

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LUCAS DA COSTA BUDIN

**Efeito da Ocitocina intranasal na ingestão alimentar, composição corporal e gasto energético em mulheres com Transtorno de Personalidade *Borderline* e excesso de peso**

RIBEIRÃO PRETO

2023

LUCAS DA COSTA BUDIN

**Efeito da Ocitocina intranasal na ingestão alimentar, composição corporal e gasto energético em mulheres com Transtorno de Personalidade Borderline e excesso de peso**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre do programa de Nutrição e Metabolismo.

Área de concentração: Nutrição e Metabolismo.

Orientador: Pr. Dr. Anderson Marliere Navarro.

RIBEIRÃO PRETO

2023

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.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Budin, Lucas

Efeito da Ocitocina intranasal na ingestão alimentar, composição corporal e gasto energético em mulheres com Transtorno de Personalidade Borderline e excesso de peso. Ribeirão Preto, 2023.

107p.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Nutrição e Metabolismo.

Orientador: Navarro, Anderson.

1. Transtorno da Personalidade Borderline; 2. Composição Corporal; 3. Metabolismo energético; 4. Regulação do apetite 5. Ocitocina; 6. Perda de peso.

## Agradecimentos

À Deus por me guiar e a Nossa Senhora por ser minha intercessora.

A minha mãe Lucia, meu pai Luís, irmão Filipe e minha companheira Natália que foram pessoas que sempre apoiaram esta jornada.

Aos meus avós paternos e maternos que mesmo distantes sempre desejaram o melhor.

Ao meu orientador Pr. Dr. Anderson Marilere Navarro que me acolheu e se prontificou a ser meu mentor nessa caminhada de aprendizado e amadurecimento.

Ao espaço cedido e do Laboratório de Psicofarmacologia do HCRP.

Aos profissionais que trabalham no laboratório: Sandra e Solange

À cada amigo que por Ribeirão Preto eu ganhei.

Ao programa de pós-graduação em Nutrição e Metabolismo.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001” ou “This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

## RESUMO

### **Efeito da Ocitocina intranasal na ingestão alimentar, composição corporal e gasto energético em mulheres com Transtorno de Personalidade *Borderline* e excesso de peso**

**Introdução:** Considerando o tratamento medicamentoso atual e a alta incidência de obesidade em pacientes com transtorno de personalidade borderline (TPB), novas drogas têm surgido como opções de tratamento alternativo nesses indivíduos. A ocitocina, em particular, tem demonstrado potencial significativo no tratamento tanto da obesidade quanto do TPB. **Objetivo:** Avaliar o efeito da ocitocina intranasal na ingestão alimentar, composição corporal e no gasto energético em mulheres com excesso de peso e TPB. **Metodologia:** Estudo transversal, duplo cego, crossover, disposto em dois tratamentos de 30 dias com *washout*. A amostra foi composta por 35 participantes dispostos em 2 grupos: Grupo Borderline (N= 15) e Grupo Controle (N= 20). Ambos os grupos receberão uso contínuo de 24 UI/ml de ocitocina e placebo, duas vezes ao dia, por 30 dias. Os dados foram agrupados em dois momentos, pré-tratamento e pós-tratamento. As análises de ingestão foram feitas através de registro alimentares e estimado o consumo habitual da população através do Multiple Source Method. A composição corporal foi avaliada por bioimpedância por espectroscopia. As variáveis aferidas pela BIS foram índice de Massa Corporal (IMC), massa muscular, percentual de massa muscular, gordura corporal, percentual de gordura, compartimentos hídricos intracelular, extracelular e sua relação. A quantificação do gasto energético foi realizada por meio de calorimetria indireta através do analisador de gases VO2000. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Houve diferenças na ingestão energética (Grupo Borderline= 1208,89 ± 417,24 e Grupo Controle= 1586,98 ± 270,75) e de lipídios (Grupo Borderline= 44,47 ± 17,11 e Grupo Controle= 59,4 ± 10,97). As demais variáveis não tiveram alterações expressivas. **Conclusão:** Com base na literatura em pauta a ocitocina mostrou-se promissora em aspectos de redução no consumo alimentar, porém não foi refletido em alterações do metabolismo energético e composição corporal.

Palavras-chave: Transtorno da Personalidade Borderline, Composição Corporal, Metabolismo energético, Regulação do apetite, Ocitocina, Perda de peso.

## ABSTRACT

### **Effect of intranasal Oxytocin on food intake, body composition, and energy expenditure in overweight women with Borderline Personality Disorder**

**Introduction:** Considering the current medication treatment and the high incidence of obesity in patients with borderline personality disorder (BPD), new drugs have emerged as alternative treatment options for these individuals. Oxytocin, in particular, has shown significant potential in the treatment of both obesity and BPD. **Objective:** To evaluate the effect of intranasal oxytocin on food intake, body composition, and energy expenditure in overweight women with BPD. **Methodology:** A cross-sectional, double-blind, crossover study was conducted with two 30-day treatment periods and a washout period. The sample comprised 35 participants divided into two groups: Borderline Group (N= 15) and Control Group (N= 20). Both groups received continuous use of 24 IU/ml of oxytocin and placebo twice a day for 30 days. The data were collected at two time points: pre-treatment and post-treatment. Food intake was analyzed through dietary records, and the population's usual consumption was estimated using the Multiple Source Method. Body composition was assessed using bioimpedance spectroscopy. The variables measured by BIS included Body Mass Index, muscle mass, percentage of muscle mass, body fat, percentage of body fat, intracellular and extracellular water compartments, and their ratio. Energy expenditure was quantified using indirect calorimetry with the VO2000 gas analyzer. The significance level was set at 5%. **Results:** There were differences in energy intake (Borderline Group=1208,89 ± 417,24 and Control Group=1586,98 ± 270,75) and lipid intake (Borderline Group=44,47 ± 17,11 and Control Group=59,4 ± 10,97). However, no significant changes were observed in the other variables. **Conclusion:** Based on the current literature, oxytocin has shown promise in reducing food intake, but this did not convert into changes in energy metabolism and body composition.

Key-words: Borderline Personality Disorder, Body Composition, Energy Expenditure, Food Intake, Oxytocin, Weight Loss.

## Lista de Figuras

Figura 1- Efeitos centrais e periféricos da síntese de ocitocina .....	4
Figura 2- Desenho experimental.....	18
Figura 3- Procedimento do momento de realização da BIS.....	21
Figura 4- Analisador de gases VO2000.....	22
Figura 5- Periféricos do VO2000 devidamente posicionados .....	22
Figura 6- Representação em linha do tempo das avaliações realizadas durante o estudo .....	24

## Lista de Gráficos

Gráfico 1- Correlação entre os valores de QR nos momentos pré e pós-tratamento .....	31
Gráfico 2- Correlação de Gasto Energético no pré e pós-tratamento .....	32
Gráfico 3- Representação do Ângulo de fase no pré e pós-tratamento .....	36
Gráfico 4- Valores de Água Corporal Total no pré e pós-tratamento.....	37
Gráfico 5- Representação de Água Intracelular do pré e pós-tratamento.....	38
Gráfico 6-Valores da relação de Água Extracelular por Água Intracelular no pré e pós-tratamento.....	39
Gráfico 7-Relação de Massa Muscular no pré e pós-tratamento.....	40
Gráfico 8-Valores de Energia referentes ao consumo alimentar no pré e pós-tratamento.....	45
Gráfico 9-Quantidade de proteínas em grama calculadas no pré e pós-tratamento.....	46
Gráfico 10- Valores de Lipídios em grama referentes ao consumo alimentar do pré e pós-tratamento.....	47

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1- Justificativas do uso de ocitocina em indivíduos com TPB.....</b>	<b>9</b>
<b>Tabela 2- Representação da análise descritiva de Idade, Peso, altura e IMC da amostra.....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 3- Dados socioeconômicos e consumo de drogas de abuso.....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 4- Resultados da calorimetria pré-tratamentos.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabela 5- Resultados da calorimetria pós-tratamento.....</b>	<b>31</b>
<b>Tabela 6- Resultados de Composição Corporal do pré-tratamento.....</b>	<b>34</b>
<b>Tabela 7-Resultados de Composição Corporal no pós-tratamento.....</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 8- Resultados de glicemia e lipidograma pré-tratamentos.....</b>	<b>41</b>
<b>Tabela 9- Resultados de glicemia e lipidograma pós-tratamentos.....</b>	<b>42</b>
<b>Tabela 10- Resultados de ingestão alimentar pré-tratamento, expressos em calorias, carboidratos, proteínas e lipídios.....</b>	<b>43</b>
<b>Tabela 11- Resultados de ingestão alimentar obtidos pós-tratamento, expressos em calorias totais, carboidratos, proteínas e lipídios.....</b>	<b>44</b>



## Sumário

<b>1. Introdução</b>	<b>2</b>
1.1. A ocitocina	3
1.2. Gasto energético	5
1.3. Composição corporal	5
<b>2. Justificativa</b>	<b>9</b>
<b>3. Hipóteses</b>	<b>12</b>
<b>4. Objetivo Geral</b>	<b>14</b>
<b>5. Objetivos Específicos</b>	<b>14</b>
<b>6. Materiais e métodos</b>	<b>16</b>
6.1. Critérios de Inclusão	16
6.2. Critérios de exclusão	17
6.3. Amostra	18
6.4. Substâncias utilizadas	18
<b>7. Instrumentos</b>	<b>19</b>
7.1. Avaliação da Ingestão alimentar	19
7.2. Análise do consumo alimentar habitual	20
7.3. Avaliação da Composição Corporal	20
7.4. Avaliação do gasto energético em repouso (GER)	22
7.5. Avaliação da Glicemia em jejum e Lipidograma	23
7.6. Delineamento do estudo	24
7.7. Análise estatística	25
<b>8. Resultados</b>	<b>27</b>
8.1. Análise Descritiva	27
8.2. Perfil inicial dos grupos	27
8.3. Metabolismo Energético	30
8.4. Composição corporal	32
8.5. Exames sanguíneos	40
8.6. Avaliação do Consumo Alimentar	42
<b>9. Discussão</b>	<b>49</b>
<b>10. Conclusão</b>	<b>53</b>
<b>11. Limitações do estudo</b>	<b>55</b>
<b>12. Referências</b>	<b>57</b>
<b>13. ANEXOS</b>	<b>63</b>
13.1. ANEXO A- Parecer do Comitê de Ética	63

<b>13.2. ANEXO B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....</b>	<b>68</b>
<b>13.3. ANEXO C- Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20) .....</b>	<b>72</b>
13.4. ANEXO D- Registro alimentar de 3 dias .....	73
<b>14. Apêndices.....</b>	<b>78</b>
14.1. Apêndice A- Comparação entre substâncias que obtiveram resultado significativo de composição corporal e glicose .....	78
14.2. Apêndice B. Relação dos valores de estado hídrico de Água Corporal Extracelular por Água Corporal Intracelular .....	81
14.3. Apêndice C- Gráficos referente a Massa de Tecido Gordo .....	82
14.4. Apêndice D. Valores em percentual referente a Massa de Tecido Magro .....	83
14.5. Apêndice E. Valores em percentual referente a Massa de Tecido Gordo.....	84
14.6. Apêndice F. Gráfico referente ao percentual equivalente de proteínas da ingestão calórica total.....	85
14.7. Apêndice G. Gráfico referente ao percentual equivalente de carboidratos da ingestão calórica total.....	86
14.8. Apêndice H. Gráfico referente ao percentual equivalente de lipídios da ingestão calórica total	87
14.9. Apêndice J. Artigo utilizado para compor parte da discussão .....	88

## Lista de Siglas

Organização Mundial da Saúde	OMS
Doenças Crônicas Não Transmissíveis	DCNT
Transtorno da Personalidade Borderline	TPB
Índice de Massa Corporal	IMC
Body Composition Monitor	BCM
Gasto Energético	GE
Resistência	RE
Capacitância	C
Reatância	RI
Massa de Tecido Magro	MTM
Massa de Tecido Gordo	MTG
Água Corporal Total	ACT
Água Intracelular	AI
Água Extracelular	AE
Ângulo de Fase	AF
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto	HCFMRP
Ambulatório Psiquiátrico de Transtornos da Personalidade Borderline	APQB
Multiple Source Method	MSM
Momento 1	M1
Momento 2	M2
Momento 3	M3
Momento 4	M4
Bioimpedância Multifrequencial por Espectroscopia	BIS
Quoeficiente Respiratório	QR

## **INTRODUÇÃO**

## 1. Introdução

A obesidade é um estado de saúde caracterizado pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, o que acarreta consequências negativas para a saúde (ANTONIO, 2006) Isso inclui problemas metabólicos, dificuldades respiratórias e complicações no sistema locomotor. Além disso, a obesidade é um fator de risco para várias doenças, como dislipidemias, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e certos tipos de câncer (WANDERLEY, FERREIRA, 2010).

Tanto no Brasil quanto no mundo, tem sido observado um aumento significativo na prevalência da obesidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente dois bilhões de pessoas já estão com excesso de peso ou obesas. Estima-se que até 2025, a população global de adultos com sobrepeso alcance cerca de 2,3 bilhões, e mais de 700 milhões serão considerados obesos de acordo com a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO, 2016).

No Brasil, nos últimos 10 anos, a prevalência da obesidade aumentou de 11% da população em 2006 para 18,9% em 2016. Esse aumento é um indicativo preocupante do aumento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), como hipertensão arterial e diabetes, como relatado pelo governo brasileiro em 2016 e 2017 (MALVEIRA, SANTOS, *et al.*, 2021).

Entretanto, a obesidade pode ser acompanhada de outras patologias associadas, dentre as inúmeras patologias que podem estar relacionadas com a obesidade, destacam-se os transtornos mentais. A Associação Americana de Psiquiatria afirma que dentre os distúrbios mentais, podemos citar os transtornos de personalidade, que consistem em padrões não normativos de experiências subjetivas e comportamentais de um indivíduo e estima-se que cerca de 1,6% da população geral apresente diagnóstico de transtorno da personalidade borderline (TPB) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Além disso, é comum em pacientes com TPB a presença de distúrbios alimentares, sendo mais recorrentes o transtorno de compulsão alimentar e obesidade (ZANARINI, ED, *et al.*, 2003).

Um estudo realizado em 2006 por Frankenburg e Zanarini acompanhou uma amostra de 264 mulheres diagnosticadas com Transtorno de Personalidade

Borderline (TPB) por seis anos, das quais 74 (28%) classificavam-se como obesidade (Índice de Massa Corporal > 30,0 kg/m<sup>2</sup>) (FRANKENBURG, ZANARINI, 2006).

Outra revisão sistemática feita por Gerlach concluiu que em indivíduos com obesidade grau II-III é comum a expressão de traços correlacionados com transtorno de personalidade borderline (GERLACH, LOEBER, *et al.*, 2016).

Ocorre uma característica semelhante em indivíduos com transtorno de personalidade borderline e no transtorno de personalidade paranoide. Os indivíduos afetados por estas condições tendem a evitar interações pessoais e isto pode acarretar na escolha de atividades solitárias e podem promover o aumento do consumo de alimentos e ganho de peso correspondentes (MACLEAN, XU, *et al.*, 2014).

Os medicamentos mais frequentemente utilizados e que apresentam uma melhor resposta farmacológica no tratamento do Transtorno de Personalidade Borderline (TPB) são: os antipsicóticos atípicos (aripirazol e olanzapina) e os estabilizadores de humor (topiramato e lamotrigina) (RIPOLL, 2012), porém estes possuem efeitos adversos para este perfil de paciente. Dentre os colaterais podemos citar: aumento de peso, índice de massa corporal (IMC), triglicérides, colesterol total e HDL (BARBOSA, PORTELA, 2021).

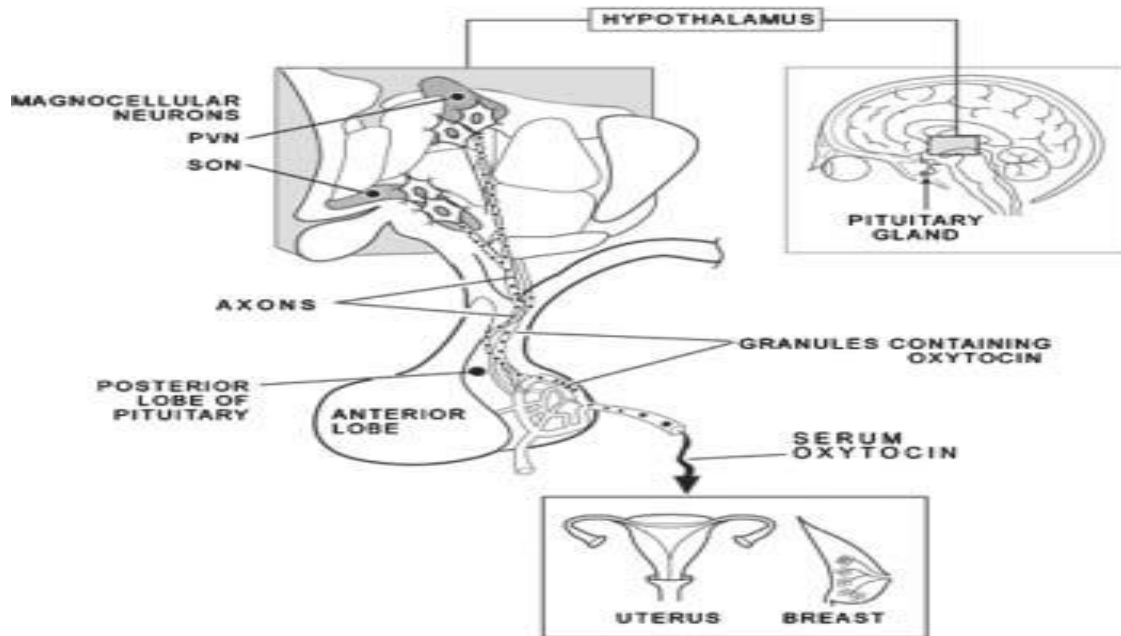
Com base no cenário de tratamento atual, novos testes tem sido feitos com substâncias alternativas, como ômega 3 (PAUL AMMINGER, ANDREW, *et al.*, 2013, ZANARINI, ED, *et al.*, 2003) e ocitocina (BERTSCH & AMP; HERPERTZ, 2017) têm ganhado força nos últimos anos nos estudos envolvendo o TPB.

### **1.1. A ocitocina**

A ocitocina é um neuropeptídeo produzido pelo Núcleo Paraventricular do Hipotálamo (PVN), secretado pela porção posterior da hipófise (neurohipófise) e vem sendo utilizada como tratamento alternativo (MARLIN, FROEMKE, 2017). Exclusivamente encontrada em mamíferos, a ocitocina influencia no funcionamento neuroendócrino e atua com destaque nos processos de lactação e principalmente nas contrações uterinas que ocorrem no final da gestação (CARSON, YUAN, *et al.*, 2016).

Segue a figura abaixo:

**Figura 1- Efeitos centrais e periféricos da síntese de ocitocina**



**Adaptado de** (MACDONALD, K., FEIFEL, 2012).

Evidências mostram que a ocitocina exógena pode auxiliar no tratamento de quadros psiquiátricos diversos como, por exemplo, nos transtornos alimentares, principalmente reduzindo o consumo de alimentos calóricos entre as pacientes com bulimia (KIM, EOM, *et al.*, 2015, KIM, KIM, *et al.*, 2014).

Recentemente, um ensaio clínico feito com homens obesos mostrou que a ocitocina foi capaz de atenuar a conectividade funcional da Área Tegmental Ventral (região que impulsiona esforços para obter os alimentos desejados; e áreas cerebrais envolvidas nas funções sensoriais, cognitivas e emocionais) e alimentos. Levando a atenuar a resposta de imagens visuais de alimentos com alto teor calórico. Esses achados sugeriram que a ocitocina melhora o estímulo induzido proveniente de alimentos, causando um efeito anorexígeno (KEREM, HADJIKHANI, *et al.*, 2020). Em modelos animais, a ocitocina induziu a perda de peso; este feito pode estar relacionado com o aumento da lipólise e do gasto energético, além da supressão do apetite (DEBLON, VEYRAT-DUREBEX, *et al.*, 2011, NOBLE, BILLINGTON, *et al.*, 2014).

Um estudo demonstrou que a ocitocina administrada via intranasal aumentou a captação de glicose em mioblastos através do aumento intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  e da proteína quinase ativada por AMP (AMPK); além disso, pareceu ocorrer aumento na atividade de AMPK dependente da dose de ocitocina administrada (LEE, UHM, *et al.*, 2008). Isso sugere que a ocitocina também pode ter ação no metabolismo de glicose.

Uma revisão feita por Macdonald, com enfoque a efeitos colaterais oriundos da administração de ocitocina intranasal, apontou que o uso de ocitocina na dosagem entre 18 e 40 UI/ml utilizada por curto período de tempo não teve efeitos colaterais relevantes nos sistemas fisiológicos (MACDONALD, Elayne, DADDS, *et al.*, 2011).

## 1.2. Gasto energético

Existem diversas formas para quantificar o gasto energético; dentre elas, a calorimetria indireta é amplamente utilizada devido à sua praticidade e custo. Este método parte do princípio que as quantidades de oxigênio utilizada na respiração está diretamente relacionada à quantidade de energia que está sendo metabolizada. Utilizando um equipamento que é capaz de mensurar os volumes de oxigênio e gás carbônico produzidos na respiração (WEIR, 1949). A seguinte equação é usada pra estipular o gasto energético (GE) em quilocalorias por minuto:

$$3,94 * VO^2 + 1,106 * VCO^2 \text{ (WEIR, 1949)}$$

Nesta equação, o autor desconsidera a oxidação de proteínas por apenas corresponder a 1% do total. A equação engloba a oxidação de carboidratos e lipídios.

## 1.3. Composição corporal

Este é um método que utiliza o aparelho Body Composition Monitor (BCM) princípio de corrente elétrica alternada, em que os princípios de Resistência (RE), Capacitância (C) e Reatância (RI) são empregados. A RE é o valor atribuído ao quanto



uma estrutura resiste a passagem de corrente elétrica. A C predispõem a capacidade de uma estrutura permitir a passagem de corrente elétrica frente a tensões variadas. A RI resulta em uma medida inversa a condutividade (capacitância), ou seja, quanto um indutor reage frente a passagem de corrente e tensões variadas. Em resumo, nos tecidos biológicos as membranas citoplasmáticas possuem em sua formação uma camada proteica (boa condutora elétrica) e uma camada fosfolipídica (má condutora) atuando assim como uma espécie de capacitor. Em uma visão macro sobre o corpo humano, podemos afirmar que os tecidos magros apresentam boa capacidade condutora, pelo fato de se constituírem com maiores concentrações de água intracelular, resultando em maiores quantidade de íons sódio e potássio. O tecido gordo e o tecido ósseo, por sua vez, são carentes de água e eletrólitos. Logo, podemos afirmar que os tecidos gordurosos não são bons condutores de corrente elétrica.

A massa de tecido magro (MTM) e a massa de tecido gordo (MTG) inicialmente são calculadas a partir dos valores de resistência e, posteriormente, são ajustadas em equações preditivas ajustadas para sexo, idade, etnia, peso, altura e fator de atividade física (KYLE, BOSAEUS, *et al.*, 2004). A Água Corporal Total (ACT), Água Extracelular (AE) e Água Intracelular (AI) inicialmente partem do princípio que o corpo humano é composto por aproximados 73% de água e posteriormente ajustadas em equações que foram estabelecidas a partir de populações normohidratadas (KYLE, BOSAEUS, *et al.*, 2004).

O Ângulo de Fase (AC) é um biomarcador que reflete a distribuição de água nos espaços intracelular e extracelular, a quantidade de massa de tecido mole, a qualidade, tamanho, a integridade da membrana celular (capacitância) e a hidratação (boa condutividade). Na frequência de 50 kHz, os valores de AF em adultos saudáveis são distribuídos na faixa de 4° a 15° (KYLE, BOSAEUS, *et al.*, 2004).

Tendo em vista as evidências citadas em relação aos problemas de saúde oriundos do TPB com ênfase no tratamento medicamentoso atual e excesso de peso nestes pacientes, a ocitocina ostenta potencial no tratamento do controle do excesso de peso somando a efeitos benéficos relacionados com o tratamento do TPB. Além disso, demonstra fortes evidências na baixa manifestação de efeitos colaterais, oposto aos medicamentos utilizados nos tratamentos usuais. A ocitocina potencialmente

pode ser uma droga segura e eficaz no tratamento do TPB e coadjuvante no controle do excesso de peso.

***JUSTIFICATIVA***

## 2. Justificativa

Com base nas condições que contemplam a complexidade do tratamento de pacientes com transtorno de personalidade borderline com ou sem obesidade, podemos listar algumas possíveis vantagens com estudo nesta subárea da nutrição em cooperação com a psicologia e psiquiatria.

**Tabela 1- Justificativas do uso de ocitocina em indivíduos com TPB**

Compreensão da fisiopatologia	O transtorno de personalidade borderline e a obesidade são condições complexas e multifatoriais, com mecanismos fisiopatológicos ainda não totalmente compreendidos. Investigar a possível relação entre a ocitocina e essas condições pode fornecer insights sobre os mecanismos subjacentes e auxiliar na compreensão de como essas doenças interagem.
Impacto na saúde mental	Tanto o transtorno de personalidade borderline quanto a obesidade têm um impacto significativo na saúde mental dos indivíduos. Identificar a possível relação entre a ocitocina e essas condições pode ajudar a desenvolver estratégias de intervenção mais eficazes para melhorar o bem-estar mental e emocional desses pacientes.
Potencial terapêutico	A ocitocina é um hormônio com diversas funções, incluindo o controle do apetite, regulação emocional e

	<p>interações sociais. Pesquisas que investigam a relação entre a ocitocina, obesidade e transtorno de personalidade borderline podem abrir caminho para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Por exemplo, a modulação da ocitocina pode se tornar uma estratégia terapêutica para gerenciar a alimentação emocional e os sintomas associados ao transtorno de personalidade borderline.</p>
<p>Personalização do tratamento</p>	<p>Compreender como a ocitocina está envolvida na interação entre obesidade e transtorno de personalidade borderline pode permitir uma abordagem mais personalizada no tratamento dessas condições. A identificação de biomarcadores relacionados à ocitocina pode ajudar a selecionar os pacientes que podem se beneficiar de tratamentos específicos direcionados à modulação da ocitocina.</p>

Fonte: autoria própria.

## ***HIPÓTESES***

### 3. Hipóteses

- a. Os indivíduos com transtorno de personalidade borderline e obesidade apresentarão níveis alterados de ocitocina em comparação com controles saudáveis, indicando uma possível disfunção na regulação desse hormônio.
- b. Os níveis de ocitocina correlacionarão positivamente com o índice de massa corporal (IMC), sugerindo uma associação entre os níveis desse hormônio e a gravidade da obesidade em indivíduos com transtorno de personalidade borderline.
- c. Haverá uma correlação entre os níveis de ocitocina, a composição corporal (percentual de gordura, massa magra) avaliada pela bioimpedância e o gasto energético estimado pela calorimetria indireta, indicando uma possível influência desse hormônio nos aspectos metabólicos e energéticos.
- d. Os níveis de ocitocina correlacionarão com sintomas específicos do transtorno de personalidade borderline, como instabilidade emocional e comportamentos alimentares disfuncionais causando diferenças no volume total de macronutrientes quando comparado ao placebo.
- e. indivíduos com transtorno de personalidade borderline e obesidade apresentarão alterações nos parâmetros de glicose e lipidograma, indicando um possível desequilíbrio metabólico associado a essas condições.

## **OBJETIVOS**



#### **4. Objetivo Geral**

Avaliar a relação entre os níveis de ocitocina, as variáveis associadas à obesidade, o gasto energético estimado pela calorimetria indireta, a composição corporal avaliada pelo teste de bioimpedância por espectroscopia e as análises de consumo alimentar em mulheres com transtorno de personalidade borderline com sobrepeso.

#### **5. Objetivos Específicos**

- a. Avaliar os níveis de ocitocina em indivíduos obesos com transtorno de personalidade borderline em comparação com controles saudáveis, correlacionando-os com o gasto energético estimado pela calorimetria indireta, a composição corporal medida pela bioimpedância, as análises de consumo alimentar, o monitoramento de glicose e o lipidograma;
- b. Investigar a associação entre os níveis de ocitocina, o índice de massa corporal (IMC), a composição corporal avaliada pela bioimpedância, o gasto energético estimado, as análises de consumo alimentar, o monitoramento de glicose e o lipidograma em indivíduos com transtorno de personalidade borderline;
- c. Analisar a possível relação entre os níveis de ocitocina, a composição corporal (percentual de gordura, massa magra) avaliada pela bioimpedância, o gasto energético estimado por meio da calorimetria indireta, as análises de consumo alimentar, o monitoramento de glicose e o lipidograma;
- d. Explorar a relação entre os níveis de ocitocina, a composição corporal avaliada pela bioimpedância, o gasto energético estimado, as análises de consumo alimentar, o monitoramento de glicose e o lipidograma em indivíduos obesos com transtorno de personalidade borderline.

## ***MATEIRAIS E MÉTODOS***

## **6. Materiais e métodos**

Trata-se de um estudo transversal, duplo cego, crossover e com placebo. O período de coleta de dados aconteceu no intervalo de tempo entre janeiro de 2020 à dezembro de 2022, especificamente no espaço cedido pelo Laboratório de Psicofarmacologia, localizado do 3º andar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP). As coletas sempre aconteceram às terças-feiras e sextas-feiras.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP (parecer nº: 3.117.933) (ANEXO A) da Universidade de São Paulo e respeitou todos os parâmetros éticos necessários e recomendados para condução de pesquisas com humanos, da Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde – Brasil.

### **6.1. Critérios de Inclusão**

Foram incluídas neste estudo mulheres maiores de 18 anos, alfabetizadas e que concordaram com o termo de consentimento (ANEXO B). Foram admitidas inicialmente voluntárias que apresentaram classificação do Índice de Massa Corporal (IMC) correspondentes com sobrepeso ou obesidade ( $IMC > 25,0 \text{ kg/m}^2$ ). Além disso, para iniciar o protocolo de coletas obrigatoriamente havia o requisito dela estar no período fértil (entre o 1º e 4º dia do ciclo menstrual).

As voluntárias do grupo GB foram admitidas junto ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) da Universidade de São Paulo (USP), nas dependências do Ambulatório Psiquiátrico de Transtornos da Personalidade Borderline (APQB). Também foram recrutadas participantes com TPB na comunidade por meio de anúncios em mídias digitais e impressas.

As integrantes do GC obrigatoriamente tiveram a classificação do IMC correspondente a sobrepeso/obesidade e negassem qualquer diagnóstico prévio de transtornos psiquiátricos. Os sujeitos responderam um questionário de rastreamento de sintomas psiquiátricos (ANEXO C) para descartar a possibilidade de transtornos.

A admissão ocorreu por meio de divulgação em mídias digitais e impressas, priorizando, na seleção de sujeitos, as pessoas que já haviam relatado possuir contato direto com o HCFMRP, medida está adotada para contribuir com as medidas de restrição empregadas nacionalmente para minimizar os impactos da disseminação do COVID-19.

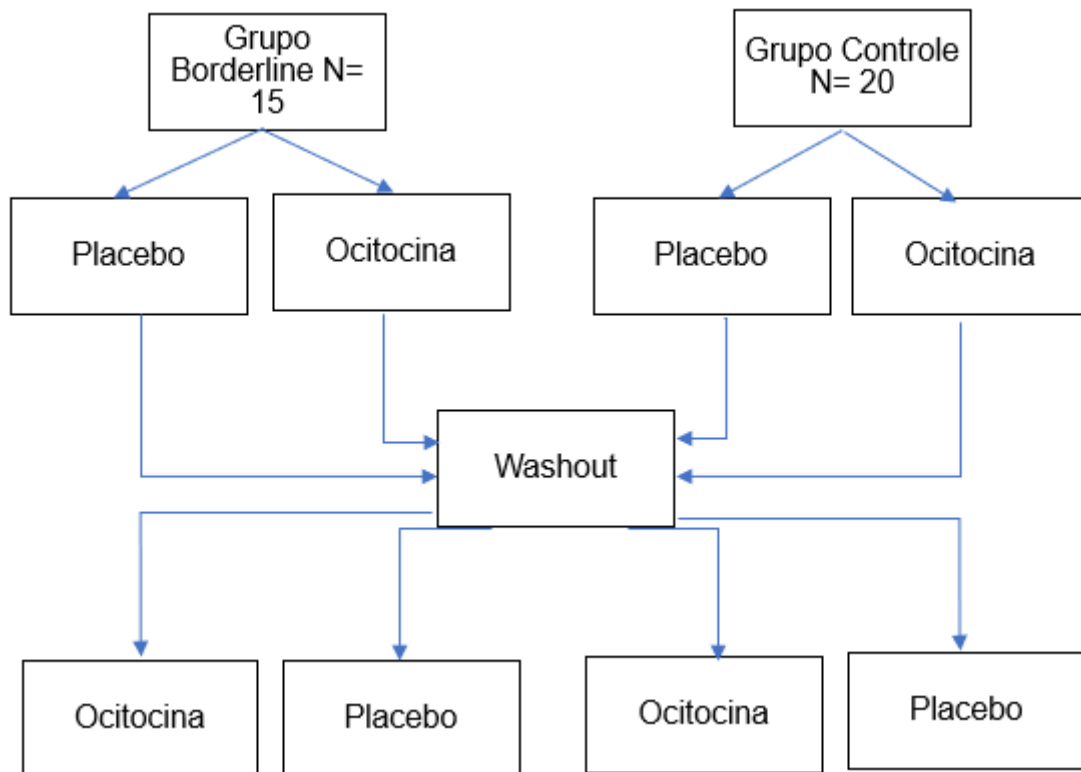
## **6.2. Critérios de exclusão**

Excluíram-se deste estudo, as participantes que possuíam previamente diagnóstico confirmado de doenças clínicas de grande impacto metabólico e que interfeririam nas avaliações de composição corporal/calorimetria indireta, como por exemplo: neoplasias, doenças hematológicas, pulmonares, renais, hepáticas e cardiovasculares e endocrinopatias descontroladas. As mulheres gestantes/lactantes também foram excluídas, a ocorrência de gestação foi descartada pelo método de medição de beta HCG na urina, adquirido em farmácia ou drogaria.

### 6.3. Amostra

A amostra do estudo foi de conveniência, composta por 35 participantes, fracionada em 2 grupos: Grupo Borderline (n=15) e Grupo Controle (n=20).

**Figura 2- Desenho experimental**



Fonte: autoria própria.

### 6.4. Substâncias utilizadas

Os sujeitos receberam, de forma randomizada, a aplicação de ocitocina ou placebo por 30 dias consecutivos. Utilizou-se a ocitocina (OCT) spray nasal Syntocinon - Spray Nasal – Novartis, Brasil, na dose de 24UI/ml, através de três aplicações de 4 UI/ml por narina. O placebo foi manipulado em três aplicações do veículo (salina) do Syntocinon, Novartis, Brasil), por narina. Com concentração de 24UI/ml. O estudo foi esquematizado em encontros quinzenais onde era feita a reposição das substâncias em uso.

## 7. Instrumentos

### 7.1. Avaliação da Ingestão alimentar

Foi realizada por meio de registro alimentar de 24 horas, que aferiu os tipos e quantidades de alimentos e bebidas ingeridos ao longo do dia antecedente ao encontro. Neste estudo, houve ~~houveram~~ dois tipos de registros alimentares: os que foram obtidos presencialmente nos encontros e os captados pelos voluntários em suas residências. Os domiciliares, seguiram o seguinte padrão de anotações: 2 dias de apontamentos durante a semana (2ª, 3ª, 4ª, 5ª e 6ª feiras) e 1 dia no fim de semana (sábado ou domingo) (ANEXO D), atentamos que os dias de escolha para registro não seguiu um padrão e foram passivos da escolha de cada voluntário.

Cada tratamento foi acompanhado por meio de nove registros alimentares. Os registros do dia inicial de cada tratamento (D1 e D60) foram obtidos presencialmente e usados como valor absoluto, refletindo o consumo alimentar do dia anterior à coleta. No entanto, os registros alimentares referentes à 1ª e 2ª quinzenas foram elaborados pelos próprios voluntários, seguindo instruções pré-acordadas que incluíam dados de alimentos/bebidas e medidas caseiras. Esses registros foram feitos em papel ou por meio de ligação telefônica. Os recordatórios de 24 horas, obtidos ao final de cada tratamento (D30 e D90), foram obtidos presencialmente durante as reuniões. Além disso, esses recordatórios foram agrupados com os demais registros alimentares feitos em casa e durante as reuniões quinzenais (D15 e D75).

Os encontros quinzenais tinham o objetivo de manter o contato com os voluntários e fornecer o suprimento das substâncias utilizadas em cada tratamento.

Posteriormente, a medida caseira de cada alimento foi convertida em gramatura e calculada os componentes de energia, proteínas, carboidratos, lipídios, cada fração percentual e calórica correspondente a cada macronutriente.

Não foi estimado o consumo de água através do recordatório.

## **7.2. Análise do consumo alimentar habitual**

Foi escolhido o método estatístico Multiple Source Method (MSM) (HARTTIG, HAUBROCK, *et al.*, 2011) que é um método empregado para avaliar o padrão habitual de consumo de alimentos e a ingestão regular de água. Sua finalidade é minimizar as flutuações individuais de dados e estimar valores específicos. O MSM representa uma abordagem estatística utilizada para estimar a distribuição do consumo médio da população em análise. Feito através do site <https://msm.dife.de/tps/en>, como recomendado e proposto por Laureano (LAUREANO, 2014).

Os alimentos e bebidas consumidos ao longo do dia foram catalogados nas medidas: gramas (g) e mililitros (ml). Os alimentos quantificaram-se em energia (Kcal), carboidratos (g), proteínas (g) e lipídios (g) e suas porções percentuais correspondentes. Com auxílio do programa Excel da Microsoft e da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) (NEPA, UNICAMP, 2006).

## **7.3. Avaliação da Composição Corporal**

As aferições de composição corporal ocorreram impreterivelmente no início e fim de cada tratamento, totalizando quatro momentos: Momento 1 (M1), Momento 2 (M2), Momento 3 (M3) e Momento 4 (M4).

A estatura e o peso foram aferidos segundo a recomendação de Lohman (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988 ) em balança antropométrica da marca Filizola®, com capacidade de até 150 kg, precisão de 100g, capacidade de 192 cm e precisão de 0,5 cm. Os participantes foram orientados a fazer está etapa sem os sapatos e com o mínimo de vestimentas possível.

A avaliação de composição corporal foi realizada por meio de bioimpedância multifrequencial por espectroscopia da marca Fresenius Medical Care® (BIS). Previamente aferidos peso e altura, dava-se início a realização do exame, onde os voluntários foram orientados a se repousar em decúbito dorsal, aproximadamente 45° de inclinação numa poltrona, superfície não condutora, com os membros superiores

e inferiores afastados do corpo e se solicitou a remoção de qualquer tipo de objeto metálico condutor.

Em sequência era delimitada a área de fixação dos quatro eletrodos em seus pontos anatômicos pré-determinados. Dois eletrodos na região da mão, um entre a ulna e o rádio e outro na falange proximal do terceiro dedo; no pé foram fixados os demais eletrodos, entre os maléolos medial e lateral e próximo ao terceiro metatarso. Preferencialmente no lado esquerdo do corpo. Antes da fixação de cada eletrodo, cada região foi desinfetada com álcool 70°.

**Figura 3- Procedimento do momento de realização da BIS**



Fonte: autoria própria.

As variáveis utilizadas neste estudo fornecido pela BIS foram: índice de massa corporal, água corporal total, Água Intracelular, Água Extracelular, relação hídrica intracelular e extracelular (E/I), massa de tecido magro (MTM), massa de tecido gordo ou massa gorda (MTG) e ângulo de fase, este último foi utilizado na frequência de 50 kHz.



#### 7.4. Avaliação do gasto energético em repouso (GER)

Foi realizada pelo método de calorimetria indireta com auxílio de um analisador de gases metabólicos (VO2000, Inbrasport® e software Aerograf®). As aferições ocorreram no início e fim de cada tratamento, integrando os quatro momentos.

Segue a ilustração:

**Figura 4- Analisador de gases VO2000**



Retirado de: [www.inbramed.med.br/produtos/ergoespirometria/vo2000/](http://www.inbramed.med.br/produtos/ergoespirometria/vo2000/). Ano: 2023.

**Figura 5- Periféricos do VO2000 devidamente posicionados**



Retirado de: <http://4assist.co.jp/vo2000/vo2000-001.html> . Ano: 2023.

Antes de cada avaliação, o equipamento foi devidamente calibrado conforme as especificações do fabricante.

Inicialmente era cadastrado o perfil de cada voluntário no software, com as variáveis: sexo, estatura e peso. Subsequente era feito o procedimento de calibragem e

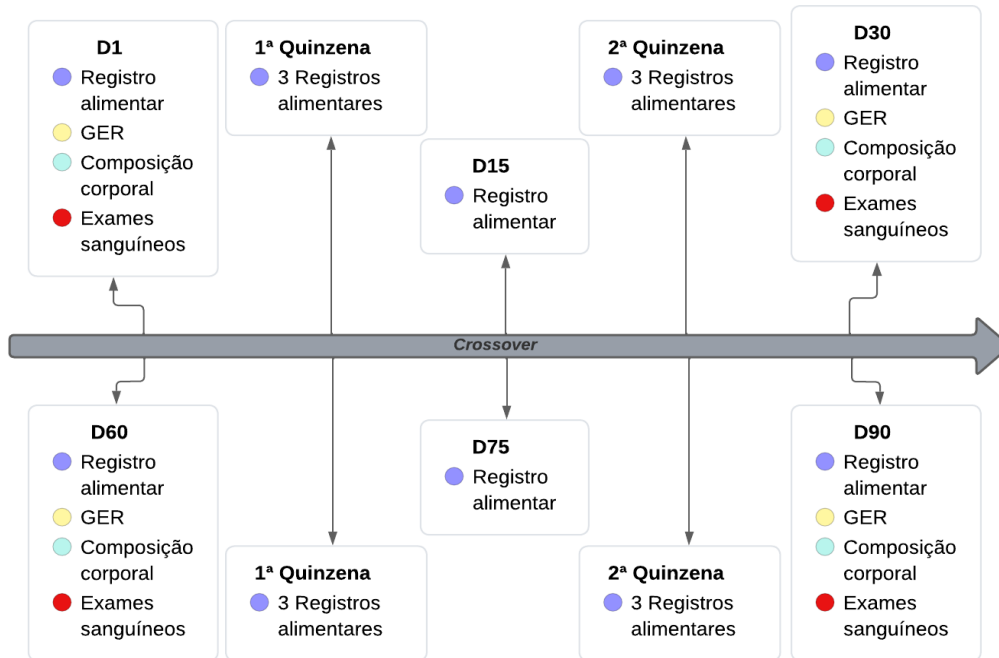
auto limpeza do VO2000. Ao término da calibração, era explicado detalhadamente à voluntária o procedimento do exame e, mediante sua aprovação, era fixada na face dela, a máscara de tecido neopreme, que possui um adaptador na parte frontal, onde era fixado o plug de acrílico e neste acoplada as mangueiras de material plástico que conduziam os gases produzidos durante a respiração para equipamento, que por sua vez, realizava a leitura e produzia os dados das médias de Volume de O<sup>2</sup> (VO<sup>2</sup>), Volume de CO<sup>2</sup> (VCO<sup>2</sup>) e Razão do Quociente Respiratório (QR). O Gasto Energético em Repouso (GER) foi estimado usando a equação de Weir, que contempla os volumes de O<sup>2</sup> e CO<sup>2</sup> (WEIR, 1949).

O tempo de duração de cada análise respiratória completa foi de 30 minutos e, conforme as recomendações do fabricante, desconsideramos os dez minutos iniciais de cada análise, devido a adaptação do voluntário ao equipamento.

#### **7.5. Avaliação da Glicemia em jejum e Lipidograma**

A coleta sanguínea foi feita por profissional especializado responsável pelo Laboratório. Onde coletou-se, em jejum de 12 horas, 10 ml de sangue para a avaliação das dosagens de colesterol total, triglicerídeos, LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol N-HDL e glicose. Todos os marcadores biológicos foram estipulados pelo método enzimático colorimétrico. Ademais, foram coletados 5 ml de sangue para mensuração de níveis basais de ocitocina.

**Figura 6- Representação em linha do tempo das avaliações realizadas durante o estudo**



Fonte: autoria própria.

## 7.6. Delineamento do estudo

Os dados foram realocados em quatro momentos: M1, M2, M3 e M4. Onde M1 e M3 corresponderam ao dia inicial de cada tratamento; logo, M2 e M4 representaram o dia final dos tratamentos. Para efeito da análise, ignorou-se o possível efeito da sequência dos tratamentos, onde foi considerado que o crossover de 30 dias foi suficiente para anular quaisquer efeitos que uma substância pudesse exercer em relação a outra e a ordem de utilização.

Considerou-se também a somatória de dados da amostra nos momentos M1+M3 (D1 e D30) e M2+M4 (D60 e D90), devido ao fato da randomização na ordem dos tratamentos, em razão de coexistirem voluntários de ambos os grupos que utilizaram as substâncias em momentos diferentes, mas que independente da ordem, realizaram os dois tratamentos.

### **7.7. Análise estatística**

Os resultados foram expressos como média e desvio padrão (distribuição normal) ou mediana (distribuição não normal), valores de mínimo e máximo foram empregados.

Para as comparações, utilizou-se o modelo de regressão linear com efeitos mistos para a análise das variáveis. Neste modelo, existem dois efeitos: aleatório e fixo.

Este modelo considera um efeito aleatório por indivíduo, informando que o indivíduo possui quatro medidas tomadas ao longo do tempo. O efeito fixo representa a independência entre as medidas tomadas em cada um dos indivíduos.

São apresentadas as diferenças estimadas com seus respectivos valores  $p$  e intervalos de confiança 95%. O software R (versão 9.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) foi utilizado para a realização das análises estatísticas.

## ***RESULTADOS***

## 8. Resultados

Durante o período de novembro de 2020 a dezembro de 2022 foram recrutadas 19 voluntárias no Grupo Borderline e 23 no Grupo Controle, entretanto foram excluídas 4 voluntárias do GB por alterações medicamentosas em seus tratamentos e 1 por ausência. Já no Grupo Controle, foram 3 voluntárias por ausência.

### 8.1. Análise Descritiva

### 8.2. Perfil inicial dos grupos

Para estabelecer parâmetros iniciais de comparação, as medidas descritivas que caracterizam os grupos foram obtidas através do primeiro contato (momento 1), onde foram priorizados dados que compõem a amostra em âmbito socioeconômico. A amostra teve média de peso de  $82 \pm 21,1$  no GB e  $90,6 \pm 21$  no GC. O IMC médio do GB foi de  $30,8 \pm 7,89$  e  $32,4 \pm 7,54$  no GC. A altura média do GB foi de  $163 \pm 5,96$  e  $167 \pm 5,53$  no GC (Tabela 2).

**Tabela 2- Representação da análise descritiva de Idade, Peso, altura e IMC da amostra**

	Grupo	Idade	Peso	Altura	IMC
<b>N</b>	1	15	15	15	15
	2	20	20	20	20
<b>Média</b>	1	33,9	82,0	163	30,8
	2	36,1	90,6	167	32,4
<b>Mediana</b>	1	31	78,8	162	29,3
	2	37,0	90,5	168	30,7
<b>Desvio Padrão</b>	1	11,4	21,1	5,96	7,89
	2	7,30	21,0	5,53	7,54
<b>Mínima</b>	1	19	58,0	154	19,6
	2	21	46,7	156	18,5
<b>Máxima</b>	1	54	132	176	50,9
	2	48	158	178	55,8

Fonte: autoria própria.

A distribuição dos dados socioeconômicos (Tabela 3) resultou em que aproximadamente 10 (66%) das voluntárias do GB possuíam ensino médio completo, já no GC o valor foi 14 (70%) de mulheres que concluíram o ensino médio. Um número de 3 (20%) que possuíam pós-graduação no GB e de 5 (25%) de pós-graduadas no GC. Para as que não pararam no ensino fundamental o valor foi de 2 (13,3%) no GB e 1 (5%) no GC.

Em relação ao número de filhos, o GB apresentou tendência a não ter filhos quando relacionado com controle, onde 11 (73,3%) do GB não tinha filho, a proporção de mulheres que não tinham filho no GC foi de 6 (30%). O GC apresentou maior quantidade de indivíduos que possuíam ter um filho, 9 (45%), no GB este valor foi de 2 (13,3%).

No que diz respeito ao estado civil, o GB teve um valor de 7 (46,6%) das voluntárias apresentaram uma relação com companheiro e no GC este valor foi de 14 (70%).

No que tange ao consumo de tabaco, no GC não foram apontados dados de uso de consumo de cigarro e similares, no entanto o GB houveram alguns relatos de uso de tabaco que corresponderam a 20% das mulheres utilizarem tabaco englobando as frequências de diariamente, até três vezes na semana e uma vez ao mês.

No consumo de álcool, tivemos valores próximos em questão de consumo ocasional (até uma vez ao mês) onde o GB obteve um valor de 10 (46,6%) e o GC aproximadamente 9 (45%). Para consumo diário, 1 (6,6%) no GB e 3 (15%) no GC. Os dados para consumo até 3 vezes por semana foram de 1 (6,6%) no GB e 1 (10%). E finalmente para a classificação das que nunca consumiam álcool no GB obtivemos um valor de 3 (20%) e no GC de 7 (35%).

As comorbidade associadas existiram somente no GB, onde 1 indivíduo (6,6%) não possuía outros transtornos associados, 3 (20%) não sabiam informar, 6 (40%) possuíam depressão, 1 (6,6%) tinha diagnostico confirmado para transtorno afetivo bipolar, 2 (13,3%) tinham transtorno psicótico e 1 (6,6%) era positiva para transtorno de ansiedade.

Tabela 3- Dados socioeconômicos e consumo de drogas de abuso

		Grupo Borderline	Grupo Controle
Dados Socioeconômicos	Classificação	N	N
<b>Escolaridade</b>	Ensino fundamental	2	1
	Ensino médio	10	14
	Ensino superior	3	5
	Pós graduação	0	0
<b>N° de filhos</b>	0	11	6
	1	2	9
	2	2	4
	3	0	1
<b>Estado civil</b>	Com companheiro	7	14
	Sem companheiro	8	6
<b>Consumo de tabaco</b>	Até 3x/semana	1	0
	Diariamente	2	0
	Até 1x/mês	1	0
	Nunca	11	20
<b>Consumo de álcool</b>	Até 3x/semana	1	1
	Diariamente	1	3
	Até 1x/mês	10	9
	Nunca	3	7
<b>Comorbidades</b>	Não possui	1	20
	Não sabe informar	3	0
	Depressão	6	0
	Tr. Afetivo bipolar	1	0
	Tr. Psicótico	2	0
	Tr. Ansiedade	1	0

Fonte: autoria própria.

Os resultados referentes a composição corporal, metabolismo energético e consumo alimentar foram agrupados em dois momentos, pré-tratamento e pós-



tratamento. No pré-tratamento, foram unidas as etapas que iniciaram os tratamentos de cada substância, estes momentos correspondem ao M1 e M3 - uma vez que os indivíduos utilizaram as substâncias em ordem diferente (ocitocina-placebo e placebo-ocitocina). Já o pós-tratamento, representou a junção das etapas finais de cada tratamento, ou seja, corresponderam ao M2 e M4.

### 8.3. Metabolismo Energético

Encontrou-se diferença no coeficiente respiratório quando correlacionado com ambos os grupos e a ocitocina (GB=  $0,90 \pm 0,03$  e GC=  $0,98 \pm 0,14$ ). Ademais, não foi encontrada diferença quando o QR foi associado ao placebo, não mostrou diferença quando comparado os grupos. Em relação ao gasto energético, não foi identificada diferença entre grupos e tratamentos (Tabela 4). No momento pós-tratamento não foram identificadas diferenças nas variáveis de QR e gasto energético.

**Tabela 4- Resultados da calorimetria pré-tratamentos**

Variável	Substância	Grupo Borderline		Grupo Controle		Valor <i>p</i>
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
<b>QR</b>	1	0,90	0,03	0,98	0,14	0,04*
	2	0,95	0,10	0,94	0,09	0,83
<b>Gasto Energético (kcal/dia)</b>	1	1152,89	205,44	1360,07	325,44	0,16
	2	1064,87	303,68	1458,35	435,67	0,08

Fonte: autoria própria.

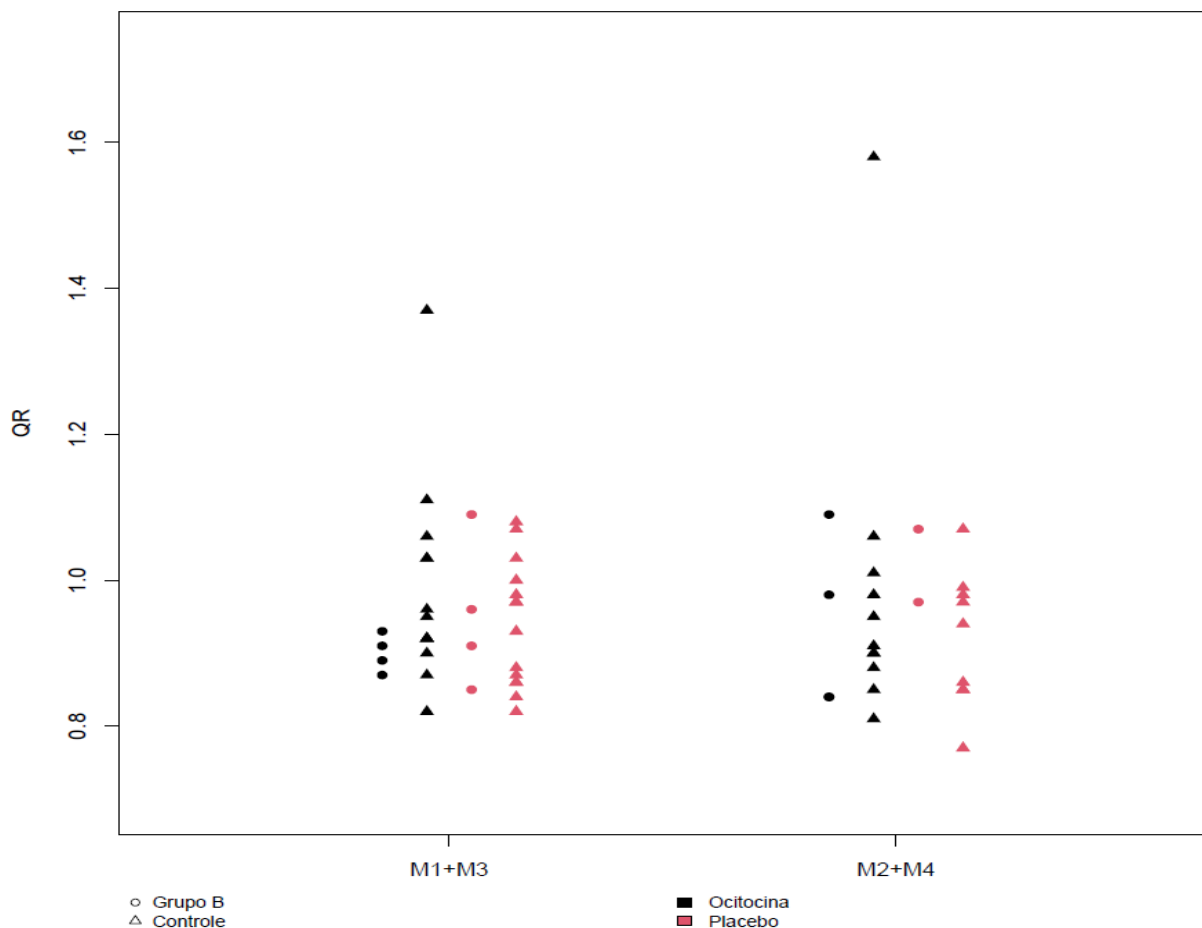
Não foram encontradas diferenças no pós-tratamento em ambos os grupos e substâncias (Tabela 5).

Tabela 5- Resultados da calorimetria pós-tratamento

Variável	Substância	Grupo Borderline		Grupo Controle		Valor <i>p</i>
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
<b>QR</b>	1	0,94	0,12	0,98	0,21	0,60
	2	1,02	0,07	0,92	0,09	0,24
<b>Gasto Energético (kcal/dia)</b>	1	1335,11	278,41	1516,87	446,10	0,37
	2	1118,33	213,30	1380,94	268,43	0,29

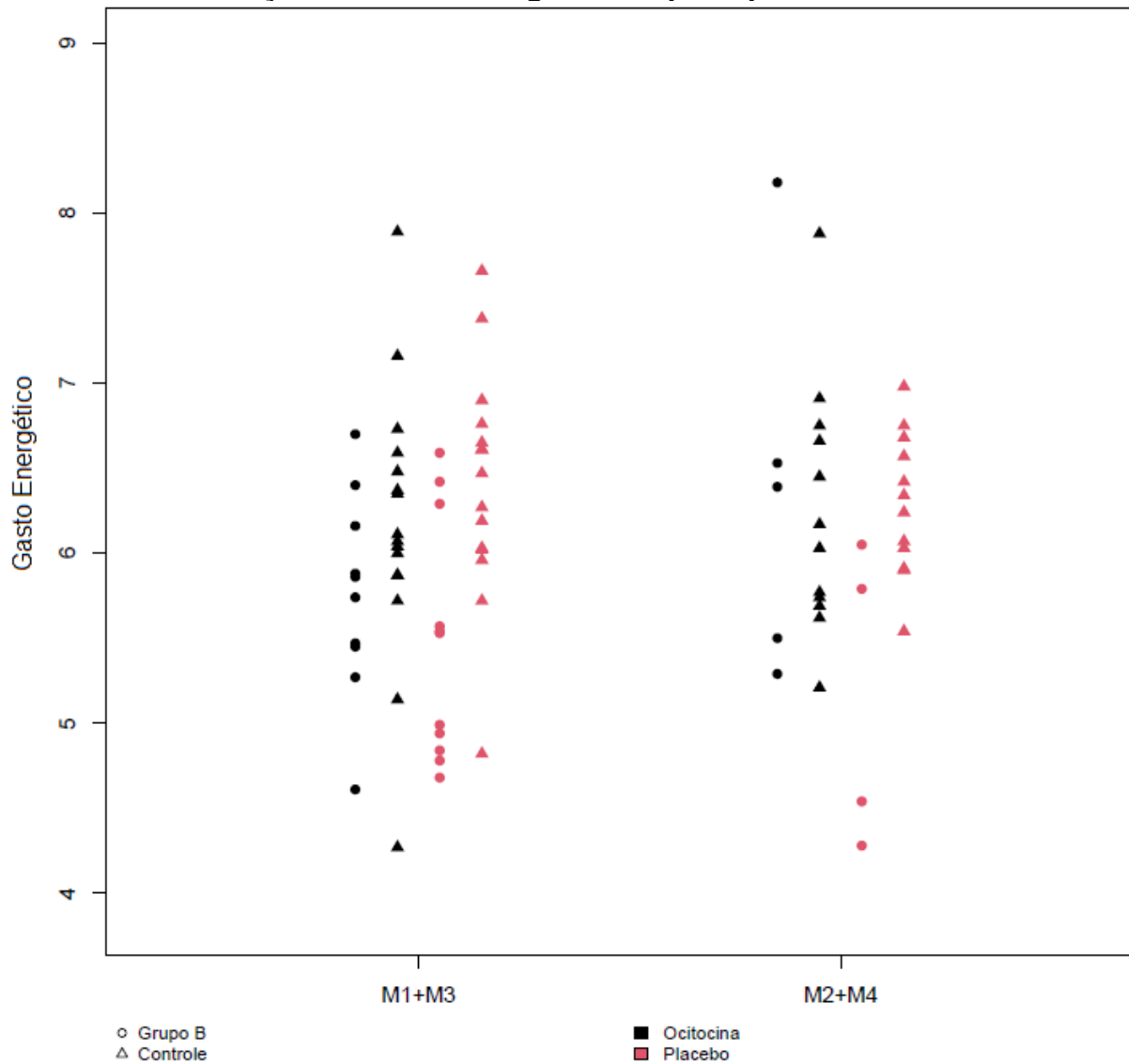
Fonte: autoria própria.

Gráfico 1- Correlação entre os valores de QR nos momentos pré e pós-tratamento



Legenda: QR: quociente respiratório; M1+M3: momento pré-tratamento; M2+M4: momento pós-tratamento; Grupo B: Grupo Borderline; Controle: Grupo Controle.

**Gráfico 2- Correlação de Gasto Energético no pré e pós-tratamento**



Legenda: M1+M3: momento pré-tratamento; M2+M4: momento pós-tratamento; Grupo B: Grupo Borderline; Controle: Grupo Controle.

#### 8.4. Composição corporal

Os resultados remetentes a composição corporal no momento de pré-tratamento foi variada e encontrada diferença em ambos os grupos e substâncias. Segue abaixo a separação de evidências por substância:

## 1- Ocitocina

- a. Água total (l): GB=  $32,45 \pm 6,65$  e GC=  $37,95 \pm 3,64$ ;
- b. Água intracelular (l): GB=  $16,88 \pm 3,41$  e GC=  $20,10 \pm 2,32$ ;
- c. Massa muscular (kg): GB=  $29,17 \pm 5,07$  e GC=  $36,76 \pm 5,83$ ;

## 2- Placebo

- a. Ângulo de fase ( $50^\circ$ ): GB=  $5,47 \pm 0,70$  e GC=  $6,40 \pm 0,69$ ;
- b. Água total (l): GB=  $32,69 \pm 4,81$  e GC=  $37,22 \pm 4,10$ ;
- c. Água intracelular (l): GB=  $16,86 \pm 2,48$  e GC=  $20,13 \pm 1,91$ ;
- d. Relação hídrica E/I: GB=  $0,94 \pm 0,06$  e GC=  $0,85 \pm 0,09$ ;
- e. Massa muscular (kg): GB=  $29,17 \pm 3,56$  e GC=  $37,38 \pm 4,43$ .

Segue mais informações na tabela abaixo:

**Tabela 6- Resultados de Composição Corporal do pré-tratamento**

Variável	Substância	Grupo Borderline		Grupo Controle		Valor <i>p</i>
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1	32,88	8,16	33,18	7,44	0,93
	2	31,68	8,88	31,95	8,31	0,94
<b>Ângulo de Fase (50°)</b>	1	5,75	0,60	6,17	0,80	0,15
	2	5,47	0,70	6,40	0,69	0,00*
<b>Água Total (l)</b>	1	32,45	6,65	37,95	3,64	0,03*
	2	32,69	4,81	37,22	4,10	0,02*
<b>Água extracelular (l)</b>	1	15,54	3,31	17,86	1,85	0,07
	2	15,82	2,44	17,07	2,58	0,22
<b>Água intracelular (l)</b>	1	16,88	3,41	20,10	2,32	0,02*
	2	16,86	2,48	20,13	1,91	0,00*
<b>E/I</b>	1	0,92	0,06	0,89	0,10	0,42
	2	0,94	0,06	0,85	0,09	0,01*
<b>Massa Muscular (kg)</b>	1	29,17	5,07	36,76	5,83	0,00*
	2	29,17	3,56	37,38	4,43	0,00*
<b>%Massa Muscular</b>	1	35,20	5,99	40,87	9,88	0,08
	2	36,19	10,19	44,45	14,93	0,11
<b>Gordura (kg)</b>	1	41,57	14,61	41,76	16,85	0,98
	2	41,50	17,52	39,71	19,82	0,81
<b>%Gordura</b>	1	47,87	4,56	43,53	7,41	0,08
	2	46,75	8,25	41,43	11,07	0,17

Fonte: autoria própria. Legenda: IMC: Índice de massa corporal; E/I: relação de água extracelular/água intracelular.

No momento pós-tratamento, as diferenças significativas encontradas no momento pré-tratamento foram se dissipando restando apenas um achado significativo da variável de massa muscular (kg) entre os grupos e com o uso do placebo (GB= 28,85 ± 5,17 e GC= 36,97 ± 4,89).

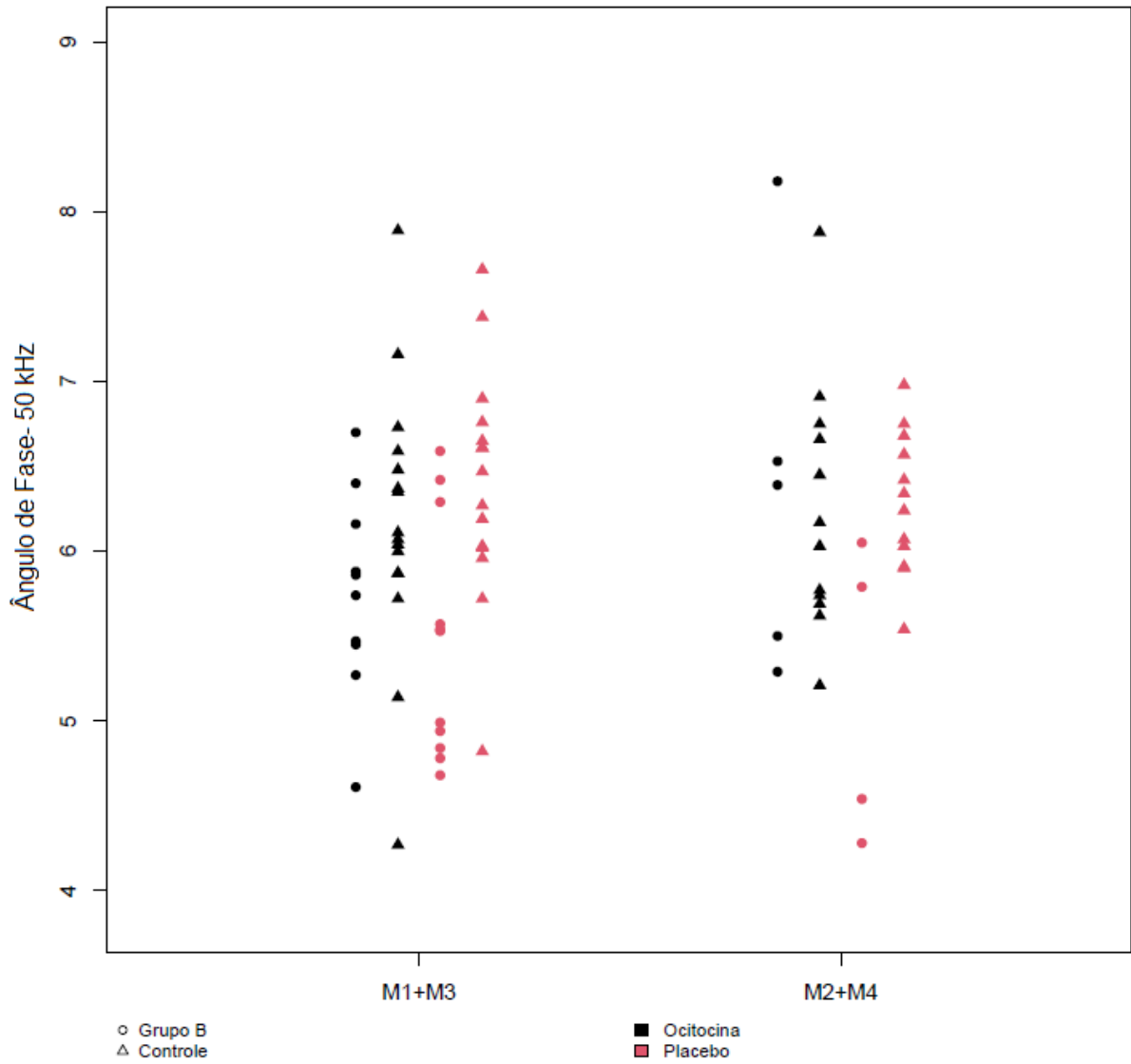
**Tabela 7-Resultados de Composição Corporal no pós-tratamento**

Variável	Substância	Grupo Borderline		Grupo Controle		Valor <i>p</i>
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1	37,00	9,77	33,11	7,88	0,46
	2	31,70	14,20	30,98	3,91	0,93
<b>Ângulo de Fase (50°)</b>	1	6,38	1,14	6,24	0,73	0,81
	2	5,17	0,88	6,29	0,42	0,08
<b>Água Total (l)</b>	1	36,06	9,16	37,94	4,11	0,68
	2	32,63	9,01	36,54	3,26	0,45
<b>Água extracelular (l)</b>	1	16,50	3,47	17,71	1,89	0,50
	2	15,93	4,53	16,83	1,54	0,72
<b>Água intracelular (l)</b>	1	19,54	6,02	20,25	2,53	0,81
	2	16,70	4,60	19,71	1,90	0,28
<b>E/l</b>	1	0,87	0,12	0,88	0,07	0,86
	2	0,95	0,07	0,86	0,05	0,07
<b>Massa Muscular (kg)</b>	1	34,28	11,82	36,81	5,89	0,67
	2	28,85	5,17	36,97	4,89	0,04*
<b>%Massa Muscular</b>	1	36,54	8,66	40,66	10,19	0,42
	2	36,45	9,39	43,01	7,80	0,27
<b>Gordura (kg)</b>	1	46,10	17,73	42,72	18,20	0,73
	2	41,28	23,48	37,24	9,07	0,76
<b>%Gordura</b>	1	47,68	6,26	43,90	8,05	0,32
	2	46,30	7,69	42,25	6,10	0,39

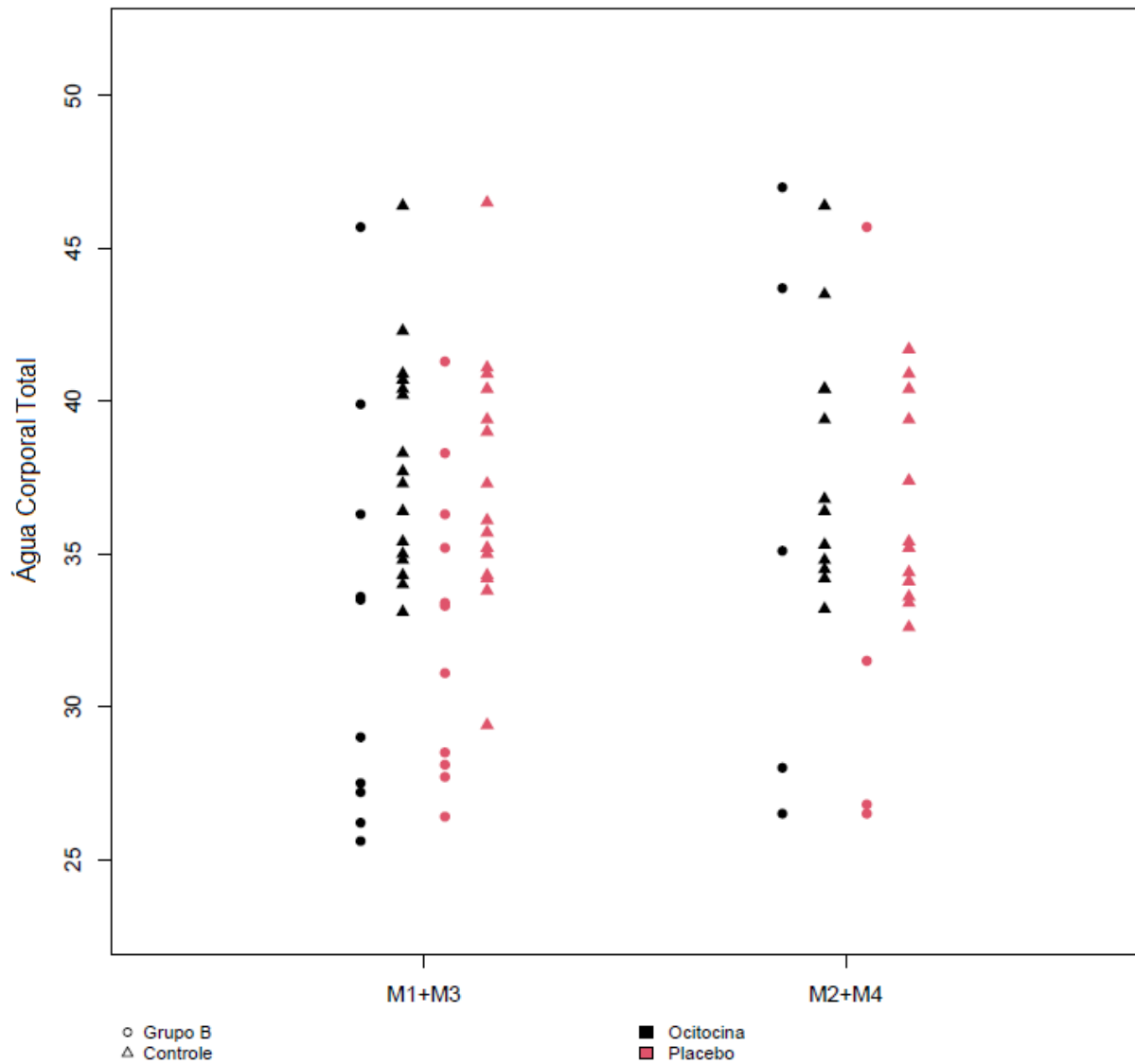
Fonte: autoria própria. Legenda: IMC: Índice de massa corporal; E/l: relação de água extracelular/água intracelular.

Serão mostrados, nesta secção, os gráficos que obtiveram diferenças significativas nos resultados, os demais gráficos estarão na secção de anexos.

**Gráfico 3- Representação do Ângulo de fase no pré e pós-tratamento**



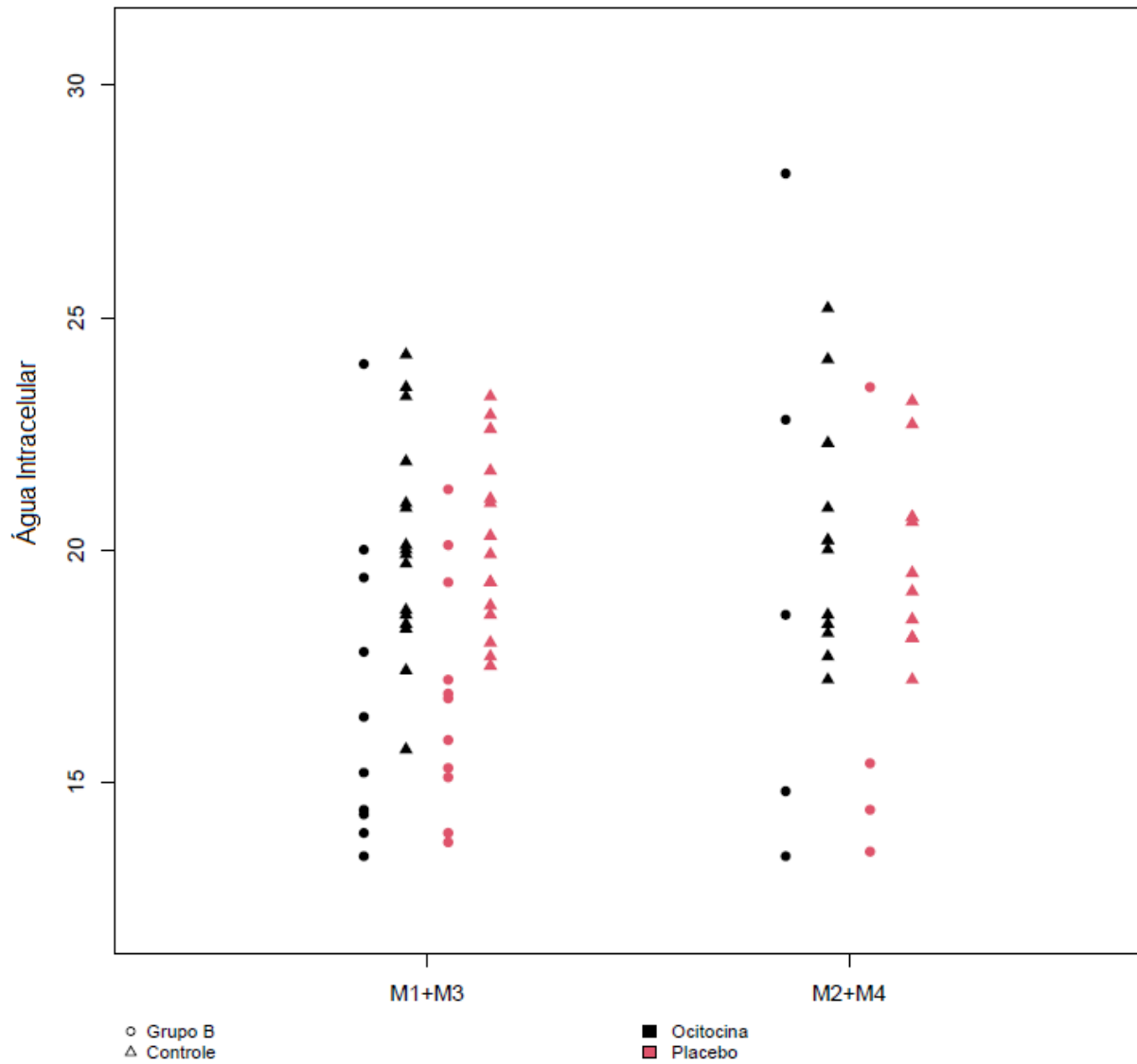
Legenda: M1+M3: momento pré-tratamento; M2+M4: momento pós-tratamento; Grupo B: Grupo Borderline; Controle: Grupo Controle.

**Gráfico 4- Valores de Água Corporal Total no pré e pós-tratamento**

Legenda: M1+M3: momento pré-tratamento; M2+M4: momento pós-tratamento; Grupo B: Grupo Borderline; Controle: Grupo Controle.

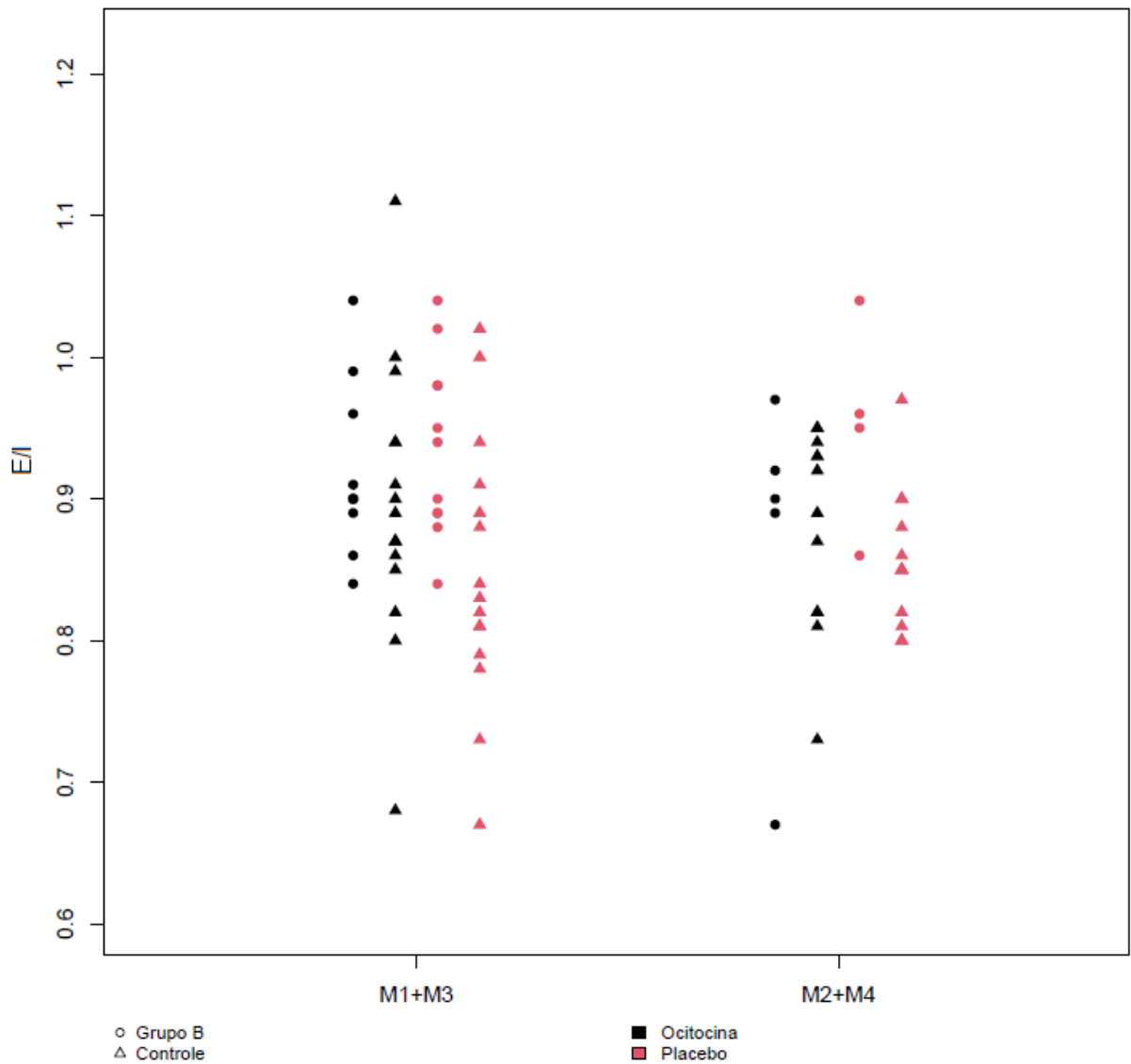


**Gráfico 5- Representação de Água Intracelular do pré e pós-tratamento**



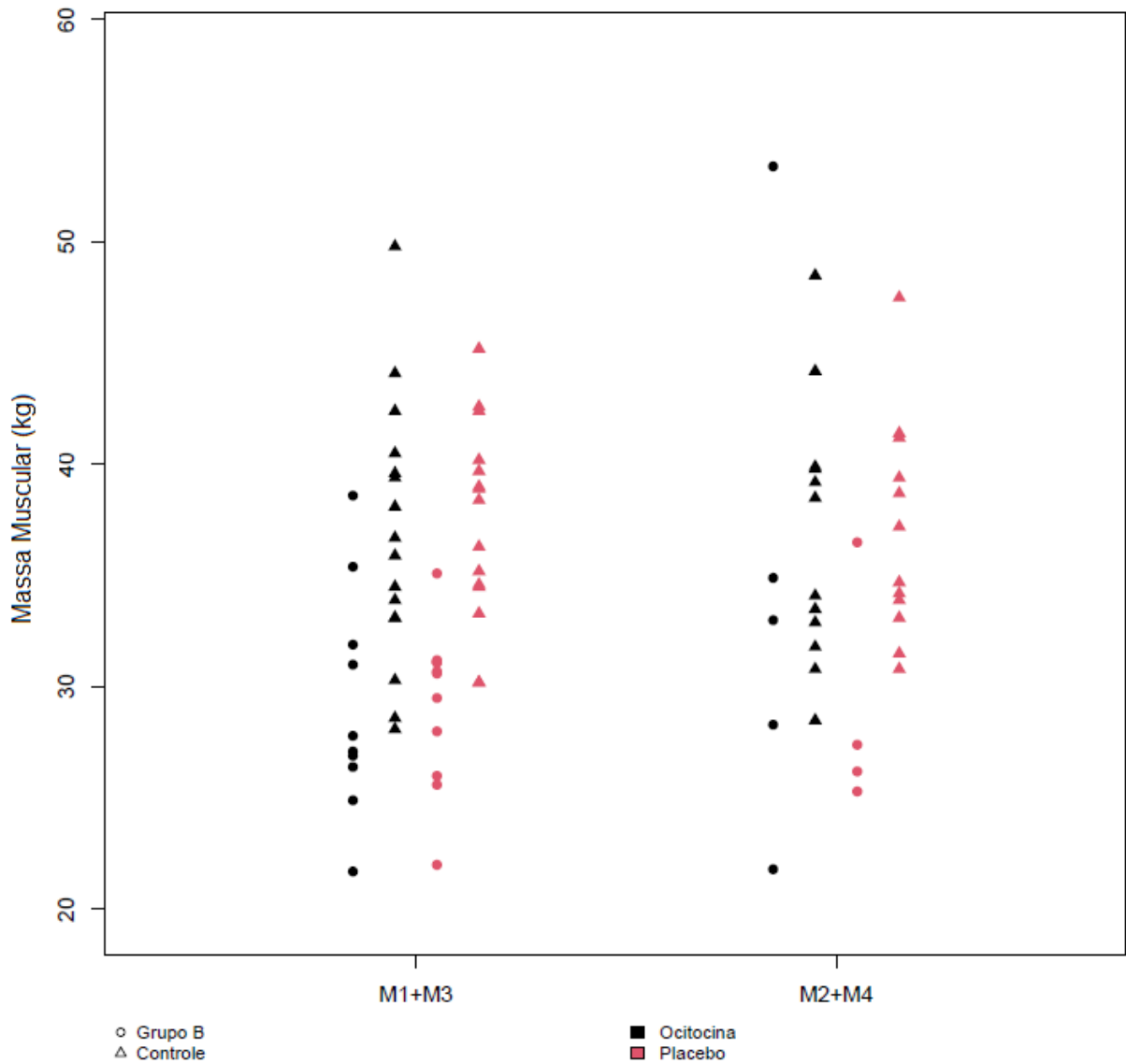
Legenda: M1+M3: momento pré-tratamento; M2+M4: momento pós-tratamento; Grupo B: Grupo Borderline; Controle: Grupo Controle.

**Gráfico 6-Valores da relação de Água Extracelular por Água Intracelular no pré e pós-tratamento**



Legenda: M1+M3: momento pré-tratamento; M2+M4: momento pós-tratamento; Grupo B: Grupo Borderline; Controle: Grupo Controle.

**Gráfico 7-Relação de Massa Muscular no pré e pós-tratamento**



Legenda: M1+M3: momento pré-tratamento; M2+M4: momento pós-tratamento; Grupo B: Grupo Borderline; Controle: Grupo Controle.

### 8.5. Exames sanguíneos

No momento antecedente ao início dos tratamentos, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nas variáveis quantificadas através de exames laboratoriais, estes: glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides e colesterol não-HDL.

**Tabela 8- Resultados de glicemia e lipidograma pré-tratamentos**

Variável	Substância	Grupo Borderline		Grupo Controle		Valor $p$
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
<b>Glicemia</b>	1	88,13	3,56	95,87	15,97	0,09
	2	91,50	4,51	90,25	5,43	0,61
<b>Colesterol Total</b>	1	183,38	35,46	180,87	25,36	0,86
	2	180,50	41,62	184,75	29,51	0,83
<b>Triglicérides</b>	1	140,00	67,12	133,53	78,53	0,84
	2	125,67	57,46	134,25	120,73	0,84
<b>Colesterol HDL</b>	1	53,25	15,75	47,47	10,16	0,37
	2	48,50	13,31	47,75	8,77	0,90
<b>Colesterol LDL</b>	1	104,88	38,98	110,13	25,08	0,74
	2	109,50	30,19	113,50	25,93	0,79
<b>Colesterol NHDL</b>	1	130,13	43,06	133,47	27,66	0,85
	2	132,17	36,71	137,25	27,62	0,77

Fonte: autoria própria.

Não foram verificadas diferenças nos resultados laboratoriais após os tratamentos. Também, ocorreram perdas significativas nas amostras sanguíneas de ambos os grupos (será elucidado na discussão), acarretando na impossibilidade de quantificar as quantidades médias da amostra. Estas perdas ocorreram em todas as variáveis analisadas e somente na substância placebo.

**Tabela 9-Resultados de glicemia e lipidograma pós-tratamentos**

Variável	Substância	Grupo Borderline		Grupo Controle		Valor <i>p</i>
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
<b>Glicemia</b>	1	98,67	15,89	93,78	7,33	0,65
	2	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Colesterol Total</b>	1	176,00	5,29	176,89	27,42	0,93
	2	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Triglicérides</b>	1	115,33	56,45	119,56	82,54	0,92
	2	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Colesterol HDL</b>	1	54,00	20,00	48,89	7,36	0,70
	2	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Colesterol LDL</b>	1	99,33	20,55	106,56	25,07	0,64
	2	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Colesterol NHDL</b>	1	122,33	24,58	128,00	27,36	0,75
	2	NA	NA	NA	NA	NA

Fonte: autoria própria.

### 8.6. Avaliação do Consumo Alimentar

Observou-se diferença significativa entre os grupos no momento pré-tratamento somente quando foi iniciado o tratamento com placebo, as variáveis notadas, foram: ingestão calórica total (GB= 1195,34 ± 566,99 e GC= 1670,10 ± 582,96), também foi encontrada diferença nas quantidades totais de proteínas (GB= 54,57 ± 30,71 e GC= 81,75 ± 26,02) e em suas frações calóricas derivadas de proteínas (GB=218,27 ± 122,84 e GC= 327 ± 104,07). Em contraponto, não foram encontradas diferenças nos demais macronutrientes e suas frações (Tabela 10).

**Tabela 10- Resultados de ingestão alimentar pré-tratamento, expressos em calorias, carboidratos, proteínas e lipídios**

Variável	Substância	Grupo Borderline		Grupo Controle		Valor <i>p</i>
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
<b>Energia</b>	1	1441,41	647,49	1334,79	347,19	0,64
	2	1195,34	566,99	1670,10	582,96	0,05*
<b>Proteína</b>	1	69,37	29,68	61,92	24,79	0,52
	2	54,57	30,71	81,75	26,02	0,03*
<b>Calorias de proteínas</b>	1	277,49	118,71	247,69	99,15	0,52
	2	218,27	122,84	327,00	104,07	0,03*
<b>Proteínas %</b>	1	20,13	8,32	19,03	7,89	0,74
	2	20,17	10,42	20,17	4,94	1,00
<b>Carboidratos</b>	1	172,67	83,40	159,76	67,84	0,69
	2	159,18	84,16	196,75	100,13	0,30
<b>Calorias de carboidratos</b>	1	690,68	333,58	639,03	271,36	0,69
	2	636,72	336,65	787,02	400,51	0,30
<b>Carboidratos %</b>	1	47,33	9,83	47,63	16,80	0,96
	2	50,55	24,54	45,80	14,89	0,58
<b>Lipídios</b>	1	51,71	29,82	49,80	21,34	0,86
	2	43,58	24,62	61,07	27,73	0,10
<b>Calorias de lipídios</b>	1	465,36	268,35	448,16	192,08	0,86
	2	392,23	221,57	549,65	249,58	0,10
<b>Lipídios %</b>	1	31,93	7,02	33,19	10,87	0,72
	2	36,24	16,04	33,94	16,05	0,72

Fonte: autoria própria.

Referente aos dados obtidos através da análise de consumo alimentar após os tratamentos, foram apuradas diferenças entre os grupos e em ambos os tratamentos. Segue abaixo os principais resultados agrupados por substância:

1- Ocitocina

- a. Energia (kcal): GB= 1208,89 ± 417,24 e GC= 1586, 98 ± 270,75;

- b. Lipídios (g): GB= 44,47 ± 17,11 e GC= 59,4 ± 10,97;  
 c. Kcal derivadas de lipídios: GB= 400,23 ± 154 e GC= 534,62 ± 98,77;

2- Placebo

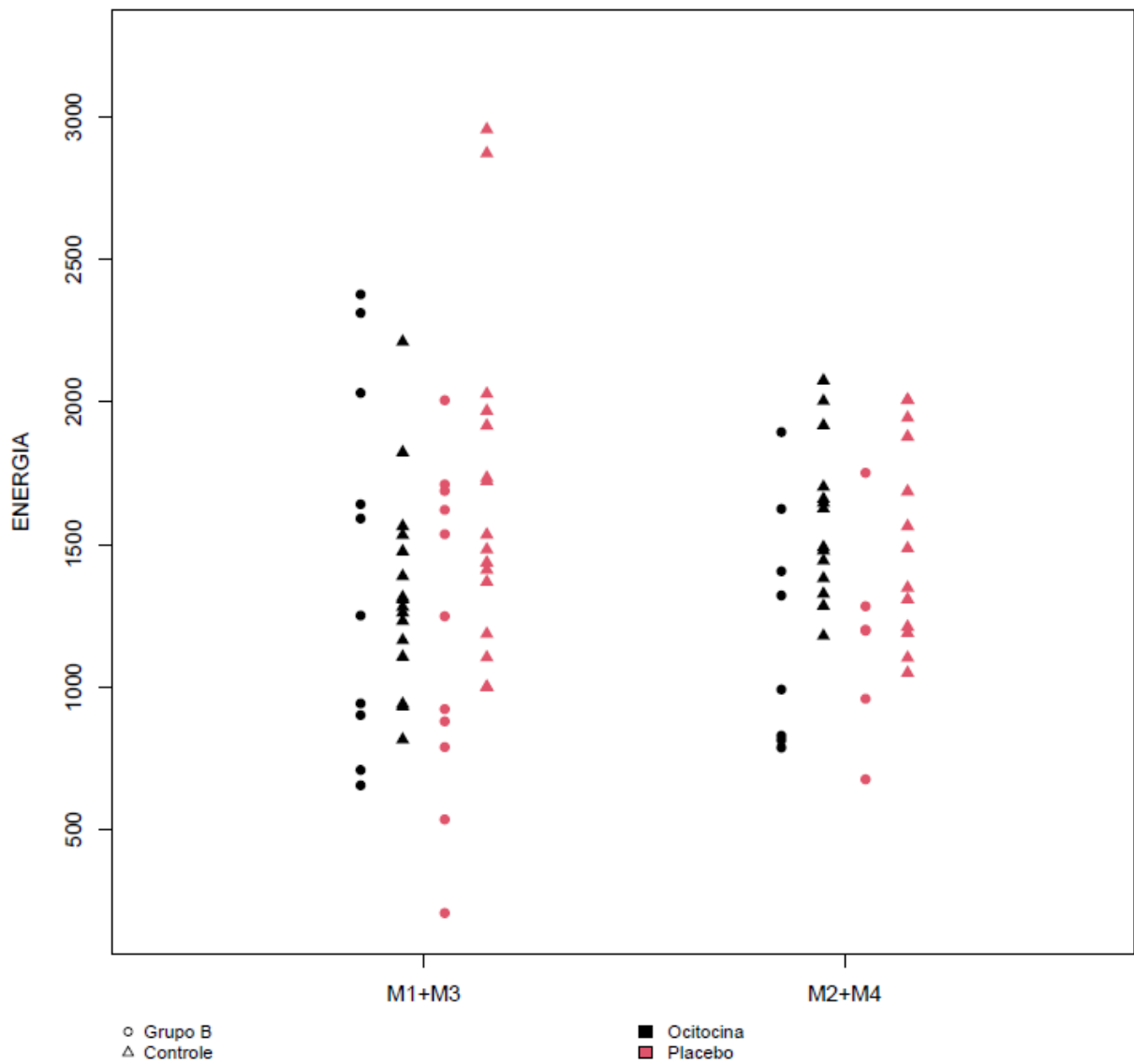
- a. Proteína (g): GB= 54,03 ± 10,73 e GC= 70,20 ± 14,87;  
 b. Kcal derivadas de proteínas: GB= 216,13 ± 42,98 e GC= 280,81 ± 59,47.

**Tabela 11- Resultados de ingestão alimentar obtidos pós-tratamento, expressos em calorias totais, carboidratos, proteínas e lipídios**

Variável	Substância	Grupo Borderline		Grupo Controle		Valor <i>p</i>
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
<b>Energia</b>	1	1208,89	417,24	1586,98	270,75	0,04*
	2	1178,39	357,84	1521,78	351,99	0,08
<b>Proteínas</b>	1	55,21	26,54	76,96	15,73	0,06
	2	54,03	10,74	70,20	14,87	0,02*
<b>Calorias de proteínas</b>	1	220,83	106,17	307,83	62,92	0,06
	2	216,13	42,98	280,81	59,47	0,02*
<b>Proteína %</b>	1	18,18	7,46	19,62	4,23	0,63
	2	19,68	6,86	19,34	6,25	0,92
<b>Carboidratos</b>	1	154,61	49,83	181,59	42,85	0,22
	2	139,13	53,09	192,95	77,33	0,10
<b>Calorias de carboidratos</b>	1	618,45	199,31	726,35	171,40	0,22
	2	556,50	212,37	771,79	309,32	0,10
<b>Carboidratos %</b>	1	52,25	13,11	45,50	5,59	0,20
	2	46,21	9,21	49,31	12,12	0,55
<b>Lipídios</b>	1	44,47	17,11	59,40	10,97	0,05*
	2	41,91	17,58	53,70	13,77	0,19
<b>Calorias de lipídios</b>	1	400,23	154,00	534,62	98,77	0,05*
	2	377,16	158,23	483,30	123,91	0,19
<b>Lipídios%</b>	1	32,77	4,07	33,89	4,54	0,56
	2	31,94	7,77	32,07	5,91	0,97

Fonte: autoria própria.

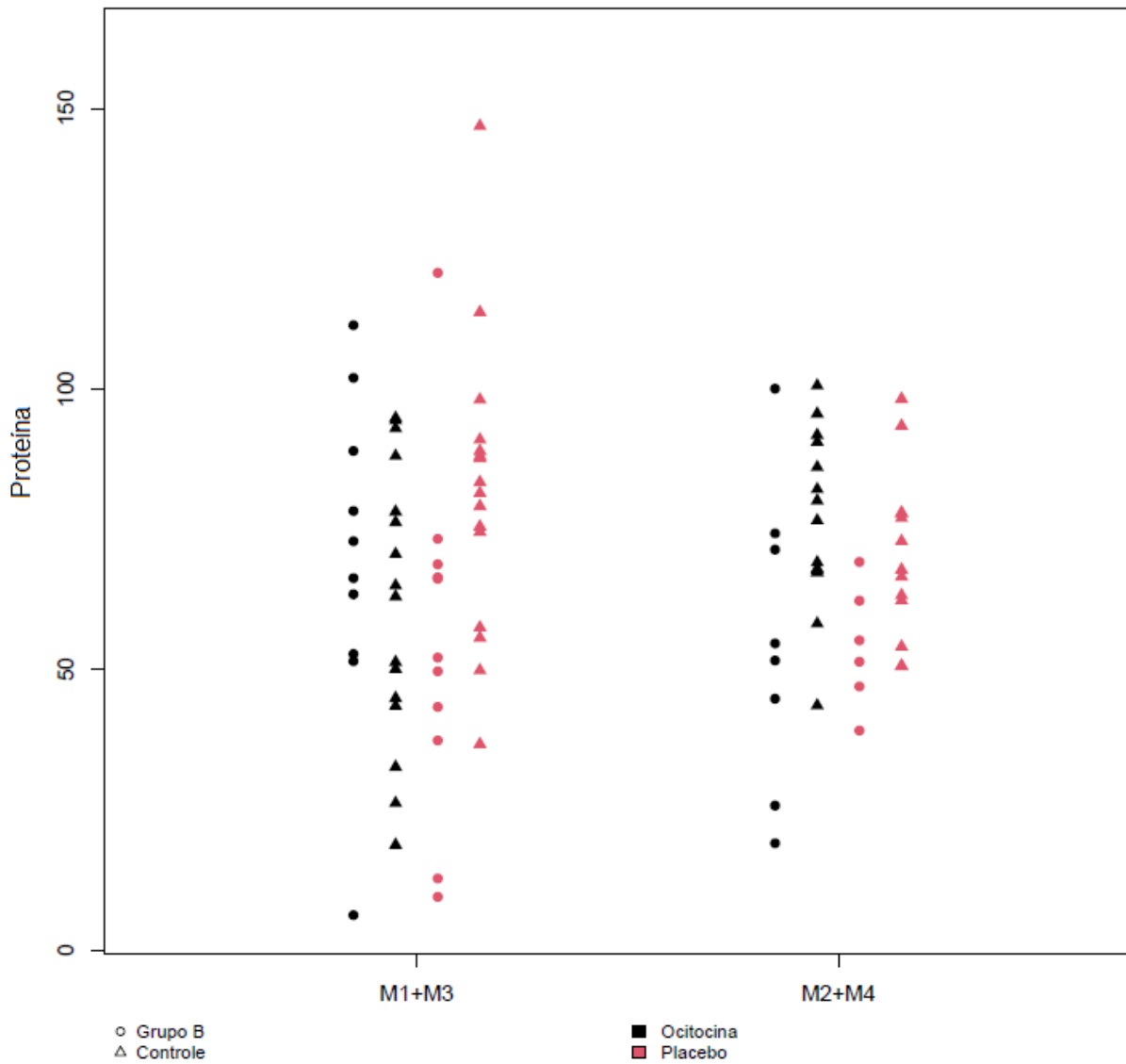
**Gráfico 8-Valores de Energia referentes ao consumo alimentar no pré e pós-tratamento**



Legenda: M1+M3: momento pré-tratamento; M2+M4: momento pós-tratamento; Grupo B: Grupo Borderline; Controle: Grupo Controle.

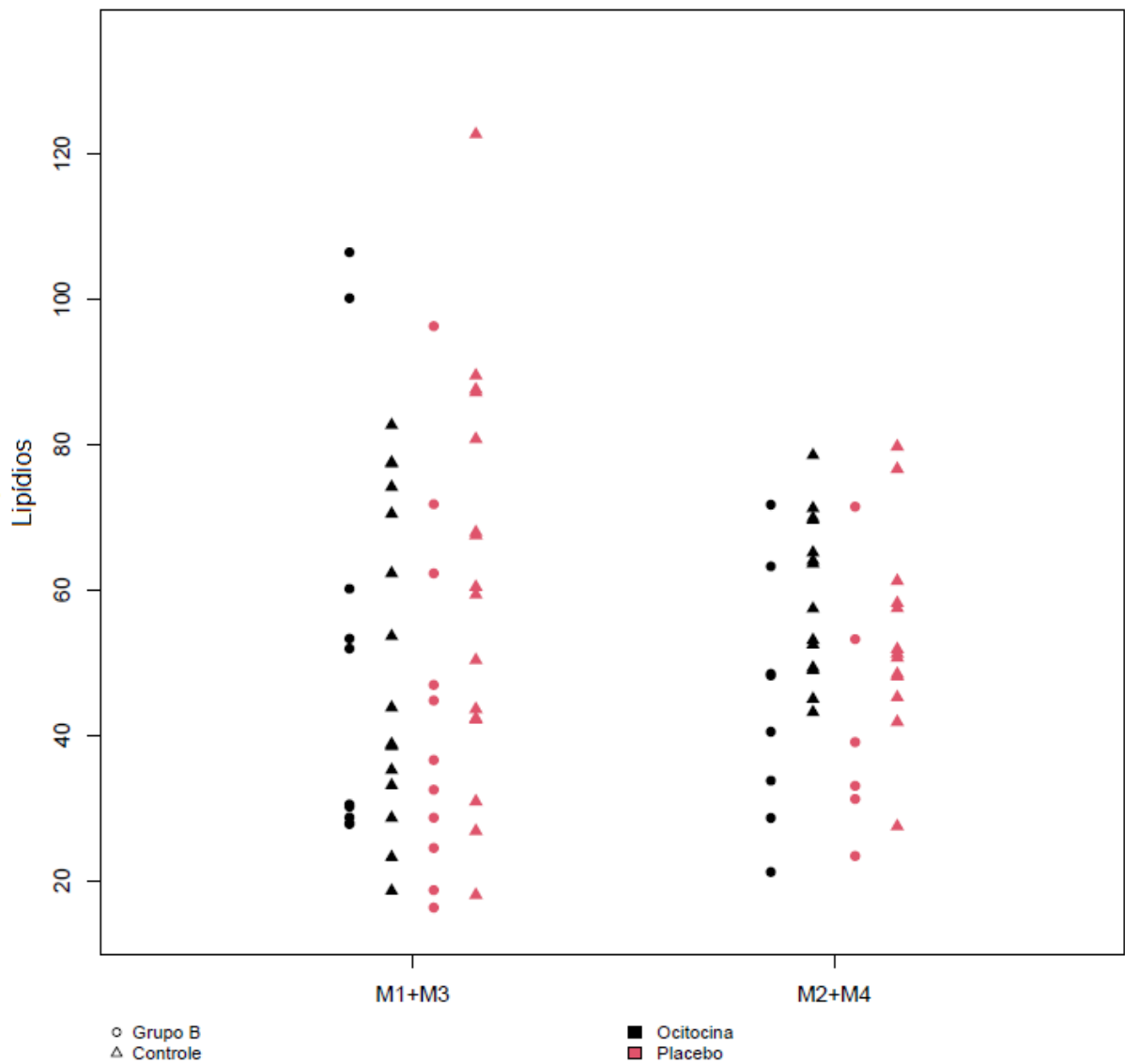


**Gráfico 9-Quantidade de proteínas em grama calculadas no pré e pós-tratamento**



Legenda: M1+M3: momento pré-tratamento; M2+M4: momento pós-tratamento; Grupo B: Grupo Borderline; Controle: Grupo Controle.

**Gráfico 10- Valores de Lipídios em grama referentes ao consumo alimentar do pré e pós-tratamento**



Legenda: M1+M3: momento pré-tratamento; M2+M4: momento pós-tratamento; Grupo B: Grupo Borderline; Controle: Grupo Controle.

Outras diferenças significativas entre substâncias estão dispostas na secção (Apêndice A).

## **DISCUSSÃO**

## 9. Discussão

No presente estudo, foram avaliadas possíveis interações que a ocitocina pudesse exercer no metabolismo energético, na composição corporal e no consumo alimentar.

O metabolismo energético (Tabela 4, Tabela 5, Gráfico 1 e Gráfico 2) evidencia que o método de calorimetria indireta escolhido foi capaz de avaliar e dosar com precisão as variáveis de gasto energético em pacientes com transtorno de personalidade borderline. Entretanto, não se obteve resultados expressivos correlacionados com o grupo controle indicando que a ocitocina, na dosagem em questão de 24 UI/ml via intranasal, não promoveu estímulos centrais que pudessem aumentar o gasto energético.

Em semelhança, uma revisão sugeriu possíveis mecanismos de atuação da ocitocina no metabolismo de glicose, redução no consumo de alimentos, aumento ou preservação do gasto energético e lipólise aumentada (LAWSON, 2017).

Pesquisadores da Universidade de Lübeck, Alemanha, conduziram um estudo com um grupo de 20 homens não fumantes e sem uso de medicações, com o objetivo de avaliar os efeitos da administração intranasal de ocitocina a uma concentração de 24 UI/ml. O estudo visava investigar o impacto desse hormônio no comportamento, função metabólica e consumo de alimentar. Durante o experimento, os participantes foram expostos a diferentes estímulos alimentares, incluindo alimentos altamente palatáveis e outros menos atraentes. Eles receberam uma dose de ocitocina ou um placebo. Os resultados revelaram que a administração de oxitocina reduziu a ingestão de alimentos motivados por recompensa, especificamente biscoitos de chocolate, em aproximadamente 25%. Esse efeito foi observado somente após a refeição, ou seja, em estado pós-prandial. Os participantes que receberam ocitocina consumiram menos alimentos altamente palatáveis em comparação com aqueles que receberam o placebo. Porém, a ocitocina não teve um impacto significativo na ingestão de alimentos menos atraentes. Esses achados indicam que a oxitocina pode ter um papel importante na regulação do consumo de alimentos baseado em recompensa. Entretanto neste experimento, foi avaliado o gasto energético agudo por meio de calorimetria indireta, a resultante dos dados oriundos da ocitocina tiveram efeito

equiparável ao placebo, (OTT, FINLAYSON, *et al.*, 2013), o que contribui com os achados da nossa pesquisa (Tabela 4, Tabela 5).

Em contrapartida, uma revisão feita por um grupo de pesquisadores brasileiros, pontuou que a administração de ocitocina intravenosa em animais, desempenhou um papel significativo na estimulação do tecido adiposo marrom e conseqüentemente no aumento da termogênese (CHAVES, TILELLI, *et al.*, 2013). Neste estudo, os autores citaram que em pacientes humanos, diagnosticados com anorexia, os níveis de ocitocina sérica eram significativamente baixos em comparação à pacientes obesos, estes por sua vez, tendiam a possuir níveis elevados de ocitocina sanguínea. Sugerindo que a ocitocina pode atuar como um biomarcador de norreamento de dieta, exemplo: níveis de ocitocina elevados em pacientes obesos, poderiam ser sugestivos de ajustes na ingestão calórica. Concluíram por fim, que independentemente da forma de administração de ocitocina, ela poderia exercer um papel importante na regulação do mecanismo de recompensa e atuar na redução de guloseimas entre as refeições, mas que ainda existem divergências da ocitocina como tratamento terapêutico da obesidade.

No que diz respeito a composição corporal e o perfil de paciente borderline, a literatura é escassa, porém nosso estudo, embora feito somente com indivíduos com sobrepeso e obesidade (Tabela 6 e Tabela 7) poderia ser considerado um piloto em parâmetros que caracterizem a composição corporal em mulheres com transtorno de personalidade borderline. Em contrapartida, um estudo feito na Universidade de St. Louis, Washington, acompanhou um grupo de 264 mulheres com TPB por 6 anos e obteve um índice de 74 (28%) de indivíduos obesos (IMC  $\geq$  30,0) neste grupo. Destas, 26 mulheres foram classificadas com obesidade grau II-III (IMC  $\geq$  40,0) (FRANKENBURG, ZANARINI, 2011). Mostrando que não é incomum o excesso de peso neste transtorno em específico. O que mostra alta prevalência de obesidade neste perfil de paciente.

Outro estudo feito em 2012, avaliou a incidência de outras doenças crônicas não transmissíveis relacionadas ao TPB, concluiu-se que a obesidade neste grupo específico estava diretamente relacionada com doenças cardiovasculares, artrite e diabetes. Entretanto, não foi encontrado um efeito mediador significativo. Os autores atribuíram como característica deste perfil de indivíduo a dificuldade na regulação

emocional e impulsividade, prejudicando o tratamento do excesso de peso neste perfil de paciente. Correlacionou também a aparição de doenças crônicas não transmissíveis com o TPB a nível socioeconômico, quanto mais baixo o nível, maiores as chances de aparecimento destas comorbidades associadas (POWERS, OLTMANNNS, 2013).

De acordo com os dados disponíveis, há evidências que indicam que mulheres com traços de personalidade limítrofe podem apresentar um risco aumentado de desenvolver comportamentos compulsivos relacionados à alimentação. Num estudo feito com uma amostra de 307 mulheres universitárias, destas 116 tinham traço de transtorno de personalidade borderline, onde ocorreu uma intervenção do humor por meio da manipulação de filmes tristes e apresentação de comida. Mostrou que o ato de consumir grandes quantidades de alimentos parece ter um efeito moderador que tendeu a amenizar sentimentos de tristeza (AMBWANI, MOREY, 2015).

## **CONCLUSÃO**

## 10. Conclusão

Em resumo, podemos afirmar que a ocitocina pode exercer modulação em mecanismos que podem favorecer a perda de peso. Entretanto, não mostrou resultados ou evidências na literatura que comprovem o aumento ou a preservação do gasto energético. Em contrapartida, o perfil de pacientes com transtorno de personalidade borderline possuem forte tendência a apresentar comportamentos de risco alimentar.

A avaliação de composição corporal mostrou diferenças entre os o GB e o GC. Todavia, não foi expressiva a disparidade entre o a ocitocina e o placebo. Diferença está que talvez possa ocorrer em um uso prolongado de ocitocina.

A respeito da avaliação de consumo alimentar, tivemos que partir para um o MSM afim de aproximar do mais real possível uma estimativa da população em questão, pois na prática ocorriam oscilações nos relatos no grupo com transtorno. Como o estudo tinha a premissa de quantificar em números precisos o consumo da população em questão, a análise foi bem elaborada e o MSM conseguiu diminuir as distorções causadas pelas oscilações.

Ademais, no estudo a ocitocina não foi capaz de promover alterações nos biomarcadores sanguíneos.



## **LIMITAÇÕES**

## 11. Limitações do estudo

Inicialmente, a amostra mostrou-se relativamente pequena devido as dificuldades impostas pela pandemia do COVID-19, o que acarretou em desistências de alguns participantes o que demandou por parte da equipe, grande resiliência e flexibilização de critérios de inclusão em ambos os grupos. Sendo adotada a integração de voluntárias que também possuíam a classificação de IMC dentro da faixa eutrófica ( $\geq 18,0$  e  $< 25,0$  kg/m<sup>2</sup>) e que já haviam ter contato com o ambiente interno, por outros motivos, com o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Outra dificuldade encontrada, foi no método de análise da ocitocina sérica, pois a ideia inicial era a importação de um kit de análise, mas não foi possível devido a problemas burocráticos e alfandegários. Recorreu-se a outro método de análise feita por meio de PCR. Porém este método, não foi capaz de quantificar as doses de ocitocina sérica de forma precisa e, portanto, optou-se por descartá-lo.

Em relação ao método escolhido para a estimacão da ingestão alimentar (registro alimentar 24 horas) na nossa amostra de indivíduos com o transtorno da personalidade borderline, mostrou que houve grande dificuldade para a sua realização por parte das voluntárias do GB, pois muitas integrantes do grupo tinham dificuldades em manter assiduidade ao exercício proposto e grande parte da amostra possuir hábitos alimentares que não seguiam rotina. Embora o recordatório 24 horas ser padrão ouro para análise de consumo alimentar, uma nova ferramenta que se adeque a para este público, faz-se necessário.

## **REFERÊNCIAS**

## 12. Referências

- ABESO. "Diretrizes brasileiras de obesidade 2016", **VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade**, v. 1, n. 1, p. 7–186, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>.
- AMBWANI, S., MOREY, L. C. "Food Consumption as Affect Modulation in Borderline Personality", **Journal of Personality Disorders**, v. 29, n. 2, p. 261–274, abr. 2015. DOI: 10.1521/pedi\_2013\_27\_087. Disponível em: [http://guilfordjournals.com/doi/10.1521/pedi\\_2013\\_27\\_087](http://guilfordjournals.com/doi/10.1521/pedi_2013_27_087).
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5: manual diagnóstico e estatística de transtornos mentais**. [S.l.: s.n.], 2014. Disponível em: [http://dislex.co.pt/images/pdfs/DSM\\_V.pdf](http://dislex.co.pt/images/pdfs/DSM_V.pdf).
- ANTONIO, L. **Obesidade e saúde pública**. [S.l.: s.n.], 2006.
- BARBOSA, A. de M., PORTELA, R. G. "Eficácia e segurança de aripirazol comparado aos antipsicóticos disponíveis no Sus para tratamento de esquizofrenia em adultos: revisão rápida de evidências", **Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás "Cândido Santiago"**, p. 1–16, 2021. DOI: 10.22491/2447-3405.2021.v7.7000048. .
- CARSON, D. S., YUAN, H., LABUSCHAGNE, I. "Improving Research Standards to Restore Trust in Intranasal Oxytocin", **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 8, p. e53–e54, abr. 2016. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.08.031. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322315007301>.
- CHAVES, V. E., TILELLI, C. Q., BRITO, N. A., *et al.* "Role of oxytocin in energy metabolism", **Peptides**, v. 45, p. 9–14, jul. 2013. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.04.010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196978113001538>.
- DEBLON, N., VEYRAT-DUREBEX, C., BOURGOIN, L., *et al.* "Mechanisms of the Anti-Obesity Effects of Oxytocin in Diet-Induced Obese Rats", **PLoS ONE**, v. 6, n. 9, p. e25565, 27 set. 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0025565. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0025565>.

FRANKENBURG, F. R., ZANARINI, M. "Relationship Between Cumulative BMI and Symptomatic, Psychosocial, and Medical Outcomes in Patients with Borderline Personality Disorder", **Journal of Personality Disorders**, v. 25, n. 4, p. 421–431, ago. 2011. DOI: 10.1521/pedi.2011.25.4.421. Disponível em: <http://guilfordjournals.com/doi/10.1521/pedi.2011.25.4.421>.

FRANKENBURG, F. R., ZANARINI, M. C. "Obesity and obesity-related illnesses in borderline patients", **Journal of Personality Disorders**, v. 20, n. 1, p. 71–80, 2006. DOI: 10.1521/pedi.2006.20.1.71. .

GERLACH, G., LOEBER, S., HERPERTZ, S. "Personality disorders and obesity: a systematic review", **Obesity Reviews**, v. 17, n. 8, p. 691–723, 2016. DOI: 10.1111/obr.12415. .

HARTTIG, U., HAUBROCK, J., KNÜPPEL, S., *et al.* "The MSM program: Web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the multiple source method", **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, p. S87–S91, 2011. DOI: 10.1038/ejcn.2011.92. .

KEREM, L., HADJIKHANI, N., HOLSEN, L., *et al.* "Oxytocin reduces the functional connectivity between brain regions involved in eating behavior in men with overweight and obesity", **International Journal of Obesity**, v. 44, n. 5, p. 980–989, 18 maio 2020. DOI: 10.1038/s41366-019-0489-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41366-019-0489-7>.

KIM, Y.-R., EOM, J.-S., YANG, J.-W., *et al.* "The Impact of Oxytocin on Food Intake and Emotion Recognition in Patients with Eating Disorders: A Double Blind Single Dose Within-Subject Cross-Over Design", **PLOS ONE**, v. 10, n. 9, p. e0137514, 24 set. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0137514. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0137514>.

KIM, Y.-R., KIM, C.-H., CARDI, V., *et al.* "Intranasal oxytocin attenuates attentional bias for eating and fat shape stimuli in patients with anorexia nervosa", **Psychoneuroendocrinology**, v. 44, p. 133–142, jun. 2014. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.02.019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453014000705>.

KYLE, U. G., BOSAEUS, I., DE LORENZO, A. D., *et al.* "Bioelectrical impedance

analysis - Part II: Utilization in clinical practice", **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 6, p. 1430–1453, 2004. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.09.012. .

LAUREANO, G. H. da C. "Comparação de métodos para estimação da distribuição do consumo alimentar usual", 2014. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/97251/000920053.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

LAWSON, E. A. "The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans", **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 12, p. 700–709, 29 dez. 2017. DOI: 10.1038/nrendo.2017.115. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.115>.

LEE, E. S., UHM, K.-O., LEE, Y. M., *et al.* "Oxytocin stimulates glucose uptake in skeletal muscle cells through the calcium–CaMKK–AMPK pathway", **Regulatory Peptides**, v. 151, n. 1–3, p. 71–74, nov. 2008. DOI: 10.1016/j.regpep.2008.05.001. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167011508000852>.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: **Human Kinetics Books**, 1988. vi, 177 p. p. 0873221214.

MACDONALD, E., DADDS, M. R., BRENNAN, J. L., *et al.* "A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research", **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 8, p. 1114–1126, set. 2011. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.02.015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453011000862>.

MACDONALD, K., FEIFEL, D. "Oxytocin in schizophrenia: A review of evidence for its therapeutic effects", **Acta Neuropsychiatrica**, v. 24, n. 3, p. 130–146, 2012. DOI: 10.1111/j.1601-5215.2011.00634.x. .

MACLEAN, J. C., XU, H., FRENCH, M. T., *et al.* "Personality disorders and body weight", **Economics and Human Biology**, v. 12, n. 1, p. 153–171, 2014. DOI: 10.1016/j.ehb.2013.10.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehb.2013.10.002>.

MALVEIRA, A. da S., SANTOS, R. D. dos, MESQUITA, J. L. da S., *et al.*

"Prevalência de obesidade nas regiões Brasileiras / Prevalence of obesity in Brazilian regions", **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 4164–4173, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n2-016. .

MARLIN, B. J., FROEMKE, R. C. "Oxytocin modulation of neural circuits for social behavior", **Developmental Neurobiology**, v. 77, n. 2, p. 169–189, fev. 2017. DOI: 10.1002/dneu.22452. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dneu.22452>.

NEPA, N. de E. e P. em A.-, UNICAMP, U. E. de C.-. "Tabela brasileira de composição de alimentos: TACO", **Núcleo De Estudos E Pesquisas Em Alimentação. Unicamp.**, p. 30, 2006. .

NOBLE, E. E., BILLINGTON, C. J., KOTZ, C. M., *et al.* "Oxytocin in the ventromedial hypothalamic nucleus reduces feeding and acutely increases energy expenditure", **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 307, n. 6, p. R737–R745, 15 set. 2014. DOI: 10.1152/ajpregu.00118.2014. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00118.2014>.

OTT, V., FINLAYSON, G., LEHNERT, H., *et al.* "Oxytocin Reduces Reward-Driven Food Intake in Humans", **Diabetes**, v. 62, n. 10, p. 3418–3425, 1 out. 2013. DOI: 10.2337/db13-0663. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/62/10/3418/18127/Oxytocin-Reduces-Reward-Driven-Food-Intake-in>.

PAUL AMMINGER, G., ANDREW, ;, CHANEN, M., *et al.* "Senior Research Fellow, Orygen Youth Health Research Centre, Centre for Youth Mental Health", **Orygen Youth Health Clinical Program, Northwestern Mental Health**, v. 58, n. 7, p. 402–408, 2013. Disponível em: [www.LaRCP.ca402WLaRevuecanadiennede](http://www.LaRCP.ca402WLaRevuecanadiennede).

POWERS, A. D., OLTMANN, T. F. "Borderline personality pathology and chronic health problems in later adulthood: The mediating role of obesity.", **Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment**, v. 4, n. 2, p. 152–159, 2013. DOI: 10.1037/a0028709. Disponível em: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0028709>.

R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>

RIPOLL, L. H. "Clinical psychopharmacology of borderline personality disorder: An update on the available evidence in light of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5", **Current Opinion in Psychiatry**, v. 25, n. 1, p. 52–58, 2012. DOI: 10.1097/YCO.0b013e32834c3f19. .

WANDERLEY, E. N., FERREIRA, V. A. "Obesidade: uma perspectiva plural", **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 1, p. 185–194, jan. 2010. DOI: 10.1590/S1413-81232010000100024. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232010000100024&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000100024&lng=pt&tlng=pt).

WEIR, J. B. d. V. "New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism", **The Journal of Physiology**, v. 109, n. 1–2, p. 1–9, 1949. DOI: 10.1113/jphysiol.1949.sp004363. .

ZANARINI, M. C., ED, D., FRANKENBURG, F. R. "Omega-3 Fatty Acid Treatment of Women With Borderline Personality Disorder :", **American journal of psychiatry**, v. 160, n. 1, p. 167–169, 2003. .



**ANEXOS**

## 13. ANEXOS

### 13.1. ANEXO A- Parecer do Comitê de Ética



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OCITOCINA E O TRANSTORNO DA PERSONALIDADE BORDERLINE

**Pesquisador:** brisa burgos dias macedo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 91414418.2.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.117.933

##### Apresentação do Projeto:

Resumo:

O papel da ocitocina endógena e exógena na manifestação do Transtorno da Personalidade Borderline (TPB) tem sido constantemente abordado na literatura, entretanto, não foram estabelecidos consensos quanto aos níveis basais e os efeitos do uso agudo e crônico adjuvante deste hormônio no TPB. O objetivo deste estudo consiste em avaliar a associação entre a ocitocina e o TPB. Para isto o estudo será dividido em três fases (I, II, III). Na

fase I serão avaliados os níveis basais de ocitocina em pacientes com TPB em comparação aos controles saudáveis. Para tanto, serão coletadas amostras plasmática para avaliação da ocitocina em 50 mulheres com TPB e 100 controles saudáveis. Os sujeitos admitidos nesta fase também responderão aos questionários sociodemográfico para caracterização do perfil e aos instrumentos CTQ e ETISR-SF. O diagnóstico de TPB será confirmado SCID-5-PD e a presença de comorbidades psiquiátricas será averiguada por meio da SCID-5-CVe do Self-Reporting Questionnaire (SRQ-24). Na fase II, o estudo concentrar-se-á em avaliar os efeitos do uso agudo de ocitocina intranasal (24UI/mg) em aspectos relacionados ao reconhecimento de expressões faciais da emoção, na desregulação emocional e na impulsividade. Para isso, serão avaliadas 50 mulheres com TPB e 50 mulheres controles saudáveis, por meio de um ensaio clínico paralelo, controlado por placebo. As participantes responderão, além dos questionários utilizados na fase I do estudo, aos instrumentos BIS-11, DERS, UKU e a uma tarefa

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO

**Bairro:** MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.048-900

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3602-2228

**Fax:** (16)3633-1144

**E-mail:** cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 3.117.933

(TREFE) antes e após a administração da substância. Na fase III será avaliado o efeito adjuvante do uso contínuo da ocitocina (4 semanas) em pacientes com TPB, em um estudo crossover controlado por placebo, bem como a ação da ocitocina na ingestão alimentar. Para isso, serão avaliadas 80 mulheres com diagnóstico de TPB e 40 controles saudáveis do ponto de vista psiquiátrico com sobrepeso. Será testada a dose de 24UI/mg de ocitocina intranasal em 60 (40 TPB e 20 controles) mulheres e a dose 40UI/mg de ocitocina ou placebo em outras 60. As participantes passarão por cinco avaliações periódicas, que serão realizadas por meio das escalas e tarefas utilizadas nas fases I e II do estudo, além dos questionários BSL-23, PQH-9, BAI, BHS, BSI e BPI (somente mulheres com TPB). Serão também realizados exames para avaliação da glicose e lipídeos do sangue, da composição corporal e do metabolismo energético. Os dados serão alocados em banco de dados e analisados por meio do programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), utilizando-se de estatística descritiva, teste para comparação de grupos (Teste t de Student; Teste de Mann-Whitney; Teste do Qui-quadrado, Teste de Wilcoxon para amostras pareadas, Teste de Mc Nemar e análise de variância (Anova 2x0) para modelos de estudo cross-over (teste de Omnibus). Adotar-se-á  $p < 0.05$  como nível de significância.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar as possíveis associações entre ocitocina endógena e exógena e o TPB, por meio de estudos transversais de comparação de grupos e ensaios clínicos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos previstos para este estudo são mínimos. Os riscos relativos ao uso da ocitocina exógena já foram acima citados no trabalho; caso ocorra, um médico disponível para prestar atendimento e orientações (Dra. Cristiane Baes) atenderá os pacientes. O participante poderá sentir um pequeno desconforto físico diante da picada da agulha, que em nada diferirá de uma coleta de sangue realizada em exames de rotina. Ao responder os

instrumentos também poderá sentir algum desconforto emocional, se isso acontecer poder-se-á conversar a respeito. Para a realização dos exames de composição corporal e gasto energéticos não são previstos riscos ou desconfortos, sendo métodos rápidos e práticos. A participante poderá desistir de participar a qualquer momento ou poderá entregar os questionários e interromper as tarefas e exames antes de determinar, sem qualquer constrangimento ou outros prejuízos. A escolha pela não participação neste estudo não influenciará em nada o tratamento de costume oferecido

<b>Endereço:</b> CAMPUS UNIVERSITÁRIO		<b>CEP:</b> 14.048-900
<b>Bairro:</b> MONTE ALEGRE		
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> RIBEIRAO PRETO	
<b>Telefone:</b> (16)3602-2228	<b>Fax:</b> (16)3633-1144	<b>E-mail:</b> cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 3.117.933

pelo ambulatório do HC.

**Benefícios:**

Os resultados deste estudo ajudarão a avaliar se os níveis basais de ocitocina estão alterados em paciente com TPB e se o uso contínuo de ocitocina exógena administrada por via nasal pode ter efeitos benéficos superiores ao do placebo no tratamento adjuvante de mulheres com TPB e na redução de sobrepeso. Assim, poderá ajudar no desenvolvimento de um novo tratamento para o TPB e para o sobrepeso. Também poderá beneficiar diretamente os pacientes do estudo, caso de fato a ocitocina melhore os sintomas já referidos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O pesquisador responsável solicita uma emenda ao projeto de pesquisa para incluir um grupo de sujeitos controle na fase III (ensaio clínico), bem como novos exames para avaliação da ingesta alimentar, perfil glicêmico, de lipídeos, composição corporal e gasto energético.

Este estudo tem por objetivo geral a avaliação das possíveis associações entre ocitocina endógena e exógena e o TPB, por meio de estudos transversais de comparação de grupos e ensaios clínicos. Essa inclusão se justifica pois, recentemente, a ocitocina tem mostrado ações na regulação do comportamento alimentar, especialmente na diminuição da ingesta em indivíduos com sobrepeso (Giel et al, 2018), como é o caso de alguns pacientes com TPB.

Desta forma solicitamos a inclusão na fase III do estudo de:

1. exames para avaliação da composição corporal (bioimpedância) e gasto energético;
2. análise sanguínea dos níveis de glicose e lipídeos (aproveitando a coleta de sangue já aprovada para análise dos níveis endógenos de ocitocina);
3. questionário/ entrevista visando o recordatório alimentar;
4. um grupo de sujeitos controles compostos por mulheres sem histórico de problemas psiquiátricos/ psicológicos e com sobrepeso, para avaliar, especificamente, o comportamento alimentar (peso, ingesta, composição corporal, biomarcadores do metabolismo lipídico e glicemia e metabolismo energético) após o uso da ocitocina.
5. novo colaborador, docente da FMRP: Prof Dr. Anderson Navarro
6. um período de wash out entre o uso das substâncias (ocitocina ou placebo) de forma a melhor controlar os efeitos de cada uma washout entre o uso das substâncias (ocitocina ou placebo) de forma a melhor controlar os efeitos de cada uma.

Consideramos que esta inclusão de novos desfechos não onerará coleta de dados (ainda não iniciada) já que a mesma sofrerá acréscimo de cerca de 30 minutos, devendo ocorrer em um tempo total de 90 minutos. Por outro

<b>Endereço:</b> CAMPUS UNIVERSITÁRIO		<b>CEP:</b> 14.048-900
<b>Bairro:</b> MONTE ALEGRE		
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> RIBEIRAO PRETO	
<b>Telefone:</b> (16)3602-2228	<b>Fax:</b> (16)3633-1144	<b>E-mail:</b> cep@hcrp.usp.br



**USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO**



Continuação do Parecer: 3.117.933

lado, também não haverá custos extras já que as análises de glicemia e lipídeos serão realizadas gratuitamente pelo Laboratório Sabin (vide projeto de pesquisa) e os demais exames, pelo ProfAndersosnNarravo, que já possui em seu laboratório de pesquisa tais instrumentais. Os ganhos com essa inclusão serão grandiosos, dadas as dificuldades no recrutamento de sujeitos e os resultados promissores esperados. Para tanto incluímos no projeto anexo as modificações na metodologia e no TCLE da fase III. Reforçamos que as fases I e II do estudo sofrerão alterações.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos apresentados ao CEP:

- tclefasetresversaodois.docx
- cartaemendacep.docx
- projetocepemendadezembrodezoito.docx

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O CEP analisou e aprovou a emenda bem como o Projeto de pesquisa versão 2 – 18/12/18 e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE- Fase III – versão2 – 18/12/18.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda Aprovada: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1278560_E1.pdf	18/12/2018 17:35:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetocepemendadezembrodezoito.docx	18/12/2018 17:34:44	brisa burgos dias macedo	Aceito
Outros	cartaemendacep.docx	18/12/2018 17:33:44	brisa burgos dias macedo	Aceito

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO

**Bairro:** MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.048-900

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3602-2228

**Fax:** (16)3633-1144

**E-mail:** cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 3.117.933

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclefasetresversaodois.docx	18/12/2018 17:33:23	brisa burgos dias macedo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclefaseumpdf.pdf	13/06/2018 17:14:28	brisa burgos dias macedo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclefasedoispdf.pdf	13/06/2018 17:13:16	brisa burgos dias macedo	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	analisematerialbiologico.pdf	13/06/2018 17:07:43	brisa burgos dias macedo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestruturabrisa.pdf	13/06/2018 17:04:55	brisa burgos dias macedo	Aceito
Orçamento	aprovacaoorcamentobrisa.pdf	13/06/2018 17:04:10	brisa burgos dias macedo	Aceito
Orçamento	orcamentobrisa.pdf	13/06/2018 17:01:10	brisa burgos dias macedo	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostocomitebrisa.pdf	13/06/2018 16:57:37	brisa burgos dias macedo	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 22 de Janeiro de 2019

Assinado por:  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO

**Bairro:** MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.048-900

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3602-2228

**Fax:** (16)3633-1144

**E-mail:** cep@hcrp.usp.br

### 13.2. ANEXO B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**PROJETO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OCITOCINA E O TRANSTORNO DA PERSONALIDADE *BORDERLINE***

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Vimos por meio deste convidá-la a participar de um projeto de pesquisa que está sendo realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, sob a responsabilidade das pesquisadoras Brisa Burgos Dias Macedo, Flávia de Lima Osório e Cristiane von Werne Baes. Este estudo tem por objetivo verificar os efeitos do uso de contínuo de ocitocina ou placebo (substância inerte) como adjuvante/auxiliar no tratamento de mulheres com Transtorno da Personalidade *Borderline* (TPB).

A ocitocina é uma substância (hormônio endógeno e produzido pelo nosso corpo) que tem entre suas funções: promover as promover as contrações do útero durante o parto, estimular a liberação do leite materno e desenvolver laços de carinho e entendimento (empatia) entre os seres humanos. O uso da ocitocina exógena (uso externo em forma de medicamento) tem sido efetivo para estimular a amamentação e as contrações uterinas no caso de mulheres grávidas. Estudos recentes também têm demonstrando que o uso exógeno contínuo da ocitocina como tratamento complementar ao tratamento de rotina pode trazer efeitos benéficos no tratamento de diversos transtornos psiquiátricos. Estes benefícios parem estar relacionados ao fato de a ocitocina promover o aumento da confiança e do entendimento nas relações sociais, além de melhorar a capacidade das pessoas em perceberem os sentimentos das outras pela expressão da emoção nos rotos, aspectos que, geralmente, estão comprometidos nos pacientes com TPB.

Os estudos mostram também que o uso da ocitocina é seguro, com baixíssimos ou nenhum efeito colateral/adverso, sendo que os observados até agora de forma rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) foram dores de cabeça, náusea e alergias na pele; e de forma incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) contrações anormais do útero no caso de mulheres. Caso alguns dos efeitos citados ocorram com você, os pesquisadores tomarão as medidas necessárias, recorrendo a uma equipe médica para os cuidados/ orientações cabíveis.

Para realizar este estudo estamos convidando mulheres com diagnóstico de TPB a comparecer ao Laboratório de Psicofarmacologia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Se aceitar participar do estudo e assinar este termo de consentimento, você estará concordando em responder a alguns questionários e a uma tarefa para reconhecer

emoções nos rostos humanos, realizar coletas periódicas/regulares para avaliar os níveis de ocitocina no sangue e utilizar ocitocina exógena (em forma de medicamento) e placebo por via nasal (pelo nariz) durante um período de 60 dias. Para isso, você terá de comparecer ao Hospital das Clínicas da FMRP-USP em seis momentos distintos.

Hoje, que corresponde ao primeiro momento, você será submetida a uma entrevista para verificar a presença/ausência do diagnóstico de TPB e outros transtornos psiquiátricos. Caso você preencha os critérios necessários para participação no estudo, você responderá a mais um questionário relativo à sua situação psiquiátrica, clínica e socioeconômica. Neste primeiro dia será solicitado para segunda parte do estudo em data previamente agendada. Também pediremos a você que um dia antes de comparecer ao hospital para o segundo encontro diminua o consumo de cigarro, cafeína ou outros estimulantes, se for o caso. Também recomendaremos que não faça uso de álcool e que mantenha sua rotina de sono. Pediremos que não faça uso de medicações não prescritas durante este período.

No segundo dia agendado será realizada uma coleta de sangue para avaliar os níveis de ocitocina endógena (produzidos pelo seu próprio corpo). Este procedimento levará cerca de 10 minutos. Após a coleta, será solicitado que você responda a quatro questionários que avaliam a ocorrência de traumas emocionais <sup>Rubrica:</sup> ~~durante a infância~~, sintomas de impulsividade e suas reações/sensações emocionais. Posteriormente será pedido que você responda mais nove instrumentos que avaliam os sintomas do TPB, depressivos, ansiosos, de desesperança, de ideação suicida, de dor, de impulsividade e suas reações/sensações emocionais. Por fim, você será convidado a realizar uma tarefa de reconhecimento de expressões faciais a ser realizado por meio de computador. Nestas tarefas você terá que identificar e julgar a intensidade de emoções que verá nos rostos humanos.

Tendo em vista que o uso da ocitocina intranasal (pelo nariz) pode promover contrações uterinas não será admitida/aprovada a participação de grávidas neste estudo. Caso você esteja gestante ou diante de qualquer suspeita informe a pesquisadora imediatamente. Em todo caso, para que evitemos qualquer risco, solicitaremos que você realize um teste de gravidez adquirido em farmácia ou drogaria pelas pesquisadoras no segundo dia do estudo, antes de iniciar o tratamento com uso da ocitocina intranasal. Tomaremos este cuidado para que não haja nenhum risco para você ou para o seu bebê associado à sua participação no estudo.



Ainda neste segundo dia, após responder a todos os questionários e tarefas solicitadas, você será instruído quanto a aplicação de ocitocina ou placebo que você precisará fazer durante os próximos 60 dias. Você receberá um isopor com um frasco, sem identificação e nem você nem a pesquisadora saberão qual das duas substâncias estará dentro do recipiente. O frasco conterá quantidade suficiente para aplicação nos próximos quinze dias e você será solicitado a fazer uso das substâncias duas vezes ao dia (manhã e noite), sem deixar de tomar suas medicações previamente prescritas e os demais tratamentos psicoterápicos.

Você comparecerá ao hospital para receber novos frascos da ocitocina ou placebo por mais quatro vezes, com frequência quinzenal (após 30, 45 e 60 dias). Neste momento você também realizará as avaliações periódicas, respondendo novamente aos instrumentos e tarefas propostas para avaliação do estudo e realizando a coleta de sangue mensalmente ou quando necessário. Apesar de estudos prévios não terem registrado efeitos colaterais importantes acarretados pelo uso de ocitocina exógena administrada por via nasal, será pedido que você responda, periodicamente (quinzenalmente), uma escala de avaliação dos efeitos colaterais e que permita a aferição de suas medidas cardiovasculares (pressão e batimentos cardíacos). Cada encontro deste tem duração prevista de uma hora.

Os resultados deste estudo ajudarão a avaliar se o uso contínuo de ocitocina exógena administrada por via nasal pode ter efeitos benéficos superior ao do placebo no tratamento adjuvante de mulheres com TPB. Assim, sua participação poderá ajudar no desenvolvimento de um novo tratamento para o TPB. Também você poderá se beneficiar diretamente, caso de fato a ocitocina melhore os sintomas já referidos.

Os riscos previstos para este estudo são mínimos. Os riscos relativos ao uso da ocitocina exógena já foram acima citados; caso ocorra com você teremos um médico disponível para lhe prestar atendimento e orientações (Dra. Cristiane Baes). Você também poderá sentir um pequeno desconforto físico diante da picada da agulha, que em nada diferirá de uma coleta de sangue realizada em exames de rotina. Ao responder os instrumentos você pode sentir algum desconforto emocional, se isso acontecer poderemos conversar com você a respeito. Você poderá desistir de participar a qualquer momento ou poderá entregar os questionários e interromper as tarefas antes de terminar, sem qualquer constrangimento ou outros prejuízos. Se você for paciente do Hospital das Clínicas da FMRP, a não participação neste estudo não influenciará em nada no seu tratamento de costume. Se achar necessário novos esclarecimentos sobre a pesquisa ou

procedimentos, os mesmos poderão ocorrer antes e durante a sua participação. O acesso aos resultados da pesquisa poderá ser solicitado a qualquer momento.

A divulgação científica das informações e resultados do estudo seguirão com o compromisso de sigilo dos dados de identificação. Assim você não será identificado de forma alguma, mantendo o caráter secreto de todas as informações. Você também poderá ter acesso aos resultados da pesquisa quando solicitar.

Qualquer dúvida que tenha você poderá entrar em contato conosco pelo telefone (16)981166303 ou pelo e-mail [brisaburgos@hotmail.com](mailto:brisaburgos@hotmail.com) e falar com a pesquisadora Brisa Burgos Dias Macedo.

Para garantir que todos estes detalhes serão preservados, você poderá fazer contato do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pelo telefone (16) 3602-2228 para dúvidas éticas.

Assumimos a responsabilidade por qualquer ônus que a participação no estudo possa acarretar.

Agradecemos sua disponibilidade em participar!

Este termo será assinado em duas vias, com todas as páginas rubricadas, sendo que uma ficará sob a posse dos pesquisadores e a outra do voluntário.

Nome do participante:

\_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: Brisa Burgos D. Macedo

Assinatura: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: Flávia de Lima Osório

Assinatura: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: Cristiane von Werne Baes

Assinatura: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Rubrica: \_\_\_\_\_

### 13.3. ANEXO C- Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20)

O(A) SR(A). PODERIA POR FAVOR RESPONDER ÀS SEGUINTE PERGUNTAS A RESPEITO DA SUA SAÚDE: □□

01- Tem dores de cabeça frequentes?	1- Sim	2- Não	
02- Tem falta de apetite.	1- Sim	2- Não	
03- Dorme mal?	1- Sim	2- Não	
04- Assusta-se com facilidade?	1- Sim	2- Não	
05- Tem tremores de mão?	1- Sim	2- Não	
06- Sente-se nervoso(a), tenso(a) ou preocupado(a)	1- Sim	2- Não	
07- Tem má digestão?	1- Sim	2- Não	
08- Tem dificuldade de pensar com clareza?	1- Sim	2- Não	
09- Tem se sentido triste ultimamente?	1- Sim	2- Não	
10- Tem chorado mais do que de costume?	1- Sim	2- Não	
11- Encontra dificuldades para realizar com satisfação suas atividades diárias?	1- Sim	2- Não	
12- Tem dificuldades para tomar decisões?	1- Sim	2- Não	
13- Tem dificuldades no serviço (seu trabalho é penoso, causa sofrimento)?	1- Sim	2- Não	
14- É incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida?	1- Sim	2- Não	
15- Tem perdido o interesse pelas coisas?	1- Sim	2- Não	
16- Você se sente uma pessoa inútil, sem préstimo?	1- Sim	2- Não	
17- Tem tido ideias de acabar com a vida	1- Sim	2- Não	
18- Sente-se cansado(a) o tempo todo?	1- Sim	2- Não	
19- Tem sensações desagradáveis no estômago?	1- Sim	2- Não	
20- Você se cansa com facilidade?	1- Sim	2- Não	
<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• A - Total de sim  __  __ </li> <li>•</li> </ul>			
21- Sente que tem alguém que de alguma maneira quer lhe fazer mal?	1- Sim	2- Não	
22- Você é alguém muito mais importante do que a maioria das pessoas pensa?	1- Sim	2- Não	
23- Tem notado alguma interferência ou outro problema estranho c/ seu pensamento?	1- Sim	2- Não	
24- Ouve vozes que não sabe de onde vêm, ou que outras pessoas não podem ouvir?	1- Sim	2- Não	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• B - Total de sim  __  __ </li> </ul>			

### 13.4. ANEXO D- Registro alimentar de 3 dias

**Durante 3 dias**, você deverá anotar **TUDO** que **INGERIR**, com exceção da água. Lembre-se que deve haver um registro de FINAL DE SEMANA e os outros durante a semana.

#### Orientações gerais

- Leve sempre seu Registro junto com você, para todos os lugares.
- Escreva tudo o que comer, desde a hora que acordar até a hora que for dormir à noite.
- Anote logo após comer para não se esquecer de anotar nada.
- Quando comer um sanduíche, terá de anotar os ingredientes e as quantidades contidos nele (ex: misto quente – 1 fatia de presunto, 1 fatia de queijo, 1 ponta de faca com pequena quantidade de maionese).
- Lembre-se de anotar detalhes como a adição de açúcar, sal, óleo e molhos.
- Anote a quantidade dos alimentos consumidos em **MEDIDAS CASEIRAS**: colher (de servir, sopa, sobremesa, chá ou café; escumadeira ou concha; copo (americano, requeijão ou duplo/grande); xícara: de café ou de chá.

#### Exemplo

Dia 03/09 - Terça

<b>Horário</b>	<b>O que comeu? (Colocar os alimentos ou bebidas que ingeriu)</b>	<b>Quanto? (Anotar a quantidade de cada alimento)</b>
12:00	ARROZ  FEIJÃO  FILÉ DE FRANGO À MILANESA  SUCO DE LARANJA NATURAL  AÇÚCAR NO SUCO  MACARRÃO  COUVE-FLOR	4 COLHERES DE SERVIR CHEIA  1 CONCHA RASA  1 BIFE GRANDE  1 COPO REQUEIJÃO  1 COLHER DE SOPA  2 PEGADORES  1 PIRES CHEIO

<b>Horário</b>	<b>O que comeu?</b> <b>(Colocar os alimentos ou bebidas que ingeriu)</b>	<b>Quanto? (Anotar a quantidade de cada alimento)</b> <b>MEDIDA CASEIRA</b>

<b>Horário</b>	<b>O que comeu?</b> <b>(Colocar os alimentos ou bebidas que ingeriu)</b>	<b>Quanto? (Anotar a quantidade de cada alimento)</b> <b>MEDIDA CASEIRA</b>

<b>Horário</b>	<b>O que comeu?</b> <b>(Colocar os alimentos ou bebidas que ingeriu)</b>	<b>Quanto? (Anotar a quantidade de cada alimento)</b> <b>MEDIDA CASEIRA</b>

**APÊNDICES**



## 14. Apêndices

### 14.1. Apêndice A- Comparação entre substâncias que obtiveram resultado significativo de composição corporal e glicose

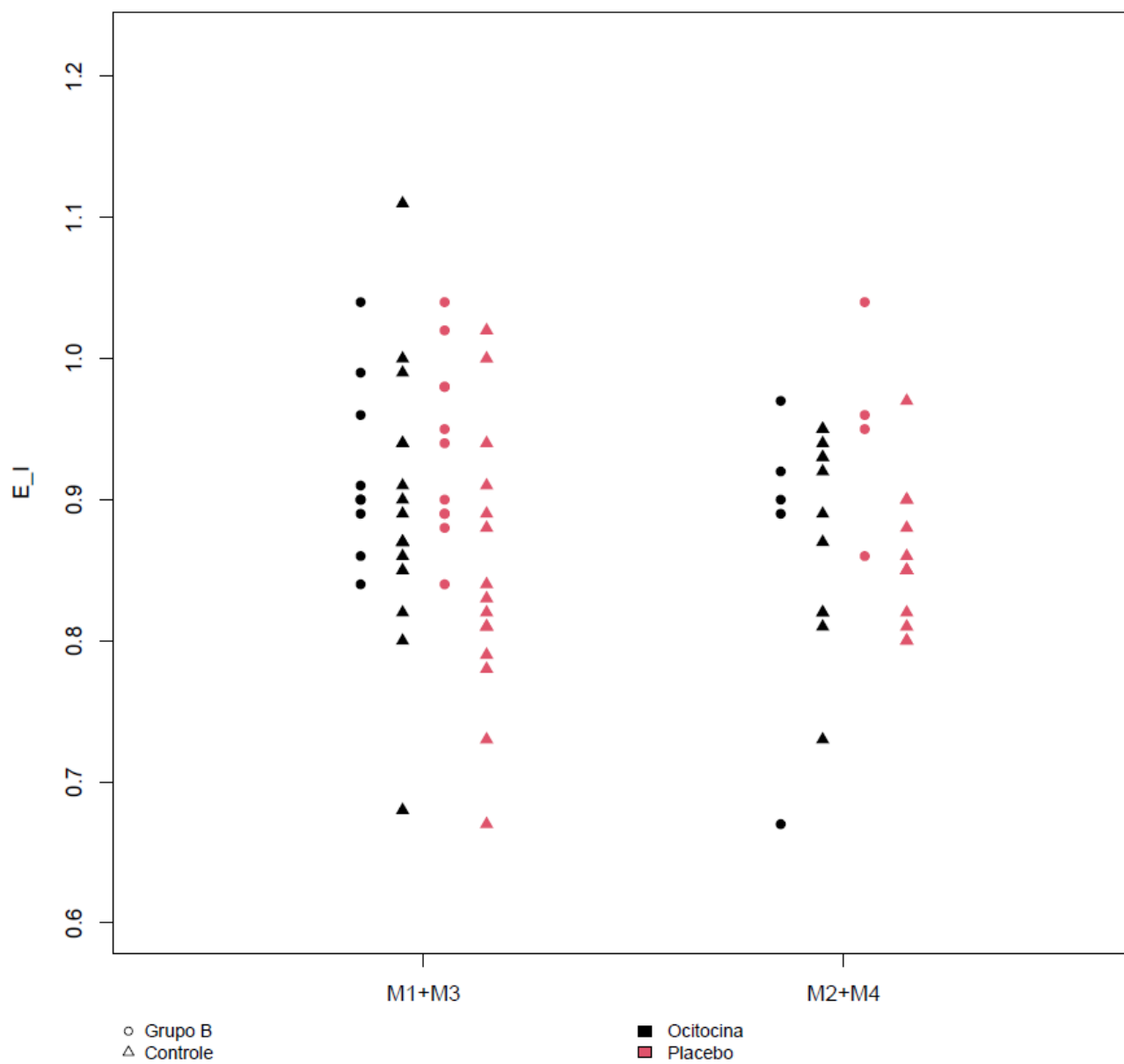
IMC	1	1	1	2	7,1143	0,0644
	1	2	1	2	7,1873	0,0627
	1	3	1	2	-6,9582	0,0716
	1	4	1	2	-7,9380	0,0429*
	2	1	1	2	5,2707	0,1125
	2	2	1	2	5,4408	0,1023
	2	3	1	2	-5,3648	0,1073
	2	4	1	2	-5,2081	0,1175
ângulo de fase- 50 kHz	1	1	1	2	0,8021	0,0268*
	1	2	1	2	1,5761	0,0008*
	1	3	1	2	-1,0484	0,0295*
	1	4	1	2	-0,8827	0,1750
	2	1	1	2	-0,4313	0,1619
	2	2	1	2	-0,1694	0,6221
	2	3	1	2	0,3149	0,3828
	2	4	1	2	0,3497	0,3330
Água Corporal Total	1	1	1	2	2,1179	0,3914
	1	2	1	2	4,7829	0,0815
	1	3	1	2	-1,1607	0,6766
	1	4	1	2	-4,0564	0,2256
	2	1	1	2	1,8646	0,3850
	2	2	1	2	1,9886	0,3768
	2	3	1	2	-1,8645	0,4155
	2	4	1	2	-0,5564	0,8073

	1	1	1	2	0,6893	0,5879
	1	2	1	2	0,7304	0,5878
Água	1	3	1	2	0,1468	0,9150
Extracelular	1	4	1	2	-1,4025	0,3701
(l)	2	1	1	2	1,7798	0,1124
	2	2	1	2	1,6495	0,1520
	2	3	1	2	-1,4617	0,2082
	2	4	1	2	-0,9854	0,3934
	1	1	1	2	1,3911	0,3065
	1	2	1	2	4,2854	0,0115 *
Água	1	3	1	2	-1,4864	0,3916
Intracelular	1	4	1	2	-3,0875	0,1861
(l)	2	1	1	2	0,1030	0,9300
	2	2	1	2	0,3886	0,7647
	2	3	1	2	-0,4157	0,7579
	2	4	1	2	0,4332	0,7481
	1	1	1	2	-0,0323	0,4465
	1	2	1	2	-0,1170	0,0375*
	1	3	1	2	0,0566	0,3432
Relação	1	4	1	2	0,0397	0,6400
hídrica E/I	2	1	1	2	0,0850	0,0253*
	2	2	1	2	0,0654	0,1294
	2	3	1	2	-0,0478	0,2898
	2	4	1	2	-0,0543	0,2306
	1	1	1	2	0,7286	0,7954
	1	2	1	2	8,1001	0,0331*
Massa	1	3	1	2	-0,5174	0,8976
Muscular	1	4	1	2	-4,2512	0,4674
(kg)	2	1	1	2	-2,2455	0,3600
	2	2	1	2	-1,9780	0,4891
	2	3	1	2	1,7062	0,5731
	2	4	1	2	3,7799	0,2157
Massa	1	1	1	2	-5,4179	0,3583
Muscular %	1	2	1	2	0,8245	0,8981

	1	3	1	2	5,9393	0,3746
	1	4	1	2	4,9897	0,5323
	2	1	1	2	-8,5606	0,0989
	2	2	1	2	-8,3531	0,1241
	2	3	1	2	7,8299	0,1563
	2	4	1	2	9,9658	0,0735
Gordura (kg)	1	1	1	2	9,7732	0,2441
	1	2	1	2	6,3596	0,4575
	1	3	1	2	-11,0424	0,2046
	1	4	1	2	-10,4775	0,2563
	2	1	1	2	9,6313	0,1874
	2	2	1	2	9,6949	0,1901
	2	3	1	2	-9,6233	0,1955
	2	4	1	2	-10,9361	0,1426
Gordura %	1	1	1	2	5,2054	0,2446
	1	2	1	2	1,3733	0,7734
	1	3	1	2	-6,1784	0,2118
	1	4	1	2	-5,2770	0,3562
	2	1	1	2	5,5869	0,1524
	2	2	1	2	5,6816	0,1608
	2	3	1	2	-5,4977	0,1807
	2	4	1	2	-7,2654	0,0794
Glicemia	1	1	1	2	-5,3143	0,4276
	1	3	1	2	19,6533	0,1113
	1	4	1	2	9,6533	0,4247
	2	1	1	2	11,3333	0,0490*
	2	2	1	2	11,1451	0,0818
	2	3	1	2	-7,1058	0,2925
	2	4	1	2	-14,2850	0,1182

Fonte: autoria própria.

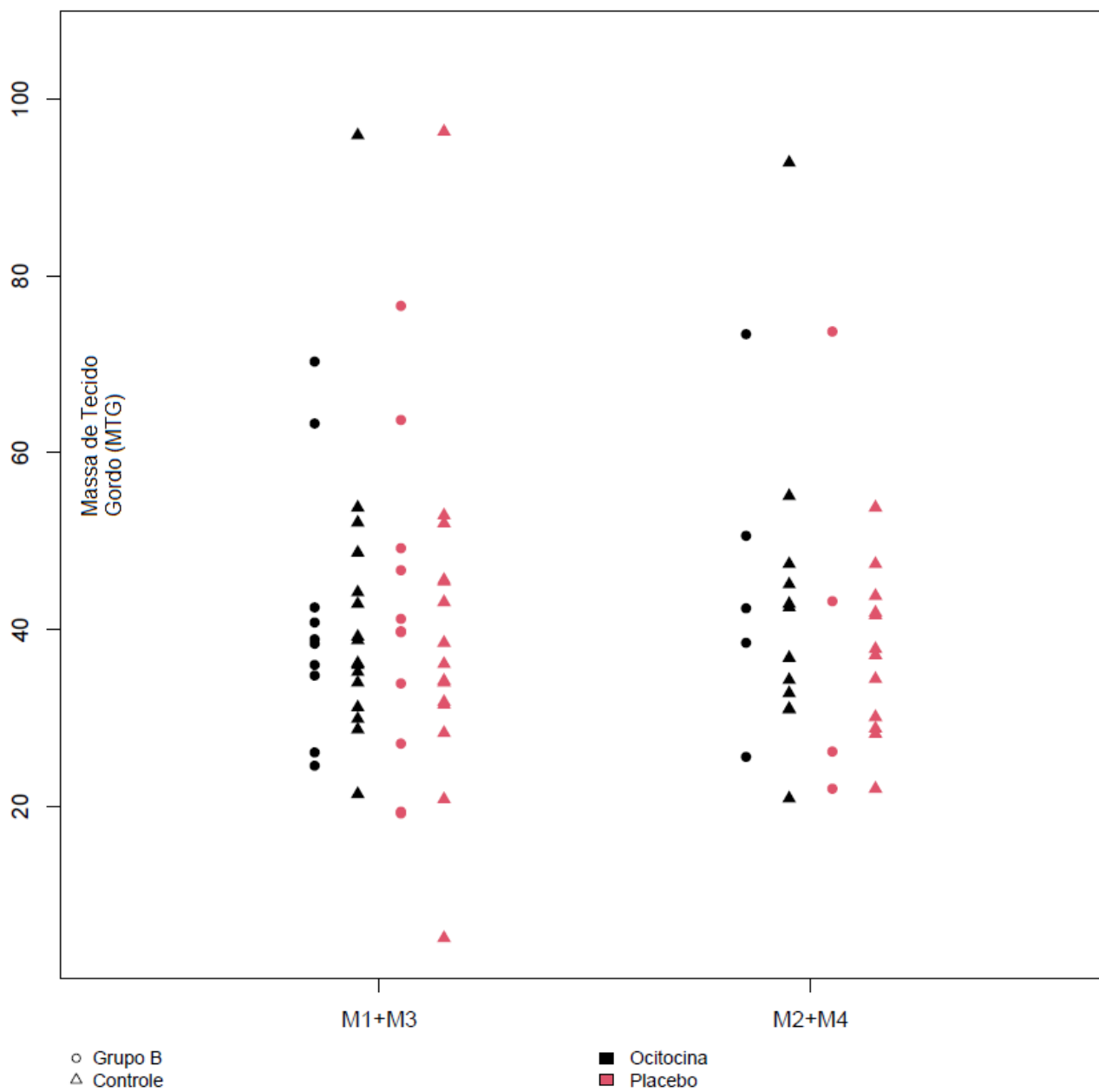
## 14.2. Apêndice B. Relação dos valores de estado hídrico de Água Corporal Extracelular por Água Corporal Intracelular



Fonte: autoria própria.

Legenda: Grupo B: grupo borderline.

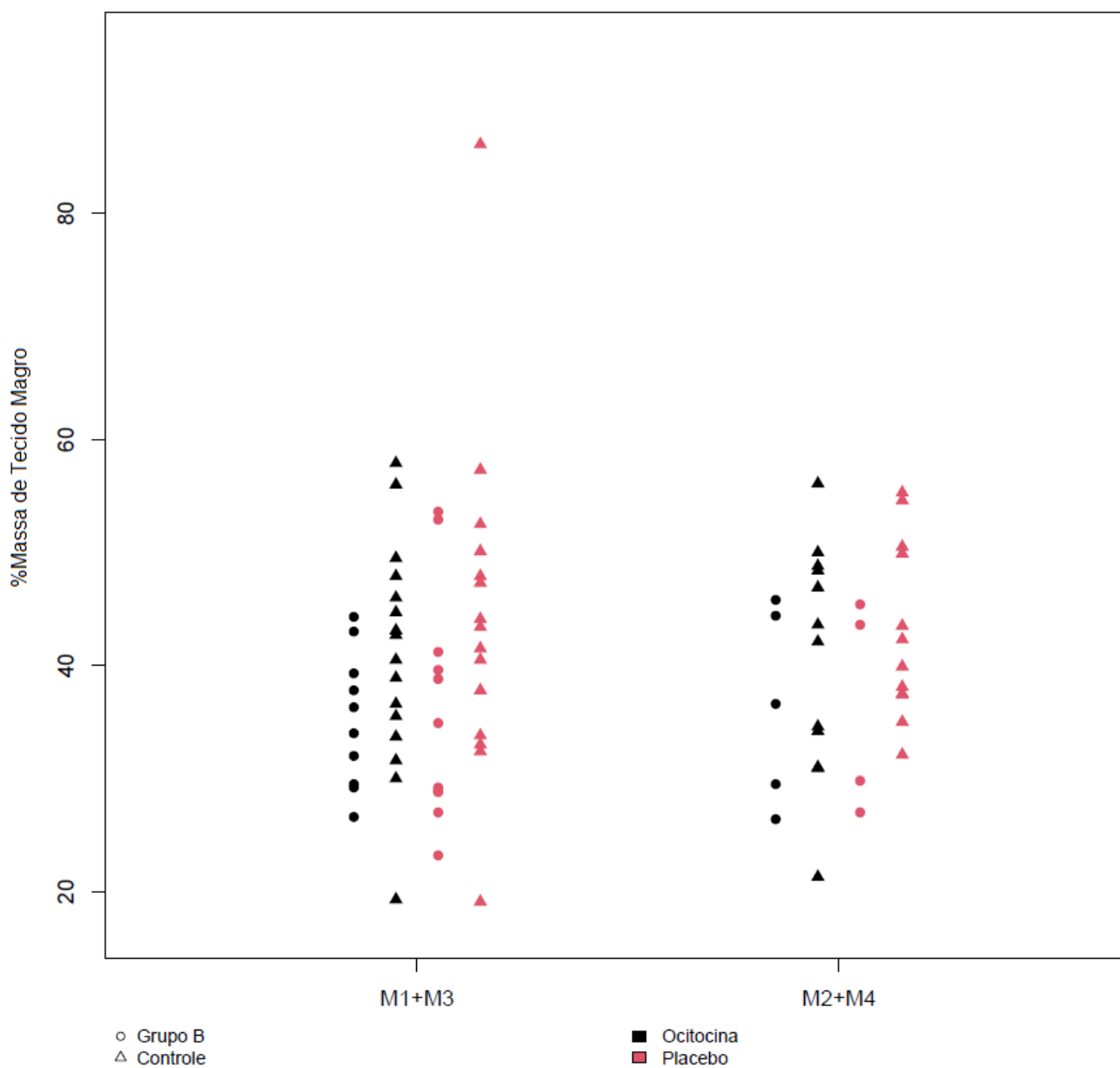
### 14.3. Apêndice C- Gráficos referente a Massa de Tecido Gordo



Fonte: autoria própria.

Legenda: Grupo B: grupo borderline.

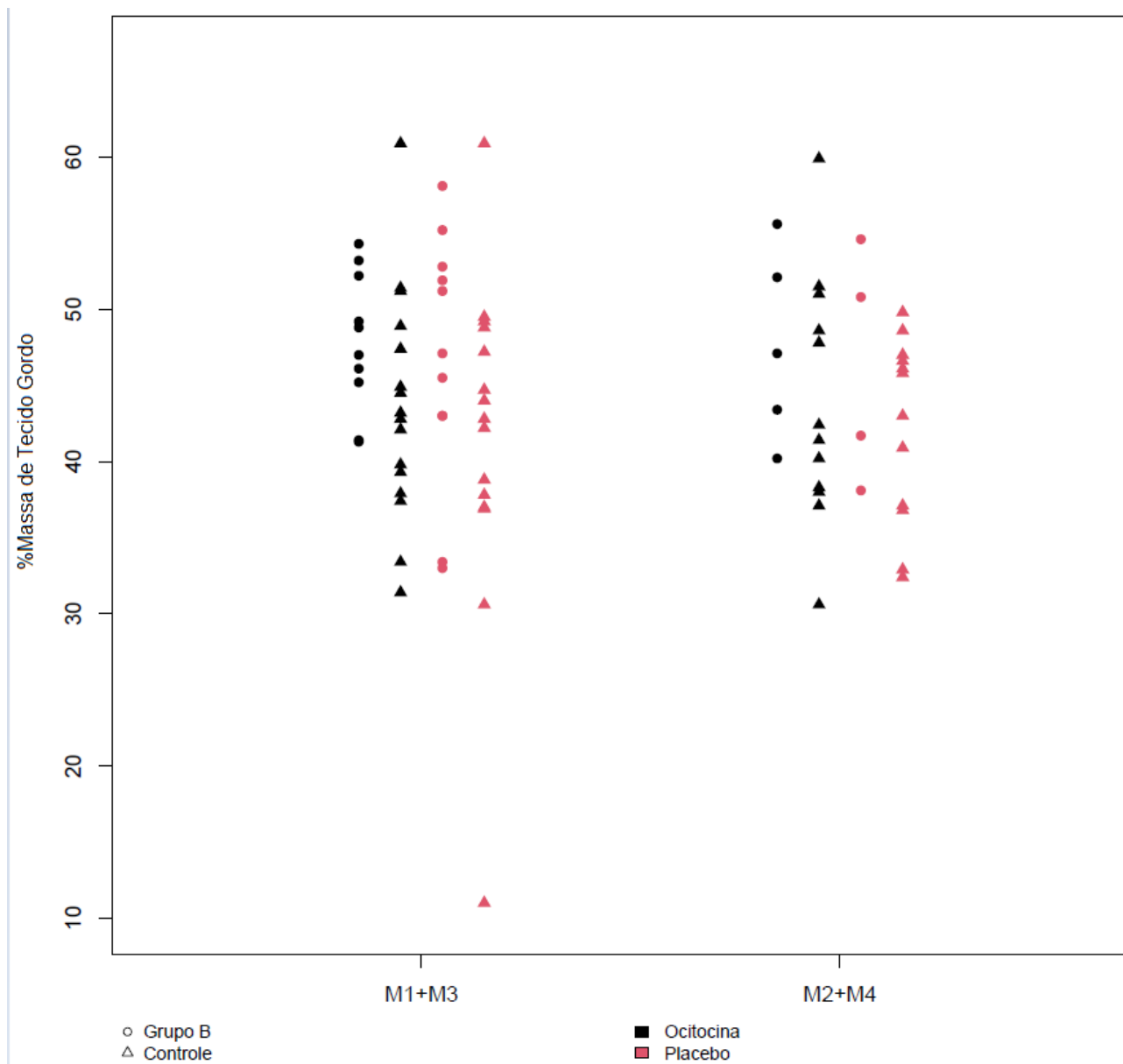
#### 14.4. Apêndice D. Valores em percentual referente a Massa de Tecido Magro



Fonte: autoria própria.

Legenda: Grupo B: grupo borderline.

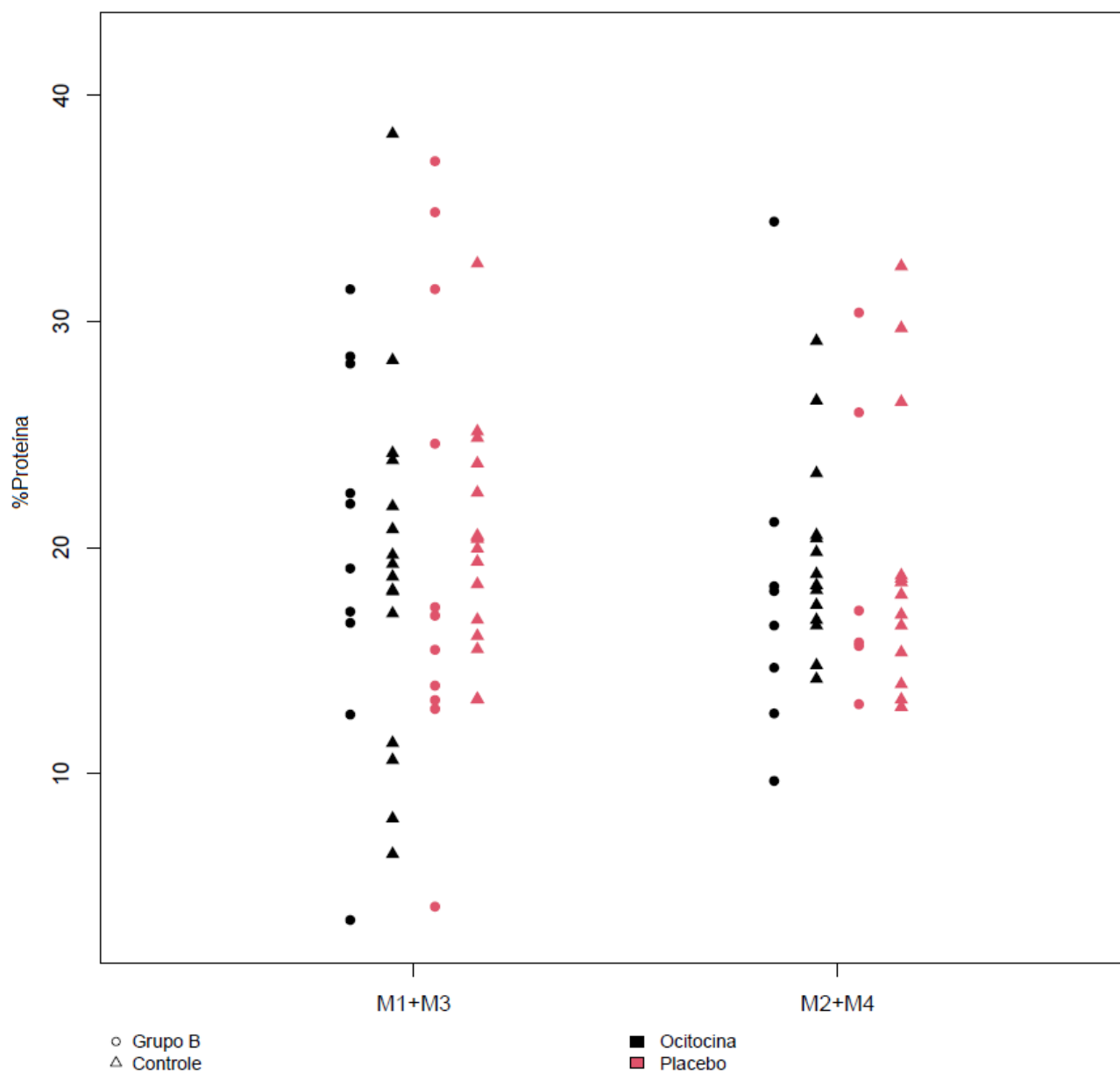
### 14.5. Apêndice E. Valores em percentual referente a Massa de Tecido Gordo



Fonte: autoria própria.

Legenda: Grupo B: grupo borderline.

#### 14.6. Apêndice F. Gráfico referente ao percentual equivalente de proteínas da ingestão calórica total

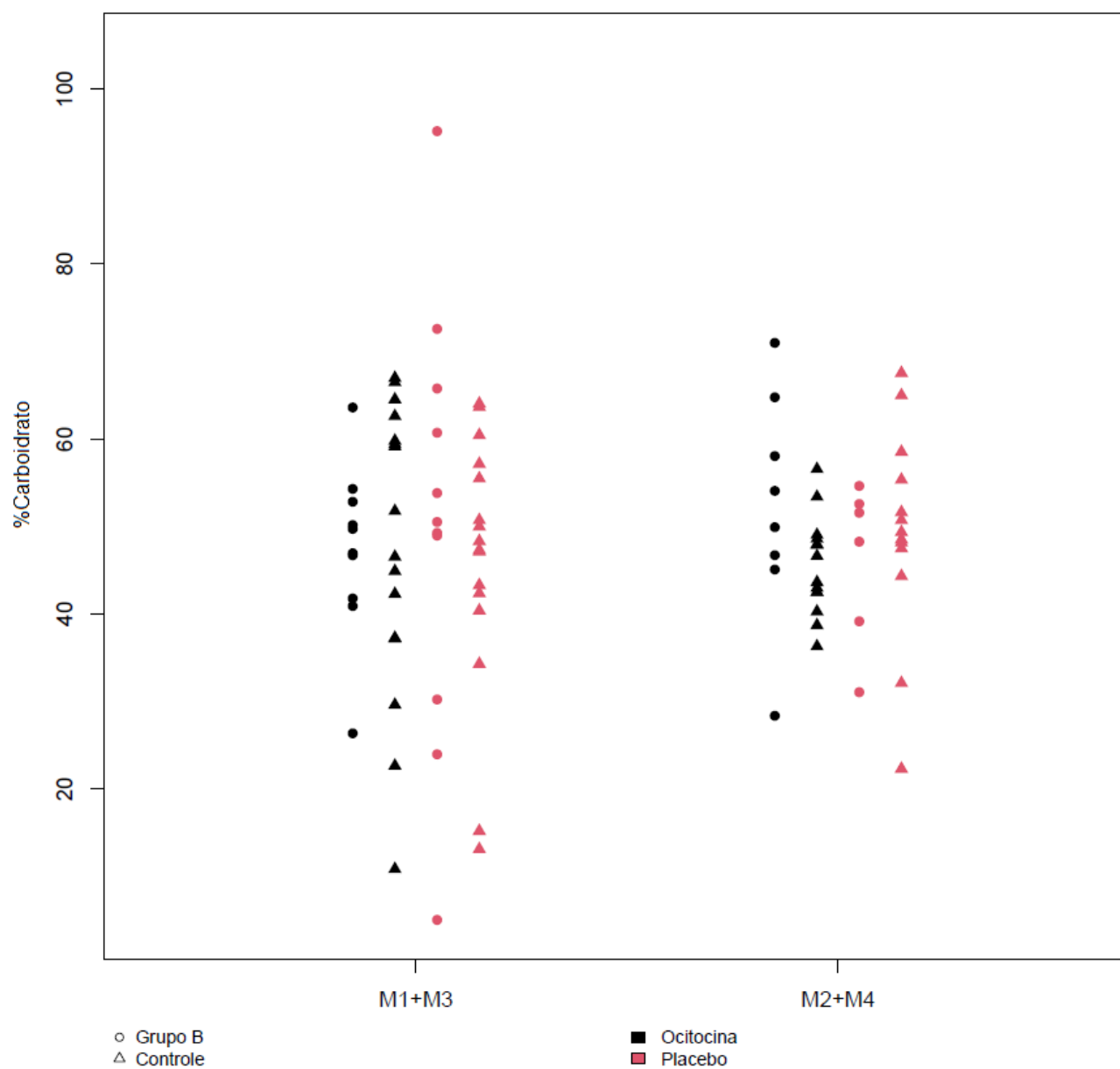


Fonte: autoria própria.

Legenda: Grupo B: grupo borderline.



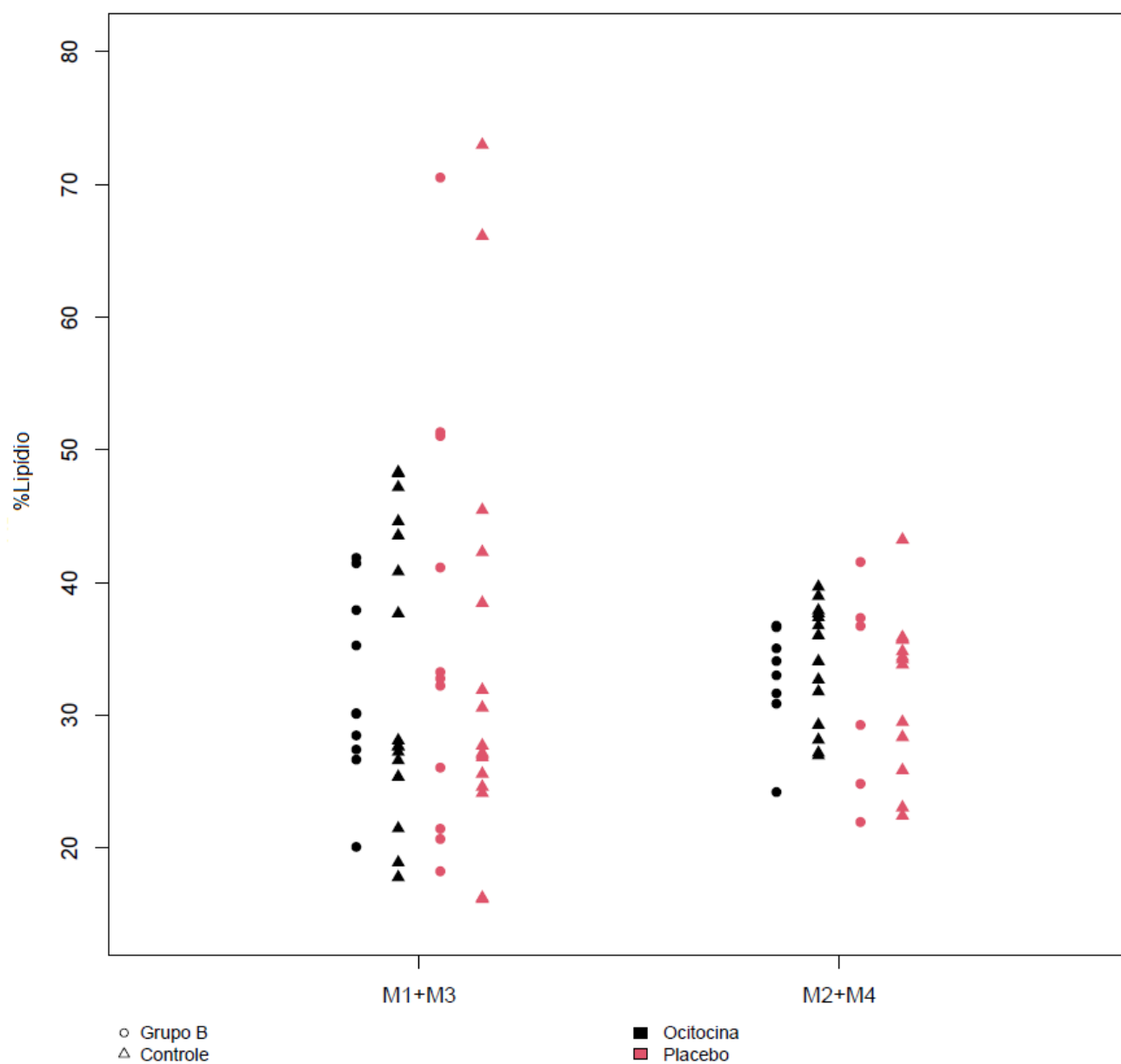
### 14.7. Apêndice G. Gráfico referente ao percentual equivalente de carboidratos da ingestão calórica total



Fonte: autoria própria.

Legenda: Grupo B: grupo borderline.

#### 14.8. Apêndice H. Gráfico referente ao percentual equivalente de lipídios da ingestão calórica total



Fonte: autoria própria.

Legenda: Grupo B: grupo borderline.

**14.9. Apêndice J. Artigo utilizado para compor parte da discussão**

Plataforma indexadora: Scopus

Título: Oxytocin Reduces Reward-Driven Food Intake in Humans

Autores: Volker Ott,<sup>1</sup> Graham Finlayson,<sup>2</sup> Hendrik Lehnert,<sup>3</sup> Birte Heitmann,<sup>1</sup> Markus Heinrichs,<sup>4,5</sup> Jan Born,<sup>6,7</sup> and Manfred Hallschmid<sup>6,7</sup>

DOI: 10.2337/db13-0663

# Oxytocin Reduces Reward-Driven Food Intake in Humans

Volker Ott,<sup>1</sup> Graham Finlayson,<sup>2</sup> Hendrik Lehnert,<sup>3</sup> Birte Heitmann,<sup>1</sup> Markus Heinrichs,<sup>4,5</sup> Jan Born,<sup>6,7</sup> and Manfred Hallschmid<sup>6,7</sup>

Experiments in animals suggest that the neuropeptide oxytocin acts as an anorexigenic signal in the central nervous control of food intake. In humans, however, research has almost exclusively focused on the involvement of oxytocin in the regulation of social behavior. We investigated the effect of intranasal oxytocin on ingestion and metabolic function in healthy men. Food intake in the fasted state was examined 45 min after neuropeptide administration, followed by the assessment of olfaction and reward-driven snack intake in the absence of hunger. Energy expenditure was registered by indirect calorimetry, and blood was repeatedly sampled to determine concentrations of blood glucose and hormones. Oxytocin markedly reduced snack consumption, restraining, in particular, the intake of chocolate cookies by 25%. Oxytocin, moreover, attenuated basal and postprandial levels of adrenocorticotropic hormone and cortisol and curbed the meal-related rise in plasma glucose. Energy expenditure and hunger-driven food intake as well as olfactory function were not affected. Our results indicate that oxytocin, beyond its role in social bonding, regulates nonhomeostatic, reward-related energy intake, hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, and the glucoregulatory response to food intake in humans. These effects can be assumed to converge with the psychosocial function of oxytocin and imply possible applications in the treatment of metabolic disorders. *Diabetes* 62:3418–3425, 2013

The hypothalamic nonapeptide oxytocin is released into the circulation by axonal terminals in the posterior pituitary and, moreover, acts directly on central nervous receptors. Oxytocin, which has been highly preserved during mammalian evolution, regulates physiological functions related to reproduction and mother-infant interaction, such as lactation, and in recent years, has been shown to modulate affiliative behavior (1). Research in humans has almost exclusively focused on the role of oxytocin in the regulation of prosocial behavior, including trust, attachment, and sexual behavior (2–5), largely ignoring potential effects of the neuropeptide on ingestive behavior and metabolism. In

fact, evidence from rodent studies indicates that the neuropeptide acts as a strong inhibitor of food intake and affects energy expenditure and glucose homeostasis (6–9). Oxytocinergic neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus are assumed to mediate the food intake-limiting effect of leptin, an adipokine that provides the brain with negative feedback on body fat stores and sensitizes caudal brainstem nuclei to satiety factors such as cholecystokinin (10). Hypothalamic oxytocin signaling, moreover, mediates anorexigenic effects of the satiety factor nesfatin-1 in a leptin-independent manner (11). Importantly, oxytocin reduces food intake not only in normal-weight rodents but also in animals with diet-induced obesity (8,12,13), so oxytocinergic pathways might be a promising target of clinical interventions in obese patients.

The direct manipulation of neuropeptidergic central nervous signaling pathways can be achieved via the intranasal administration of peptides, which is known to bypass the blood-brain barrier and result in significant cerebrospinal fluid elevations in substance levels within 40 min, without the need for systemic infusion (14,15). This approach has been validated, among others, for vasopressin, a close homolog of oxytocin (14), and intranasal oxytocin administration has been shown to reliably modulate neuropsychological functions in a series of studies (2–5) in the absence of relevant side effects (16). Surprisingly, however, the effect of intranasal oxytocin on energy metabolism, including ingestive behavior, has not been investigated in humans so far. The assessment of respective effects of intravenous oxytocin (17) is hampered because peripheral oxytocin is not readily transported across the blood-brain barrier (18).

In the present experiments, we studied the contribution of oxytocin signaling to the control of ingestive behavior and energy expenditure in normal-weight, healthy men, with a particular view to endocrine regulators of metabolism, such as ghrelin and insulin, as well as hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis secretory activity. Ingestive behavior is not only regulated homeostatically (i.e., by central nervous pathways that respond to energy depletion) but also by nonhomeostatic brain circuits that process the reward-related, “hedonic” qualities of food intake (19). Therefore, we applied a twofold assessment of food intake that relied, on the one hand, on a large breakfast buffet after an overnight fast to investigate homeostatic, primarily hunger-driven energy intake (20–22), and on the other hand, on a collection of snacks of varying palatability offered after breakfast intake for the measurement of reward-driven food intake (22–24).

## RESEARCH DESIGN AND METHODS

**Subjects.** The study participants were 20 healthy, male, nonsmokers who were free of medication (aged 26.3 ± 0.89 years; BMI 22.66 ± 0.36 kg/m<sup>2</sup>). All relevant illness was excluded by medical history and clinical examination.

From the <sup>1</sup>Department of Neuroendocrinology, University of Lübeck, Lübeck, Germany; the <sup>2</sup>Institute of Psychological Sciences, University of Leeds, Leeds, U.K.; the <sup>3</sup>Department of Internal Medicine I, University of Lübeck, Lübeck, Germany; the <sup>4</sup>Laboratory for Biological and Personality Psychology, Department of Psychology, University of Freiburg, Freiburg, Germany; the <sup>5</sup>Freiburg Brain Imaging Center, University Medical Center, University of Freiburg, Freiburg, Germany; the <sup>6</sup>Department of Medical Psychology and Behavioral Neurobiology, University of Tübingen, Tübingen, Germany; and the <sup>7</sup>Institute for Diabetes Research and Metabolic Diseases of the Helmholtz Centre Munich at the University of Tübingen (Paul Langerhans Institute Tübingen), Tübingen, Germany.

Corresponding author: Manfred Hallschmid, manfred.hallschmid@uni-tuebingen.de.

Received 25 April 2013 and accepted 27 June 2013.

DOI: 10.2337/dbl3-0663

© 2013 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. See <http://creativecommons.org/licenses/by-ncnd/3.0/> for details.

Subjects were kept unaware of the hypothesized treatment effects on food intake and were informed that the experiments concerned the effect of oxytocin on taste preferences and energy expenditure. Participants gave written informed consent to the study that conformed to the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

**Design and procedure.** Experiments were carried out in a double-blind, crossover, within-subject comparison. Each subject participated in two experimental sessions, oxytocin and placebo. The order of conditions was balanced across subjects, and the two sessions were spaced at least 10 days apart. Participants were instructed to abstain from the intake of food and of caffeinated and alcoholic beverages after 2000 h on the day preceding each session.

After the subject's arrival at the laboratory at ~0800 h, a venous cannula was inserted into the subject's nondominant arm to enable drawing of venous blood (see Fig. 1 for the experimental procedure). Thereafter, blood was sampled for baseline assessments of hormonal parameters. Mood, hunger, and thirst were rated, and energy expenditure was measured by indirect calorimetry. At 0942 h, six 0.1-mL puffs (three per nostril) of oxytocin (Syntocinon; Defianta Farmaceutica, Funchal Madeira, Portugal) and vehicle, respectively, were intranasally administered at 30-second intervals, amounting to a total dose of 24 IU oxytocin (0.6 mL).

Forty-five minutes after administration, subjects were presented with a breakfast buffet from 1030–1100 h. Olfactory function was tested at 1155 h. Mood, hunger, and thirst were rated, and energy expenditure was measured by indirect calorimetry after substance administration and after the breakfast buffet (Fig. 1). At 1240 h, casual snack intake was assessed under the pretext of a snack taste test. At 60 min before and at 35 and 120 min after substance administration, subjects rated the experimenter's general trustworthiness. Heart rate and blood pressure were monitored throughout the experiment. At the end of the experiments, subjects were asked to indicate their account of the study purpose.

**Assessments of food intake, hunger, thirst, mood, and olfaction.** The free-choice ad libitum test buffet comprised a variety of food choices (Table 1) from which subjects could eat undisturbed for 30 min. They were not aware that their food intake was measured by weighing buffet components before and after breakfast. This procedure has been repeatedly shown to enable the precise assessment of primarily hunger-driven food intake in the fasted state (20–22). Reward-related eating in the absence of hunger was assessed using a snack test validated in a series of previous studies (22–24). Subjects were presented with three types of snacks of different taste but comparable calorie content and macronutrient composition (Table 2), each on a separate plate, and labeled snack A, B, and C, respectively. The three types were, "TUC Cracker Classic" (salty taste; Griesson-de Beukelaer, Polch, Germany), "Rice Waffles" (bland taste; Continental Bakeries B.V., Dordrecht, The Netherlands), and "Double Chocolate Cookies" (sweet taste; EDEKA, Hamburg, Germany). For each variety, 15 snacks broken into bite size pieces were provided, allowing for a considerable amount to be eaten without the plates appearing empty to ensure that participants would not restrict snack intake based on

whether the experimenter could see how much had been consumed. The participant was instructed to taste and rate each type of snack on a visual analog scale (VAS) anchored by 0 (not at all) and 10 cm (very palatable/sweet/salty). The importance of giving accurate ratings was emphasized, and subjects were informed that during and after completion of the rating task they could eat as many snacks as they liked because any remaining food would be discarded, and were left alone for 10 min. Snack intake was covertly measured by weighing the snacks before and after the test.

Hunger, thirst, and also trustworthiness of the experimenter were rated on VAS (0–100 mm). Self-reported mood was assessed with 5-point scales covering the categories good/bad mood, alertness/sleepiness, and calmness/agitation (*Der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen* [25]). Olfactory function was tested 60 min after the test buffet with the validated SniffIt! Sicks commercial test kit (Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH, Wedel, Germany) that allows for the separate characterization of the three dimensions of olfactory threshold, discrimination, and identification (26).

**Measurement of energy expenditure, plasma glucose, and hormonal parameters.** Energy expenditure (expressed as kcal/day) was measured via indirect calorimetry using a ventilated-hood system (Deltatrac II, MBM 200 Metabolic Monitor; Datex-Engström Deutschland, Achim, Germany). Before each use, the device was calibrated with Quick Cal calibration gas to 5% CO<sub>2</sub> and 95% O<sub>2</sub>. Calorimetric measurements took place from 0900 to 0930 h (baseline), immediately after intranasal substance administration from 0945 to 1015 h to assess effects of intranasal oxytocin alone, and again between 1105 and 1145 h (i.e., after the ad libitum test buffet) to register postprandial energy expenditure. The rise in energy expenditure between the fasting state (baseline) and the postprandial state reflects diet-induced thermogenesis (i.e., the energy that is emitted as heat during metabolism of food) and thus does not contribute to the production of ATP (27).

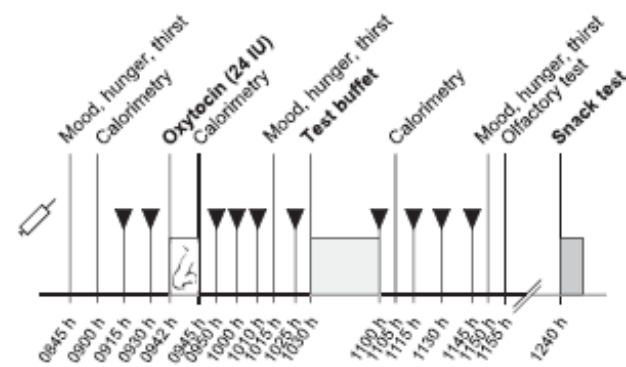
Blood samples for the assessment of serum insulin, C-peptide, cortisol, growth hormone, leptin, plasma glucose, glucagon, total and active glucagon-like peptide-1 (GLP-1), adrenocorticotropic hormone (ACTH), and total ghrelin were centrifuged, and samples were stored at –80°C. Blood for the measurement of glucagon and total/active GLP-1 was pretreated with aprotinin (370 IU/mL; Roth GmbH, Karlsruhe, Germany) and dipeptidyl peptidase-IV-inhibitor blocking reagent (50 µmol/L; Millipore, St. Charles, MO), respectively. Routine assays were used to determine concentrations of plasma glucose measured in fluoride plasma according to the hexokinase method (Aeroset; Abbott Diagnostics, North Chicago, IL), insulin, C-peptide, ACTH, cortisol (all Immulite, DPC, Los Angeles, CA), total ghrelin, leptin, total and active GLP-1 (all RIA, Millipore, Billerica, MA), and glucagon (RIA, IBL International, Hamburg, Germany).

**Statistical analysis.** Analyses were based on ANOVA with the within-subject factors "treatment," "time," "nutrient," and "snack type," as appropriate. Degrees of freedom were corrected using the Greenhouse-Geisser procedure. Significant ANOVA effects were specified by pairwise *t* tests. For blood parameters and energy expenditure, baseline adjustment was achieved by subtracting individual baseline values from individual postintervention measurements. Supplementary analyses of snack intake and blood glucose peak values relied on ANCOVA, including as covariates the differences between conditions in overall calorie and carbohydrate consumption during breakfast intake. All data are presented as means ± SEM. A *P* value < 0.05 was considered significant.

## RESULTS

**Oxytocin inhibits reward- but not hunger-driven eating.** Oxytocin administration did not affect food intake from the breakfast buffet in the fasted state. Overall food consumption and the proportion of ingested macronutrients were nearly identical between conditions (all *P* > 0.6; Table 3). Accordingly, hunger ratings (*P* > 0.2, two-sided *t* test for baseline values; Fig. 2A) were not altered by oxytocin (*P* > 0.9) and fell to comparably low values of ~15% of the maximal score during breakfast (*P* > 0.2;  $F_{2,36} = 74.91$ , *P* < 0.0001 for time; *P* > 0.5 for treatment effects), indicating that subjects in both conditions were satiated by breakfast intake. Thirst ratings and self-rated mood were likewise unaffected by oxytocin (*P* > 0.12 for all comparisons).

In the snack test during the postprandial period, oxytocin compared with placebo induced a reduction in total snack intake ( $F_{1,19} = 5.5$ , *P* < 0.03 for treatment; Fig. 2B)



**FIG. 1.** Experimental procedure. After baseline assessments of blood parameters, psychological variables and energy expenditure, healthy young men were intranasally administered oxytocin (24 IU) and placebo, respectively, at 0942 h (nose symbol). At 1030 h, 45 min after substance administration, subjects were allowed to eat ad libitum from a free-choice test buffet for 30 min. At ~60 min after termination of the buffet, at 1155 h, olfactory function was assessed, and at 1240 h, 100 min after the end of the buffet meal, snack intake was measured under the pretext of a taste-rating task. Throughout the session, mood, hunger, and thirst were assessed, and blood samples were taken (▼).

## OXYTOCIN AND HUMAN ENERGY METABOLISM

TABLE 1  
Composition of the test buffet

Food	Weight (g)	Energy (kcal)	Carbohydrate (g)	Fat (g)	Protein (g)
<b>Neutral</b>					
Whole wheat bread	165	360	71	2.3	12
Wheat rolls	240	275	122.4	3.4	6.3
White bread	30	72	14.6	0.4	2.2
Butter	120	928	0.7	99.8	0.8
Whole milk	750	491	36	26.3	24.8
<b>Sweet</b>					
Strawberry jam	50	147	35.8	0.1	0.1
Hazelnut spread	40	218	21.6	12.8	2.8
Honey	40	123	30	0	0.1
Sugar	24	98	24	0	0
Fruit curd	125	140	19.3	3.3	7.7
Vanilla pudding	125	134	20.8	3.8	3.5
Strawberry milk	200	167	18.2	6.8	7.4
Banana	179	168	38.3	0.4	2
Apple	195	104	22.2	1.2	0.6
Pear	140	78	17.4	0.4	0.7
Orange	180	72	15	0.4	1.8
Tangerine	80	35	8.2	0	0.5
Orange juice	400	173	36	1	4
<b>Savory</b>					
Poultry sausage	40	74	0.1	4.3	8.3
Cervelat sausage	34	120	0.1	10.2	6.1
Sliced cheese	100	374	0	29.2	25.5
Cream cheese (natural)	33	87	0.6	7.8	3
Cream cheese (herbs)	40	124	1	11.6	3.2
<b>Total</b>	<b>3,330</b>	<b>4,562</b>	<b>553</b>	<b>226</b>	<b>123</b>

All values are rounded to the closest decimal.

that was driven by a decrease in chocolate cookie consumption by 25% ( $P < 0.01$ , two-sided  $t$  test; Fig. 2C and Table 4). These effects remained significant when corrected for overall calorie and carbohydrate consumption during the preceding test buffet (both  $P < 0.04$  for treatment;  $P < 0.007$  for the difference in chocolate cookie consumption). Across conditions, intake of chocolate cookies by far exceeded that of the remaining snacks ( $F_{1,23} = 9.50$ ,  $P < 0.004$  for snack type). Also, sweetness and saltiness ratings were highest for chocolate cookies and salt crackers, respectively ( $F_{2,31} = 342.28$ ,  $P < 0.0001$ ; and  $F_{2,36} = 112.18$ ,  $P < 0.0001$ , for snack type). Oxytocin did not affect ratings for chocolate cookies and salt crackers ( $P > 0.3$ ) and even slightly increased rated palatability of rice waffles ( $P < 0.05$ ; Table 4). In the olfactory task, no treatment effects on perceptual thresholds ( $P > 0.4$ ), olfactory discrimination ( $P > 0.6$ ), and olfactory identification ( $P > 0.2$ ) emerged, and oxytocin administration did not affect the trustworthiness of the experimenter as perceived by the participants ( $P > 0.6$ ).

**Energy expenditure is not acutely affected by oxytocin administration.** Energy expenditure assessed by indirect calorimetry was comparable between the placebo and the oxytocin condition during the entire experimental period ( $F_{1,19} = 2.12$ ,  $P > 0.16$  for treatment  $\times$  time;  $F_{1,19} = 0.10$ ,  $P > 0.75$  for treatment), averaging  $1609 \pm 41$  vs.  $1651 \pm 37$  kcal/day ( $P > 0.12$ ) under baseline fasting conditions,  $1615 \pm 21$  vs.  $1633 \pm 13$  kcal/day ( $P > 0.46$ ) after placebo and oxytocin administration, respectively, and  $2021 \pm 48$  vs.  $1985 \pm 34$  kcal/day ( $P > 0.4$ ) after breakfast intake, with the latter values reflecting diet-induced thermogenesis  $\sim 23\%$  above preprandial baseline measurements ( $F_{1,19} = 145.24$ ,  $P < 0.0001$  for time).

**Oxytocin reduces HPA axis activity as well as norepinephrine concentrations and blunts the glucose response to food intake.** During baseline, none of the blood parameters, including blood glucose, differed between conditions (all  $P > 0.18$ ). Oxytocin exerted a sustained suppressive effect on HPA axis activity, reducing serum ACTH and plasma cortisol concentrations during the entire postadministration period ( $F_{1,18} = 4.67$ ,  $P < 0.05$  and  $F_{1,18} = 5.15$ ,  $P < 0.04$ , respectively, for treatment; Fig. 2D and E). The effect on cortisol was particularly pronounced before breakfast intake ( $F_{2,35} = 4.82$ ,  $P < 0.02$  for treatment  $\times$  time). In parallel, preprandial circulating concentrations of norepinephrine were reduced by oxytocin treatment ( $F_{1,19} = 5.41$ ,  $P = 0.03$  for treatment  $\times$  time; Fig. 3F). Supplementary analyses indicated that the oxytocin-induced decreases in cortisol concentrations (area under the curve with respect to increase 0930–1145 h) and chocolate cookie intake were

TABLE 2  
Snacks offered in the snack test

	Chocolate cookies	Rice waffles	Salt crackers
Energy value (kcal/100 g)	500	390	486
Carbohydrate (g/100 g)	57.2	63	63
Fat (g/100 g)	26.6	22	22
Protein (g/100 g)	6	8.6	7.8

Nutritional values of the snacks offered to the participants during the postprandial period. All values are according to the manufacturers' data (see RESEARCH DESIGN AND METHODS). A glass of still mineral water was provided along with the cookies.

TABLE 3  
Food intake from the test buffet

Food intake (kcal)	Placebo	Oxytocin	<i>P</i> value
Total	1,180 ± 103	1,190 ± 105	0.84
Carbohydrates	517 ± 41	540 ± 41	0.43
Fat	517 ± 54	509 ± 57	0.84
Protein	145 ± 16	142 ± 14	0.82
Savory foods	314 ± 38	309 ± 29	0.91
Sweet foods	233 ± 44	206 ± 40	0.22

Total food intake, intake of macronutrients, and food intake according to taste. Savory and sweet foods contained in the test buffet are listed separately in Table 1. *P* values are derived from paired, two-tailed *t* tests (*n* = 20).

significantly correlated ( $r = 0.56$ ;  $P = 0.012$ , Pearson's coefficient).

The circulating concentrations of glucose, insulin, C-peptide, and total GLP-1 showed the expected meal-related increase across conditions (all  $P < 0.0001$  for time; Fig. 3A–D). Although levels of insulin, C-peptide, and total GLP-1 were not affected by oxytocin administration (all  $P > 0.16$ ), the peak glucose response to breakfast intake (15 min after meal termination) was reduced by 0.57 mmol/L after oxytocin compared with placebo administration

( $P < 0.02$ , two-sided *t* test; Fig. 3A). This difference was still evident when adjusted for preceding total and carbohydrate-specific breakfast intake (both  $P < 0.03$ ). Total plasma concentrations of ghrelin were suppressed by breakfast intake ( $F_{2,29} = 31.62$ ,  $P < 0.0001$  for time), without significant treatment effects ( $P > 0.95$ ; Fig. 3E). Conversely, 15 min after breakfast, serum leptin levels were increased by ~28% compared with preprandial levels ( $F_{4,80} = 28.98$ ,  $P < 0.0001$  for time; Fig. 3F). Leptin concentrations did not differ between conditions across the whole experimental period ( $P > 0.38$ ), although there was a trend toward reduced preprandial leptin concentrations after oxytocin administration ( $F_{1,19} = 3.39$ ,  $P = 0.08$  for treatment). Circulating concentrations of growth hormone and active GLP-1 (i.e., the intact form of GLP-1) were likewise comparable between conditions (all  $P > 0.14$ ).

## DISCUSSION

We demonstrate that oxytocin inhibits food intake and impacts endocrine regulation in humans. The anorexigenic effect of oxytocin emerged during the postprandial period, when reward-driven eating motivation prevails, whereas energy intake in the fasted state was not affected. Although this pattern could also imply that oxytocin effects on ingestive behavior emerge with a certain delay, this

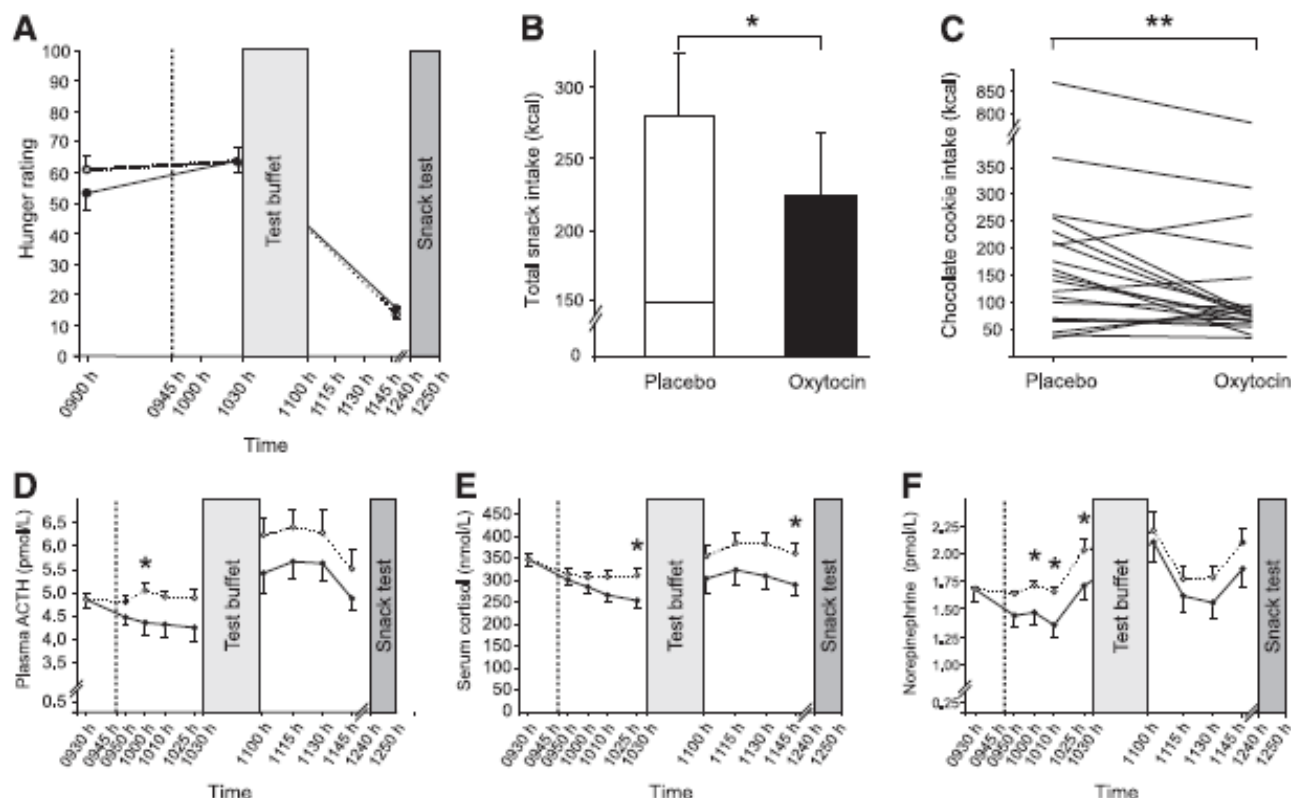


FIG. 2. Oxytocin inhibits reward-driven eating and reduces HPA axis activity. *A*: Mean  $\pm$  SEM hunger ratings assessed before (averaged across the 0915- and 0930-h baseline values) and after intranasal administration (vertical dotted line) of oxytocin (24 IU; ● and solid lines) and placebo (vehicle; ○ and dotted lines). Forty-five minutes post-treatment, subjects ate from a test breakfast (1000–1030 h) and 100 min thereafter, they ingested snacks under the pretext of a taste test (1240–1250 h). *B*: Mean  $\pm$  SEM cumulative snack intake (kcal) in the placebo (□) and the oxytocin condition (■). *C*: Individual chocolate cookie consumption assessed at the same test in the placebo and the oxytocin condition. Individual values of both sessions are connected by lines. *D–F*: Mean  $\pm$  SEM concentrations are depicted of plasma ACTH (*D*), serum cortisol (*E*), and norepinephrine (*F*) assessed before (averaged across the 0915- and 0930-h baseline values) and after oxytocin (● and solid lines) and placebo (vehicle; ○ and dotted lines) administration. Mean baseline values of both conditions are averaged to a common baseline (*n* = 20). \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  for comparisons between conditions (paired *t* tests).

## OXYTOCIN AND HUMAN ENERGY METABOLISM

TABLE 4  
Calorie intake and snack ratings during the snack test

	Snack type	Placebo	Oxytocin	<i>P</i> value
Intake (kcal)	Chocolate cookies	185 ± 41	138 ± 38	<b>0.007</b>
	Rice waffles	18 ± 3	13 ± 2	0.15
	Salt crackers	81 ± 19	75 ± 16	0.75
	Total	283 ± 44	227 ± 44	<b>0.03</b>
Palatability	Chocolate cookies	7.7 ± 0.28	7.45 ± 0.26	0.45
	Rice waffles	2.99 ± 0.43	3.68 ± 0.43	<b>0.05</b>
	Salt crackers	7.11 ± 0.35	7.31 ± 0.29	0.59
Sweetness	Chocolate cookies	8.06 ± 0.16	7.87 ± 0.25	0.53
	Rice waffles	0.95 ± 0.24	0.90 ± 0.29	0.88
	Salt crackers	1.55 ± 0.37	1.49 ± 0.43	0.83
Saltiness	Chocolate cookies	0.92 ± 0.31	0.92 ± 0.37	1.00
	Rice waffles	1.42 ± 0.33	1.68 ± 0.43	0.55
	Salt crackers	6.25 ± 0.44	6.79 ± 0.44	0.32

Nutritional values of the snacks are listed in Table 2. *P* values are derived from paired, two-tailed *t* tests (*n* = 20); bold type indicates statistical significance.

assumption is not supported by previous studies indicating robust central nervous effects of the peptide within 90 min after administration (3,4,28). Whereas energy expenditure remained completely unaltered, oxytocin globally attenuated HPA axis activity and blunted the peak glucose response to food intake, suggesting an insulin-sensitizing action of the peptide. These findings indicate that the

oxytocin system contributes to the control of reward-related eating as well as of stress axis regulation and glucose homeostasis in humans.

Oxytocin has been shown in a number of experiments in rodents to inhibit feeding after intracerebroventricular injection (6,8). This effect could be mimicked by the peripheral administration of high oxytocin doses that supposedly trigger hypothalamic oxytocin release in a feed-forward fashion (7,12). Furthermore, oxytocin receptor antagonists have been found to acutely hamper the anorexigenic central nervous impact of hormones such as cholecystokinin and corticotropin-releasing hormone (29,30). Vice versa,  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone, a crucial player among the catabolic messengers, triggers oxytocin release from supraoptic neurons (31). Oxytocin may also induce a satiating effect by modulating distention signals from the stomach (32), but in the present experiments, we found no differences between conditions in postbreakfast hunger ratings. Considering that the anorexigenic impact of oxytocin selectively concerned the consumption of palatable snacks, it might rather be speculated that oxytocin acted on receptors expressed in the brain reward circuit, such as in the ventral tegmental area (VTA) and nucleus accumbens (33,34), that contribute to the regulation of palatable food intake (19). This conclusion should be corroborated in more mechanistically orientated experimental approaches and also in behavioral studies applying effort-based tests to assess the reward-driven motivation to obtain palatable food (35).

The attenuating effect of oxytocin on snack intake focused on chocolate cookies that were preferentially eaten by our subjects, which underlines the reward-related component of oxytocin's anorexigenic impact. Nevertheless,

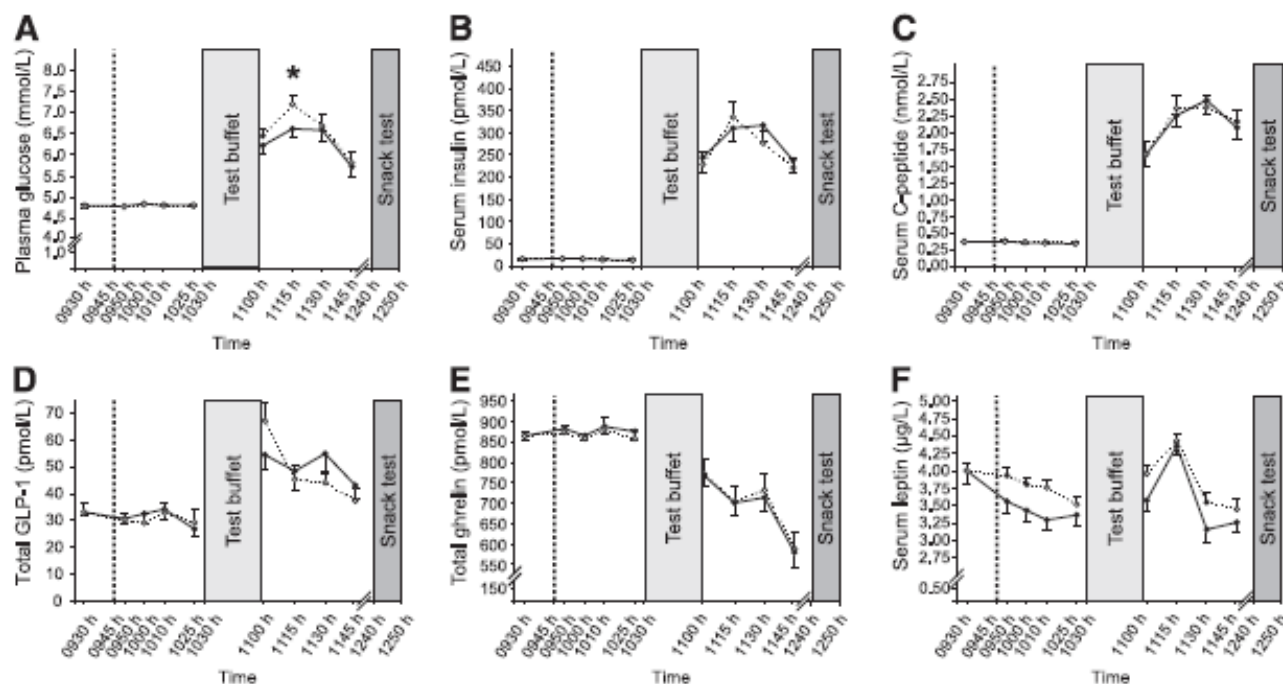


FIG. 3. Plasma glucose and hormones. Mean  $\pm$  SEM concentrations of plasma glucose (A), serum insulin (B), serum C-peptide (C), plasma total GLP-1 (D), plasma total ghrelin (E), and serum leptin (F) assessed before (averaged across the 0915- and 0930-h baseline values) and after intranasal administration (vertical dotted line) of oxytocin (24 IU; ● and solid lines) and placebo (vehicle; ○ and dotted lines). Subjects ate from a test breakfast from 1000 to 1030 h and ingested snacks under the pretext of a taste test from 1240 to 1250 h. Mean baseline values of both conditions are averaged to a common baseline (*n* = 20). \**P* < 0.05 for comparisons between conditions (pairwise *t* tests).



subjective ratings of chocolate and salty snacks differed in sweetness and saltiness but not palatability, suggesting that oxytocin specifically dampens the motivation to consume sweet-tasting food. In accordance, oxytocin injection into the VTA in rodents suppresses sucrose intake (36), and oxytocin signaling is strongly activated by chronic sucrose ingestion (37), whereas oxytocin-knockout animals display a preference for sucrose and carbohydrates with sweet taste (38). Oxytocin did not affect the rated palatability of chocolate cookies, which might be taken as an indication that it acted on dopaminergic pathways responding to the incentive salience of food rather than opioidergic/cannabinoid signaling assumed to process the palatability of ingested nutrients (39). Tests of olfactory function indicated that the decrease in snack intake was not mediated by effects on sensory processing. Furthermore, biasing effects on ingestive behavior related to demand characteristics and social desirability were excluded by interviews confirming unawareness of food intake measurements and by ratings of the perceived trustworthiness of the experimenter. From a clinical perspective, the conclusion that oxytocin acts on reward-processing brain circuits to suppress snack intake is in line with observations in patients with Prader-Willi syndrome, who suffer from hyperphagic obesity due to insatiable food craving and have been reported to display a 40% reduction in the number and size of oxytocin neurons (40).

The oxytocin-triggered decrease in ACTH, cortisol, and norepinephrine concentrations in the basal and postprandial state extends and refines previous findings of an attenuating impact of intravenous oxytocin on basal corticotropin function (41) and of intranasal oxytocin on HPA axis activity in response to social and physical stress (42,43) and supports the assumption that the suppression of HPA axis activity by oxytocin is mediated not only by adrenal (44) but also by central mechanisms. Acute and chronic activation of endocrine stress axes favors the intake of "comfort food" (i.e., highly palatable food) (45). In a negative feedback loop, activation of central nervous reward circuits by consuming sucrose reduces stress-induced HPA axis activity (46). The intake of sugar compared with an equicaloric fat solution induces a selective, twofold increase in hypothalamic oxytocinergic neuronal activity, whereas central nervous oxytocin receptor antagonism triggers the intake of sucrose but not fat (47). Oxytocin might impact the cross talk between reward- and stress-related pathways by modulating VTA and nucleus accumbens dopamine signaling (48) known to facilitate stress-induced HPA axis activity (49). The conclusion that the inhibition of palatable snack intake by oxytocin involves a stress axis-related component (43) is supported by the positive association between the attenuating effects of oxytocin on cortisol concentrations and chocolate cookie intake.

In addition to its dampening effect on HPA axis activity, oxytocin administration blunted the peak plasma glucose response to breakfast intake. Total calorie and macronutrient uptake from the breakfast buffet were closely comparable in both conditions, and moreover, the reduction in blood glucose concentrations was still evident after correcting the data for slight differences in these parameters. Considering that the circulating concentrations of insulin, C-peptide, and both total and active GLP-1, an incretin hormone with insulin-secretory properties, were not affected by oxytocin, this finding suggests a subtle but discernible improvement in insulin sensitivity after administration of the

peptide. Although this conclusion is in need of corroboration in experiments focusing on glucose homeostasis, it is in line with findings that oxytocin enhances insulin sensitivity and glucose tolerance in a rodent model of diet-induced obesity independent of its effects on body weight (7,50).

We found no effect of acute oxytocin administration on fasting and postprandial energy expenditure as assessed by indirect calorimetry. In diet-induced obese rats losing weight due to chronic oxytocin administration, the decrease in energy expenditure normally associated with weight loss was prevented by oxytocin treatment, probably via effects on hypothalamic thermoregulation (7). Vice versa, the ablation of oxytocin neurons favors the development of obesity by reducing energy expenditure (9). Against this background, our finding suggests that rather than exerting acute effects, oxytocin contributes to the regulation of energy expenditure on a long-term basis. Also in our experiments, oxytocin did not affect the circulating concentrations of ghrelin and GLP-1 and induced merely nonsignificant changes in leptin, hormones known to affect energy expenditure and energy homeostasis (51). Although intranasal oxytocin administration has been previously found to increase plasma concentrations of the peptide (2), this pattern moreover argues against a peripheral mediation of the observed changes in ingestive behavior.

In sum, our study provides evidence for a significant contribution of oxytocin to the control of reward-related eating behavior as well as endocrine regulation in humans. Further experiments should elucidate the preconditions and ramifications of the anorexigenic effects of oxytocin in humans by exploring the composition and timing of meals as well as the regulation of satiety in dependence of oxytocin administration. Considering recent findings that oxytocin modulates VTA activation in response to cues predicting social reward and punishment (52), its impact on the brain reward system might represent a common denominator of its psychosocial and anorexigenic properties. In concert with the dampening of stress axis activity, these effects might, for example, optimize maternal behavior during breast-feeding by isolating the mother from distracting food stimuli and preventing stress-induced inhibition of lactation (53). Excessive reward-driven food intake, chronic HPA axis activation, and insulin resistance are key factors in the pathogenesis and maintenance of obesity. With most recent clinical pilot data pointing to weight-loss inducing properties of long-term intranasal oxytocin administration in obese humans (54), the potential application of oxytocin in the treatment of metabolic disorders deserves particular attention in future research.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 654), by the Swiss National Science Foundation (SNSF PP001-114788 to M.H.), and by the Helmholtz Alliance Imaging and Curing Environmental Metabolic Diseases, through the Initiative and Networking Fund of the Helmholtz Association. The funding sources had no input in the design and conduct of this study; in the collection, analysis, and interpretation of the data; or in the preparation, review, or approval of the manuscript.

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

V.O. and M.Ha. designed the study and wrote the manuscript. V.O. and B.H. enrolled subjects and carried out experiments for the study. V.O., G.F., B.H., and M.Ha. analyzed the data. V.O., G.F., H.L., M.He., J.B., and M.Ha. discussed the results. G.F., H.L., M.He., and J.B. contributed to writing the manuscript. M.Ha. is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

The authors thank Kirstin Nordhausen (Internal Medicine I, University of Lübeck, Lübeck, Germany) for her expert technical assistance, and Martina Grohs and Heidi Ruf (Department of Neuroendocrinology, University of Lübeck) for their invaluable laboratory work.

## REFERENCES

- Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:524–538
- Burri A, Heinrichs M, Schedlowski M, Kruger TH. The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:591–600
- Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 2007;62:1187–1190
- Gamer M, Zurowski B, Büchel C. Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:9400–9405
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435:673–676
- Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. *Peptides* 1989;10:89–93
- Morton GJ, Thatcher BS, Reidelberger RD, et al. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E134–E144
- Olson BR, Druitarosky MD, Chow MS, Hruby VJ, Stricker EM, Verbalis JG. Oxytocin and an oxytocin agonist administered centrally decrease food intake in rats. *Peptides* 1991;12:113–118
- Wu Z, Xu Y, Zhu Y, et al. An obligate role of oxytocin neurons in diet induced energy expenditure. *PLoS ONE* 2012;7:e45167
- Blevins JE, Schwartz MW, Baskin DG. Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brain stem nuclei controlling meal size. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R87–R96
- Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009;10:355–365
- Maejima Y, Iwasaki Y, Yamahara Y, Kodaira M, Sedbazar U, Yada T. Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass. *Ageing (Albany, NY Online)* 2011;3:1169–1177
- Zhang G, Cai D. Circadian intervention of obesity development via resting-stage feeding manipulation or oxytocin treatment. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E1004–E1012
- Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci* 2002;5:514–516
- Ott V, Benedict C, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Intranasal administration of insulin to the brain impacts cognitive function and peripheral metabolism. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:214–221
- MacDonald E, Dadds MR, Brennan JL, Williams K, Levy F, Cauchi AJ. A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:1114–1126
- Borg J, Simrén M, Ohlsson B. Oxytocin reduces satiety scores without affecting the volume of nutrient intake or gastric emptying rate in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:56–61, e5
- Kang YS, Park JH. Brain uptake and the analgesic effect of oxytocin—its usefulness as an analgesic agent. *Arch Pharm Res* 2000;23:391–395
- Benhouth HR, Lenard NR, Shin AC. Food reward, hyperphagia, and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:R1266–R1277
- Benedict C, Kern W, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1339–1344
- Hallschmid M, Jauch-Chara K, Kom O, et al. Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes* 2010;59:1101–1107
- Ott V, Friedrich M, Zengin J, et al. Meal anticipation potentiates postprandial ghrelin suppression in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1096–1100
- Hallschmid M, Higgs S, Thiel M, Ott V, Lehnert H. Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women. *Diabetes* 2012;61:782–789
- Higgs S, Williamson AC, Attwood AS. Recall of recent lunch and its effect on subsequent snack intake. *Physiol Behav* 2008;94:454–462
- Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M. *Der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)*. Handanweisung. Göttingen, Hogrefe, 1997
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:237–243
- Westertep KR. Diet induced thermogenesis. *Nutr Metab (Lond)* 2004;1:5
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehler U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 2003;54:1389–1398
- Olson BR, Druitarosky MD, Stricker EM, Verbalis JG. Brain oxytocin receptor antagonism blunts the effects of anorexigenic treatments in rats: evidence for central oxytocin inhibition of food intake. *Endocrinology* 1991;129:785–791
- Olson BR, Druitarosky MD, Stricker EM, Verbalis JG. Brain oxytocin receptors mediate corticotropin-releasing hormone-induced anorexia. *Am J Physiol* 1991;260:R448–R452
- Sabatier N, Caquineau C, Dayanithi G, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone stimulates oxytocin release from the dendrites of hypothalamic neurons while inhibiting oxytocin release from their terminals in the neurohypophysis. *J Neurosci* 2003;23:10351–10358
- Holmes GM, Browning KN, Balic T, Fortna SR, Coleman FH, Travagli RA. Vagal afferent fibres determine the oxytocin-induced modulation of gastric tone. *J Physiol* 2013;591:3081–3100
- Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001;81:629–683
- Vaccari C, Lolait SJ, Ostrowski NL. Comparative distribution of vasopressin V1b and oxytocin receptor messenger ribonucleic acids in brain. *Endocrinology* 1993;139:5015–5033
- Miras AD, Jackson RN, Jackson SN, et al. Gastric bypass surgery for obesity decreases the reward value of a sweet-fat stimulus as assessed in a progressive ratio task. *Am J Clin Nutr* 2012;96:467–473
- Mullis K, Kay K, Williams DL. Oxytocin action in the ventral tegmental area affects sucrose intake. *Brain Res* 2013;1513:85–91
- Mitra A, Gosnell BA, Schiöth HR, et al. Chronic sugar intake dampens feeding-related activity of neurons synthesizing a satiety mediator, oxytocin. *Peptides* 2010;31:1346–1352
- Amico JA, Vollmer RR, Cai HM, Miedler JA, Rinaman L. Enhanced initial and sustained intake of sucrose solution in mice with an oxytocin gene deletion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289:R1798–R1806
- Berridge KC. Liking and ‘wanting’ food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav* 2009;97:537–550
- Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:573–579
- Legros JJ, Chiodera P, Geenen V, Smits S, von Freyckell R. Dose-response relationship between plasma oxytocin and cortisol and adrenocorticotropic concentrations during oxytocin infusion in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:105–109
- Cardoso C, Ellenbogen MA, Orlando MA, Bacon SL, Joober R. Intranasal oxytocin attenuates the cortisol response to physical stress: a dose-response study. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:399–407
- Quirin M, Kuhl J, Düsing R. Oxytocin buffers cortisol responses to stress in individuals with impaired emotion regulation abilities. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:898–904
- Legros JJ, Chiodera P, Geenen V. Inhibitory action of exogenous oxytocin on plasma cortisol in normal human subjects: evidence of action at the adrenal level. *Neuroendocrinology* 1988;48:204–206
- Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, et al. Chronic stress and obesity: a new view of “comfort food”. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11696–11701

46. Ulrich-Lai YM, Christiansen AM, Ostrander MM, et al. Pleasurable behaviors reduce stress via brain reward pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:20529–20534
47. Oksewski PK, Klockars A, Oksewska AM, Fredriksson R, Schiöth HB, Levine AS. Molecular, immunohistochemical, and pharmacological evidence of oxytocin's role as inhibitor of carbohydrate but not fat intake. *Endocrinology* 2010;151:4736–4744
48. Qi J, Yang JY, Song M, Li Y, Wang F, Wu CF. Inhibition by oxytocin of methamphetamine-induced hyperactivity related to dopamine turnover in the mesolimbic region in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2008;376:441–448
49. Belda X, Armario A. Dopamine D1 and D2 dopamine receptors regulate immobilization stress-induced activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;206:355–365
50. Deblon N, Veyrat-Durebex C, Bourgoin L, et al. Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats. *PLoS ONE* 2011;6:e25565
51. Xu Y, Elmquist JK, Fukuda M. Central nervous control of energy and glucose balance: focus on the central melanocortin system. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1243:1–14
52. Groppe SE, Gossen A, Rademacher L, et al. Oxytocin influences processing of socially relevant cues in the ventral tegmental area of the human brain. *Biol Psychiatry* 15 February 2012 [Epub ahead of print]
53. Heinrichs M, Meinlschmidt G, Neumann I, et al. Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4798–4804
54. Zhang H, Wu C, Chen Q, et al. Treatment of obesity and diabetes using oxytocin or analogs in patients and mouse models. *PLoS ONE* 2013;8:e61477