traumático, transtornos da resposta sexual, entre muitos outros.

Atualmente, a pesquisa com OT se baseia na concepção da sociabilidade humana como fruto de nossa evolução, básica para a existência de nossa espécie e como fundamental mecanismo de adaptação. Possui um sistema próprio, baseado no controle cortical (notadamente do córtex pré-frontal) sobre estruturas subcorticais (notadamente a amígdala) e a regulação da reação de stress se fazendo pelo hipotálamo, por vias OT. Há muitos trabalhos sobre o efeito da OT na modulação da resposta de stress, ainda não há muitos trabalhos sobre os mecanismos da reação de “aproximar e ser gentil” do sistema pró-social, nome carinhoso da reação do sistema OT (como um paralelo à reação de “luta ou fuga”, do stress). Podemos resumir essa posição na fig. 12, abaixo.

No APÊNDICE H, podem encontrar todas as citações dos artigos considerados para esta revisão.

Podemos dizer que atualmente há grande interesse sobre a OT, tanto em estudos de seus mecanismos, como grande interesse na OT como fármaco para tratamento de diversos

transtornos, coadjuvando a psicoterapia ou não, havendo consenso de que a OT tem efeito regulador sobre a atividade do eixo HPA medido pelo nível de cortisol.

3 HIPÓTESES

Temos duas hipóteses a testar:

- Hipótese 1: administração nasal de OT tem efeito inibitório na atividade do eixo HPA, verificável por um baixo nível de cortisol salivar do grupo experimental, em relação ao controle;
- Hipótese 2: administração nasal de OT tem efeito excitatório da atividade parassimpática, correlacionada com os menores níveis de cortisol no grupo experimental, nos termos previstos pela teoria polivagal.

Como vimos, há forte evidência de que a OT tenha efeito regulatório sobre o sistema de stress, em relação inversa de seus níveis. Isso é o primeiro ponto a se considerar, haja visto que as análises aqui conduzidas são baseadas na predição teórica da teoria polivagal, onde há um predomínio do sistema pró-social sobre a reação de mobilização e alarme. Ou seja, o sistema de OT controla o sistema de stress, pois uma vez que ele esteja ativado, há um desligamento do sistema de mobilização-alarme. Se a OT administrada nasalmente tiver esse efeito, a predição da teoria se confirmará. Assim: se o freio vagal é que ativamente mantém a frequência cardíaca mais baixa (parâmetro de ativação parassimpática) e esse controle parassimpático também é o responsável pelo sistema pró-social e este é um sistema que opera por vias ocitocinérgicas (seção 2.11), então, na presença de um maior nível sanguíneo de OT, podemos esperar uma menor frequência cardíaca e menores níveis de cortisol sanguíneo (marcador de ativação do eixo HPA), no grupo experimental do que no grupo controle.

Temos um sistema de exame do ambiente que busca qualificá-lo como favorável ou ameaçador (neurocepção – seção 2.11.2). Se o ambiente é considerado ameaçador, o sistema de defesa é ativado, com respostas de luta, fuga ou congelamento. Se o ambiente é considerado favorável e amistoso, propenso ao contato social, esse sistema de defesa é ativamente inibido, dando lugar a um estado fisiológico de tranquilidade e calma, compatível com a convivência amistosa (figs. 10a e b). Com a ativa supressão do sistema de defesa, as respostas de stress devem também ser suprimidas, de modo que esse sistema teria um efeito necessário anti-stress. Como esse sistema é basicamente ocitocinérgico, temos que, uma vez administrada OT intranasal, devemos ter uma inibição do sistema de alarme, indicada pelos menores níveis de cortisol salivar (indicando seu efeito anti-stress). Isso deverá, ao mesmo tempo, ser indicado pela configuração de uma maior ativação parassimpática, menor frequência

respiratória e menor frequência cardíaca, demonstrando que os parâmetros fisiológicos de calma e anti-stress acompanham a ativação ocitocinérgica, conforme previsto pela teoria polivagal, supra descrita, uma vez que a reação de engajamento implica na ativação do núcleo ambíguo, do vago mielinizado (seção 2.11).

Para tanto, nos utilizamos do protocolo experimental que passamos a descrever nas próximas seções.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1. Constituição do grupo pesquisado

o grupo pesquisado foi constituído segundo os critérios estipulados abaixo:

a) critérios de inclusão: a pesquisa foi conduzida com 67 sujeitos voluntários que preencherem as seguintes exigências, dentre os recrutados:

- não estar submetido a nenhum tratamento médico no momento;
- não ser professor, político, pastor ou qualquer atividade que se utilize constantemente da fala em público;
- ser homem e ter entre 18-31 anos.

b) recrutamento: os sujeitos que compuseram a amostra foram selecionados dentre os recrutados a partir de chamadas em redes sociais e grupos sociais (igreja, comunidades, escolas) e de trabalho, como centro de treinamento esportivo.

O texto enviado às redes sociais foi o seguinte: “O stress tem sido o mal de nossos tempos! Se tem interesse em colaborar com um estudo sobre o stress e ajudar a criar modos de nos protegermos dele, procure-nos para participar de experimento de stress social! É um projeto de pesquisa do Núcleo de Neurociências e Comportamento da Universidade de São Paulo (USP). O experimento envolve falar para uma pequena audiência por cinco minutos (haverá avaliação por professores especializados da sua apresentação e você terá um retorno de como melhorar). Vai lhe ocupar apenas duas horas de uma manhã. Se tem interesse, envie mensagem para o e-mail joaopclima@usp.br ou envie-nos mensagem inbox” (apenas para uso do Facebook). Em agências de emprego será solicitado à gerência que envie um convite para os seus inscritos com o seguinte texto: “O stress tem sido o mal de nossos tempos! Se tem interesse em colaborar com um estudo sobre o stress e ajudar a criar modos de nos protegermos dele, procure-nos para participar de experimento de stress social! É um projeto de pesquisa do Núcleo de Neurociências e Comportamento da Universidade de São Paulo (USP). O experimento envolve falar para uma pequena audiência por cinco minutos (haverá avaliação por professores especializados da sua apresentação e você terá um retorno de como melhorar). Vai lhe ocupar apenas duas horas de uma manhã. Se tem interesse, envie mensagem para o e-mail joaopclima@usp.br.” Também foi utilizado um vídeo com o mesmo convite e texto explicativo para facilitar a comunicação, que foi veiculado por Facebook e whatsapp.

Os voluntários foram recrutados na cidade de Atibaia, por questões de logística de acesso ao local do experimento.

4.2 CARACTERIZAÇÃO POPULACIONAL DA CIDADE ALVO (ATIBAIA)

Para caracterizar melhor a população em que esses voluntários serão recrutados, o IBGE (consulta virtual em 25 de julho de 2015, tabela 5) consta que:

População estimada 2014	135.895
População 2010	126.603
Área da unidade territorial (km²)	478,521
Densidade demográfica (hab/km²)	264,5

Tabela 5 – distribuição populacional da cidade de Atibaia, nos censos de 2010 e 2014, assim como sua área total e densidade demográfica. Fonte: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=350410&idtema=1&search=sao-paulo|atibaia|censo-demografico-2010:-sinopse->

Desse total, temos a quantidade de homens em geral e a quantidade dentro dos limites de nossos critérios de inclusão (tabela 6).

Homens	62.211	homens
Homens de 20 a 24 anos de idade	5.559	homens
Homens de 25 a 29 anos de idade	5.347	homens
Homens de 30 a 34 anos de idade	5.132	homens

Tabela 6 – distribuição dos homens habitantes da cidade de Atibaia, conforme faixa etária. Fonte: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=350410&idtema=1&search=sao-paulo|atibaia|censo-demografico-2010:-sinopse->

4.3. BATERIA FATORIAL DE PERSONALIDADE

Uma vez que altos índices de ansiedade estão associados a níveis mais elevados de cortisol (Heka et al., 2013; Adam et al., 2014; Mathew, Coplan 7 Gorman, 2001) e assim como o perfil de cortisol matutino podem ser afetado por elevados índices de neuroticismo (Portela et al., 2005), como este fator é predisponente de depressão maior, segundo os autores do texto, consideramos ser bastante informativo e cautelar incluir um extenso teste de personalidade que nos informasse acerca desses e outros fatores, a serem aqui investigados,

em suas correlações com os parâmetros fisiológicos acima listados. O teste escolhido foi a “Bateria Fatorial de Personalidade” (BPF), conforme se encontra descrição em Nunes (2015).

Escolhemos um teste que seguisse o modelo dos “Cinco Grandes” (Big five), por ser bastante utilizado (o que traz possibilidade de cruzar dados com outras pesquisas) e com economia cobrir uma ampla gama de fatores, a seguir:

- Neuroticismo (N1 – Vulnerabilidade; N2 – Instabilidade emocional; N3 – Passividade / Falta de Energia; N4 – Depressão);
- Extroversão (E1 – Comunicação; E2 – Altição; E3 – Dinamismo; E4 – Interações Sociais);
- Socialização (S1 – Amabilidade; S2 – Pró--sociabilidade; S3 – Confiança nas pessoas);
- Realização (R1 – Competência; R2 – Ponderação / Prudência; R3 – Empenho / Comprometimento) e
- Abertura (A1 – Abertura a ideias; A2 – Liberalismo; A3 – Busca por novidades).

Outro motivo da escolha desse teste foi que é baseado não em uma teoria da personalidade específica, mas baseado em palavras que são reiteradamente utilizadas para descrever comportamentos. Como diz o Nunes (2015): “se um traço de personalidade produz comportamentos importantes ou relevantes para o grupo ou a comunidade, as pessoas vão querer falar sobre essas características e, conseqüentemente, vão criar palavras para descrevê-las”. Segundo o Manual (Nunes, 2015), estudos confirmam que os cinco fatores se referem a informações fundamentais que geralmente se considera relevantes saber sobre as pessoas com as quais vamos interagir e que essas palavras estão sempre presente em grupos humanos, dos mais variados matizes étnicos ou culturais, a saber:

- se a pessoa é dominante e ativa ou passiva e submissa;
- se a pessoa é socialmente agradável ou desagradável, amigável ou distante;
- se a pessoa é responsável ou negligente;
- se a pessoa é previsível e estável ou imprevisível e
- se é aberta a novas experiências ou desinteressado de sair da rotina.

Baseados nesse pensamento e mais o fato da relação entre níveis de cortisol e índices de depressão e ansiedade encontrados na literatura (citados no primeiro parágrafo desta

seção), pensamos que um teste que se referisse a “modos de funcionar” socialmente avaliados como importantes, sem uma referência específica a uma teoria da personalidade seria de maior abrangência, tornando nosso estudo mais compatível com replicagens e comparações. Além de dar a possibilidade de explorar a relação dos resultados em níveis de cortisol e fatores de personalidade como um fator extra que possa influenciar os resultados apresentados durante a situação experimental.

4.4. KIT PARA DOSAGEM DO CORTISOL SALIVAR

Foi utilizado para a dosagem de cortisol salivar o kit comercial Elecsys 2010, Modular Analytics E170-COBAS-E 411©, que é um kit utilizado para imunoensaio de determinação quantitativa *in vitro* do cortisol em soro, plasma, urina e saliva humanos da Roche Diagnostics®. O teste Elecsys Cortisol baseia-se no princípio de teste de competição utilizando um anticorpo policlonal especificamente dirigido contra o cortisol. O cortisol endógeno na amostra que foi libertado da proteína de ligação com danazol compete com o derivado do cortisol exógeno no teste, que foi marcado com complexo de ruténio para ocupação dos locais de fixação no anticorpo biotinilado. As amostras de saliva utilizam-se diretamente sem tratar após a centrifugação. Princípio do teste é de competição, com o seguinte procedimento:

- 1.^a incubação: 20 µL de amostra são incubados com um anticorpo biotinilado específico anti-cortisol e um derivado do cortisol marcado com complexo de ruténio. Conforme a concentração do analito na amostra e a formação do respectivo complexo imune, o local de ligação do anticorpo marcado é ocupado em parte com analito de amostra e em parte com hapteno marcado com ruténio.
- 2.^a incubação: Após a adição das micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado liga-se à fase sólida pela interação da biotina e da estreptavidina.
- A mistura de reação é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eléctrodo. Os elementos não ligados são então removidos com ProCell/ProCell M. A aplicação de uma corrente eléctrica ao eléctrodo induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador.
- Os resultados são determinados com base numa curva de calibração gerada especificamente pelo analisador, através de uma calibração de 2-pontos, e numa curva principal incluída no código de barras do reagente.

Escuso-me de descrever mais detalhadamente os procedimentos e materiais envolvidos na dosagem de cortisol, pois será efetivada por um laboratório de análises clínicas credenciado, CLIMA – Diagnósticos (Clínica Médica Atibaia – Laboratório de Análises Clínicas e por Imagem) e que o pratica regularmente para finalidades médicas. Esse laboratório tem vínculo de apoio com este projeto, por considerar que é de seu dever colaborar com a pesquisa em nosso país.

A amostra de saliva tem de ser colhida com um dispositivo Salivette. Não se deve utilizar frascos com ácido cítrico. Oferece-se o Salivette para o sujeito, que retira o cotonete de colheita do respectivo tubo e mastiga cuidadosamente durante cerca de 2 minutos para que o algodão fique saturado com saliva. Depois o auxiliar de pesquisa coloca novamente o cotonete no respectivo tubo e tapa-o e acondiciona-o para que seja levado ao laboratório para análise. Lá o dispositivo Salivette é centrifugado durante 2 minutos a 1000 g para extrair a saliva para o tubo exterior. Utilize o sobrenadante transparente para realizar o ensaio Elecsys Cortisol. Utilize as amostras de saliva da mesma forma que as amostras de soro ou plasma.

As informações contidas nesta seção foram retiradas do manual do teste COBAS® – cortisol – ref 11875116 122, Σ 100 – System Elecsys 2010 - MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411; cobas e 601; cobas e 602.

4.5. TRIER SOCIAL STRESS TEST

Este teste foi criado por investigadores da Universidade de Trier (Kirschbaum, Pirke, Hellhammer & 1993) como um protocolo de indução de stress psicossocial moderado em ambientes controlados (de laboratório). As sessões de preparação do protocolo foram efetuadas entre 9am e 1pm, sendo, portanto, o intervalo sugerido (Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993). Conforme descrito por esses autores e comentado em estudo posterior (Kudielka, Hellhammer & Kirschbaum, 2015), apresentamos as linhas do protocolo a seguir:

- a) Horários de aplicação do teste: dado que a curva do cortisol varia conforme o dia, apresentando a forma circadiana, é importante se considerar e padronizar a hora em que a testagem e a coleta são realizadas. Há sugestão de que as curvas absolutas são muito maiores de manhã devido à atividade do eixo HPA, comparável com o nível de cortisol livre que aumenta após TSST, mas que pode ser acessado de manhã e à tarde conforme sugerido em pesquisa citada (Kudielka et al., 2004). Os autores também insistem que, havendo sessões de manhã, deve se garantir que a situação experimental não interfira com a resposta de cortisol do despertar, conforme análise de Pruessner *et*

- al.* (1997). Também sugerem que as sessões devem ser realizadas nos períodos de das 9h às 13h ou das 16h às 19h.
- b) Após serem recebidos, os sujeitos são levados a uma sala A para descansar. A aplicação do teste deve ser precedida de um período de descanso de 30-45 minutos para maximizar os efeitos potencialmente estressores da situação de exposição social ou outros efeitos que possam incidir sobre as medidas sob investigação.
 - c) Após esse período, é apresentada ao sujeito uma folha escrita com as instruções do teste, pelo experimentador (APÊNDICE D). Após a leitura e a certificação de que ele compreendeu perfeitamente, o sujeito é conduzido à sala B, de teste. As instruções consistem em, brevemente, informar que ele irá representar o papel de uma pessoa que está se candidatando a uma vaga em uma empresa e é recebida pela gerência, que são especialistas em análise de comunicação. Ele terá cinco minutos para convencer essa banca que ele é pessoa perfeita para o cargo e, após, os elementos da banca deverão lhe pedir tarefas adicionais ou perguntas, conforme eles quiserem. Após isso compreendido, ele é conduzido à sala B, de teste.
 - d) A sala B tem consiste de uma mesa com três avaliadores que compõe a comissão de avaliação, sendo sempre composta de homens e mulheres, em qualquer proporção. Eles devem estar usando jaleco branco. Há também uma câmera de vídeo, um microfone com tripé com um “x” marcado no chão, com fita crepe, para identificação da posição do sujeito diante da banca da comissão de avaliação, sendo que está deve ficar a 1-3 metros do sujeito. Os avaliadores dispõem de material para escrever e cronômetros.
 - e) A comissão de avaliação é treinada para não demonstrar nenhum afeto, sem ser agressiva, mas apenas neutra e não dar nenhum retorno verbal ou não verbal em qualquer interação com o sujeito. No caso dessa pesquisa em especial, introduzimos uma maior acurácia neste quesito, colocando na comissão de avaliação dois atores e um professor de português. Os atores treinarão o professor dentro do método exposto por Stanislavski, em sua obra clássica, “A preparação do Ator” (Stanislavski, 2014).
 - f) A comissão de avaliação é apresentada ao sujeito como sendo especialista em comportamento não verbal e comunicação oral e que irá avaliá-lo durante a apresentação e também no vídeo que será gravado, apontando para a câmera.
 - g) O experimentador brevemente apresenta o sujeito ao comitê de avaliação, lembrando-o que a sua tarefa é convencer ao comitê de que é o melhor candidato à vaga disponível e chama mais uma vez a sua atenção para a presença da câmera de vídeo.

Então, o experimentador deixa a sala. O comitê primeiro solicita ao sujeito que se sente diante de uma pequena mesa provida com papel e lápis e prepare sua fala (período de preparação). Depois de 3 minutos, pede-se ao sujeito que dê um passo à frente ao ponto marcado em frente ao microfone e comece a apresentação oral, sem que lhe seja permitido o uso de suas anotações. Se o sujeito terminar sua apresentação antes de cinco minutos, os avaliadores darão instruções padronizadas: primeiro eles vão falar ao sujeito “você ainda tem algum tempo... por favor, continue!” Se o voluntário termina antes do tempo pela segunda vez, os avaliadores vão ficar calados por 20 segundos e então começam a formular as seguintes questões, também padronizadas, nesta ordem:

- quais são suas maiores qualidades?
- quais são suas fraquezas?
- vc tem inimigos?
- o que vc pensa sobre trabalho em equipe?
- o que seu chefe/família/colegas pensam sobre vc?

Depois dos cinco minutos, o grupo de seleção interrompe a apresentação e pede ao sujeito que subtraia 17 de 2023, sucessivamente, o mais rápido que puder. A cada falha um membro do comitê interrompe e diz: “erro... comece outra vez de 2023, por favor...”

- h) Após cinco minutos a tarefa é terminada e o voluntário é esperado fora da sala pelo experimentador. Amostras são colhidas e podem, eventualmente, serem colhidas em período pré-teste, resposta inicial, pico e recuperação. Os autores também indicam que os níveis de pré-teste não devem ser considerado como basais, porque incluem a expectativa da pessoa ao desafio vindouro.
- i) Planilha de tempo deste protocolo experimental: na tabela 7 abaixo, pode-se ver o tempo gasto com a tarefa e com a logística para cada etapa do experimento, levando a uma somatória do tempo necessário para que todo o ciclo experimental se efetue.

Etapas do TSST	T padrão	T logística	Modificação atual	T total
Recepção/descanso	10-30 min	2 min	T inalação OT + 10	42
Regras escritas	3 min	2 min		5
Intro Sala B	2 min	2 min		4
Preparar rascunho	3 min	2 min		5
Pedir p apresentar	5 min	1 min		6
Tarefa de cálculo	5 min	1 min		6

agradecimento	2 min	1 min		3
Sala de coleta	5 min	-		5
				76 min

Tabela 7 – planilha de tempo gasto nas tarefas do protocolo experimental do TSST, segundo instruções dos autores, mais o tempo de logística para movimentação, troca de ambiente, coleta de amostras e tudo. O tempo total de cada rodada experimental é de 76 minutos.

A versão tradicional do teste instrui que, após o final do teste o sujeito seja informado do objetivo do estudo e da natureza do estressor, assim como lhe seja dito que nem o comportamento não verbal ou análise de voz irão ser analisados. Os autores também dão uma abertura para caso o experimentador queira incluí-las, o que é o caso da presente pesquisa, que pretende incluir um professor de português para dar um retorno aos sujeitos sobre sua apresentação, se assim o desejarem e julgarem conveniente (em outro momento e ambiente, a ser agendado futuramente conforme conveniência dos envolvidos).

Com este protocolo, atestam seus autores, o cortisol salivar se eleva duas ou três vezes em 70-80% de todos os sujeitos testados e todos os sujeitos testados com pico após 10-20 minutos após a cessação da tarefa de fala. Somando com o cortisol livre, os níveis totais de cortisol plasmático, ACTH, catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), GH, prolactina, testosterona, muitos parâmetros imunes (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos, IL- α , TNF- α), alfa-amilase e pressão sistólica, aumentam significativamente após exposição ao TSST (Kudielka, Hellhammer & Kirschbaum, 2015).

4.6 OT INTRANASAL

Conforme argumentamos na seção de revisão de literatura e podemos encontrar em autores como Donaldson e Young (2008), Goodson e Thompson (2010) e MacDonald e MacDonald (2010), o hormônio e neuropeptídeo OT tem, seguramente, o lugar de mais importante modulador do comportamento social, na área de neurociência social.

Apesar dessa clareza, não é possível um grau de manipulação experimental com seres humanos que é possível com outros animais. Para contornar tais dificuldades, têm sido utilizados vários marcadores dos níveis de OT e respostas no sangue, urina e saliva, assim como no líquido cefalorraquidiano e houve grandes perspectivas com a capacidade de manipular e estudar as influências causais destes marcadores no comportamento social utilizando o spray nasal de OT (Graustella & Macleod 2012; Kosfeld et al, 2005).

Neste trabalho seguimos as pesquisas de Gossen et al. (2012), que reportaram um substancial aumento dos níveis de OT plasmática após 30 minutos da administração nasal do spray (permanecendo elevado de 90-150 minutos após administração), com 26IU de OT intranasal, com 3 puffs em cada narina, com intervalos de 30 segundos entre cada uma delas, conforme descrito na revisão de literatura (seção 2.13).

Neste trabalho, nos utilizamos do Syntocinon® 40 UI/ml, importado pelo laboratório Novartis, produzido por Delpharm Huningue S.A.S., Huningue, França, sendo a marca registrada da Novartis AG®, Basiléia, Suíça.

4.7. CARDIOEMOTION

Para a avaliação dos parâmetros de atividade parassimpática ou ativação simpática (ver seção 2.11.3 sobre a o uso destes parâmetros como medida da ativação do SNA), utilizamos o CardioEmotion Pro, uma versão para pesquisa do equipamento da NPT-Neuropsicotronics, empresa parceira com a Universidade de São Paulo, pela CIETEC – Inovação e Empreendedorismo. Além da USP com parceria estratégica com o Ministério da Ciência e Tecnologia, Governo do Estado de São Paulo, com o Instituto de Pesquisas de Energia Nuclear, com o Instituto e Pesquisas Tecnológicas.

Essa empresa desenvolveu um equipamento para biofeedback: o CardioEmotion Home®, utilizado para procedimentos de biofeedback em clínicas, apoio de trabalho psicoterápico ou mesmo para auto-aplicação, com treinamento adequado. Após alguns anos de desenvolvimento, criaram uma versão de pesquisa deste mesmo equipamento, com alterações no software que permitem acesso estatístico às informações recolhidas e utilizadas para o cálculo informacional que é fornecido pelo equipamento ao seus usuários. Ou seja, a versão Home® fornece o feedback sensorial para treinamento do usuário e a versão Scientia® disponibiliza os gráficos e informações estatísticas que o sistema utiliza para gerar o feedback sensorial na outra versão, tornando, assim, acessível os parâmetros da atividade cardíaca que correspondem à ativação simpática ou parassimpática. Na versão Home® se sinaliza quando a pessoa sai da área definida como „coerência cardíaca“, que é o estado em que há sincronismo e ressonância entre o ritmo cardíaco associado à respiração (Gomes, Coghi & Cogui, 2014), ou quando está dentro desta zona, de modo à pessoa aprender a controlar esses parâmetros (biofeedback). Na versão Pro® os dados de ativação simpática e parassimpática são disponibilizados para o usuário e não o feedback sensorial da área de coerência. Considerei a

escolha deste aparelho em particular, dentre os disponíveis no mercado, por ter sido desenvolvido em nossa Universidade e pelo que significa em termos de pesquisa o fácil e amplo acesso aos criadores de um instrumento tão prático e não invasivo para análise destes parâmetros.

Este equipamento mede a variabilidade da frequência e coerência cardíaca (VFC) determinada pelo tempo decorrido entre dois batimentos cardíacos consecutivos (duas sístoles), usando o traçado de um eletrocardiograma. O intervalo entre essas duas sístoles é chamado de intervalo R-R. Esses intervalos não são homogêneos e sua aceleração demonstra atividade simpática e sua desaceleração, atividade parassimpática. Seu funcionamento e parâmetros estão ajustados conforme programa europeu de padronização das frequências, definições, termos, correlatos fisiológicos e descreve aplicações clínicas das faixas de frequência indetificadas por aparelhos similares (Task Force, 1996).

O aparelho consta de um software desenvolvido pela NPT-Neuropsicotronics, que inclui um sensor cardíaco, um módulo USB, um dvd de instalação e um manual. Exige como sistemas operacionais Windows XT, Vista ou 7 e por requisitos mínimos um processador Pentium 1,5 GHz ou superior, memória mínima de 2GB e 10GB disponíveis de disco e placa de vídeo que suporte Shader Model 1.1. e DirectX 9.0. O sensor pode ser adaptado ao dedo ou ao lóbulo da orelha e transduz a frequência cardíaca por um laser emitido de um lado e recebido do outro que é sensível ao volume de sangue diferente de cada batimento cardíaco.

4.8 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

4.8.1 recrutamento e seleção

Após a publicação por 30 dias nos referidos meios indicados na seção anterior (4.1 a e b), para recrutamento e seleção (conforme os critérios de exclusão descritos no item 4.1) atendemos aos que se mostraram interessados em participar e observamos com eles as informações relevantes para preenchimentos do critério de inclusão, esclarecendo possíveis dúvidas. Se a pessoa não atendia a esses critérios, em qualquer quesito, seu espírito de colaboração e civilidade foi reconhecido, explicando que não seria possível a sua participação. Se atendia aos critérios de inclusão marcava-se hora e dia para sua participação, conforme apêndice C.

4.8.2. Composição da equipe

A equipe que será necessária para esse experimento consta de:

- um psicólogo, experimentador;
- três membros da banca (comissão de avaliação), dois atores e uma profa. de Portugues;
- três auxiliares internos, voluntários (de qualquer formação) e
- um médico.

4.8.3. Do material

O material a ser utilizado compõe-se de:

- folhas dos inventários de Beck, conforme descrito em outro lugar (Cunha & Jurema. Manual da versão em português das Escalas Beck: BDI, BAI, BHS, BSI. (Cunha, 2011).
- manual dos inventários de Beck, conforme descrito em outro lugar (Cunha & Jurema. Manual da versão em português das Escalas Beck: BDI, BAI, BHS, BSI. (Cunha, 2011).
- câmera de audio e vídeo com tripé, Canon SX30IS.
- material de coleta: 67 tubos Salivette® (Sarsted).
- equipamento de análise: as análises serão efetuados pelo Laboratório de Análise Clínicas CLIMA, sito à rua Pedro Tacco, 61, centro, Atibaia-São Paulo.
- computador lap top marca ACER, modelo Aspire.
- kit CardioEmotion conforme descrito 4.7.
- Microfone Shure SM48-LC e um tripé RMV PSU 0090.
- um pacote de papel A4 e 20 lápis B2.
- três timers marca Herveg.
- uma embalagem de isopor térmica para transporte das amostras

4.8.4 protocolo do dia do experimento

No dia do experimento, as tarefas serão realizadas nessa ordem e maneira:

a) **distribuição dos participantes:** foram distribuídos pelos dias de experimentação conforme o APÊNDICE C. Os demais procedimentos dessa seção se repetirão nos dias constantes da tabela, observando as inversões de sujeito controle e experimental, conforme tabela do APÊNDICE C.

b) procedimento de chegada: Conforme foram chegando nos horários previstos, aos sujeitos experimentais se identificavam, conforme os dados da ficha de identificação (APÊNDICE A) e da tabela de dias de experimentação (APÊNDICE C), por um dos auxiliares cuja função é receber e encaminhar os sujeitos. Então, após essa identificação, os sujeitos eram conduzidos à sala A (de descanso, preparação e coleta). Nessa sala era apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B) e aplicado o teste BPF, colhida a saliva para dosagem basal de cortisol e aplicada a OT nasal ou placebo conforme pertenciam, respectivamente aos grupos experimental ou controle (procedimento em seção 4.6). Após isso, houve a contagem de 30 minutos (conforme instruído na tabela 4).

c) Início do experimento: após os 30 minutos de descanso, o experimentador iniciava as explicações do protocolo do TSST, descrito na seção 4.5. Após certificar-se que as instruções foram compreendidas, conduzia-se o voluntário à sala B (sala de TSST), onde lhe aguardam os membros da comissão de avaliação, conforme também descrito em 4.5. Após a entrada na sala, era-lhe pedido que se sentasse e o experimentador fazia a colocação do sensor do CardioEmotion, sendo este conectado ao computador lap top, ambos descritos em 5.3. Após, o protocolo do TSST continuará, conforme descrito em 4.5.

d) Procedimento pós término do experimento: terminado o protocolo do TSST, o sujeito é conduzido à sala A, onde era realizada nova coleta da saliva e seu devido acondicionamento, conforme descrito no item 4.4. Ato contínuo, as amostras assim condicionadas serão levadas ao Laboratório para processamento por um auxiliar

e) Registro dos dados: após cada sessão de TSST foi também salvo em pasta identificada pelo auxiliar dois no programa CardioEmotion os resultados da mensuração da atividade cardíaca e autonômica registrada durante a sessão, conforme número e código determinado no apêndice E.

5 RESULTADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.1. DADOS OBTIDOS E TABELA DE DADOS:

Realizadas as sessões experimentais conforme descrito no item anterior, conseguimos os dados de 24 voluntários para o grupo experimental (que recebeu ocitocina intranasal) e 33 para o grupo controle (que recebeu solução salina), conforme podem ser vistos nas tabelas 8 e 9 abaixo e em tamanho mais confortável no Apêndice F, em anexo.

Para fins de clareza iremos repassar, resumidamente, o a definição dos dados das tabelas. Na tabela 8 podemos ver os dados dos sujeitos experimentais (que receberam ocitocina intranasal), descritos na coluna “condição” como “experimentais”. Na tabela 9, vemos os dados relativos ao grupo controle (os que receberam solução salina intranasal), conforme indicado na coluna “condição”. Nas duas tabelas vemos os dados divididos em duas partes: pré situação de stress social (TSST – Trier Social Stress Test), anteriores à coluna “condição” e relativos à situação de stress social (o cortisol salivar foi recolhido imediatamente após a exposição à tarefa do TSST), conforme descrito em 4.5, posteriores à coluna “condição”. Sendo assim, os dados da primeira parte das duas tabelas diz dos sujeitos no momento pré stress, tanto do grupo experimental como no do controle e na segunda parte os dados pós stress. Na primeira parte, também estão os resultados do BFP (teste de personalidade), com mais informações sobre isso abaixo.

Assim, temos duas direções possíveis de análise destes dados: no quesito tempo (antes-depois) e no quesito procedimento (experimental-controle) e os dois combinados (as diferenças entre os grupos experimental e controle nos momentos antes e depois), sendo sempre a comparação entre dois grupos (antes ou depois, experimental ou controle).

Na página seguinte, os gráficos com todos os dados brutos obtidos, a partir dos quais se realizaram todos os cálculos deste trabalho.

Dados de Base										Dados de Stress Social									
BFP - neuroticismo			BFP - extroversão			BFP - socialização			Repouso		% nos estados SNA								
No.	bruto	percentil	faixa	bruto	percentil	faixa	bruto	percentil	faixa	Cort Base	SDNN (MS)	freq. card.	Condição	Cort exp	freq. card.	simp.	equil.	parasim.	SDNN (MS)
4	3,49	> 65	Médio	4,21	> 45	Médio	4,78	> 30	Médio	24,1	103	61	experimental	10,5	77	66,34	31,92	1,74	93,1
8	5,18	> 95	Muito Alto	3,95	> 30	Médio	4,72	> 30	Médio	4,8	45	66	experimental	6,5	90	67,15	31,54	1,31	48,2
12	4,23	> 85	Muito Alto	4,42	> 50	Médio	4,97	> 40	Médio	8,4	69	100	experimental	3,9	97	64,91	28,44	6,66	114,7
14	4,07	> 80	Alto	3,9	> 30	Médio	4,79	> 30	Médio	17,1	30	108	experimental	10,9	137	72,61	25,27	2,12	31,3
16	3,08	> 50	Médio	2,71	< 5	Muito Baixo	5,28	/ 60	Médio	7,2	40	86	experimental	10,5	118	72	24,33	3,68	32,7
18	3,92	> 80	Alto	4,78	> 70	Alto	2,29	< 5	Muito Baixo	8,8	84	63	experimental	10,3	103	61,44	34,35	4,21	120,5
20	2,4	> 25	Baixo	6,1	> 95	Muito Alto	4,36	> 15	Baixo	4	67	77	experimental	4,9	79	25,62	68,65	5,73	67,9
22	2,74	> 40	Médio	4,67	> 65	Médio	5,81	> 80	Alto	2,1	44	67	experimental	5,5	94	68,87	26,93	4,2	52,3
24	1,66	> 5	Muito Baixo	5,87	> 95	Muito Alto	6,14	> 90	Muito Alto	3,8	72	57	experimental	11,1	120	86,94	9,97	3,09	42,6
26	3,62	> 70	Alto	5,22	> 85	Muito Alto	4,43	/ 20	Baixo	1,5	83	46	experimental	6,5	57	81,86	17,57	0,54	93,7
30	3,13	> 50	Médio	5,05	> 80	Alto	6,31	> 95	Muito Alto	5,3	63	76	experimental	6,9	89	80,02	18,04	1,94	64,4
32	2,89	> 40	Médio	3,63	> 20	Baixo	5,31	> 60	Médio	17,7	49	85	experimental	14,3	91	74,29	22,94	2,77	77,5
36	4,56	> 90	Muito Alto	4,39	> 50	Médio	4,63	> 25	Baixo	7,7	65	68	experimental	8,3	81	79,52	18,34	2,13	54,4
38	2,31	> 25	Baixo	4,2	/ 45	Médio	6,11	> 90	Muito Alto	8	42	90	experimental	7,5	95	59,09	33,08	7,83	133,4
39	2,5	> 30	Médio	3,72	> 25	Baixo	5,57	> 70	Alto	4,7	66	56	experimental	7	67	67,08	27,46	5,46	72,8
40	3,86	> 75	Alto	3,75	> 25	Baixo	4,29	> 15	Baixo	5,9	47	67	experimental	9,3	75	63,77	34,33	1,89	80,2
46	1,2	< 5	Muito Baixo	5,54	> 90	Muito Alto	5,83	> 80	Alto	3,9	84	61	experimental	6,9	69	69,34	28,17	2,48	207,6
48	4,4	> 90	Muito Alto	4,41	> 50	Médio	5,18	> 50	Médio	6,3	48	54	experimental	4,4	74	64,94	32,11	2,95	115,1
50	1,75	> 5	Muito Baixo	4,7	> 65	Médio	4,92	> 40	Médio	7,3	55	63	experimental	21,1	82	88,09	10,46	1,46	113,4
52	3,96	> 80	Alto	4,81	> 70	Alto	5,51	> 70	Alto	9,5	36	69	experimental	6,7	83	79,83	18,39	1,78	60,9
54	3,28	> 60	Médio	3,32	> 10	Muito Baixo	4,9	/ 40	Médio	4,2	109	70	experimental	7,5	95	80,1	18,18	1,72	86,7
59	3,38	> 60	Médio	3,52	> 15	Baixo	5,76	> 80	Alto	8,5	75	71	experimental	8,2	87	60	37,24	2,75	86,6
63	3,11	> 50	Médio	3,37	> 10	Muito Baixo	5,71	> 75	Alto	4,8			experimental	9,2	70	72,19	26,74	1,07	
61	2,48	> 30	Médio	5,06	> 80	Alto	4,58	/ 25	Baixo	5,8			experimental	13,5	78	53,35	40,61	6,04	74,1

Tabela 8 – dados obtidos dos sujeitos experimentais: primeira coluna é o número do voluntário, depois temos os dados da Bateria Fatorial de Personalidade (BFP), em três dimensões (Neuroticismo, Extroversão e Socialização, com resultados expressos em três formas: pontuação bruta, percentil e faixa de incidência). Após, temos os dados de repouso: cortisol salivar (Cort. Base), a média dos intervalos R-R normalizados em milissegundos (SDNN(MS)) e a frequência cardíaca (freq. card). Depois da coluna “condição” temos os dados relativos aos parâmetros durante o stress social: o cortisol salivar (Cort. Exp), a média da frequência cardíaca (freq. card) e a porcentagem do tempo de predomínio da atividade autonômica (% nos estados SNA) e, por fim, a média normalizada dos intervalos R-R (SDNN(MS)). Os campos vazios indicam ausência de dados. – Vide Apêndice F e texto abaixo para maiores detalhes).

Dados de Base										Dados de Stress Social									
BFP - neuroticismo			BFP - extroversão			BFP - socialização			Repouso		% nos estados SNA								
No.	bruto	percentil	faixa	bruto	percentil	faixa	bruto	percentil	faixa	Cort Base	SDNN (MS)	frequ. card.	Condição	Cort exp	frequ. card.	simp.	equil.	parasim.	SDNN (MS)
3	1,52	< 5	Muito Baixo	4,81	> 70	Alto	6,22	> 95	Muito Alto	5,2	50	71	controle	7,6	75	70,95	27,47	1,58	82,4
5	3,7	> 70	Alto	5,28	> 85	Muito Alto	5,31	> 60	Médio	3,1	69	61	controle	8,1	87	69,24	23,4	7,35	57,5
7	4,4	> 90	Muito Alto	4,83	> 70	Alto	4,32	> 15	Baixo	9,6	40	73	controle	9,3	78	53,82	42,89	3,29	46,7
9	3,82	> 75	Alto	3,32	> 10	Muito Baixo	4,4	> 15	Baixo	8,6	71	76	controle	7,9	105	47,2	50,4	2,39	44,9
10	2,1	> 15	Baixo	4,54	> 60	Médio	5,9	> 85	Muito Alto	7,7	34	79	controle	12,3	107	76,92	21,7	1,37	55,1
11	4,35	> 85	Muito Alto	5,15	> 80	Alto	3,96	> 5	Muito Baixo	14,4	95	55	controle	13,1	105	71,07	24,97	3,96	49,7
15	5,14	> 95	Muito Alto	4,69	> 65	Médio	4,67	> 25	Baixo	7	61		controle	3,8	83	61,54	30,27	8,19	75,4
17	4,2	> 85	Muito Alto	5,94	> 95	Muito Alto	3,79	> 5	Muito Baixo	5,4	17	92	controle	4,1	100	59,83	34,89	5,28	38,6
19	3,24	> 55	Médio	4,45	> 55	Médio	5,51	> 70	Alto	1,5	54	56	controle	1,5	70	81,75	17,34	0,91	100,7
21	3,94	> 80	Alto	4,04	> 35	Médio	4,6	> 25	Baixo	1,5	49	89	controle	4,3	89	67,66	27,1	5,25	69,3
23	3,32	> 60	Médio	3,57	> 20	Baixo	5,63	> 75	Alto	4,7	102	66	controle	6,4	80	84,55	13,38	2,06	132,7
25	4,65	> 90	Muito Alto	2,74	< 5	Muito Baixo	4,57	> 20	Baixo	7,8	72	64	controle	12,6	106	74,96	19,7	5,35	87,7
27	1,86	> 10	Muito Baixo		> 30	Médio	5,49	/ 70	Médio	4	63	66	controle	5,3	70	47,28	51,3	1,42	50,5
29	4,77	> 90	Muito Alto	5,05	> 80	Alto	5,08	> 45	Médio	9,5	69	71	controle	7,8	75	63,72	32,24	4,04	74
31	3,3	> 60	Médio	4,91	> 75	Alto	5,24	> 55	Médio	7,6	63	84	controle	3,4	97	36,01	46,89	17,01	67,4
33	2,96	> 45	Médio	6,61	> 95	Muito Alto	4,86	> 35	Médio	7,9	71	66	controle	13,1	83	59,39	35,28	5,34	54,2
34	3,05	> 50	Médio	4,85	> 70	Alto	4,26	> 15	Baixo	3,4	55	76	controle	3,9	90	70,38	26,11	3,51	86,7
37	3,45	> 65	Médio	3,28	> 10	Muito Baixo	5,44	> 65	Médio	3,5	70	68	controle		80	75,23	23,82	0,96	84,5
41	4,01	> 80	Alto	3,93	> 30	Médio	5,01	> 45	Médio	6,8	194	68	controle	4,6	104	69,22	26,99	3,79	44,2
42	2,25	> 20	Baixo	4,3	> 45	Médio	4,61	> 25	Baixo	1,5	23	94	controle	3,2	90	63	32,68	4,31	34,3
43	2,48	> 30	Médio	4,74	> 70	Alto	6,58	> 95	Muito Alto	13,1	66	56	controle	13	77	76,97	20,48	2,54	74,5
45	1,95	> 10	Muito Baixo	4,37	> 50	Médio	5,32	> 60	Médio	3,8	84	67	controle	7,7	80	74,33	22,36	3,31	126,9
47	2,13	> 15	Baixo	4,64	> 65	Médio	5,75	> 80	Alto	5,1	42	81	controle	4,5	101	76,95	19,75	3,3	42,1
49	2,09	> 15	Baixo	4,4	> 50	Médio	5,46	> 65	Médio	3	72	64	controle	3	71	74,71	23,4	2,42	76,5
51	3,17	> 55	Médio	3,41	> 15	Baixo	5,75	> 80	Alto	6,4	64	72	controle	5,9	97	66,94	29,52	3,54	105,1
55	3,56	> 65	Médio	4,06	> 35	Médio	4,97	> 40	Médio	8,4	66	62	controle	9,7	71	77,55	17,57	4,88	127,4
58	1,82	> 10	Muito Baixo	4,24	> 45	Médio	5,38	/ 65	Médio	3,6	93	55	controle	7,5	69	64,15	32,29	3,56	93,9
60	3,11	> 50	Médio	5,48	> 90	Muito Alto	3,75	> 5	Muito Baixo	6			controle	5,9	77	79,27	19,86	3,87	90,9
62	5,34	> 95	Muito Alto	5,75	> 95	Muito Alto	3,9	> 5	Muito Baixo				controle		65	87,78	10,23	2,49	68,3
64	3,15	> 55	Médio	5,14	> 80	Alto	4,01	> 10	Muito Baixo	8			controle	5,9	66	64,06	31,04	4,9	126,4
66	4,08	> 80	Alto	4,55	> 60	Médio	4,49	> 20	Baixo	2,4			controle	7	69	64,87	31,65	3,48	97,9
67	3,3	> 60	Médio	4,78	> 70	Alto	4,79	> 30	Médio	3,7			controle	11,3	63	65,65	32,54	1,8	106,5

Tabela 9 – dados obtidos dos sujeitos controle: primeira coluna é o número do voluntário, depois temos os dados da Bateria Fatorial de Personalidade (BFP), em três dimensões (Neuroticismo, Extroversão e Socialização, com resultados expressos em três formas: pontuação bruta, percentil e faixa de incidência). Após, temos os dados de repouso: cortisol salivar (Cort. Base), a média dos intervalos R-R normalizados em milissegundos (SDNN(MS)) e a frequência cardíaca (freq. card). Depois da coluna “condição” temos os dados relativos aos parâmetros durante o stress social: o cortisol salivar (Cort. Exp), a média da frequência cardíaca (freq. card) e a porcentagem do tempo de predomínio da atividade autonômica (% nos estados SNA) e, por fim, a média normalizada dos intervalos R-R (SDNN(MS)). Os campos vazios indicam ausência de dados. – Vide Apêndice F e texto abaixo para maiores detalhes).

Do teste de personalidade (BFP – aplicado antes do procedimento TSST), registramos aqui os fatores mais relevantes para nosso interesse (neuroticismo, extroversão e socialização). Esses dados estão expressos na tabela nas três formas apresentadas pelo sistema

de correção deste teste: os dados brutos (a pontuação do sujeito no quesito, sem situá-lo relativamente no grupo utilizado na padronização do teste no Brasil), os dados de percentil (situa o sujeito em relação à população da padronização do teste) e a faixa (uma escala categorial da situação relativa do sujeito à população da padronização do teste).

Depois temos o cortisol salivar colhido no momento de repouso, a seguir o SDNN(MS), a média dos intervalos R-R normalizada no repouso (tempo entre os ciclos de batimentos cardíacos, considerada a sístole, expresso em milissegundos, após filtrados os ruídos de artefato da captação), conforme descrito em 4.7 e a média da frequência cardíaca nesse mesmo período. A seguir temos os “dados do stress social” que são os dados de alguns parâmetros dos sujeitos relativos à situação de stress social (TSST): o nível de cortisol salivar (colhido imediatamente após o término do TSST) e a média da frequência cardíaca durante a situação de teste; depois temos a porcentagem de tempo em que cada ramo do SNA ficou ativado, durante o experimento, se o ramo simpático, se o parassimpático ou em um estado de relativo equilíbrio das duas funções, sem uma ativação predominante de um dos ramos. Por fim, novamente, o SDNN(MS) da situação experimental. Os campos vazios representam quando os dados, por diferentes razões, não estão disponíveis. A estatística descritiva é apresentada abaixo nas tabelas 10 e 11 e contém dados de posição e de variabilidade da amostra estudada.

Col. title	Cort Base	SDNN (MS)	freq. card	Cort exp	freq. card.	simp.	equil.	parasim.	SDNN (MS)
Mean	7.558333333	62.545454545	70.954545454	8.827272727	87.833333333	69.139583333	27.710833333	3.147916667	83.656521739
Standard deviation (SD)	5.228	21.266	15.098	3.872	18.230	12.891	11.829	1.937	39.170
Sample size (N)	24	22	22	22	24	24	24	24	23
Std. error of mean(SEM)	1.067	4.534	3.219	0.8255	3.721	2.631	2.415	0.3954	8.168
Lower 95% conf. limit	5.350	53.115	64.259	7.110	80.134	63.695	22.715	2.330	66.717
Upper 95% conf. limit	9.766	71.976	77.650	10.544	95.532	74.584	32.707	3.966	100.60
Minimum	1.500	30.000	46.000	3.900	57.000	25.620	9.970	0.5400	31.300
Median (50th percentile)	6.100	64.000	67.500	7.850	85.000	69.105	27.195	2.615	77.500
Maximum	24.100	109.00	108.00	21.100	137.00	88.090	68.650	7.830	207.60
Normality test KS	0.2395	0.1470	0.1806	0.1451	0.1409	0.1345	0.1623	0.1786	0.1380
Normality test P value	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Tabela 10 – estatística descritiva: dados e medidas relativas ao grupo experimental. Legendas: Cort Base, cortisol antes do stress social; SDNN(MS) pré, média dos intervalos R-R antes do stress social; freq. card pré, média da frequência cardíaca antes do stress social; cort exp, níveis de cortisol após o stress; freq. card pós, média da frequência cardíaca após stress; simp, porcentagem do tempo em ativação simpática durante o stress; equil, porcentagem do tempo em equilíbrio de predomínio simpático-parassimpático; parasim, porcentagem do tempo com funcionamento autonômico em predomínio parassimpático.

Col. title	Cort Base	SDNN (MS) pré	freq. card pré	Cort exp	freq. card. pós	simp.	equil.	parasim.	SDNN (MS) pós
Mean	5.9419354839	67	70.4615384615	7.1233333333	83.75	68.0140625	28.1096875	3.9828125	77.278125
Standard deviation (SD)	3.184	32.276	10.999	3.385	13.835	11.166	9.821	2.925	28.178
Sample size (N)	31	27	26	30	32	32	32	32	32
Std. error of mean(SEM)	0.5719	6.212	2.157	0.6181	2.446	1.974	1.736	0.5171	4.981
Lower 95% conf. limit	4.774	54.229	66.018	5.859	78.761	63.988	24.568	2.928	67.117
Upper 95% conf. limit	7.110	79.771	74.905	8.387	88.739	72.040	31.651	5.038	87.439
Minimum	1.500	17.000	55.000	1.500	63.000	36.010	10.230	0.9100	34.300
Median (50th percentile)	5.400	66.000	68.000	6.700	80.000	69.230	27.045	3.525	74.950
Maximum	14.400	194.00	94.000	13.100	107.00	87.280	51.300	17.010	132.70
Normality test KS	0.1161	0.2533	0.1270	0.1198	0.1381	0.1080	0.1333	0.2264	0.1024
Normality test P value	>0.10	0,0626	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	0,0752	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Tabela 11 – estatística descritiva: dados e medida a relativas ao grupo controle. Legendas: Cort Base, cortisol antes do stress social; SDNN(MS) pré, média dos intervalos R-R antes do stress social; freq. card pré, média da frequência cardíaca antes do stress social; cort exp, níveis de cortisol após o stress; freq. card pós, média da frequência cardíaca após stress; simp, porcentagem do tempo em ativação simpática durante o stress; equil, porcentagem do tempo em equilíbrio de predomínio simpático-parassimpático; parasim, porcentagem do tempo com funcionamento autônomo em predomínio parassimpático.

Assim informados, estamos em condições de perguntar: como interpretar esses resultados? Como se aproximar deles e obter respostas às nossas perguntas, expostas do item 3 (Hipóteses) do presente trabalho? Antes de analisar os dados diretamente em relação às nossas H_0 , entendemos que é importante situar o conjunto de dados dentro de um panorama mais amplo. Para tanto, nos utilizamos da análise de cluster ou de aglomerado.

5.2. OBSERVAÇÕES SOBRE OS PARÂMETROS DE PERSONALIDADE

Conforme descrito em 4.3, quando tratamos do BFP, o teste mede cinco fatores de personalidade (Neuroticismo, Extroversão, Socialização, Realização e Abertura), mas escolhemos considerar para análise estatística apenas os três primeiros, pois são os mais relacionados com as hipóteses testadas. O fator Realização informa sobre a competência, empenho e comprometimento e Abertura para uma atitude mais liberal e busca por novidades: considerar esses fatores poderia trazer confusão na análise, pois a relação destes atributos como capazes de afetar uma resposta ao stress é não é bem conhecida como os outros três considerados (neuroticismo, extroversão e socialização).

5.3. ANÁLISE DE CLUSTER

Conforme vimos na revisão de literatura (2.13), há uma quase total ausência de trabalhos com humanos na América Latina e há ainda controvérsias sobre o tema (Harris, 2016), ponderamos por iniciar a análise dos dados por uma análise de *cluster* ou de aglomerado ou, ainda, de agrupamento. Assim procedemos, pois pensamos ser conveniente

não supor que o campo é ordenado de alguma maneira específica, mas olhar os dados como quem os vê pela primeira vez, não supondo ordem alguma intrínseca.

Conforme vemos em Semann, Fadel, Brito e Ochi (2016) e em Silva, Hurschka e Gama (2017), esse tipo de análise pretende produzir agrupamentos dentro de uma amostra formados por características semelhantes, indicando a estruturação dos dados ao buscar

Diagrama 1: Distâncias associativas entre variáveis múltiplas: observando-se a distribuição dos dados, observam-se dois grandes grupos de variáveis evidentes. No conglomerado da direita temos associadas as variáveis de personalidade com a ativação parassimpática e níveis de cortisol. No conglomerado da esquerda, as atividades cardíacas e simpáticas. A força de associação em distâncias é apresentada na Tabela 10 abaixo e traduz quantitativamente esta.

maximizar a proximidade intra-grupo e minimizá-la entre os grupos. A idéia básica é que elementos que compoñham um mesmo cluster devem indicar os elementos que sejam mais parecidos, seguindo um padrão similar, mas devem ser muito dissimilares de objetos de outros *clusters*. Em outras palavras, toda clusterização é feita com objetivo de maximizar a homogeneidade dentro de cada *cluster* e maximizar a heterogeneidade entre *clusters*. Entende-se

“objeto” aqui como uma propriedade, uma peça de informação, sobre o universo considerado. O resultado dessa análise em nossos dados é o que pode-se observar no diagrama 1, onde vemos que há uma distribuição acentuada entre dois *clusters* (ou aglomerados): na direita, as variáveis de personalidade e a ativação parassimpática e níveis de cortisol. No grupo da esquerda observa-se similaridade entre os dados relativos às atividades cardíacas e simpáticas. Os dados numéricos utilizados para a construção do diagrama 1, podem ser vistos na tabela 12, abaixo e no Apêndice G (ampliado para maior conforto visual).

	Obj. No. - 1	Obj. No. - 2	Obj. No. - 3	Obj. No. - 4	Obj. No. - 5	Obj. No. - 6	Obj. No. - 7	Obj. No. - 8	Obj. No. - 9	Obj. No. - 10	Obj. No. - 11	Obj. No. - 12	Obj. No. - 13	Obj. No. - 14	Obj. No. - 15	Obj. No. - 16
8,8	Extrov Bruto	Socializ														
13,7	Grupo	Neurot Bruto														
20,4	Extrov Bruto	Socializ	Parass													
24,7	Grupo	Neurot Bruto	Extrov Bruto	Socializ	Parass											
28,2	Repouso Cort	S Social Cort														
40,3	Repouso Cort	S Social Cort	S Social para													
47,6	Grupo	Neurot Bruto	Extrov Bruto	Socializ	Parass	Repous o Cort	S Social Cort	S Social para								
73,2	S Social equil	Equil														
97,5	S Social Simpat	Simpat														
131,1	Repouso freq	S Social Simpat	Simpat													
186,8	Repouso freq	S Social Simpat	Simpat	S Social freq												
188,5	Grupo	Neurot Bruto	Extrov Bruto	Socializ	Parass	Repous o Cort	S Social Cort	S Social para	S Social equil	Equil						
276,7	Repouso SDNN	Repouso freq	S Social Simpat	Simpat	S Social freq											
303,0	Repouso SDNN	Repouso freq	S Social Simpat	Simpat	S Social freq	S Social SDNN										
592,3	Grupo	Neurot Bruto	Extrov Bruto	Socializ	Parass	Repous o Cort	S Social Cort	S Social para	S Social equil	Equil	Repous o SDNN	Repous o freq	S Social Simpat	Simpat	S Social freq	S Social SDNN

Tabela 12 – Matriz de distâncias das associações na análise de conglomerado. A força de associação em distâncias é representada No diagrama Iacima.

5.4 ANÁLISE DOS DADOS

5.4.1. dados comparativos dos grupos experimental e controle na situação pós stress:

Na tabela 13 e gráfico 3 apresentamos os valores estatísticos encontrados na comparação pós stress social dos níveis de cortisol dos grupos experimental e controle.

Title Níveis de Cortisol Pós Stress Social		
	Group A	Group B
Col. title	Cortisol exp	Cortisol contr
Mean	8.8272727273	7.1233333333
Standard deviation (SD)	3.872	3.385
Sample size (N)	22	30
Std. error of mean(SEM)	0.8255	0.6181
Lower 95% conf. limit	7.110	5.859
Upper 95% conf. limit	10.544	8.387
Minimum	3.900	1.500
Median (50th percentile)	7.850	6.700
Maximum	21.100	13.100
Normality test KS	0.1451	0.1198
Normality test P value	>0.10	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes

Tabela 13 – dados estatísticos sobre os níveis de cortisol dos grupos experimental (grupo A) e controle (grupo B) na situação pós stress social.

Gráfico 3 – representação da diferença pós stress dos níveis de cortisol entre os grupos experimental (A) e controle (B), com um teste t não pareado, bicaudal, $p=0,0978$ – unicaudal $p=0,0489$.

Conforme o padrão de análise para tal situação, consideramos as amostras como tendo desvios padrões semelhantes e pertencentes a uma distribuição gaussiana e um valor de p baseado em uma análise bi-caudal. Para esses valores, encontrou-se um valor de $p=0,0978$, em um teste t não pareado. Mas, se optarmos por uma região de rejeição unicaudal, então teremos um $p=0,0489$.

Não foi encontrada diferença significativa entre a frequência cardíaca do grupo experimental e do controle, pós situação de stress, tampouco nas medidas de SDNN(MS). Não foi encontrada diferença significativa no padrão de ativação autonômico simpático entre o grupo experimental e controle, assim como não foram encontradas quaisquer diferenças nos padrões de ativação de “equilíbrio” e parassimpático entre o grupo experimental e controle na situação de stress social (TSST).

5.4.2. dados comparativos dos grupos experimental e controle na situação pré stress:

O teste t não pareado bi-caudal não encontrou diferença significativa nos níveis de cortisol entre os grupos experimental e controle no momento pré stress social ($p=0,1623$ - estatística descritiva na tabela 14, gráfico 4). Mas, com um $F = 2.696$ e o valor de $p=0.0057$, o que sugere que o desvio padrão das duas amostras diferem significativamente. O teste não paramétrico (Mann-Witney) não detectou diferença entre os dois grupos. O teste t com a correção de Welch, encontrou um valor para uma cauda de $p=0.0953$, considerado marginal, embora significativo (uma margem de rejeição de 9,5% não é tão alta).

Title Níveis de cortisol pré stress social		
	Group A	Group B
Col. title	Cort pré exp	Cort pré contr
Mean	7.558333333	5.9419354839
Standard deviation (SD)	5.228	3.184
Sample size (N)	24	31
Std. error of mean(SEM)	1.067	0.5719
Lower 95% conf. limit	5.350	4.774
Upper 95% conf. limit	9.766	7.110
Minimum	1.500	1.500
Median (50th percentile)	6.100	5.400
Maximum	24.100	14.400
Normality test KS	0.2395	0.1161
Normality test P value	>0.10	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes

Tabela 14 – dados estatísticos os níveis de cortisol dos grupos experimental (grupo A) e controle (grupo B) antes da situação de stress social.

Gráfico 4 – na coluna A representação do nível de cortisol no grupo experimental, no momento pré stress social, e na coluna B a do nível de cortisol do grupo controle, também no momento pré stress, $p=0,1623$.

A frequência cardíaca dos dois grupos não diferiu significativamente, mas com um $F = 1.884$ e o $p = 0.0655$, há a sugestão de que o desvio padrão das amostras não é igual. O mesmo acontecendo com o valor de SDNN(SM) pré e pós experimental, onde $F = 2.303$ e $p = 0.0274$, indicando uma variabilidade na amostra. Testes não paramétricos não encontraram diferença, mas é importante notar que é presente em vários momentos a desigualdade das amostras.

Porém, no grupo controle encontramos uma diferença significativa entre os níveis de cortisol pré e pós situação de stress social, maior no momento pós stress social (tabela 16, gráfico 6), em um teste pareado, onde $p = 0,0438$.

Diferença nos Níveis de Cortisol Pré e Pós Stress - grupo experimental		
	Group A	Group B
Col. title	Cortisol Pré Ex	Cortisol Pós Ex
Mean	7.558333333	8.827272727
Standard deviation (SD)	5.228	3.872
Sample size (N)	24	22
Std. error of mean(SEM)	1.067	0.8255
Lower 95% conf. limit	5.350	7.110
Upper 95% conf. limit	9.766	10.544
Minimum	1.500	3.900
Median (50th percentile)	6.100	7.850
Maximum	24.100	21.100
Normality test KS	0.2395	0.1451
Normality test P value	>0.10	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes

Tabela 15 – dados estatísticos os níveis de cortisol do grupo experimental no momento antes (grupo A) e após (grupo B) a situação de stress social.

Gráfico 5 – na coluna A a representação do nível de cortisol no grupo experimental, no momento pré stress social (coluna a) e na coluna B a do nível de cortisol no momento pós stress social, $p = 0,3365$.

Diferença nos Níveis de Cortisol Pré e Pós Stress - grupo controle		
	Group A	Group B
Col. title	Cort pré Contr	Cort pós Contr
Mean	5.9419354839	7.12333333333
Standard deviation (SD)	3.184	3.385
Sample size (N)	31	30
Std. error of mean(SEM)	0.5719	0.6181
Lower 95% conf. limit	4.774	5.859
Upper 95% conf. limit	7.110	8.387
Minimum	1.500	1.500
Median (50th percentile)	5.400	6.700
Maximum	14.400	13.100
Normality test KS	0.1161	0.1198
Normality test P value	>0.10	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes

Tabela 16 – dados estatísticos os níveis de cortisol do grupo controle no momento antes (grupo A) e após (grupo B) a situação de stress social.

Gráfico 6 – na coluna A a representação do nível de cortisol no grupo controle, no momento pré stress social na coluna A e na coluna B a do nível de cortisol no momento pós stress social, $p = 0,0438$.

Já no grupo experimental, que recebeu a OT intranasal, não encontramos diferença significativa, como poder ver no gráfico 5, acima, e na tabela 15, a representação dos níveis de cortisol no grupo experimental, antes e depois da situação de stress social ($p=0,3365$).

Comparando a frequência cardíaca no grupo experimental nos momentos pré (grupo A, na tabela 17, gráfico 7) e pós stress social (grupo B, na fig 17, gráfico 7), encontramos uma diferença significativa, onde o teste pareado bi-caudal foi determinado em $p=0.0009$, considerado extremamente significativo.

Title Diferença na Freq Cardíaca Pré e Pós Stress - grupo experimental		
	Group A	Group B
Col. title	Freq Card Pré	Freq Car Pós
Mean	62.5454545455	87.8333333333
Standard deviation (SD)	21.266	18.230
Sample size (N)	22	24
Std. error of mean(SEM)	4.534	3.721
Lower 95% conf. limit	53.115	80.134
Upper 95% conf. limit	71.976	95.532
Minimum	30.000	57.000
Median (50th percentile)	64.000	85.000
Maximum	109.00	137.00
Normality test KS	0.1470	0.1409
Normality test P value	>0.10	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes

Tabela 17 – dados estatísticos comparando a frequência cardíaca do grupo experimental nos momentos pré (grupo A) e pós (grupo B) stress social.

Gráfico 7 – na coluna A representa a média e desvio padrão da frequência cardíaca no grupo experimental no momento pré stress e a coluna B no momento pós stress social, $p=0,0009$.

Da mesma maneira, encontramos uma diferença altamente significativa ($p=0,0001$) entre os valores da frequência cardíaca pré e pós stress social do grupo controle (gráfico 8, tabela 18, abaixo).

Title Diferença na Freq Cardíaca Pré e Pós Stress - grupo controle		
	Group A	Group B
Col. title	Freq Card Pré	Freq Card Pós
Mean	70.4615384615	83.75
Standard deviation (SD)	10.999	13.835
Sample size (N)	26	32
Std. error of mean(SEM)	2.157	2.446
Lower 95% conf. limit	66.018	78.761
Upper 95% conf. limit	74.905	88.739
Minimum	55.000	63.000
Median (50th percentile)	68.000	80.000
Maximum	94.000	107.00
Normality test KS	0.1270	0.1381
Normality test P value	>0.10	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes

Tabela 18 – dados estatísticos comparando a frequência cardíaca do grupo controle nos momentos pré (grupo A) e pós (grupo B) stress social.

Gráfico 8 – na coluna A representa a média e desvio padrão da frequência cardíaca no grupo controle no momento pré stress e a coluna B no momento pós stress social, $p=0,0001$.

Para os a variação de SDNN(MS) pré e pós stress social para o grupo experimental encontramos um valor de $p=0.0543$, o que se pode considerar como significativo, pela diferença com 0,05, que seria de 0,0043 (tabela 19 temos os demais dados estatísticos que caracterizam essa relação, assim como podemos ver a representação desses valores no gráfico 9).

Title SDNN pré e pós stress - grupo experimental		
	Group A	Group B
Col. title	SDNN pré stress	SDNN pós stress
Mean	62.5454545455	83.6565217391
Standard deviation (SD)	21.266	39.170
Sample size (N)	22	23
Std. error of mean(SEM)	4.534	8.168
Lower 95% conf. limit	53.115	66.717
Upper 95% conf. limit	71.976	100.60
Minimum	30.000	31.300
Median (50th percentile)	64.000	77.500
Maximum	109.00	207.60
Normality test KS	0.1470	0.1380
Normality test P value	>0.10	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes

Tabela 19 – dados estatísticos comparando a taxa de SDNN(MS) do grupo experimental nos momentos pré (grupo A) e pós (grupo B) stress social.

Gráfico 9 – na coluna A representa a média e desvio padrão do valor de SDNN(MS) do grupo experimental no momento pré stress e a coluna B no momento pós stress social, com $p=0,0543$.

Não foi encontrada diferença significativa no grupo controle ($p=0,3978$), ao compararmos os dados pré e pós stress social no parâmetro de SDNN.

Title SDNN pré e pós stress - grupo controle		
	Group A	Group B
Col. title	SDNN (MS)	SDNN (MS)
Mean	67	77.278125
Standard deviation (SD)	32.276	28.178
Sample size (N)	27	32
Std. error of mean(SEM)	6.212	4.981
Lower 95% conf. limit	54.229	67.117
Upper 95% conf. limit	79.771	87.439
Minimum	17.000	34.300
Median (50th percentile)	66.000	74.950
Maximum	194.00	132.70
Normality test KS	0.2533	0.1024
Normality test P value	0.0626	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes

Tabela 20 – dados estatísticos comparando a taxa de SDNN(MS) do grupo controle nos momentos pré (grupo A) e pós (grupo B) stress social.

Gráfico 10 – na coluna A representa a média e desvio padrão do valor de SDNN(MS) do grupo controle no momento pré stress e a coluna B no momento pós stress social, com $p=0,3978$.

5.4.3. correlações entre os dados dos grupos

A seguir analisamos algumas correlações entre os diversos parâmetros.

Analisando as correlações entre os níveis de cortisol pós stress e a ativação dos diferentes modos de ativação do SNA, temos os seguintes achados na tabela 21 (abaixo), utilizando-se o coeficiente de Pearson.

Controle Cortisol SNA-P	Experimental Cortisol SNA-P	Experimental Cortisol SNA-S	Controle Cortisol SNA-S	Experimental Cortisol Equil	Controle Cortisol Equil
7,6	1,58	7,6	70,95	7,6	27,47
8,1	7,35	8,1	69,24	8,1	23,4
9,3	3,29	9,3	53,82	9,3	42,89
7,9	2,39	7,9	47,2	7,9	50,4
12,3	1,37	12,3	76,92	12,3	21,7
13,1	3,96	13,1	71,07	13,1	24,97
3,8	8,19	3,8	61,54	3,8	30,27
4,1	5,28	4,1	59,83	4,1	34,89
1,5	0,91	1,5	81,75	1,5	17,34
4,3	5,25	4,3	67,66	4,3	27,1
6,4	2,06	6,4	84,55	6,4	13,38
12,6	5,35	12,6	74,96	12,6	19,7
5,3	1,42	5,3	47,28	5,3	51,3
7,8	4,04	7,8	63,72	7,8	32,24
3,4	17,01	3,4	36,01	3,4	46,89
13,1	5,34	13,1	59,39	13,1	35,28
3,9	3,51	3,9	70,38	3,9	26,11
	0,96		75,23		23,82
4,6	3,79	4,6	69,22	4,6	26,99
3,2	4,31	3,2	63	3,2	32,68
13	2,54	13	76,97	13	20,48
7,7	3,31	7,7	74,33	7,7	22,36
4,5	3,3	4,5	76,95	4,5	19,75
	2,42		74,71		23,4
5,9	3,54	5,9	66,94	5,9	29,52
9,7	4,88	9,7	77,55	9,7	17,57
7,5		7,5		7,5	
7,5	3,56	7,5	64,15	7,5	32,29
5,9	3,87	5,9	79,27	5,9	19,86
	2,49		87,28		10,23
5,9	4,9	5,9	64,06	5,9	31,04
7	3,48	7	64,87	7	31,65
11,3	1,8	11,3	65,65	11,3	32,54
-0,213 Pearson p=0,2668		0,1664 Pearson p=0,3663		-0,127 Pearson p=0,5174	
-0,224 Pearson p=0,3153				-0,315 Pearson p=0,1023	

Tabela 21 – dados de nível de cortisol e atividade dos diferentes ramos do SNA e suas correlações: nas colunas acima apresentamos três conjuntos de dados, o primeiro conjunto que analisa a correlação (resultado indicado abaixo da coluna) entre os níveis de cortisol e o padrão de funcionamento do SNA-P (do grupo controle e experimental). O segundo conjunto analisa essa relação para o predomínio do SNA-S e o último para a condição de equilíbrio.

Lembrando que para interpretar o resultado de Pearson, considera-se 0.9 para mais ou para menos indica uma correlação muito forte; 0.7 a 0.9 positivo ou negativo indica uma correlação forte; 0.5 a 0.7 positivo ou negativo indica uma correlação moderada; 0.3 a 0.5 positivo ou negativo indica uma correlação fraca; 0 a 0.3 positivo ou negativo indica uma correlação desprezível (Dancey; Reidy, 2013). Embora fracas, as tendências dos números correspondem à teoria: temos uma correlação moderada inversa entre o nível de cortisol e a a porcentagem do tempo em estado de equilíbrio (no grupo experimental) e uma relação moderada direta entre o nível de cortisol e a ativação simpática. As demais correlações são avaliadas como “fracas”, mas ainda assim, não desprezíveis e correm no sentido previsto pela teoria, onde a dosagem de cortisol está relacionada inversamente com a ativação

parassimpática e diretamente com a ativação simpática. Apesar dessas considerações, não há nenhuma correlação significativa identificada entre os fatores de nível de cortisol e modo de predomínio de funcionamento autonômico.

Experimental cortisol freq card	Controle cortisol freq card	Experimental cortisol SDNN	Controle cortisol SDNN
10,5	7,6	10,5	7,6
6,5	8,1	6,5	8,1
3,9	9,3	3,9	9,3
10,9	7,9	10,9	7,9
10,5	12,3	10,5	12,3
10,3	13,1	10,3	13,1
4,9	3,8	4,9	3,8
5,5	4,1	5,5	4,1
11,1	1,5	11,1	1,5
6,5	4,3	6,5	4,3
6,9	6,4	6,9	6,4
14,3	12,6	14,3	12,6
8,3	5,3	8,3	5,3
7,5	7,8	7,5	7,8
7	3,4	7	3,4
9,3	13,1	9,3	13,1
6,9	3,9	6,9	3,9
4,4	80	4,4	80
21,1	4,6	21,1	4,6
6,7	3,2	6,7	3,2
7,5	13	7,5	13
8,2	7,7	8,2	7,7
9,2	7,7	9,2	7,7
13,5	4,5	13,5	4,5
0,1433	5,9	-0,003	5,9
Pearson	9,7	Pearson	9,7
$p=0,5071$	7,1	$p=0,3633$	7,1
	7,5		7,5
	6,9		6,9
	7,5		7,5
	6,9		6,9
	5,9		5,9
	7,7		7,7
	6,5		6,5
	5,9		5,9
	7		7
	6,9		6,9
	11,3		11,3
	0,0415		0,0042
	Pearson		Pearson
	$p=0,6276$		$p=0,3634$

Tabela 22 – acima dois conjuntos de dados acerca das correlações entre níveis de cortisol e frequência cardíaca (primeiro conjunto) e SDNN (segundo conjunto) dos grupos experimental e controle.

Analisando a correlação entre níveis de cortisol e frequência cardíaca e SDNN(MS) não encontramos nenhuma correlação entre esses fatores, que é de fraca a desprezível, tanto para a frequência cardíaca quanto para a média de intervalo R-R (tabela 22).

Buscando investigar as correlações entre dados intra-grupo levando em conta os resultados de personalidade e níveis de cortisol pós stress social, encontramos que há correlação forte (coeficiente de Pearson) entre o fatos de personalidade “neuroticismo” e o

nível de cortisol pós stress social, no grupo experimental somente (gráfico 11), com um $p=0,0253$, um coeficiente de correlação(r) = -0.4754.

Não encontramos nenhuma outra correlação entre os fatores de personalidade e os níveis de cortisol tanto no grupo experimental quanto no controle, em qualquer combinação, nem mesmo na correlação entre neuroticismo e nível de cortisol pré stress no próprio grupo experimental.

Gráfico 11- Correlação entre o fator de personalidade “Neuroticismo” e os níveis de cortisol pós stress social, no grupo experimental, $p=0,0253$.

5.4.4 Softwares Utilizados

Foram utilizados para o tratamento dos dados acima apresentados os softwares Excel® Microsoft Office Professional Plus 2010, versão 14.07177.5000, Microsoft© e GraphPad InStat® Version 3.01, GraphPad Software Inc©.

6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

6.1. ANÁLISE DE CLUSTER

Essa análise, por si, já é imensamente informativa, pois organiza o campo que nos é

tão novo. Notamos que há dois grandes grupos de dados relacionados nos nossos achados. Consideramos que será mais instrutivo começar a análise dos dois grupos a partir dos agrupamentos menores que os compõe, um que se agrupa à esquerda e outro à direita, no diagrama (diagrama 2).

a) grupo (cluster) da esquerda: a divisão menor é a que se refere à atividade simpática durante o período experimental, de stress

social (S Social Simp, no diagrama 2) e a porcentagem do tempo que o sujeito permanece em uma faixa de ativação simpática. Esses dois dados são relacionados com a frequência cardíaca em repouso. Os dois conjuntos de dados estão relacionados com a frequência cardíaca no stress social (situação experimental), que por sua vez (no total), estão relacionados com a atividade cardíaca – média ponderada R-R – em repouso. Isso parece indicar que os dois modos de se medir a atividade simpática (seja pela medida SDNN, seja pela porcentagem do tempo em permanência em ativação simpática), ambos estão relacionados entre si e com a frequência cardíaca na situação de stress social. Que por sua vez, também estão relacionados com a taxa de repouso da média da variabilidade cardíaca. Em resumo, esse quadro nos informa que existe uma dependência ou vínculo entre as medidas de ativação simpática e o stress social e a atividade cardíaca.

b) grupo (cluster) da direita: as duas medidas para atividade autonômica guardam relação entre si (Equil., e S Social Equil., medidas de tempo de permanência em equilíbrio de ativação simpático-parassimpático) e que o nível do cortisol de repouso e o nível do cortisol após o stress social também estão vinculados e ambas essas medidas guardam relação com a atividade parassimpática, ou seja, variam em conjunto. A atividade parassimpática, por outro

lado, guarda relação de variação com os valores de “socialização” e “extroversão” do teste BPF, e os valores de “Neuroticismo” com os resultados do grupo experimental. Ou seja, a análise deste cluster permite ver uma relação entre a atividade parassimpática e os níveis de cortisol, assim como indica uma relação dessa atividade com fatores de personalidade de Neuroticismo, socialização e extroversão.

Um grupo dos dados indica (cluster da esquerda) uma relação entre atividade simpática e a atividade cardíaca e o outro grupo (cluster da direita), uma relação entre os níveis de cortisol e a atividade parassimpática, com dependência dos fatores de personalidade.

Esse quadro de clusters organiza os dados em pleno acordo com a teoria, onde a atividade parassimpática, se ativada, pode bloquear a reação de stress. A relação disso com os fatores de personalidade não é referida na literatura de pesquisas em dosagens, mas é esperado pelos dados de pesquisa mais clínicos, no prefácio do livro de Porges (2011), por exemplo, onde se lê: “uma das mais importantes descobertas em psicologia, neurociência e psiquiatria foi que a falha em estabelecer relações seguras nos primeiros vínculos leva a uma capacidade diminuída de regular emoções negativas”, citando, inclusive os primeiros trabalhos de Bowlby como parte dessa fundamentação. Assim como confirma a tradição de que os níveis de cortisol guardam mais estreita relação com a atividade autonômica simpática. A análise de cluster faz indicações que confirmam esse modo de organizar o campo de estudo.

6.2. – ESTATÍSTICA DESCRITIVA

Os dados apresentados nas tabelas 10 e 11 estão presentes para maior clareza e acesso aos dados pelo leitor.

6.3. – INFERÊNCIA ESTATÍSTICA

Embora a análise descritiva possa, em si, ser valiosa para diversas situações, nosso caso particular é de teste de hipóteses (Dávila, 2017; Dancey & Reidy, 2013). Iremos analisar as relações entre os grupos experimental e controle e nos momentos antes e depois do procedimento experimental (dados tabelas 8 e 9), em busca de correlações que possam suportar nossas hipóteses, guias nessa investigação (seção 3):

a) tendo como hipótese 1 que administração nasal de OT tem efeito inibitório na atividade do eixo HPA, verificável por um baixo nível de cortisol salivar do grupo experimental, em relação ao controle e

b) como hipótese 2, que a administração nasal de OT tem efeito excitatório da atividade parassimpática, correlacionada com os menores níveis de cortisol no grupo experimental, nos termos previstos pela teoria polivagal.

6.3.1. Discussão inferencial sobre parâmetros:

Para avaliarmos a hipótese, onde a OT teria um efeito inibitório na reação de stress, precisamos observar os níveis pós experimentais (depois do stress social) entre os grupos experimental (com OT) e controle (com solução salina). Vimos na tabela 13 e gráfico 3, que há de fato um valor significativo, senão significante ($p=0,0978$), com uma faixa de rejeição bicaudal. Se unicaudal, esse valor cairia para $p=0,0489$, num teste t não pareado. A diferença é pequena para que esse resultado se enquadre num intervalo significativo, inclusive porque a faixa de exclusão não é fixada em 0,05, mas esse é um valor que a pesquisa e suas características determinam e não é fixo para todos os estudos, populações e designs experimentais (Baker, 2016; Bussab; Moretin, 2004). Esse valor é atribuível, embora, seja prática comum utilizar esse valor, prática que também adotamos por assumirmos que assim este estudo pode ser comparado com mais facilidade a outros já produzidos. De qualquer modo, o se observa é que há uma diferença significativa (ou um “quase” importante) nos nossos achados, mas o que encontramos é que a diferença é na direção contrária ao esperado: esperava-se que o grupo controle tivesse um nível maior de cortisol, mas o resultado é que as médias são de 8,8 para o grupo experimental e 7,1 para o controle (conforme se vê na tabela 13 e pode-se apreciar a proporção no gráfico 3).

A princípio, pode parecer que a interpretação mais direta seria que a OT tem um vetor contrário ao esperado, aumentando a reação de stress. Isso seria uma precipitação desastrosa. Dificilmente um fenômeno pode ser interpretado assim: (fator 1) $\Rightarrow$ (fator 2), linearmente e com proporções matemáticas perfeitas. Há um enorme contexto de variáveis influenciando esse resultado, como tentamos apreender parte dele em nossa tabela de dados. Há tempos, inclusive, a monocausalidade, ou “simplismo metodológico”, foi abolido como prática interpretativa clínica (Rodrigues & França, 2007) e não vemos razão para que não o seja também da pesquisa de laboratório.

Trazendo outros dados do comportamento das curvas de cortisol em outros contextos temos que:

- Nos dados na tabela 14 podemos notar que há uma diferença notável entre os níveis de cortisol do grupo experimental e controle no momento pré stress social.
- Podemos observar nos dados na tabela 16, há uma diferença significativa nos níveis de cortisol do grupo controle para antes e depois do stress social, com um $p=0,0438$.
- Já no grupo experimental, não se observa essa diferença, sendo o $p=0,3365$, embora ambos os grupos apresentem concentrações mais elevadas no momento pós stress social.

Em resumo: aparentemente, havia alguma diferença entre os grupos experimental e controle nos seus níveis basais de cortisol que se manifestou nos resultados pós stress social, mas, o fato de que a diferença intra-grupo pré-pós tenha apresentado diferença significativa é muito relevante, apontando para uma atuação da OT no sentido que a teoria indicou, pois o nível de cortisol do grupo experimental ficou estável e o do grupo controle elevou-se significativamente. O que a hipótese aqui trazida a teste previa é que a OT teria um efeito de *dumping*, “protetor” ou atenuador da resposta de stress, por promover um relaxamento adequado à aproximação social (Porges, 2011). Isso de fato aconteceu, pois o nível de cortisol (marcador da resposta de stress) se manteve estatisticamente equivalente entre os momentos pré e pós stress social, enquanto o mesmo nível do grupo controle apresentou uma diferença significativa entre os momentos pré e pós stress.

Nossa hipótese 2, por outro lado, apresentava a teste a suposição de que a atividade parassimpática, por ser modulada pela OT, levaria a índices mais suaves de atividade cardíaca.

A frequência cardíaca dos grupos experimental e controle na situação de stress social não apresentou diferença significativa. Porém, vários indícios estatísticos de que havia grande variabilidade na amostra estão presente nesses parâmetros ($F = 1.884$ e o $p= 0.0655$, para frequência cardíaca e para o valor de SDNN(SM) pré e pós experimental, $F=2.303$ e $p=0.0274$, conforme apresentado à página 100). Também não foram encontradas diferenças significativas entre os diversos parâmetros preparados para avaliar essa hipótese, na relação de grupos experimental x controle, no momento pós stress social.

Porém, encontramos diferenças altamente significativas para os momentos pré e pós stress social, para os grupos experimental ($p=0,0009$) e controle ($p=0,0001$), como se vê nas tabelas 17 e 18, no sentido previsto pela teoria, que em um momento de maior stress, haveria um maior nível de cortisol (vide discussão acima) e uma maior ativação simpática e uma frequência cardíaca notavelmente aumentada. Isso se confirmou.

Acompanhando a tendência do nível de cortisol, no fator SDNN(MS), encontramos uma diferença notável entre o pré e pós experimental somente no grupo experimental (tabela 19, $p=0,0543$), não no controle (tabela 20, $p=0,3978$), o que faz sentido com os comentários acerca da diferença dos níveis de cortisol, uma vez que esse índice no grupo experimental era maior. Por outro lado, a média da distância entre um ciclo e outro R-R, de sístole a sístole, representa a variabilidade cardíaca, e não somente um dado de frequência (a média de batimentos é fornecida pelo dado “frequência”). Então, o grupo experimental, aparentemente, teve uma variabilidade maior, que se pode notar pelos desvio padrão (standar deviation – SD) apresentado nas tabelas 19 e 20. Conforme vemos em Porges (2011), sobre uma influência parassimpática temos uma maior variabilidade cardíaca, pois se tem a modulação da resposta cardíaca através do freio vagal. Aparentemente, houve uma maior flexibilidade dessa resposta no grupo onde a OT era presente. É necessário investigar mais essa questão. Porém, parece ser justificado se falar que há um pareamento funcional dos fatores cortisol, stress, frequência cardíaca e taxa de SDNN(MS), embora sua relação com a OT seja de mais difícil interpretação.

Aparentemente, porém, não se encontrou correlação entre os níveis de cortisol e a porcentagem do tempo que a média dos indivíduos funcionaram em uma faixa simpática, parassimpática ou de equilíbrio, nem no grupo experimental, nem no controle, embora a direção da variação tenha sido no sentido da teoria: quando a taxa de cortisol sobe, aumenta a atividade simpática, enquanto que quando ela desce, aumenta a atividade parassimpática, mas são correlações “fracas”, na tradição da interpretação da correlação de Pearson (tabela 21). O mesmo se tratando da frequência cardíaca e do SDNN (tabela 22).

Um achado, porém, altamente instigante foi o de que o fator de personalidade “Neuroticismo” está fortemente correlacionado com o nível de cortisol pós stress social, onde o cortisol diminui em razão direta do valor de neuroticismo na presença de OT, sugerindo que o efeito presumido da OT se verifica com maior intensidade no grupo com alto nível de

neuroticismo. Isso parece sugerir que a OT talvez tenha um efeito “teto”, que a OT talvez não tenha uma relação “concentração=>relaxamento” direta e tendente ao infinito, mas que tenha um limite fisiológico compatível com situações de stress (afinal, a situação de fato é estressora) e somente teria ficado “visível” aqui em um grupo com maior vulnerabilidade. A partir dessa situação, quanto mais alto o fator de neuroticismo, mais intensa é a ação da OT, diminuindo significativamente o nível de cortisol. Porém, como observado na análise de cluster, há indicações de que a ativação parassimpática e os níveis de cortisol guardam relação com os fatores de personalidade (os três), embora correlação estatística aponte de modo significativo somente para o par neuroticismo x cortisol.

6.3.2. Discussão inferencial sobre protocolos e marcadores:

O que se pôde observar também é que além desses efeitos da OT, temos os efeitos do protocolo de TSST (stress social): como podemos ver nas tabelas 15 e 16, os níveis de cortisol aumentam tanto no grupo experimental como no controle, mas significativamente no grupo controle (sem a proteção anti-stress da OT), mas o experimental também aumenta, em relação ao momento pré stress (tabelas repetidas abaixo).

Title Diferença nos Níveis de Cortisol Pré e Pós Stress - grupo experimental		
	Group A	Group B
Col. title	Cortisol Pré Ex	Cortisol Pós Ex
Mean	7.558333333	8.827272727
Standard deviation (SD)	5.228	3.872
Sample size (N)	24	22
Std. error of mean(SEM)	1.067	0.8255
Lower 95% conf. limit	5.350	7.110
Upper 95% conf. limit	9.766	10.544
Minimum	1.500	3.900
Median (50th percentile)	6.100	7.850
Maximum	24.100	21.100
Normality test KS	0.2395	0.1451
Normality test P value	>0.10	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes

Tabela 15 – dados estatísticos os níveis de cortisol do grupo experimental no momento antes (grupo A) e após (grupo B) a situação de stress social.

Gráfico 5 – na coluna A a representação do nível de cortisol no grupo experimental, no momento pré stress social (coluna a) e na coluna B a do nível de cortisol no momento pós stress social, $p=0,3365$.

Title Diferença nos Níveis de Cortisol Pré e Pós Stress - grupo controle		
	Group A	Group B
Col. title	Cort pré Contr	Cort pós Contr
Mean	5.941935483	7.123333333
Standard deviation (SD)	3.184	3.385
Sample size (N)	31	30
Std. error of mean(SEM)	0.5719	0.6181
Lower 95% conf. limit	4.774	5.859
Upper 95% conf. limit	7.110	8.387
Minimum	1.500	1.500
Median (50th percentile)	5.400	6.700
Maximum	14.400	13.100
Normality test KS	0.1161	0.1198
Normality test P value	>0.10	>0.10
Passed normality test?	Yes	Yes

Tabela 16 – dados estatísticos os níveis de cortisol do grupo controle no momento antes (grupo A) e após (grupo B) a situação de stress social.

Gráfico 6 – na coluna A a representação do nível de cortisol no grupo controle, no momento pré stress social na coluna A e na coluna B a do nível de cortisol no momento pós stress social, $p=0,0438$.

Como vemos nas tabelas 17 e 19, a frequência cardíaca aumenta com fortíssima significação nos momentos pré e pós stress e o SDNN(MS) tem um aumento que podemos considerar significativo ($p=0,0543$). Isso indica a eficiência do protocolo como método de estudo e a variável frequência cardíaca como indicativos confiáveis para a medição do stress, seguida dos valores de SDNN(MS).

O comportamento do cortisol, como marcador, porém, foi mais sensível a outros fatores, embora tenham sido encontrados valores claramente significantes da diferença dos seus níveis nos grupos experimental e controle (bicaudal $p=0,0978$, unicaudal, $p=0,0489$). Já em relação à frequência cardíaca temos os valores de $p=0,0009$ e $p=0,0001$, bem mais expressivos.

Um fator importante é que assumimos, conforme vimos na revisão de literatura que 24IU (três puffs por narina) seria a quantidade de OT aplicada. Mas, como foi evidenciado na revisão de literatura (2.13), isso é apenas uma prática comum, não há um fundamento ou um estudo de curvas que dê substrato para essa escolha. É possível supor que talvez os resultados fossem diferentes se a dose de OT fosse maior.

Embora tenha se encontrado evidências no sentido de que o teste realmente é efetivo para produzir stress e as medidas periféricas (cortisol e frequência cardíaca) tenham sido informativas e coerentes com a teoria, os parâmetros autonômicos não corresponderam da mesma forma, ou seja, não foram tão informativos e se comportaram de modo aparentemente independente do momento antes-depois ou do procedimento experimental-controle.

Para se discutir isso, dividiremos os dados em “fisiológicos” (em que os marcadores são parâmetros evidenciados mais periféricamente e no funcionamento dos órgãos) dos “neurais” (que seriam medidas que refletem o estado de funcionamento do SNA, mais diretamente, mesmo que inferencialmente (vide 4.7). Assim dividindo nossos dados, podemos dizer que não se verificou um alinhamento entre os dados fisiológicos (cortisol e atividade cardíaca) e os neurais (porcentagem do tempo em atividade predominantemente simpática, parassimpática ou intermediário). Não temos explicação para tal desalinhamento. Mas, é preciso dizer que isso não significa que tal relação não exista, mas só que não foi encontrada pelo nosso procedimento. Pensar que tal relação não exista porque não foi encontrada pode levar a um erro do tipo I, onde se rejeita como falsa uma hipótese que é

verdadeira (falso negativo), o sofisma do “argumento da ignorância” (Hegenberg & Novaes, 2009): não foi encontrado, não significa que não existe. O que chama a atenção aqui é que embora os dados fisiológicos tenham tido coerência com os achados, os que estamos chamando de “neurais” não. Isso levanta mais questionamentos sobre os procedimentos do que propriamente sobre a teoria, uma vez que os dados periféricos se coadunaram perfeitamente com a teoria. Como o equipamento utilizado para as duas medidas foi o mesmo, sugere-se que talvez não estejamos fazendo a “pergunta certa” do modo correto. Isso exige mais pesquisas e outras indagações, até que o modo de se ter acesso ao funcionamento neural de modo a se relacionar os resultados fisiológicos/periféricos com registros neurais/centrais (mesmo que indiretamente construídos), sejam estabelecidos. Ou, ainda, esclarecidas as condições sob as quais os testes devem ser aplicados. Por exemplo, vê-se na tabela 21 que não há qualquer correlação entre os níveis de cortisol e a atividade autonômica, assim como a frequência cardíaca. Ora, isso não é possível em base de todo o conhecimento atual de fisiologia, uma vez que sem uma ativação simpática ou diminuição do tônus parassimpático, não é possível um aumento da frequência cardíaca (cf revisão da literatura). Nesse sentido, os resultados em favor ou contra a idéia de que tal relação seria mediada pela OT, testada pela apresentação deste hormônio/neurotransmissor ao grupo experimental não pode ser adequadamente avaliada, pois há uma descontinuidade entre as medidas. Se houvesse uma correlação forte registrada nos valores de Pearson conforme indicadas na discussão da tabela 19 e não fossem sensíveis à presença ou ausência de OT, poderíamos rejeitar H_0 da segunda hipótese, conforme item 6.3 do presente capítulo. Mas, os dados sugerem uma autonomia dos parâmetros neurais dos periféricos, o que é diferente de rejeitar a hipótese de que a OT exerce seu efeito anti-stress (notado nas medidas periféricas) através de uma modulação central (via SNA-P).

7. CONCLUSÕES

Observando os resultados e baseados na discussão apresentada supra, podemos concluir acerca de nossas hipóteses que:

- Hipótese 1 (administração nasal de OT tem efeito inibitório na atividade do eixo HPA, verificável por um baixo nível de cortisol salivar do grupo experimental, em relação ao controle): encontrou-se evidência nesse estudo para suporte dessa hipótese.
- Hipótese 2 (administração nasal de OT tem efeito excitatório da atividade parassimpática, correlacionada com os menores níveis de cortisol no grupo experimental, nos termos previstos pela teoria polivagal): não se encontrou dados conclusivos a esse respeito neste estudo.

Além dessa respostas às nossas perguntas iniciais, podemos salientar alguns pontos de importância que apreendemos, a partir dos dados encontrados:

- 1) O protocolo de TSST é uma ferramenta válida para se criar situação de stress em situação de laboratório;
- 2) A frequência cardíaca e a medida de SDNN(MS) parecem ser fortes marcadores da reação de stress imediata, assim como o nível de cortisol, porém, o último parece mais sujeito à influência de outros parâmetros, notadamente de personalidade;
- 3) A OT apresentou o efeito esperado como fator de proteção da reação de stress, tendo, em sua presença, se verificado alteração dos níveis de cortisol;
- 4) O fator de personalidade se mostrou um elemento de grande importância para se considerar nas análises, podendo afetar os resultados silenciosamente e que deve ser observado como parte do protocolo de pesquisa na área.

Muitos estudos adicionais se fazem necessários para que se possa definir uma taxa de OT efetiva e não somente “usual”, em primeiro lugar. Estudos são necessários também para se esclarecer a relação entre fatores de personalidade e os resultados fisiológicos encontrados, assim como determinar uma tecnologia mais eficiente para captar as relações funcionais entre o padrão autonômico e as medidas mais periféricas de atividade cardíaca e níveis hormonais para responder de modo efetivo à hipótese 2, das vias pelas quais a OT exerceria seu efeito de minorar a reação do stress, que foi verificado neste estudo (hipótese 1).

REFERÊNCIAS

- Abbott, N. J., Patabendige, A. A. K., Dolman, D. E. M., Yusof, S. R., Begley, D. J. (2010). *Structure and function of the blood–brain barrier*. *Neurobiology of Disease*, 37, 13–25.
- Adam, E. K., Vrshek-Schallhorn, S., Kendall, A. D., Mineka, S., Zinbarg, R. E., Craske, M.G. (2014, June). *Prospective associations between the cortisol awakening response and first onsets of anxiety disorders over a six-year follow-up*. *Psychoneuroendocrinology*, 44, 47–59.
- Andersson, K.E. (2011). *Mechanisms of Penile Erection and Basis for Pharmacological Treatment of Erectile Dysfunction*. *Pharmacological Reviews*, 63:811-859.
- Anestis, Stephanie F. (2010). *Hormones and Social Behavior in Primates*. *Evolutionary Anthropology*. 19:66–78.
- Baker, Monya. (2016, march). *Statisticians issue warning over misuse of P values: Policy statement aims to halt missteps in the quest for certainty*. *Nature*. 531, 151. doi:10.1038/nature.2016.19503
- Banks, William A. (2015, march). *Peptides and the blood–brain barrier*. *Peptides*. Available online 21 doi:10.1016/j.peptides.2015.03.010.
- Barraza, J.A. & Zak, P.J. (2009). *Empathy toward strangers triggers oxytocin release and subsequent generosity*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1167, 182–189.
- Bartz, J.A., Zaki, J., Bolger, N. & Ochsner, K.N. (2011). *Social effects of oxytocin in humans: context and person matter*. *Trends Cogn. Sci.* 15, 301–309.
- Baumeister, R. F. & Leary, M. R. (1995). *The Need to Belong: Desire for Interpersonal Attachments as a Fundamental Human Motivation*. *Psychological Bulletin*, 117(3), 497-529.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2002). *Neurociências - Desvendando o sistema nervoso*. 2. ed. Porto Alegre: ed. Artes Médicas.
- Beetz, A., Uvnäs-Moberg, K., Julius & H., Kotrschal. (2012, july). *Psychosocial and psychophysiological effects of human-animal interactions: the possible role of oxytocin*. *Frontiers in Psychology*. 3, Article 234.
- Bester-Meredith, J. Young, L. & Marler, C. (1999). *Species differences in paternal behavior and aggression in Peromyscus and their associations with vasopressin immunoreactivity and receptors*. *Horm Behav.* 36, 25–38.
- Bethlehem, R. A. I., Van Honka, J. A. B. & Baron-Cohen, S. (2013). *Oxytocin, brain physiology, and functional connectivity: A review of intranasal oxytocin fMRI studies*. *Psychoneuroendocrinology*. 38, 962—974.

- Bezas, G. & Werneck, A. L. (2012). *Idioma grego: análise da etimologia anatomocardiológica: passado e presente*. Rev Bras Cir Cardiovasc. 27(2):318-26.
- Blaustein, Jeff. (2007). *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology: behavioral neurochemistry, neuroendocrinology, and molecular neurobiology*. 3th ed. Massachusetts, University of Massachusetts: Springer.
- Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, Gerard P., Bickel, U. & Fehm, Horst L. (2002). *Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain*. Nature Neuroscience 5, 514 – 516.
- Buijs R. M., De Vries, G. J. & Van Leeuwen, F. W. (1985). *The distribution and synaptic release of oxytocin in the central nervous system*. In: Amico JA, Robinson AG, editors. *Oxytocin: Clinical and Laboratory Studies*. Elsevier Science Publishers BV. p. 77-86.
- Buss, David (2012). *Introduction to Evolucionary Psychology: the new science of the mind*. 4th. Ed. Boston: Pearson Ed.
- Bussab, W. de O. & Moretin, P. A. (2004). *Estatística Básica*. 5. ed. São Paulo: Editora Saraiva,
- Cannon, Walter Bradford (1939). *The Wisdom of the Body*. EUA, Boston: W.W. Norton, Incorporated.
- Cannon, W. B. (1928). *The mechanism of emotional disturbance of bodily functions*. N. Engl. J. Med. 198, 877-884.
- Cardoso, Ch., Kingdon, D. & Ellenbogen, M.A. (2014). *A meta-analytic review of the impact of intranasal oxytocin administration on cortisol concentrations during laboratory tasks: Moderation by method and mental health*. Psychoneuroendocrinology. 49, 161—170.
- Carter S. (1992). *Oxytocin and sexual behavior*. Neurosci Biobehav Res Rev. 16:131-44.
- Chaves, Danielle I. (2007). *Efeito da Ocitocina sobre a Ansiedade Experimental Induzida em Voluntários Saudáveis*. (Dissertação de Mestrado em Toxilogia). 84 f. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.
- Chauvet, A. R. & Chauvet, J. M.T. (1995). *Man and the chimera: selective versus neutral oxytocin evolution*. Adv. Exp. Med. Biol. 395, 615–627.
- Chini, B., Leonzino, M., Braidà, D. & Sala, Mariaelvina (2014). *Learning about oxytocin: pharmacologic and behavioral issues*. Biol Psychiatry. 76:360–366.
- Churchland, P. S. & Winkielman, P. (2012, march). *Modulating social behavior with oxytocin: How does it work? What does it mean? Oxytocin, Vasopressin and Social Behavior*. Hormones and Behavior. 61, Issue 3, pp 392–399.
- Cozolino, Louis (2014). *The Neuroscience of Human Relationships: attachment and the development of social brain*. 2nd ed., London: WW Norton & Co.

- Dancey, Ch. P. & Reidy, J. (2013). *Estatística sem Matemática para Psicologia*. 5. ed. Porto Alegre: Ed. Penso.
- Darwin, C. (2014). *A Origem das Espécies*, São Paulo: Ed. Martin Claret. (Trabalho originalmente publicado em 1859).
- Dawkins, Richard (2006). *The Selfish Gene*. 30th Anniversary Edition, London: Oxford University Press.
- Dawkins, Richard (2009). *A Grande História da Evolução*. São Paulo: Ed. Cia das Letras.
- Daneman, Richard (2015, April). *Anatomy - Morphological Sciences Award Hybrid Symposium: Regulation of the Blood-Brain Barrier in Health and Disease*. FASEB J 29:216.1.
- Dancey, C. P.; Reidy, J. (2013). *Estatística sem matemática para psicologia*. 5. ed. Porto Alegre: Ed. Penso.
- Dávila, Víctor Hugo Lachos (2017). *Teste de Hipóteses*. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Recuperado de http://www.ime.unicamp.br/~hlachos/Inferencia_Hipo1.pdf
- De'Biec, Jacek. (2007). *From affiliative behaviors to romantic feelings: A role of neuropeptides*. FEBS Letters 581, 2580–2586.
- De Vries, G. J. & Panzica, G. C. (2006). *Sexual differentiation of central vasopressin and vasotocin systems in vertebrates: different mechanisms, similar endpoints*. Neuroscience. 138:947–955.
- Donaldson, Z.R. & Young, L.J. (2008). *Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality*. Science 322(5903), 900–904.
- du Vigneaud, V., Ressler, C. & Trippett, S. (1953). *The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin*. J Biol Chem. 205,949–957.
- Dunbar, H. (1910/1953/1976, june). *Emotions and Bodily Changes: A Survey of Literature on Psychosomatic Interrelationships, 1910-1953* (Classics in psychiatry). Ayer Co Pub; 4 ed.
- Dunbar, Robin (2010). *How Many Friends One Person Need?* Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
- Ermisch, A., Rihle, H.-J., Landgraf, R. & Hess, J. (1985). *Blood - Brain Barrier and Peptides*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 5:350-357.
- Felten, D. L.; Józefowicz, R. F. (2005). *Atlas de Neurociência Humana de Netter*. Porto Alegre: Ed. ArtMed.
- Ferguson, A.V., Lowes, V.L. (1994). *Functional neural connections of the area postrema*. In: Barraco, I.R.A. 2ª ed., *Nucleus of the Solitary Tract*. CRC, Boca Raton, FL, pp. 147-157.

- Freud, S. (1973). *Psicologia de las masas y análisis del yo*. In S. Freud. Obras Completas. 3. ed Madrid: Editorial Biblioteca Nueva. (Obra originalmente publicada em 1921).
- Gibbins, Ian. (2013, July/August/September). *Functional Organization of Autonomic Neural Pathways*. *Organogenesis*. 9(3), 169-175.
- Gamble, C., Gowlett, J. & Dunbar, R. (2014). *Thinking Big: how the evolution of social life shaped the human brain*. London: Thames & Hudson Ltd.
- Gazzaniga, Micheal S. (2008). *Human: the science behind what make us unique*. New York: Harper Collins Publishers.
- Graustella, A. J. & Macleo, C. (2012). *A critical review of the influence of oxytocin nasal spray on social cognition in humans: evidence and future directions*. *Hormones and Behavior*. 61, 410–418.
- Goodson, J. L. & Bass, A. H. (2001). *Social behavior functions and related anatomical characteristics of vasotocin/vasopressin systems in vertebrates*. *Brain Res Rev*. 35:246–265.
- Goodson, J. L. & Thompson, R. R. (2010) *Nonapeptide mechanisms of social cognition, behavior, and species-specific social systems*. *Current Opinion in Neurobiology*. 20(6), 784–794.
- Goodson, James L. (2008). *Nonapeptides and the Evolutionary Patterning of Sociality*. *Prog Brain Res*. 170, 3–15.
- Goodson, J. L., Evans, A. K & Wang Y. (2006). *Neuropeptide binding reflects convergent and divergent evolution in species-typical group sizes*. *Horm Behav*. 50, 223–236.
- Gossen, A., Hahn, L., Westphal, S., Prinz, R.T., Schultz, G., Gründer, K.N. & Spreckelmeyer. (2012). *Oxytocin plasma concentrations after single intranasal oxytocin administration – A study in healthy men*. *Neuropeptides*. 46, 211–215.
- Gutkowska, J., Jankowski, M. & Antunes-Rodrigues, J.(2014). *The role of oxytocin in cardiovascular regulation*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 47(3): 206-214.
- Harris, Wiseman (2016). *The Myth of the Moral Brain: The Limits of Moral Enhancement*. London: MIT Press.
- Hashimoto, H., Matsuura, T. & Ueta, Y. (2014, July). *Fluorescent visualization of oxytocin in the hypothalamo-neurohypophysial system*. *Frontiers in Neuroscience*. 8, Article 213.
- Heinrichs, M., Von Dawans, B. & Domes, G. (2009). *Oxytocin, vasopressin, and human social behavior*. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 30, 548–557.
- Hek K, Direk N, Newson, R. S., Hofman A, Hoogendijk W. J., Mulder C. L. & Tiemeier, H. (2013, February). *Anxiety disorders and salivary cortisol levels in older adults: a*

- population-based study*. Psychoneuroendocrinology. 38(2), 300–305. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.06.006.
- Herbert, J. (1994). *Peptides In The Limbic System: Neurochemical Codes For Co-Ordinated Adaptive Responses To Behavioural And Physiological Demand*. Great Britain: Pergamon Prma Ltd.
- Insel, T., Wang, Z. & Ferris, C. F. (1994). *Patterns of brain vasopressin receptor distribution associated with social organization in microtine rodents*. J Neurosci 14, 5381–5392.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M (2000). *Principles of Neuralscience*. 4th ed. New York: McGraw-Hill.
- Kandel, Eric R. (1976). *Cellular Basis of Behavior: an introduction to behavioral neurobiology*. San Francisco, W. H. Freeman and Co.
- Kandel, Eric R. (2006). *Em Busca da Memória: O Nascimento de uma Nova Ciência da Mente*. São Paulo: Cia das Letras.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M. & Hellhammer, D. H. (1993). *The 'Trier Social Stress Test' - a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting*. Neuropsychobiology. 28(1-2), 76-81.
- Kikusui, T., Winslow, J. T. & Mori, Y. (2006). Social buffering: relief from stress and anxiety. Phil. Trans. R. Soc. B. 361, 2215–2228.
- Kiss, A. & Mikkelsen, J.D. (2005). *Oxytocin — anatomy and functional assignments: a minireview*. Endocr. Regul. 39, 97–10.
- Knox Ss. Uvnäs-Moberg K. (1998). *Social isolation and cardiovascular disease: An atherosclerotic pathway?* Psychoneuroendocrinology 23, 877-90.
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P.J., Fischbacher, U. & Fehr, E. (2005). *Oxytocin increases trust in humans*. Nature 435, 673–676.
- Kudielka, Brigitte M., Hellhammer, Dirk H. & Kirschbaum, Clemens (2015). IN PRESS: *Book chapter In: E. Harmon-Jones & P. Winkielman (Eds.), Ten years of research with the Trier Social Stress Test (TSST) – revisited*. Social Neuroscience. New York: Guilford Press.
- Kudielka, B. M., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H. & Kirschbaum, C. (2004). *Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day*. Psychoneuroendocrinology. 29(8), 983-992.
- Lange, Born, J., Kern, T., Mcgregor, W., Bickel, G. P. & Fehm, U. (2002). *Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain*. Nat. Neurosci. 5, 514–516.
- Lajtha, A. & Blaustein, J. D. (Ed.) (2007). *Handbook Of Neurochemistry And Molecular Neurobiology. Behavioral Neurochemistry, Neuroendocrinology and Molecular Neurobiology*. New York: Springer Science Ed.

- Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., & Young, W. S. (2009). Oxytocin: The great facilitator of life. *Progress in Neurobiology*. 88, 127–151.
- Leng, G. & Ludwig, M. (2016). *Intranasal oxytocin: myths and delusions*. *Biological Psychiatry*. 79(3), 243-250. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.05.003
- Lima, J. P. C. & Rodrigues, A. L. (2015). *Os Sistemas Neurais da Emoção: Uma Chave para a Compreensão Psicossomática do Ambiente de Trabalho*. Trabalho apresentado No15º Congresso de Stress da International Stress Management Association-BR, Porto Alegre.
- Macdonald, K. & Macdonald, T. M. (2010). *The Peptide That Binds: A Systematic Review of Oxytocin and its Prosocial Effects in Humans*. *Harv. Rev. Psychiatry*. 18, 1–21.
- Machado, A. B.M. & Haertel, L. M. (2006). *Neuroanatomia funcional*. 3.ed. São Paulo: Atheneu.
- Master, W. & Johnson, V. (1966). *The Human Sexual Response*. New York: Ishi Press.
- Mathew, S. J., Coplan, J. D. & Gorman, J. M. (2001). *Neurobiological Mechanisms of Social Anxiety Disorder*. *Am J Psychiatry*. 158, 1558–1567.
- Mayr, Ernst (2008). *Isso é Biologia*. São Paulo: Cia. das Letras.
- McEwen, B. & Lasley, E. N. (2003). *O fim do estresse como nós o conhecemos*. Rio de Janeiro: Ed. Nova Fronteira.
- McEwen, B.B. (2004). *Brain-fluid barriers: relevance for theoretical controversies regarding vasopressin and oxytocin memory research*. *Adv. Pharmacol*. 50(531–592), 655–708.
- McEwen, Bruce S. & Wingfield, John C. (2003). *The concept of allostasis in biology and biomedicine*. *Hormones and Behavior*. 43, 2–15.
- McEwen, Bruce S. & Wingfield, John C. (2010, February). *What's in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress*. *Horm Behav*. 57(2), 105.
- Aires, Margarida de Mello (org.) (2008). *Fisiologia / Margarida de Mello Aires; colaboração de Maria Teresa Nunes et al.* 3 .ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Mottolèse, R., Redoutéb, J., Costes, N., Le Bars, D., & Sirigu, A. (2014, June). *Switching brain serotonin with oxytocin*. *PNAS*. 111(23), 8637–8642.
- Myers, S. E. & Mulroney, A. K. (2009). *Netter: bases da fisiologia*. Rio de Janeiro: Elsevier.
- Nelson, D. L. & Cox, M. M. (2002). *Lehnniger: princípios de bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Editora Sarvier.
- Nuland, Sherwin B.(2005). *A Peste dos Médicos: germes, febre pós-parto e a estranha história de Ignác Semmelweis*. São Paulo: Cia das Letras.

- Nunes, Carlos Henrique Siancineto da Silva (2015). *Bateria Fatorial de Personalidade – BFP: manual técnico*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Olf, M., Frijling, J. L., Kubzansky, L. D., Bradley, B., Ellenbogen, M. A., Cardoso, Ch., Bartz, J., Yee, J. R. & Zuid, M. van. (2013, September). *The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: an update on the moderating effects of context and interindividual differences*. *Psychoneuroendocrinology*. 38(9), 1883-1894. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.019>
- Oliveira, Danielle Cg De, Zuardi, Antonio W., Graeff, Frederico G., Queiroz, Regina Hc & Crippa, José AS. (2012). *Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test*. *Journal of Psychopharmacology*. 26(4), 497–504.
- Onaka, T. (2014). *Neural Pathways Controlling Central and Peripheral Oxytocin Release During Stress*. *Journal of Neuroendocrinology*. 16, 308-312.
- Onaka, T., Takayanagi, Y. & Yoshida, M. (2012). *Roles of Oxytocin Neurones in the Control of Stress, Energy Metabolism, and Social Behaviour*. *Journal of Neuroendocrinology*. 24, 587–598.
- Panksepp, Jaak (1998). *Affective Neuroscience: the foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford Press University.
- Parati, G., & Esler, M. (2012, April). *The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure*. *European Heart Journal*. 33, 1058–1066. doi:10.1093/eurheartj/ehs041.
- Pardridge, William M. (2013, July). *Receptor-Mediated Peptide Transport through the Blood-Brain Barrier*. *Endocrine reviews*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-7-3-314>.
- Porges, Stephen W. (1995). *Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage – a polyvagal theory*. *Psychophysiology*, 32, 301-318.
- Porges, Stephen W. (2001). *The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system*. *International Journal of Psychophysiology*. 42, 123-146.
- Porges, Stephen W. (2004, May). *Neuroception: a subconscious system for detecting threats and safety*. *Zero to three*.
- Porges, Stephen W. (2007, February). *The Polyvagal Perspective*. *Biol Psychol*. 74(2): 116–143.
- Porges, Stephen W. (2011). *The Polyvagal Theory: neurophysiological foundations of emotions, attachment, communication and self-regulation*. New York, WW Norton & Company.
- Portella, M. J., Harmer, C. J., Flint, J., Cowen, Ph., & Goodwin, G. M. (2005). *Enhanced Early Morning Salivary Cortisol in Neuroticism*. *Am J Psychiatry*. 162, 807–809.

- Polya, G. (1957). *How to solve it: a new aspect of a mathematical method*. 2. ed. New Jersey: Princeton University Press.
- Pruessner, J. C.; Gaab, J.; Hellhammer, D. H.; Lintz, D.; Schommer, N.; Kirschbaum, C. (1997). *Increasing correlations between personality traits and cortisol stress responses obtained by data aggregation*. *Psychoneuroendocrinology*. 22(8), 615-625.
- Raw, Isaias & HO, Paulo Lee (2000). *Integração e seus sinais*. São Paulo: Editora UNESP.
- Rodrigues, A. L.; A. C. Limongi França (2007). *Stress e Trabalho: uma abordagem psicossomática*. 4. ed. São Paulo: Ed. Atlas.
- Rodrigues, A. L. ; Campos, E.M.P.; Pardini, F. (2010). *Mecanismo de Formação dos Sintomas*. in: *Spinelli, MR (org.) - Introdução a Psicossomática*. São Paulo: Editora Atheneu.
- Rossoni, E., Feng, J., Tirozzi, B., Brown, D., Leng, G. & Moos, F. (2008). *Emergent synchronous bursting of oxytocin neuronal network*. *PLoS Comput. Biol.* 4, issue 7 e1000123.
- Saphire-Bernstein, S., Way, B. M., Kim, H. S., Sherman, D. K., & Taylor, S. E. (2013, September). Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources. *PNAS*. 108, 37.
- Sawchenko ,P.E. & Swanson, L.W. (1982). *Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat*. *J. Comp.Neurol*. 205, 260–272.
- Selye, Hans. (1936). *A Syndrome Produced by Noxious Agents*. *Nature*, v. 32.
- SELYE, Hans (1965). *Stress: a tensão da vida*. 2. ed. São Paulo, IBRASA.
- SELYE, Hans (1974). *Stress Without Distress*. New York. Penguin Inc.
- Semaan, G. S., Fadel, A. C., Brito, J. A. de M. & Ochi, L. S. (2016, August). *Uma Heurística Baseada em Densidade para o Problema de Agrupamento Automático*. XVIII Simpósio de Pesquisa Operacional & Logística da Marinha. 2.
- Silva, J. de A., Hruschka , E. R. & Gama, J. (2017, January). *An evolutionary algorithm for clustering data streams with a variable number of clusters*. *Expert Systems with Applications: An International Journal*. 67(C), 228-238. Doi: 10.1016/j.eswa.2016.09.020
- Stanislavski, Constanstin (2014). *A Preparação do Ator*. 32. ed. São Paulo: Editora Civilização Brasileira.
- Swanson, Larry W. (2012). *Brain: understanding the basic architecture*. 2. ed. New York: Oxford.
- Swanson, L. W., Hökfelt, T. & Björklund, A. (1987). *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol 5, Integrated Systems of the CNS, part I, Elsevier Science Publishers.

- Sofroniew, M. V. (1980). *Projections from vasopressin, oxytocin, and neurophysin neurons to neural targets in the rat and human*. J. Histochem. Cytochem. 28, 475–478.
- Task Force (1996). *European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*. American Heart Association Inc; European Society of Cardiology.
- Tinbergen, Niko (1963/2005). “*On aims and methods of ethology*.” Zeitschrift für Tierpsychologie, 20:410-433, 55(4), 297-321.
- Trivers, Robert (1985). *Social Evolution*. California: The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc.
- Uvnäs-Moberg, K. (1997). *Physiological and endocrine effects of social contact*. Ann. NY Acad. Sci. 807, 146-163.
- Uvnäs-Moberg, K. & Petersson, M. (2005). *Oxytocin, a mediator of anti-stress, well-being, social interaction, growth and healing*. Zeitsch Psychosom Med Psychother. 51(1):57-80.
- Uvnäs-Moberg K. (1997). *Physiological and endocrine effects of social contact*. Ann N Y Acad Sci. 807, 146-63.
- Uvnäs-Moberg K. (1999). *Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions*. Psychoneuroendocrinology. 23, 819-35.
- Uvnäs-Moberg, Kerstin (1998). *Oxytocin May Mediate The Benefits Of Positive Social Interaction And Emotions*. Psychoneuroendocrinology, 23(8), 819–835.
- Waal, Frans de (2007). *Chimpanzee Politics: power and sex among apes*. 25th. edition. New York: The John Hopkins University Press,
- Wilson, Edward O. (1978). *On Human Nature*. London: Harvard University Press.

APÊNDICE A – Ficha de Identificação Instituto de Psicologia

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO NO.		
Nome		
Endereço		
data de nasc.		
Contato		
	Celular:	
	E-mail:	
	Facebook:	
Tratamento médico	sim () não ()	descrição
Avaliação médica	apto () não ()	
Avaliação parâmetros fisiológicos	PA: BPM:	
Avaliação Psicométrica	depressão (Beck)	
	ansiedade (Beck)	

[illegible]

APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido

INSTITUTO DE PSICOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

1. Nome.....
 Documento de identidade nº..... sexo: M ☐ F ☐
 Data de nascimento...../...../.....
 Endereço.....

 Bairro..... Cidade..... Estado.....
 CEP..... Telefone: DDD (.....).....
 E-mail:.....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

- TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: “Efeitos da administração nasal da ocitocina sobre parâmetros autonômicos e níveis salivares de cortisol em um modelo de stress social”
- PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Avelino Luiz Rodrigues (Prof. Dr. do Departamento de Psicologia Clínica do Instituto de Psicologia da USP)
- PESQUISADOR: João Paulo Correia Lima
- Unidade USP – Instituto de Psicologia – Programa de Neurociências e Comportamento
- Avaliação do risco da pesquisa: A participação no estudo não oferece risco para os entrevistados.
- Duração do experimento: duas horas

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PARTICIPANTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

O objetivo deste trabalho é estudar alguns hormônios que regulam a fisiologia (funcionamento orgânico) quando a pessoa está em uma situação de stress social. Neste caso, falar em público.

Estamos estudando esse tema, pois o stress é um dos grandes males da vida moderna e compreendendo melhor o que pode controlar e regular a reação de stress, estaremos contribuindo para o desenvolvimento de mais pesquisas e técnicas para o controle ou diminuição dos níveis de stress, tendo em vista a melhoria da qualidade de vida das pessoas. Por isso é importante compreender os mecanismos básicos dessa reação e como e onde buscar modos de atenuar ou controla-la.

Os voluntários serão divididos aleatoriamente em dois grupos: um receberá um borrifo nasal de uma substância relacionada ao stress e o outro um soro fisiológico. Essa substância é encontrada no próprio organismo e não representa qualquer perigo aos participantes.

Após essa administração intranasal, os participantes irão se apresentar diante de uma banca para explanar verbalmente um tema a ser dado e a fazer alguns cálculos. Findo essa apresentação, será coletada saliva para dosagem de hormônios.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO PARTICIPANTE DA PESQUISA:

Com a assinatura deste termo estará garantido para você, a qualquer tempo:

- O acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas;
- A liberdade de retirar seu consentimento e de deixar de participar do estudo, sem que isto lhe traga prejuízo algum;
- A salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade;

V – OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES:

- A banca para a qual o participante se apresenta integra profissionais de ensino da Língua Portuguesa.
- Assim sendo, os participantes do experimento terão o direito de orientação dos profissionais que avaliarão sua apresentação verbal, no sentido de melhorar seu desempenho em futuras entrevistas, se assim o desejarem e solicitarem.
() sim, desejo orientação posterior, em horário a ser agendado, diferente do dia do experimento.
() não, não tenho interesse.

VI – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS OU PARA ESCLARECIMENTOS DE DÚVIDAS.

- Prof. Dr. Avelino Luiz Rodrigues
Tel. 3091-4911
Programa de Pós Graduação em Neurociências e Comportamento – IPUSP
Av. Prof. Mello Moraes, 1721 - Bloco F
CEP 05508-030 - Cidade Universitária - São Paulo
- João Paulo Correia Lima
Tel. 95917-0010
Avenida Nove de Julho, 322 – sala 47
Atibaia – São Paulo – CEP 12940-580

VII – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar da presente pesquisa.

Atibaia, _____ de _____ de 2017.

Assinatura do participante da pesquisa

Dr. Avelino Luiz Rodrigues
Pesquisador responsável
Programa de Neurociências e Comportamento
do Instituto de Psicologia da USP

APÊNDICE C – Tabela de Distribuição dos Sujeitos controle e experimental nos dias (a ordem de início de cada dia é trocada: experimental x controle)

No. da Ficha	grupo	Hora	dia
01	experimental	09:00	1
02	controle	09:30	1
03	experimental	10:00	1
04	controle	10:30	1
05	experimental	11:00	1
06	controle	11:30	1
07	controle	09:00	2
08	experimental	09:30	2
09	controle	10:00	2
10	experimental	10:30	2
11	controle	11:00	2
12	experimental	11:30	2
13	experimental	09:00	3
14	Controle	09:30	3
15	experimental	10:00	3
16	Controle	10:30	3
17	experimental	11:00	3
18	controle	11:30	3
19	controle	09:00	4
20	experimental	09:30	4
21	controle	10:00	4
22	experimental	10:30	4
23	controle	11:00	4
24	experimental	11:30	4
25	experimental	09:00	5
26	controle	09:30	5
27	experimental	10:00	5
28	controle	10:30	5
29	experimental	11:00	5
30	controle	11:30	5
31	controle	09:00	6
32	experimental	09:30	6
33	controle	10:00	6
34	experimental	10:30	6
35	controle	11:00	6
36	experimental	11:30	6
37	experimental	09:00	7
38	controle	09:30	7
39	experimental	10:00	7
40	controle	10:30	7
41	experimental	11:00	7
42	controle	11:30	7
43	controle	09:00	8
44	experimental	09:30	8
45	controle	10:00	8
46	experimental	10:30	8
47	controle	11:00	8
48	experimental	11:30	8
49	experimental	09:00	9
50	controle	09:30	9
51	experimental	10:00	9
52	controle	10:30	9
53	experimental	11:00	9
54	controle	11:30	9
55	controle	09:00	10
56	experimental	09:30	10
57	controle	10:00	10
58	experimental	10:30	10
59	controle	11:00	10
60	experimental	11:30	10

APÊNDICE D – Folha de Instruções para o TSST

Uma folha com as seguintes instruções será lida e entregue para todos os sujeitos experimentais, conforme protocolo (seção 4.5)

Prezado Participante

Obrigado por colaborar!

As orientações para sua participação são as seguintes:

Neste experimento você vai representar uma pessoa que está se candidatando a uma vaga em uma empresa e conseguiu uma entrevista com a gerência para explicar porque é o melhor candidato para a vaga.

Você vai ser recebido por um grupo de pessoas que estarão representando os papéis de gerentes dessa empresa. São, na verdade, especialistas em análise de comunicação. Sua apresentação será gravada em áudio e vídeo e será também depois analisadas por estes especialistas com softwares especialmente desenhados para identificar tensão e outros vícios de apresentação.

Você vai se apresentar diante deles e terá cinco minutos para convencê-los de que é a pessoa perfeita para o cargo. Agora, tem três minutos para esquematizar seu pensamento, mas não será permitido que use suas notas na apresentação.

Depois que terminar sua exposição oral, eles irão lhe fazer perguntas e outras tarefas que decidirem lhe propor ou que acharem necessário para lhe avaliar.

Após ter lido este texto e compreendido seu teor, comunique ao experimentador que o está acompanhando e ele o conduzirá à sala de teste.

Obrigado por auxiliar a ciência e a pesquisa.

APÊNDICE E – Tabela de Resultados

No.	grupo	cortisol	SNA	
01	experimental			
02	controle			
03	experimental			
04	controle			
05	experimental			
06	controle			
07	controle			
08	experimental			
09	controle			
10	experimental			
11	controle			
12	experimental			
13	experimental			
14	Controle			
15	experimental			
16	Controle			
17	experimental			
18	controle			
19	controle			
20	experimental			
21	controle			
22	experimental			
23	controle			
24	experimental			
25	experimental			
26	controle			
27	experimental			
28	controle			
29	experimental			
30	controle			
31	controle			
32	experimental			
33	controle			
34	experimental			
35	controle			
36	experimental			
37	experimental			
38	controle			
39	experimental			
40	controle			
41	experimental			
42	controle			
43	controle			
44	experimental			
45	controle			
46	experimental			
47	controle			
48	experimental			
49	experimental			
50	controle			
51	experimental			
52	controle			
53	experimental			
54	controle			
55	controle			
56	experimental			
57	controle			
58	experimental			
59	controle			
60	experimental			

APÊNDICE F – TABELAS 5 E 6 AMPLIADAS

Dados de Base										Dados de Stress Social							
BFP - neuroticismo				BFP - extroversão			BFP - socialização			Repouso							
No.	bruto	percentil	faixa	bruto	percentil	faixa	bruto	percentil	faixa	Cort Base	SDNN (MS)	freq. X	Condição	Cort exp	freq. card.	% nos estados SNA	SDNN (MS)
4	3,49	> 65	Médio	4,21	> 45	Médio	4,78	> 30	Médio	24,1	103	61	experimental	10,5	77	66,34	93,1
8	5,18	> 95	Muito Alto	3,95	> 30	Médio	4,72	> 30	Médio	4,8	45	66	experimental	6,5	90	67,15	48,2
12	4,23	> 85	Muito Alto	4,42	> 50	Médio	4,97	> 40	Médio	8,4	69	100	experimental	3,9	97	64,91	114,7
14	4,07	> 80	Alto	3,9	> 30	Médio	4,79	> 30	Médio	17,1	30	108	experimental	10,9	137	72,61	31,3
16	3,08	> 50	Médio	2,71	< 5	Muito Baixo	5,28	/ 60	Médio	7,2	40	86	experimental	10,5	118	72	32,7
18	3,92	> 80	Alto	4,78	> 70	Alto	2,29	< 5	Muito Baixo	8,8	84	63	experimental		103	61,44	120,5
20	2,4	> 25	Baixo	6,1	> 95	Muito Alto	4,36	> 15	Baixo	4	67	77	experimental	4,9	79	25,62	67,9
22	2,74	> 40	Médio	4,67	> 65	Médio	5,81	> 80	Alto	2,1	44	67	experimental	5,5	94	68,87	52,3
24	1,66	> 5	Muito Baixo	5,87	> 95	Muito Alto	6,14	> 90	Muito Alto	3,8	72	57	experimental	11,1	120	86,94	42,6
26	3,62	> 70	Alto	5,22	> 85	Muito Alto	4,43	/ 20	Baixo	1,5	83	46	experimental	6,5	57	81,86	93,7
30	3,13	> 50	Médio	5,05	> 80	Alto	6,31	> 95	Muito Alto	5,3	63	76	experimental	6,9	89	80,02	64,4
32	2,89	> 40	Médio	3,63	> 20	Baixo	5,31	> 60	Médio	17,7	49	85	experimental	14,3	91	74,29	77,5
36	4,56	> 90	Muito Alto	4,39	> 50	Médio	4,63	> 25	Baixo	7,7	65	68	experimental	8,3	81	79,52	54,4
38	2,31	> 25	Baixo	4,2	/ 45	Médio	6,11	> 90	Muito Alto	8	42	90	experimental	7,5	95	59,09	133,4
39	2,5	> 30	Médio	3,72	> 25	Baixo	5,57	> 70	Alto	4,7	66	56	experimental	7	67	67,08	72,8
40	3,86	> 75	Alto	3,75	> 25	Baixo	4,29	> 15	Baixo	5,9	47	67	experimental	9,3	75	63,77	80,2
46	1,2	< 5	Muito Baixo	5,54	> 90	Muito Alto	5,83	> 80	Alto	3,9	84	61	experimental		69	69,34	207,6
48	4,4	> 90	Muito Alto	4,41	> 50	Médio	5,18	> 50	Médio	6,3	48	54	experimental	4,4	74	64,94	115,1
50	1,75	> 5	Muito Baixo	4,7	> 65	Médio	4,92	> 40	Médio	7,3	55	63	experimental	21,1	82	88,09	113,4
52	3,96	> 80	Alto	4,81	> 70	Alto	5,51	> 70	Alto	9,5	36	69	experimental	6,7	83	79,83	60,9
54	3,28	> 60	Médio	3,32	> 10	Muito Baixo	4,9	/ 40	Médio	4,2	109	70	experimental	7,5	95	80,1	86,7
59	3,38	> 60	Médio	3,52	> 15	Baixo	5,76	> 80	Alto	8,5	75	71	experimental	8,2	87	60	86,6
63	3,11	> 50	Médio	3,37	> 10	Muito Baixo	5,71	> 75	Alto	4,8			experimental	9,2	70	72,19	1,07
61	2,48	> 30	Médio	5,06	> 80	Alto	4,58	/ 25	Baixo	5,8			experimental	13,5	78	53,35	74,1

Tabela 5 – dados obtidos dos sujeitos experimentais: primeira coluna é o número do voluntário, depois temos os dados da Bateria Fatorial de Personalidade (BFP), em três dimensões (Neuroticismo, Extroversão e Socialização, com resultados expressos em três formas: pontuação bruta, percentil e faixa de incidência). Após, temos os dados de repouso: cortisol salivar (Cort. Base), a média ponderada dos intervalos R-R (SDNN(MS)) e a frequência cardíaca (freq. X). Depois da coluna “condição” temos os dados relativos aos parâmetros durante o stress social: o cortisol salivar (Cort. Exp), a média da frequência cardíaca (freq. card) e a porcentagem do tempo de predomínio da atividade autônômica (% nos estados SNA) e, por fim, a média ponderada dos intervalos R-R (SDNN(MS)). Os campos vazios indicam ausência de dados.

Dados de Base													Dados de Stress Social						
No.	BFP - neuroticismo			BFP - extroversão			BFP - socialização			Repouso						% nos estados SNA			SDNN (MS)
	bruto	percentil	faixa	bruto	percentil	faixa	bruto	percentil	faixa	Cort Base	SDNN (MS)	freq. X	Condição	Cort exp	freq. card.	simp.	equil.	parasim.	
3	1,52	< 5	Muito Baixo	4,81	> 70	Alto	6,22	> 95	Muito Alto	5,2	50	71	controle	7,6	75	70,95	27,47	1,58	82,4
5	3,7	> 70	Alto	5,28	> 85	Muito Alto	5,31	> 60	Médio	3,1	69	61	controle	8,1	87	69,24	23,4	7,35	57,5
7	4,4	> 90	Muito Alto	4,83	> 70	Alto	4,32	> 15	Baixo	9,6	40	73	controle	9,3	78	53,82	42,89	3,29	46,7
9	3,82	> 75	Alto	3,32	> 10	Muito Baixo	4,4	> 15	Baixo	8,6	71	76	controle	7,9	105	47,2	50,4	2,39	44,9
10	2,1	> 15	Baixo	4,54	> 60	Médio	5,9	> 85	Muito Alto	7,7	34	79	controle	12,3	107	76,92	21,7	1,37	55,1
11	4,35	> 85	Muito Alto	5,15	> 80	Alto	3,96	> 5	Muito Baixo	14,4	95	55	controle	13,1	105	71,07	24,97	3,96	49,7
15	5,14	> 95	Muito Alto	4,69	> 65	Médio	4,67	> 25	Baixo	7	61		controle	3,8	83	61,54	30,27	8,19	75,4
17	4,2	> 85	Muito Alto	5,94	> 95	Muito Alto	3,79	> 5	Muito Baixo	5,4	17	92	controle	4,1	100	59,83	34,89	5,28	38,6
19	3,24	> 55	Médio	4,45	> 55	Médio	5,51	> 70	Alto	1,5	54	56	controle	1,5	70	81,75	17,34	0,91	100,7
21	3,94	> 80	Alto	4,04	> 35	Médio	4,6	> 25	Baixo	1,5	49	89	controle	4,3	89	67,66	27,1	5,25	69,3
23	3,32	> 60	Médio	3,57	> 20	Baixo	5,63	> 75	Alto	4,7	102	66	controle	6,4	80	84,55	13,38	2,06	132,7
25	4,65	> 90	Muito Alto	2,74	< 5	Muito Baixo	4,57	> 20	Baixo	7,8	72	64	controle	12,6	106	74,96	19,7	5,35	87,7
27	1,86	> 10	Muito Baixo		> 30	Médio	5,49	/ 70	Médio	4	63	66	controle	5,3	70	47,28	51,3	1,42	50,5
29	4,77	> 90	Muito Alto	5,05	> 80	Alto	5,08	> 45	Médio	9,5	69	71	controle	7,8	75	63,72	32,24	4,04	74
31	3,3	> 60	Médio	4,91	> 75	Alto	5,24	> 55	Médio	7,6	63	84	controle	3,4	97	36,01	46,89	17,01	67,4
33	2,96	> 45	Médio	6,61	> 95	Muito Alto	4,86	> 35	Médio	7,9	71	66	controle	13,1	83	59,39	35,28	5,34	54,2
34	3,05	> 50	Médio	4,85	> 70	Alto	4,26	> 15	Baixo	3,4	55	76	controle	3,9	90	70,38	26,11	3,51	86,7
37	3,45	> 65	Médio	3,28	> 10	Muito Baixo	5,44	> 65	Médio	3,5	70	68	controle		80	75,23	23,82	0,96	84,5
41	4,01	> 80	Alto	3,93	> 30	Médio	5,01	> 45	Médio	6,8	194	68	controle	4,6	104	69,22	26,99	3,79	44,2
42	2,25	> 20	Baixo	4,3	> 45	Médio	4,61	> 25	Baixo	1,5	23	94	controle	3,2	90	63	32,68	4,31	34,3
43	2,48	> 30	Médio	4,74	> 70	Alto	6,58	> 95	Muito Alto	13,1	66	56	controle	13	77	76,97	20,48	2,54	74,5
45	1,95	> 10	Muito Baixo	4,37	> 50	Médio	5,32	> 60	Médio	3,8	84	67	controle	7,7	80	74,33	22,36	3,31	126,9
47	2,13	> 15	Baixo	4,64	> 65	Médio	5,75	> 80	Alto	5,1	42	81	controle	4,5	101	76,95	19,75	3,3	42,1
49	2,09	> 15	Baixo	4,4	> 50	Médio	5,46	> 65	Médio	3	72	64	controle	3	71	74,71	23,4	2,42	76,5
51	3,17	> 55	Médio	3,41	> 15	Baixo	5,75	> 80	Alto	6,4	64	72	controle	5,9	97	66,94	29,52	3,54	105,1
55	3,56	> 65	Médio	4,06	> 35	Médio	4,97	> 40	Médio	8,4	66	62	controle	9,7	71	77,55	17,57	4,88	127,4
58	1,82	> 10	Muito Baixo	4,24	> 45	Médio	5,38	/ 65	Médio	3,6	93	55	controle	7,5	69	64,15	32,29	3,56	93,9
60	3,11	> 50	Médio	5,48	> 90	Muito Alto	3,75	> 5	Muito Baixo	6			controle	5,9	77	79,27	19,86	3,87	90,9
62	5,34	> 95	Muito Alto	5,75	> 95	Muito Alto	3,9	> 5	Muito Baixo				controle		65	87,28	10,23	2,49	68,3
64	3,15	> 55	Médio	5,14	> 80	Alto	4,01	> 10	Muito Baixo	8			controle	5,9	66	64,06	31,04	4,9	126,4
66	4,08	> 80	Alto	4,55	> 60	Médio	4,49	> 20	Baixo	2,4			controle	7	69	64,87	31,65	3,48	97,9
67	3,3	> 60	Médio	4,78	> 70	Alto	4,79	> 30	Médio	3,7			controle	11,3	63	65,65	32,54	1,8	106,5

Tabela 6 – dados obtidos dos sujeitos controle: primeira coluna é o número do voluntário, depois temos os dados da Bateria Fatorial de Personalidade (BFP), em três dimensões (Neuroticismo, Extroversão e Socialização, com resultados expressos em três formas: pontuação bruta, percentil e faixa de incidência). Após, temos os dados de repouso: cortisol salivar (Cort. Base), a média ponderada dos intervalos R-R (SDNN(MS)) e a frequência cardíaca (freq. X). Depois da coluna “condição” temos os dados relativos aos parâmetros durante o stress social: o cortisol salivar (Cort. Exp), a média da frequência cardíaca (freq. card) e a porcentagem do tempo de predomínio da atividade autonômica (% nos estados SNA) e, por fim, a média ponderada dos intervalos R-R (SDNN(MS)). Os campos vazios indicam ausência de dados.

APÊNCIDE G – TABELA 10 - DADOS UTILIZADOS NA CONSTRUÇÃO DO DIAGRAMA DE CLUSTER

	Obj. No. - 1	Obj. No. - 2	Obj. No. - 3	Obj. No. - 4	Obj. No. - 5	Obj. No. - 6	Obj. No. - 7	Obj. No. - 8	Obj. No. - 9	Obj. No. - 10	Obj. No. - 11	Obj. No. - 12	Obj. No. - 13	Obj. No. - 14	Obj. No. - 15	Obj. No. - 16
8,8	Extrov Bruto	Socializ														
13,7	Grupo	Neurot Bruto														
20,4	Extrov Bruto	Socializ	Parass													
24,7	Grupo	Neurot Bruto	Extrov Bruto	Socializ	Parass											
28,2	Repouso Cort	S Social Cort														
40,3	Repouso Cort	S Social Cort	S Social para													
47,6	Grupo	Neurot Bruto	Extrov Bruto	Socializ	Parass	Repous o Cort	S Social Cort	S Social para								
73,2	S Social equil	Equil														
97,5	S Social Simpat	Simpat														
131,1	Repouso freq	S Social Simpat	Simpat													
186,8	Repouso freq	S Social Simpat	Simpat	S Social freq												
188,5	Grupo	Neurot Bruto	Extrov Bruto	Socializ	Parass	Repous o Cort	S Social Cort	S Social para	S Social equil	Equil						
276,7	Repouso SDNN	Repouso freq	S Social Simpat	Simpat	S Social freq											
303,0	Repouso SDNN	Repouso freq	S Social Simpat	Simpat	S Social freq	S Social SDNN										
592,3	Grupo	Neurot Bruto	Extrov Bruto	Socializ	Parass	Repous o Cort	S Social Cort	S Social para	S Social equil	Equil	Repous o SDNN	Repous o freq	S Social Simpat	Simpat	S Social freq	S Social SDNN

Tabela 10: Matriz de distâncias das associações na análise de conglomerado. A força de associação em distâncias é representada na figura 13 acima.

APÊNDICE H – Citações dos artigos utilizados na revisão

- Baribeau, D. A., & Anagnostou, E. (2015, September). Oxytocin and vasopressin: linking pituitary neuropeptides and their receptors to social neurocircuits. *Front Neurosci.* 2015; 9: 335. doi: 10.3389/fnins.2015.00335
- Cacioppo, J. T., Amaral, D. G., Blanchard, J. J., Cameron, J. L., Carter, C. S., Crews, D., ... & Quinn, K. J. (2007, June). *Social Neuroscience: Progress and Implications for Mental Health.* *Perspect Psychol Sci.* 2(2), 99-123. doi: 10.1111/j.1745-6916.2007.00032.x.
- Cardoso C., Ellenbogen, M. A., Orlando M. A., Bacon S. L. & Joobor R. (2012, August). Intranasal oxytocin attenuates the cortisol response to physical stress: a dose-response study. *Psychoneuroendocrinology.* 38(3), 399-407. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.07.013.
- Cardoso, C., Linnen, A. M., Joobor, R., & Ellenbogen, M. A. (2012, April). Coping style moderates the effect of intranasal oxytocin on the mood response to interpersonal stress. *Exp Clin Psychopharmacol.* 20(2), 84-91. doi: 10.1037/a0025763.
- Cardoso, Ch., Cardoso, Kingdon, D., Mark, A. & Ellenbogen, A. (2014, November). Meta-analytic review of the impact of intranasal oxytocin administration on cortisol concentrations during laboratory tasks: Moderation by method and mental health. *Psychoneuroendocrinology.* 49, 161–170. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.014>
- Chaves, Danielle Igreja. *Efeito da ocitocina sobre a ansiedade experimental induzida em voluntários saudáveis.* Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Resgatado em <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-21052007-100039/> doi:10.11606/D.60.2007.tde-21052007-100039
- Chen, F. S., Kumsta, R., von Dawans, B., Monakhov, M., Ebstein, R. P. & Heinrichs M. (2011, November). Common oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 13(50), 19937-42. doi: 10.1073/pnas.1113079108.
- Chen, F. S., Kumsta, R., von Dawans, B., Monakhov, M., Ebstein, R. P. & Heinrichs M. (2011, November). Common oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 13(50), 19937-42. doi: 10.1073/pnas.1113079108.
- de Oliveira, D. C., Zuairi, A. W., Graeff, F. G., Queiroz, R. H., & Crippa, J. A. (2012, April). Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test. *J Psychopharmacol.* 26(4), 497-504. doi: 10.1177/0269881111400642
- Ditzen B. & Heinrichs, M. (2014). Psychobiology of social support: the social dimension of stress buffering. *Restor Neurol Neurosci.* 32(1):149-62. doi: 10.3233/RNN-139008.
- Ditzen, B., Nater, U. M., Schaer, M., La Marca, R., Bodenmann, G., Ehlert, U., & Heinrichs, M. (2013, December). Sex-specific effects of intranasal oxytocin on autonomic nervous

- system and emotional responses to couple conflict. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 8(8), 897-902. doi: 10.1093/scan/nss083.
- Ditzen, B., Neumann, I. D., Bodenmann, G., von Dawans, B., Turner, R. A., Ehlert, U., & Heinrichs, M. (2007, June). Effects of different kinds of couple interaction on cortisol and heart rate responses to stress in women. *Psychoneuroendocrinology.* 32(5), 565-74. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.03.011
- Ditzen, B., Schaer, M., Gabriel, B., Bodenmann, G., Ehlert, U., & Heinrichs M. (2009, May). Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol Psychiatry.* 65(9),728-31. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.011. Epub 2008 Nov 22.
- Eckstein, M., Scheele, D., Weber, K., Stoffel-Wagner, B., Maier, W. & Hurlemann, R. (2014). Oxytocin Facilitates the Sensation of Social Stress. *Human Brain Mapping.* 00, 000-000. DOI: 10.1002/hbm.22508 • Source: PubMed
- Gamer, M., Zurowski, B., & Büchel, C. (2010, May). Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107(20), 9400-5. doi: 10.1073/pnas.1000985107.
- Grimm, S., Pestke, K., Feeser, M., Aust, S., Weigand, A., Wang, J. ... & Bajbouj, M. (2014, November). Early life stress modulates oxytocin effects on limbic system during acute psychosocial stress. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 9(11), 1828-35. doi: 10.1093/scan/nsu020.
- Heinrichs, M., & Gaab, J. (2007, March). Neuroendocrine mechanisms of stress and social interaction: implications for mental disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 20(2):158-62. DOI: 10.1097/YCO.0b013e3280146a13
- Holt-Lunstad, J., Birmingham, W.A., & Light, K. C. (2008, November). Influence of a "warm touch" support enhancement intervention among married couples on ambulatory blood pressure, oxytocin, alpha amylase, and cortisol. *Psychosom Med.* 70(9), 976-85. doi: 10.1097/PSY.0b013e318187aef7.
- Kikusui, T., Winslow, J. T., & Mori, Y. (2006, December). *Social buffering: relief from stress and anxiety.* *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 361(1476), 2215–2228. doi: 10.1098/rstb.2006.1941
- Kubzansky, L. D., Mendes, W. B., Appleton, A., Block, J. & Adler G. K. (2009, December). Protocol for an experimental investigation of the roles of oxytocin and social support in neuroendocrine, cardiovascular, and subjective responses to stress across age and gender. *BMC Public Health.* (9), 481. doi: 10.1186/1471-2458-9-481.
- Kumsta, R., & Heinrichs M. (2013, February). Oxytocin, stress and social behavior: neurogenetics of the human oxytocin system. *Curr Opin Neurobiol.* 23(1), 11-6. doi: 10.1016/j.conb.2012.09.004.
- Linnen, AM, Ellenbogen, M. A., Cardoso, C. & Joerber, R. (2012). Intranasal oxytocin and salivary cortisol concentrations during social rejection in university students. *The*

International Journal on the Biology of Stress. 15(4).
<http://dx.doi.org/10.3109/10253890.2011.631154>

- Norman, G. J., Hawkley, L., Luhmann, M., Ball, A. B., Cole, S. W., Berntson, GG., & Cacioppo, J.T. (2012, January). Variation in the oxytocin receptor gene influences neurocardiac reactivity to social stress and HPA function: a population based study. *Horm Behav.* 61(1), 134-9. doi: 10.1016/j.yhbeh.2011.11.006.
- Norman, G.J., Cacioppo, J. T., Morris, J.S., Malarkey, W, B., Berntson, G. G., & Devries, A. C. (2011, March). Oxytocin increases autonomic cardiac control: moderation by loneliness. *Biol Psychol.* 86(3), 174-80. doi: 10.1016/j.biopsycho.2010.11.006.
- Pierrehumbert, B., Torrisi, R., Ansermet, F., Borghini, A. & Halfon, O. (2012). Adult attachment representations predict cortisol and oxytocin responses to stress. *Attach Hum Dev.* 14(5), 453-76. doi: 10.1080/14616734.2012.706394.
- Quirin, M., Kuhl, J., & Düsing, R. (2011, July). Oxytocin buffers cortisol responses to stress in individuals with impaired emotion regulation abilities. *Psychoneuroendocrinology.* 36(6), 898-904. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.12.005.
- Rodrigues, S. M., Saslow, L. R., Garcia, N., John, O. P. & Keltner, D. (2009, December). *Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans.* *Psychological and Cognitive Sciences.* 106(50): 21437–21441. doi: 10.1073/pnas.0909579106
- Rupp H., James, T.W., Ketterson, E. D., Sengelaub, D. R., Ditzen, B., Heiman, J.R. (2012, January) .Amygdala response to negative images in postpartum vs nulliparous women and intranasal oxytocin. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 9(1):48-54. doi: 10.1093/scan/nss100.
- Seltzer, L. J., Ziegler, T. E., & Pollak, S. D. (2010, September). Social vocalizations can release oxytocin in humans. *Proc Biol Sci.* 277(1694), 2661-6. doi: 10.1098/rspb.2010.0567.
- Taylor, S. E., Gonzaga, G. C., Klein, L. C., Hu, P., Greendale, G. A., & Seeman ,T. E. (2006, March- April). Relation of oxytocin to psychological stress responses and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity in older women. *Psychosom Med.* 68(2), 238-45. DOI: 10.1097/01.psy.0000203242.95990.74
- Taylor, Shelley E. (2006). *Tend and Befriend: Biobehavioral Bases of Affiliation Under Stress.* *Current Directions In Psychological Science* 15(16).
- Tops, M., Buisman-Pijlman, F. T., Boksem, M. A., Wijers, A. A., & Korf, J. (2012, May). Cortisol-induced increases of plasma oxytocin levels predict decreased immediate free recall of unpleasant words. *Front Psychiatry.* 16(3), 43. doi: 10.3389/fpsy.2012.00043.
- Tops, M., van Peer, J. M., Korf, J., Wijers, A. A., & Tucker, D. M. (2007, March). Anxiety, cortisol, and attachment predict plasma oxytocin. *Psychophysiology.* 44(3), 444-9. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2007.00510.x

- Torrisi R, Pierrehumbert B. & Halfon O. (2013 Sep 18). Traumatic events and stress responses: the role of oxytocin and attachment. *Rev Med Suisse*. 9(398), 1678-81. (PMID:24164018)
- von Dawans, B., Fischbacher, U., Kirschbaum, C., Fehr, E., & Heinrichs, M. (2012, June). The social dimension of stress reactivity: acute stress increases prosocial behavior in humans. *Psychol Sci*. 2012 Jun;23(6):651-60. doi: 10.1177/0956797611431576.
- Weisman, O., Zagoory-Sharon, O. & Feldman, R. (2013, December). Oxytocin administration alters HPA reactivity in the context of parent–infant interaction. 23(12), DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.06.006>