

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE PSICOLOGIA

JÉSSICA URTADO DA SILVA

**Estudo dos efeitos da ocitocina intranasal sobre o medo, a dor e a
memória aversiva em humanos**

São Paulo

2023

JÉSSICA URTADO DA SILVA

**Estudo dos efeitos da ocitocina intranasal sobre o medo, a dor e a
memória aversiva em humanos**

(Versão corrigida)

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

Área de concentração: Neurociências e
Comportamento

Orientadora: Profa. Dra. Ivana Brito

São Paulo

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.

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

Urtado da Silva, Jéssica

Estudo dos efeitos da ocitocina intranasal sobre o medo, a dor e a memória aversiva em humanos / Jéssica Urtado da Silva; orientador Ivana Brito. -- São Paulo, 2023.

117 f.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento) -- Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, 2023.

1. Ocitocina. 2. Dor. 3. Medo. 4. Memória. I. Brito, Ivana , orient. II. Título.


Silva, J. U. **Estudo dos efeitos da ocitocina intranasal sobre o medo, a dor e a memória aversiva em humanos.** 2023. Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutora em Neurociências e Comportamento.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Ivana Brito (Orientadora)

Instituição: Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo.

Assinatura: 

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que são minha maior fonte de amor, de apoio e inspiração. Que sempre acreditaram em mim, me incentivaram, e estiveram carinhosamente ao meu lado em cada momento, mostrando que eu posso ser tudo aquilo que eu sonhar.

AGRADECIMENTOS

À Ivana, minha querida orientadora, com quem aprendi muito ao longo de todos esses anos, para além do contexto acadêmico, contribuindo para que eu crescesse como pessoa e como profissional. Dividimos muitas alegrias, tristezas, dificuldades e conquistas, com muita parceria e amizade. Sou grata por toda a paciência, disponibilidade e companheirismo. Por tantos ensinamentos. Você é inspiração pra mim e a levarei para sempre em meu coração.

Aos meus pais e meu querido irmão, minha eterna gratidão por todo o amor, carinho, incentivo, cuidado e companheirismo. Por me guiarem e estarem incansavelmente ao meu lado, contribuindo para que eu pudesse abraçar as oportunidades e realizar os meus sonhos, sempre me lembrando que posso ser tudo o que eu quiser, com fé, amor e dedicação. Vocês são tudo pra mim.

Ao meu marido, meu amor e parceiro dessa vida, que com muito carinho, acolhimento e compreensão esteve ao meu lado em todos os momentos, sempre me incentivando e me mostrando o quanto sou capaz. Sempre torcendo por mim e me lembrando o quanto tudo isso é incrível e transformador.

Às minhas amigas e irmãs de coração, que acompanharam cada passo, com as quais compartilhei todas as alegrias e angústias, que estiveram sempre ao meu lado, tornando a caminhada mais leve, feliz e amparada, em todos os sentidos da vida.

À Raphinha, amada aluna de IC que virou amiga. Obrigada por toda a parceria, amizade e companheirismo. Por estar ao meu lado, sempre doce, alegre e disposta a ajudar. Te levo no coração e torço muito por você.

Às voluntárias, sem as quais essa pesquisa não teria acontecido, pela disponibilidade e generosidade em contribuir para construção de novos conhecimentos científicos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela concessão da bolsa de doutorado e apoio financeiro para que esta pesquisa se concretizasse.

Aos Professores Mário Pedrazzoli, Michele Schultz, Luiz Menna e Andrea da Silva Torrão, por disponibilizarem o laboratório para a realização das coletas de dados.

À Professora Tânia Viel, pela disponibilidade em ensinar uma nova técnica, e abrir as portas de seu laboratório para que uma etapa importante da pesquisa pudesse ser realizada.

À Isabel, técnica de laboratório da EACH-USP, por toda a disponibilidade, ajuda e companheirismo. Você foi um presente que recebi ao longo do caminho. Agradeço também à Júlia, que pacientemente me ensinou e auxiliou no passo a passo das dosagens realizadas no laboratório. Como disse pessoalmente, vocês (e as outras meninas do laboratório) caíram do céu, e fizeram toda a diferença.

À USP, que foi minha segunda casa por tantos anos, ao longo dessa grande jornada acadêmica. Agradeço por todas as oportunidades. Posso dizer que foi a minha escola da vida. Aprendi sobre ciência, política, cultura, sobre como ser Obstetritz, pesquisadora e cidadã, sempre em busca de fazer a diferença na nossa sociedade.

À Deus, sem o qual nada seria possível.

*“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim:
esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem”.*

Guimarães Rosa

RESUMO

Diversos estudos demonstram a participação da ocitocina em promover a interação social presente no comportamento materno, sexual e interpessoal, bem como sua influência sobre a modulação da dor, do medo e de processos cognitivos, como a atenção e a memória. Estudos histológicos mostraram a presença de receptores de ocitocina em diferentes áreas cerebrais, como a substância cinzenta periaquedutal, envolvida no controle descendente da dor, o hipocampo, envolvido nos mecanismos de memória e aprendizagem aversiva, e a amígdala, estrutura chave no processamento do medo. Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos da ocitocina inalatória sobre o medo, a percepção da dor e a memória aversiva em humanos, bem como a relação entre eles. O estudo foi realizado com 65 voluntárias do sexo feminino, saudáveis, que receberam ocitocina intranasal (40 UI) ou placebo. Seus efeitos sobre a dor foram investigados por meio do teste pressórico ao frio, sendo registrados o limiar de dor e a tolerância à dor. A intensidade da dor foi mensurada por meio da Escala Visual Analógica de dor (EVAd) e classificada pelo Questionário de dor McGill. O estudo de seu efeito sobre o medo se deu pelo Paradigma do Filme de Trauma, sendo a intensidade do medo mensurada por meio da EVA de medo, assim como foram aplicadas EVA para avaliar aversão, atenção e imersão no filme. A memória declarativa aversiva foi avaliada por meio de Questionário, em diferentes intervalos. As memórias aversivas intrusivas foram analisadas por meio de registros quantitativos e qualitativos, ao longo de 7 dias. A memória da dor também foi avaliada após sete dias, por meio da EVAd. Nossos resultados mostraram que a ocitocina aumentou o desagrado à dor, quando o estímulo doloroso ocorreu em um contexto aversivo, assim como aumentou a intensidade do medo, o que pode ter contribuído para um estado de humor negativo. Ainda, a ocitocina atenuou as memórias intrusivas de maneira a diminuir sua frequência e o sofrimento por elas causado. Tomados em conjunto, os resultados sugerem que a ocitocina intranasal pode modular a percepção subjetiva da dor, o medo e a memória aversiva em humanos, de acordo com o contexto em que os estímulos acontecem e sua relevância biopsicossocial.

Palavras-chave: Ocitocina, dor, medo, memória.

ABSTRACT

Several studies demonstrate the participation of oxytocin in promoting the social interaction present in maternal, sexual and interpersonal behavior, as well as its influence on the modulation of pain, fear and cognitive processes, such as attention and memory. Histological studies have shown the presence of oxytocin receptors in different brain areas, such as the periaqueductal gray matter, involved in descending pain control, the hippocampus, involved in memory mechanisms and aversive learning, and the amygdala, a key structure in fear processing. This study aimed to investigate the effects of inhaled oxytocin on fear, pain perception and aversive memory in humans, as well as the relationship between them. The study was conducted with 65 healthy female volunteers who received intranasal oxytocin (40 IU) or placebo. Its effects on pain were investigated using the cold pressure test, with the pain threshold and pain tolerance being recorded. Pain intensity was measured using the Visual Analog Pain Scale (VASd) and classified using the McGill Pain Questionnaire. The study of its effect on fear was carried out using the Trauma Film Paradigm, with the intensity of fear measured using the fear VAS, as well as the VAS used to assess aversion, attention and immersion in the film. Aversive declarative memory was assessed using a Questionnaire, at different intervals. The intrusive aversive memories were analyzed through quantitative and qualitative records, over 7 days. Pain memory was also assessed after seven days using the VASd. Our results showed that oxytocin increased pain unpleasantness when the painful stimulus occurred in an aversive context, as well as increased fear intensity, which may have contributed to a negative mood state. Also, oxytocin attenuated intrusive memories in order to decrease their frequency and the suffering caused by them. Taken together, the results suggest that intranasal oxytocin can modulate the subjective perception of pain, fear and aversive memory in humans, according to the context in which the stimuli occur and their biopsychosocial relevance.

Keywords: Oxytocin, pain, fear, memory.

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ACO	Anticoncepcional Oral
ANOVA	Análise de Variância
BHE	Barreira Hematoencefálica
BRUMS	Escala de Humor de Brunel
C	Celsius
CPT	Teste Pressor ao Frio
DIU	Dispositivo Intra Uterino
DMo	Grupo Dor e Medo ocitocina
DMpl	Grupo Dor e Medo placebo
Do	Grupo Dor ocitocina
DP	Desvio Padrão
Dpl	Grupo Dor placebo
EA	Experimento A
EB	Experimento B
EVAat	Escala Visual Analógica de atenção
EVAav	Escala Visual Analógica de aversão
EVAd	Escala Visual Analógica de dor
EVAi	Escala Visual Analógica de imersão
EVAm	Escala Visual Analógica de medo
FC	Frequência Cardíaca
GEE	Equações de Estimativa Generalizada
HPA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LTP	Potenciação de Longo Prazo
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAG	Substância Cinzenta Periaquedutal
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PVN	Núcleo Paraventricular
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEPT	Transtorno do Estresse Pós Traumático

TFP

UI

VAMS

Paradigma do Filme de Trauma

Unidades Internacionais

Escala Visual Analógica de Humor

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação das possíveis rotas e destinos da ocitocina inalatória..	20
Figura 2. Diagrama do desenho experimental	26
Figura 3. Linha do tempo experimental.....	28
Figura 4. Foto representativa do aparato utilizado para realização do CPT.....	30
Figura 5. Cartazes dos filmes utilizados para evocar medo	33
Figura 6. Fotografia representando voluntárias posicionadas para a realização de uma sessão experimental.	34
Figura 7. Efeitos da ocitocina sobre o limiar de dor.....	42
Figura 8. Efeitos da ocitocina sobre a tolerância à dor.....	43
Figura 9. Efeitos da ocitocina sobre a intensidade da dor na EVA.	44
Figura 10. Efeitos da ocitocina sobre o desagrado à dor Questionário McGill (Total).....	46
Figura 11. Gráficos dos resultados do Questionário de dor McGill.....	49
Figura 12. Efeitos da ocitocina sobre o humor- Escala de BRUMS..	54
Figura 13. Efeitos da ocitocina sobre a EVAm, EVAat, EVAi e EVAav no TFP..	55
Figura 14. Efeito da ocitocina sobre a memória declarativa do filme.....	56
Figura 15. Efeitos da ocitocina sobre as memórias intrusivas.....	58
Figura 16. Efeitos da ocitocina sobre a angústia/aversão das memórias intrusivas no TFP.. .	59
Figura 17. Efeitos da ocitocina sobre a vivacidade das memórias intrusivas no TFP.....	59
Figura 18. Efeitos da ocitocina sobre a memória da dor na EVA.	61
Figura 19. Variação percentual da FC ao longo do procedimento experimental	64
Figura 20. Variação percentual da FC entre os quatro grupos experimentais.....	65
Figura 21. Variação percentual da PAS ao longo do procedimento experimental.....	68
Figura 22. Variação percentual da PAD ao longo do procedimento experimental..	71
Figura 23. Efeitos da ocitocina sobre a concentração de cortisol salivar.....	73
Figura 24. A ocitocina como molécula integradora e moduladora das funções comportamentais.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da amostra experimental.....	23
Tabela 2. Características do ciclo menstrual da amostra experimental.	23
Tabela 3. Uso de métodos contraceptivos e fases do ciclo menstrual da amostra experimental, entre os grupos ocitocina e placebo.	24
Tabela 4. Frequência do consumo de imagens de TV, filmes ou videogames que retratam violência interpessoal grave entre as voluntárias.	24
Tabela 5. Desenho do estudo	26
Tabela 6. Dados do limiar de dor no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os testes, para cada grupo.....	41
Tabela 7. Dados da tolerância à dor no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os testes, para cada grupo.....	42
Tabela 8. Dados do escore da EVAd no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos testes, para cada grupo.	43
Tabela 9. Dados do escore total do Questionário de dor McGill aplicado após o CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos questionários, para cada grupo.	45
Tabela 10. Dados da variação percentual entre os CPT 1 e 2 das variáveis limiar de dor, tolerância à dor, Escore EVA e Questionário McGill (total).	46
Tabela 11. Dados do escore do Questionário de dor McGill (dimensão sensitivo-discriminativo) no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos testes, para cada grupo.....	47
Tabela 12. Dados do escore do Questionário de dor McGill (dimensão afetivo-motivacional) no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos testes, para cada grupo.	47
Tabela 13. Dados do escore do Questionário de dor McGill (dimensão cognitivo-avaliativo) no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos testes, para cada grupo.	48
Tabela 14. Dados do escore do Questionário de dor McGill (dimensão miscelânea) no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos testes, para cada grupo.....	48
Tabela 15. Comparações entre os grupos, da variação percentual entre os CPT 1 e 2 das dimensões do Questionário McGill e escore total.....	49
Tabela 16. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Tensão	51
Tabela 17. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Depressão	51
Tabela 18. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Raiva.....	51

Tabela 19. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Vigor.....	52
Tabela 20. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Fadiga	52
Tabela 21. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Confusão mental.....	52
Tabela 22. Comparações entre os grupos, da variação percentual entre os CPT 1 e 2 dos domínios da Escala de Humor de BRUMS	53
Tabela 23. Comparações entre os grupos, dos escores da EVA de medo, atenção, imersão e aversão.	55
Tabela 24. Comparações do Questionário de memória do filme, aplicado durante a sessão experimental e após 7 dias, entre os grupos ocitocina e placebo.	56
Tabela 25. Comparações do número de intrusões por período dia e intrusões totais, entre os grupos ocitocina e placebo no EB	57
Tabela 26. Comparação do escore de angústia/aversão e escore de vivacidade das memórias intrusivas entre os grupos DMpl e DMO	59
Tabela 27. Dados da EVAd e variação percentual, entre a EVAd CPT 1, EVAd CPT 2 e a EVAd aplicada após 7 dias, nos grupos DMpl e DMO.....	60
Tabela 28. Avaliação dos efeitos da variação percentual do escore da EVAd pós estímulo doloroso, considerando o grupo e tempo, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE)	61
Tabela 29. Dados da variação percentual da Frequência Cardíaca entre os momentos de aferição e a linha de base, entre os grupos.	62
Tabela 30. Avaliação dos efeitos da variação percentual da frequência cardíaca, considerando o momento da aferição, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE), para o EA e EB separadamente.	63
Tabela 31. Avaliação dos efeitos da variação percentual da frequência cardíaca, considerando todos os grupos, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE).	65
Tabela 32. Dados da variação percentual entre a PAS nas etapas de aferição e a linha de base, entre os grupos.....	66
Tabela 33. Avaliação dos efeitos da variação percentual da PAS, considerando o momento da aferição, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE), para o EA e EB separadamente	67
Tabela 34. Avaliação dos efeitos da variação percentual da PAS, considerando todos os grupos, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE).	69

Tabela 35. Dados da variação percentual entre a PAD nos momentos de aferição e a linha de base, entre os grupos.....	70
Tabela 36. Avaliação dos efeitos da variação percentual da PAD, considerando o momento da aferição, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE), para o EA e EB separadamente.	70
Tabela 37. Avaliação dos efeitos da variação percentual da PAD, considerando todos os grupos, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE).	72
Tabela 38. Avaliação dos efeitos da variação percentual na concentração de cortisol salivar, considerando os grupos e momentos da coleta, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE).....	72

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
1.1. A ocitocina na dor.....	9
1.2. A ocitocina na memória aversiva.....	12
1.3. Ocitocina no medo.....	15
1.4. Rotas da ocitocina inalatória.....	17
2. OBJETIVOS.....	21
2.1. Objetivo geral.....	21
2.2. Objetivos específicos.....	21
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	22
3.1. Participantes.....	22
3.2. Procedimento experimental.....	25
3.3. Ocitocina Intranasal.....	28
3.4. Teste de dor ao frio (Cold Pressor Test)	29
3.4.1. Avaliação da dor.....	30
3.5. Avaliação do humor.....	31
3.6. Medo.....	32
3.7. Memória aversiva.....	34
3.8. Mensuração cardiovascular.....	35
3.9. Dosagem de Cortisol.....	36
3.10. Análise dos dados.....	37
4. RESULTADOS.....	41
4.1. Efeito da ocitocina sobre a percepção de dor.....	41
4.1.1. Efeito da ocitocina sobre o limiar de dor ao frio.....	41
4.1.2. Efeito da ocitocina sobre a tolerância à dor ao frio.....	42
4.1.3. Efeito da ocitocina sobre a intensidade de dor ao frio (EVAd).....	43
4.1.4 Efeito da ocitocina sobre o desagrado da dor (McGill)	45
4.2. Efeito da ocitocina sobre o humor (Escala de Humor de BRUMS).....	50
4.3. Efeito da ocitocina sobre o medo no TFP.....	54
4.4. Efeito da ocitocina sobre a memória aversiva no TFP.....	56
4.4.1. Efeito da ocitocina sobre a memória declarativa no TFP.....	56
4.4.2. Efeito da ocitocina sobre as memórias intrusivas no TFP.....	57
4.4.3. Efeito da ocitocina sobre a memória da dor.....	60

4.5. Mensuração cardiovascular.....	62
4.5.1. Frequência cardíaca.....	62
4.5.2. Pressão Arterial Sistólica.....	66
4.5.3. Pressão Arterial Diastólica.....	69
4.6 Dosagem de cortisol salivar	72
5. DISCUSSÃO.....	74
6. CONCLUSÃO.....	82
7. REFERÊNCIAS.....	83
8.ANEXOS.....	93

1. INTRODUÇÃO

Diversos estudos mostram a participação da ocitocina em promover a interação social presente no comportamento materno, relações e reproduções humanas, além de diminuir as respostas do organismo ao estresse e influenciar nos processos de memória e aprendizagem (Carter et al., 2020; Silva et al., 2019; Viero et al., 2010; Lee et al., 2009; Yang et al., 2007; Heinrichs et al., 2004). Estudos que apresentam a influência da ocitocina sobre a percepção da dor destacam sua importância como neuromodulador central (Yang et al., 2007; Yang et al., 2011; Lee et al., 2009; Rash et al., 2014; Zunhammer et al., 2015).

A ocitocina é um nonapeptídeo sintetizado nos neurônios magnocelulares dos núcleos hipotalâmicos paraventricular e supraóptico (Vandesande & Dierick, 1975) e transportado ao longo das projeções axonais combinado à proteína transportadora neurofisina até a hipófise posterior, onde é estocado e liberado por exocitose para a circulação, em resposta a múltiplos estímulos que levam à despolarização da membrana (Hatton, 1990). Tanto a ocitocina quanto a vasopressina podem também ser liberadas pelos terminais dendríticos (Ludwig & Leng, 2006), possuindo ação também parácrina e podendo até mesmo difundir-se ao longo de distâncias maiores. Por essa razão, podemos compreender sua ação em sítios contendo receptores ocitocinérgicos, apesar das ausentes ou escassas projeções axonais ocitocinérgicas. O núcleo paraventricular também possui projeções para outras áreas encefálicas como o hipocampo, envolvido nos mecanismos de memória e aprendizagem aversiva; a amígdala, considerada estrutura chave no processamento do medo; o corno dorsal da medula espinhal, que tem participação crucial na modulação da transmissão nociceptiva (Viero et al., 2010); o tronco encefálico, em neurônios do complexo vagal solitário, relacionados com a regulação cardiovascular; e ainda para o córtex pré-frontal, que desempenha importante papel na cognição, comunicação e comportamento social (Quintana et al., 2015). Essas projeções provavelmente estão envolvidas com a modulação dos diversos comportamentos influenciados pela ocitocina, dentre eles a percepção e memória da dor. Lesões no núcleo paraventricular resultam em pronunciada redução de fibras imunorreativas para ocitocina em todo o encéfalo (Vries & Buijs, 1983). Essas projeções ainda não estão totalmente documentadas, mas provavelmente contribuem para a regulação do comportamento.

O efeito da ocitocina sobre os neurônios alvos é predominantemente excitatório. Raggenbass e Dreifuss (1992) demonstraram, por meio de registros de *patch-clamp* em tecido do núcleo motor do vago, o aumento da excitabilidade dos neurônios vagais pela ocitocina, gerando persistente corrente de sódio. Outros trabalhos realizados *in vivo* e *in vitro* também demonstraram a predominante ação excitatória da ocitocina sobre diferentes tecidos alvos (Kow et al., 1991; Muhlethaler et al. 1984; Ingram & Moos, 1992; Yamashita et al. 1987). A excitação desses neurônios causa como resultado final a elevação de Ca^{++} intracelular (Lambert et al., 1994). Esses efeitos certamente são mediados por receptores pós-sinápticos. Por outro lado, a ocitocina também é capaz de causar inibição de terminais glutamatérgicos pré-sinápticos, induzindo a diminuição na liberação do glutamato (Kombian et al., 1997). Moos e colegas (1998) propuseram que a ocitocina responsável pela inibição pré-sináptica deve ser liberada por terminais dendríticos do neurônio pós-sináptico, demonstrando a possibilidade da ocitocina modular sua própria atividade. Isso evidencia um importante mecanismo de autocontrole, envolvido no estabelecimento da atividade neural em pulsos, característica dos neurônios ocitocinérgicos.

Theodosis e colaboradores (2006) evidenciaram que a ocitocina participa do remodelamento neuroglial no hipotálamo. Sua liberação é acompanhada por retração dos prolongamentos dos astrócitos localizados no núcleo paraventricular e supraóptico, permitindo assim a justaposição das membranas de corpos celulares e dendritos adjacentes, possibilitando a formação de novos sítios sinápticos. Essa retração dos astrócitos está relacionada com a formação de novas sinapses GABAérgicas e glutamatérgicas localizadas no soma e nos dendritos dos neurônios ocitocinérgicos. O efeito da ocitocina sobre a plasticidade neuroglial parece representar mais um mecanismo parácrino, por meio do qual a ocitocina influencia sua própria atividade. Outras regiões do sistema nervoso central parecem ser alvo dos efeitos da ocitocina sobre a plasticidade sináptica, como o hipocampo (Tomizawa et al., 2003; Lee et al., 2015).

De maneira geral, o sistema ocitocinérgico interage com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), bem como com a acetilcolina, GABA, glutamato, opioides, canabinóides, catecolaminas, indolaminas e esteroides, repercutindo efeitos agudos e duradouros tanto no sistema nervoso central como no sistema nervoso autônomo (Jurek & Neumann, 2018; Carter et al., 2020). Assim, os receptores peptídicos no sistema nervoso parecem poder influenciar grande parte do organismo, diferindo em abundância

e localização entre indivíduos e espécies (Freeman & Young, 2016), o que leva a uma complexa e plástica ação ocitocinérgica sobre diversos mecanismos fisiológicos e comportamentais.

1.1. A ocitocina na dor

A dor é considerada uma experiência tanto sensorial como emocional, apresentando-se de forma complexa, genuinamente subjetiva e pessoal, sendo seu componente emocional particularmente essencial para a sobrevivência. Foi considerada pela primeira vez em 1996, por James Campbell (Presidente da Sociedade Americana de dor), o 5º sinal vital, associada à preservação da integridade e da própria vida (SBED, 2013).

Os receptores da dor, ou seja, receptores sensitivos especializados, chamados de nociceptores, distribuem-se por praticamente todos os tecidos corporais, tendo a notável exceção do Sistema Nervoso Central (Lent, 2010). Diferentes estímulos nocivos ativam esses nociceptores, que são considerados em três principais classes – térmicos, mecânicos e polimodais – assim como uma classe denominada de nociceptores silentes (Kandel et al., 2003). Os nociceptores térmicos são ativados por temperaturas extremas (>45° ou <5°), enquanto que os nociceptores mecânicos são ativados por pressão intensa sobre a pele. Ambos possuem fibras A δ de pequeno diâmetro, finamente mielinizadas que conduzem sinais cerca de 5-30 m/s. Essas fibras transmitem rapidamente a informação da dor aguda, resultante de um estímulo pontual, portanto, bem localizado e discriminativo. Outro conjunto de nociceptores, denominados polimodais, são ativados por estímulos mecânicos, químicos ou térmicos (frio ou quente) de alta intensidade. Possuem fibras C de pequeno diâmetro e não-mielinizadas que conduzem sinais lentamente, geralmente em velocidades abaixo de 1,0 m/s, transmitindo uma dor difusa e lenta (Kandel et al., 2003).

As fibras aferentes nociceptivas terminam, predominantemente, no corno dorsal da medula espinhal, de onde a informação nociceptiva é transmitida para diferentes regiões do sistema nervoso central, como tálamo e córtex cerebral, por meio de cinco vias aferentes. Destas, o trato espinotalâmico é a via nociceptiva ascendente mais proeminente. As demais vias são: trato espinorreticular, trato espinomesencefálico, trato cervicotalâmico e trato espinohipotálâmico (Lent, 2010; Kandel et al., 2003).

Sabidamente, o sistema de peptídeos opióides está envolvido no controle endógeno da dor. Regiões como a substância cinzenta periaquedutal (PAG), bulbo ventral e corno dorsal superficial da medula espinhal, responsáveis pela modulação descendente da dor, possuem elevada concentração de receptores opióides (Lent, 2010; Kandel et al., 2003). Na medula espinhal, esses receptores podem ser encontrados tanto no terminal pré-sináptico dos nociceptores, como na membrana pós-sináptica do neurônio de projeção. A regulação ou inibição da transmissão nociceptiva ocorre devido às características funcionais desses receptores. A ativação dos receptores pré-sinápticos está envolvida com a diminuição na liberação de glutamato e/ou substância P pelo nociceptor, causada pela diminuição no influxo de Ca^{++} , inibindo assim a transmissão da informação nociceptiva. Além disso, pode ocorrer uma inibição pós-sináptica, relacionada ao aumento na condutância do K^+ , o que leva à hiperpolarização da membrana pós-sináptica (Kandel et al., 2003).

Na medula espinhal, terminais ocitocinérgicos são encontrados principalmente nas camadas mais superficiais do corno dorsal e nos núcleos autonômicos. Estas estruturas-alvo espinhais contêm uma densidade importante de sítios de ligação de ocitocina. A co-localização dos terminais ocitocinérgicos e sítios de ligação de ocitocina nas camadas superficiais da medula espinhal sugerem fortemente a participação da ocitocina no processamento nociceptivo (Breton et al., 2009). Além disso, estudos histológicos demonstram a presença de receptores para ocitocina em diferentes regiões encefálicas, como a PAG, envolvida no controle descendente da dor (Campbell et al., 2009; Loup et al., 1991).

Outras evidências sugerem a participação da ocitocina na modulação da dor. A estimulação dolorosa aumenta a concentração de ocitocina no líquido de perfusão da PAG (Yang et al., 2011a; Yang et al., 2011b), no núcleo caudado (Yang, et al., 2011c), no núcleo hipotalâmico supraóptico (Yang et al., 2011d), no núcleo hipotalâmico ventromedial, núcleo talâmico reticular, locus ceruleus, núcleo magno da rafe, hipófise posterior e medula espinhal (Yang et al., 2007). Ainda, ocorre um aumento na concentração de endorfina e das encefalinas metionina e leucina no líquido de perfusão da PAG e da medula espinhal (Yang et al., 2011a; Yang et al., 2011b; Yang et al., 2007; Uvnäs-Moberg et al., 1997). A relação entre a administração de ocitocina e o aumento no limiar de dor em roedores tem sido demonstrada em associação com a inibição de seus efeitos antinociceptivos, por meio do uso de antagonistas (Yang et al., 2011a; Yang et al., 2011b; Yang et al., 2007; Uvnäs-Moberg et al., 1992).

O efeito antinociceptivo causado pela administração de ocitocina também foi relatado em estudos com humanos, onde observaram a diminuição na percepção de dor lombar após injeção intratecal de ocitocina (Yang, 1994), a diminuição da dor abdominal em pacientes com Síndrome do Intestino irritável após infusão contínua de ocitocina em doses iguais ou maiores que 20 mU/min (Louvel et al., 1996), bem como a diminuição de cefaléia em pacientes com enxaqueca, após sua administração intranasal, com efeito dose-dependente (Wang et al., 2013). Ainda, Grewen e colaboradores (2008) associaram a ocitocina endógena à antinocicepção para isquemia experimental e de pressão ao frio.

Estudos sugerem que o efeito antinociceptivo da ocitocina esteja também atrelado à participação da ocitocina como importante modulador das respostas comportamentais, como ansiedade e medo, atenuando a resposta ao estresse (Grewen & Light, 2011; Heinrichs et al., 2003). Ainda, Rash e colaboradores (2014) apontam que a ocitocina pode diminuir a sensibilidade à dor ao atenuar a reatividade fisiológica à dor, uma vez que menor reatividade da frequência cardíaca a dor ao frio foi observada após a administração inalatória de ocitocina em relação ao placebo. Segundo os autores, é possível que a atenuação observada da frequência cardíaca associada à administração de ocitocina resulte de sua ligação direta aos receptores ocitocinérgicos localizados no coração. Entretanto, ainda é incerto se as alterações cardíacas observadas após administração intranasal estão relacionadas aos maiores níveis plasmáticos circulantes de ocitocina ou se o aumento na regulação autonômica cardíaca se deve a um impacto direto da ocitocina em neurônios motores vagais do tronco encefálico, entregue por meio de fibras do nervo trigêmeo, que será discutido adiante, ou ainda por meio de outras vias indiretas que precisam ser descritas (Gutkowska & Jankowski, 2012).

A ideia de a sensibilidade à dor ser diminuída ao atenuar a reatividade fisiológica aos estímulos dolorosos remete à Teoria de James-Lange, desenvolvida no século 19. De acordo com esta teoria, a percepção das manifestações fisiológicas provocaria o estado interior correspondente, indicando que se a informação retroativa não causa, ao menos influencia a experiência emocional subjetiva, potencializando-a (Lent, 2010).

O estudo da dor em seres humanos é importante para compreendermos os mecanismos subjacentes desta função essencial, como também para entendermos mecanismos de controles endógenos e exógenos da dor e, a partir de tais conhecimentos, elaborar medidas que auxiliem os indivíduos melhorando sua qualidade de vida. Apesar

dos avanços que vêm ocorrendo na compreensão dos mecanismos da dor, drogas como a morfina e anti-inflamatórios não esteroidais, que foram introduzidas para o tratamento da dor há mais de um século, continuam dominando a literatura de tratamento farmacológico da dor (Kissin, 2010), ainda que sejam conhecidos os inúmeros efeitos colaterais e eficácia limitada para o tratamento de determinados quadros álgicos, como na dor neuropática (Gregorian et al., 2010; Laine et al., 2006; Sostres et al., 2010).

Mesmo sendo considerada importante para a preservação da própria vida, dor excessiva é angustiante e pode até mesmo comprometer o desenvolvimento de processos fisiológicos, como o parto normal. Sabe-se que o limiar de dor é aumentado em mulheres durante o parto, refletindo uma mudança psicométrica à estimulação de alta intensidade (Kandel et al, 2003), tendo a ocitocina importante papel antinociceptivo neste processo (Mazzuca et al., 2011). Sabe-se que durante o trabalho de parto, a ocitocina é liberada na corrente sanguínea através da hipófise posterior, e ao se ligar em receptores presentes no útero, provoca sua contração e consequente expulsão fetal. Ainda, é possível que sua liberação através de projeções do núcleo paraventricular para diversas regiões do sistema nervoso central como a amígdala, hipocampo, tronco encefálico, córtex pré-frontal e corno dorsal da medula espinhal, durante o trabalho de parto, module a percepção e a memória aversiva da dor materna, atenuando a experiência dolorosa associada à parturição. Vale ressaltar que a ocitocina exógena, administrada por via endovenosa, não atravessa a barreira hematoencefálica, limitando-se aos efeitos periféricos (Wang et al., 2013; Yang et al., 2011a; Gimpl & Fahrenholz, 2001; Quintana et al., 2015).

Uma vez que diferentes regiões e mecanismos podem estar envolvidos na modulação da dor pela ocitocina, novos estudos são necessários na tentativa de melhor compreender a participação dessa substância na nocicepção humana. Além disso, investigar e relacionar os mecanismos já propostos é um importante passo para elucidar os eventos neurais envolvidos na percepção da dor.

1.2. A ocitocina na memória aversiva

De acordo com Squire (2004), a memória humana pode ser classificada tendo como base o tipo de estímulo processado, sendo dividida em: memória explícita (ou declarativa) e memória de procedimento (ou implícita). As memórias explícitas são aquelas que conseguimos transmitir verbalmente (Lombroso, 2004) e referem-se ao

armazenamento de elementos conscientemente evocados (Squire, 2004). Já as memórias implícitas correspondem às habilidades motoras e àquelas relacionadas à percepção (Squire, 2004), que não podem ser relatadas (Squire, 1992).

As memórias também são classificadas de acordo com o tempo de armazenamento (Baddeley & Warrington, 1970), depois de terem sido adquiridas. Memórias consideradas de longo prazo são constituídas por experiências do passado, ausentes de consciência, sendo recordadas por estímulos a elas associados (Albuquerque et al., 2010). Durante a sua consolidação, permanecem vulneráveis às modulações neuroquímicas das vias eferentes que se projetam para regiões responsáveis pelo seu armazenamento (Alberini et al., 2006; Izquierdo et al., 2006). Já as de curto prazo correspondem às memórias formadas por elementos de um passado recente que ainda permanecem na consciência (Albuquerque et al., 2010).

Os primeiros trabalhos envolvendo os mecanismos celulares e moleculares referentes aos processos de retenção e consolidação da memória foram realizados por Barco e colaboradores (2006), nos quais descreveram esses mecanismos responsáveis pela formação da memória de curto e longo prazo na *aplysia*. Em seus estudos, verificou-se a presença de duas classes de modificação sináptica: alterações funcionais, pelo aumento da secreção de neurotransmissores, e estruturais, pela formação de novas sinapses.

No hipocampo ocorrem os processos de consolidação da memória explícita, divididos na fase precoce e tardia. Para isso, sinapses glutamatérgicas desencadeiam cascatas de eventos intracelulares responsáveis pela Potenciação de Longo Prazo (LTP) e, posteriormente, pela ativação de expressão gênica, levando à síntese de proteínas efetoras e reguladoras das funções celulares, bem como ampliando as conexões sinápticas. De acordo com García-Segura (2009), a ocitocina pode afetar a plasticidade sináptica hipocampal, interferindo na cascata de sinalização intracelular responsável pela LTP, em ratas multíparas. Ainda, estudos evidenciaram que lesões hipocâmpais impedem a formação da memória aversiva (Lombroso, 2004; Squire, 1992; Scoville et al., 1957) e a consolidação da memória de curto prazo em longo prazo (Albuquerque et al., 2010). Kovács e colegas (1979) constataram em seus estudos com ratos, após testes de aprendizagem utilizando choque elétrico, que a ocitocina administrada no giro denteado ou nos núcleos da rafe mesencefálicos causou prejuízo no desempenho em tarefa de esquiva inibitória.

A relação entre a dor, as emoções negativas como ansiedade, medo e depressão, e, a consolidação e evocação de memórias vem sendo cada vez mais estabelecida (Garcia-Larrea & Bastuji, 2017; Sandkühler & Lee, 2013). Um exemplo dessa relação são as memórias intrusivas, ou seja, memórias que surgem de forma espontânea e involuntária na consciência, são memórias comuns em nosso cotidiano, experimentadas em uma variedade de modalidades sensoriais, podendo assumir principalmente a forma de imagens mentais e pensamentos verbais. Essas memórias geralmente constituem fragmentos do episódio, e não o evento completo (Holmes & Bourne, 2006; Halligan et al., 2002). Estudos sugerem que memórias emocionais geralmente se apresentam na forma de imagens mentais, independente de serem intrusões ou memórias evocadas (Holmes & Bourne, 2006; Antz et al., 2005). Quando associadas a um trauma, as memórias intrusivas tornam-se extremamente angustiantes e perturbadoras, desencadeadas por elementos perceptuais semelhantes aos do momento do evento traumático, sendo inclusive critério diagnóstico de Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) (Halligan et al., 2002).

Os fatores biológicos envolvidos no surgimento das memórias intrusivas ainda não são claros, tendo sido relatadas desregulações hormonais e neuroendócrinas, tanto no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) como no sistema noradrenérgico, que estão associadas ao surgimento do TEPT (Schultebrasucks et al., 2022; Morris et al., 2016; Hendrickon & Haskind, 2016). Durante o estresse, o eixo HPA é ativado, e o córtex da adrenal libera cortisol. O cortisol, por sua vez, atua em regiões cerebrais como a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal, regiões cerebrais intimamente associadas à cognição (McEwen et al., 2016), sendo demonstrado, por meio de sua liberação endógena ou administração exógena, os hormônios do estresse modulando a consolidação da memória (Roozendaal & McGaugh, 2011).

De acordo com Kitamura e colegas (2017), acredita-se que os engramas de memória do medo estejam distribuídos entre as diferentes regiões do cérebro, como a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal medial. Sabe-se que há projeções ocitocinérgicas do núcleo hipotalâmico paraventricular para essas regiões, tendo sido relatado papel modulatório da ocitocina, em diversos mecanismos mnemônicos (Viero et al., 2010; Quintana et al., 2015; Heinrichs et al., 2004; Kirsch et al., 2005).

Em humanos, os efeitos da ocitocina inalatória sobre diferentes tipos de memória têm sido observados em trabalhos que relatam a diminuição na recordação de palavras com significado relevante (Heinrichs et al., 2004), como também no

reconhecimento de faces representando o medo (Savaskan et al., 2008). O que sugere que os efeitos centrais da ocitocina influenciam seletivamente no desempenho mnemônico dependendo do tipo de memória exigida e da relevância psicobiológica do estímulo. Neste sentido, sendo a amígdala uma estrutura importante para a formação da memória aversiva, estudos constataram deficiência no condicionamento aversivo e diminuição na recordação de eventos emocionais, em pacientes com danos na amígdala, (LaBar et al., 1995; Bechara et al., 1995; Cahill et al., 1995). Kirsch e colaboradores (2005) demonstraram redução acentuada na ativação da amígdala para estímulos aversivos, após a administração de ocitocina, indicando a modulação da ocitocina sobre a formação da memória aversiva.

Deste modo, faz-se relevante estudos que contribuam para o melhor conhecimento a respeito dos possíveis efeitos da ocitocina sobre a memória da dor em humanos, que podem estar relacionados à modulação da experiência dolorosa, sendo importante para compreendermos os mecanismos subjacentes desta função essencial.

1.3. Ocitocina no medo

O medo e a ansiedade podem ser considerados como estados cerebrais causados por estímulos externos ou internos, associados a um conjunto específico de reações fisiológicas, comportamentais, hormonais e autonômicas mensuráveis (Tovote, et al., 2015).

Como mencionado, diversos estudos têm demonstrado a ação da ocitocina diminuindo respostas de medo, sugerindo que este efeito esteja relacionado à inibição da atividade da amígdala, por meio da ativação de interneurônios GABAérgicos (Andari et al., 2012; Knobloch et al., 2012; Viviani et al., 2011; Gozzi et al., 2010; Labuschagne et al., 2010; Baumgartner et al., 2008; Kirsch et al., 2005; Huber et al., 2005). Estes resultados são consistentes com a distribuição dos receptores da ocitocina em áreas associadas aos comportamentos pró-sociais e de ansiedade, tais como a amígdala (Boccia et al., 2013).

A amígdala, localizada no lobo temporal e composta por diversos núcleos, é considerada parte do centro emocional cerebral. Acredita-se que a amígdala desempenhe um papel importante no comportamento baseado na integração de informações íntero e exteroceptivas. Tem sido atribuída à amígdala uma grande variedade de funções, entre elas a memória, aprendizagem, atenção e interpretação da

significância emocional dos estímulos sensoriais, de modo que a atividade neural nessa estrutura é diferencialmente afetada pela valência emocional do estímulo (Kandel et al., 2003; Lent, 2010).

Labuschagne e colaboradores (2010) apresentaram achados que sugerem que a ocitocina tem um efeito específico sobre a atividade da amígdala relacionada com o medo, particularmente quando a amígdala é hiperativada, tal como ocorre no transtorno de ansiedade social.

Apesar de a grande maioria dos trabalhos relacionarem a ocitocina com a diminuição da resposta de medo, alguns artigos apresentaram aumento da resposta de medo sob ação da ocitocina, o que aponta a necessidade de mais estudos (Lischke et al., 2012; Domes et al., 2010; Reed et al., 2013).

Domes et al. (2010), investigou o efeito da ocitocina inalatória sobre a atividade cerebral em resposta a estímulos emocionais sociais de diferentes valências (expressões faciais de medo, raiva, felicidade e neutras) em mulheres no meio da fase lútea do ciclo menstrual, que receberam ocitocina ou placebo antes da tarefa de visualização das imagens. Os dados analisados no estudo foram obtidos a partir de imagens de ressonância magnética funcional, oxigenação sanguínea (BOLD - Blood Oxygen Level Dependent). A análise revelou que o nível de oxigênio no sangue, após a administração de ocitocina, aumentou na amígdala esquerda, no giro fusiforme e no giro temporal superior em resposta a faces de medo e aumentou no giro frontal inferior em resposta a faces de raiva e felicidade. A conclusão foi que a ocitocina aumenta a atividade da amígdala em mulheres em resposta a estímulos sociais ameaçadores (expressões faciais de medo, por exemplo).

Com base nos estudos descritos acima, vemos que a ocitocina participa da modulação do medo de diferentes maneiras, a exemplo da normalização das respostas de medo em casos nos quais há hiperativação da amígdala, e aumento das respostas de medo em mulheres, possivelmente por interação hormonal, já que há estudos mostrando que hormônios esteróides tais como o estradiol e a progesterona modulam os receptores de ocitocina, respectivamente aumentando e diminuindo a afinidade de ligação da ocitocina ao receptor (Choleris et al., 2008; Gimpl et al., 2002), de modo que se especula uma melhora na percepção de estímulos ameaçadores como mecanismo adaptativo de preservação do desenvolvimento fetal (Domes et al., 2010).

Deste modo, surge o interesse em investigar a modulação do medo sob efeito da ocitocina em mulheres, bem como elucidar os efeitos do medo sobre a dor, e seus

resultados sobre a memória da dor e do medo, estando ambos os mecanismos sob os efeitos centrais da ocitocina inalatória.

1.4. Rotas da ocitocina inalatória

A ocitocina atinge com dificuldade o sistema nervoso central a partir da circulação sanguínea, devido à barreira hematoencefálica (BHE). Deste modo, a administração intranasal de ocitocina fornece uma alternativa potencialmente promissora para alcançar seus efeitos centrais, uma vez que existe um caminho direto entre o neuroepitélio olfatório e o cérebro. A mucosa nasal é a única localização do corpo que proporciona essa relação entre o sistema nervoso central e o meio ambiente (Wang et al., 2013; Guastella et al., 2013). Assim, um número crescente de estudos têm utilizado a ocitocina intranasal para investigar seus efeitos sobre os mecanismos neurais envolvidos no comportamento e cognição social, após a descoberta de que a administração intranasal de neuropeptídeos pode atingir o sistema nervoso central, (Wang et al., 2013; Petrovic et al., 2008; Kirsch et al., 2005; Singer et al., 2008). Ainda, como mencionado acima, diversos trabalhos também têm se preocupado em investigar os possíveis efeitos da ocitocina na modulação central da dor (Yang, 1994; Rash et al., 2014; Zunhammer et al., 2015; Grewen et al., 2008).

Em revisão realizada por Quintana e colegas (2015), os autores sinalizaram as seguintes rotas para a ocitocina, após administração intranasal: (1) via vasculatura nasal para a circulação sistêmica; (2) via nervo olfatório para o bulbo olfatório, e diretamente para o líquido e cérebro, inclusive por meio do fluido linfático circundante; e (3) via nervo trigêmeo para o tronco cerebral (Figura 2). Além disso, a ocitocina inalatória pode provocar alguns de seus efeitos no sistema nervoso central ao estimular o sistema ocitocinérgico endógeno, que secreta ocitocina na circulação periférica, bem como a distribui pelo sistema nervoso central via alvo sináptico e liberação dendrítica, ou até mesmo através de difusão a partir dos sítios de liberação hipotalâmicos (Stoop, 2012). Outras possíveis rotas foram descartadas, como por exemplo, pelo epitélio alveolar, uma vez que as moléculas de ocitocina são muito grandes (1007 Daltons) para serem absorvidas pelo epitélio alveolar nos pulmões, adaptados para captar peptídeos menores do que 30 Daltons (Iringarter et al., 2004).

As moléculas de ocitocina podem atravessar o epitélio olfatório tanto por via extracelular (por difusão paracelular), como por via intracelular (por endocitose realizada pelos neurônios sensoriais) (Jansson & Björk, 2002). A via periférica (via extracelular) envolve a transferência do fármaco intranasal para a circulação sistêmica, sendo absorvido através do epitélio por uma rede de capilares sanguíneos fornecidos pelas artérias carótidas interna e externa, localizados abaixo da membrana da cavidade nasal, nos epitélios olfatório e respiratório. Uma vez que as moléculas atingem a lâmina própria destes epitélios por difusão paracelular, eles podem entrar na circulação sistêmica através destes capilares, capazes de captar grandes moléculas. Essa absorção ocorre, na maior parte, por meio do fármaco que permanece anteriormente à válvula nasal (Figura 1) (Wolburg et al., 2008; Guastella et al., 2013; Quintana et al., 2015). Embora a ocitocina circulando sistemicamente não atravesse com facilidade a BHE, possui acesso aos seus receptores em órgãos como o coração, pulmões e rins, podendo exercer diversos efeitos periféricos, bem como enviar sinais ao sistema nervoso central (Gimpl & Fahrenholz, 2001). O aumento nos níveis centrais de ocitocina após a administração intranasal pode, indiretamente, ocorrer por meio desses sinais, estimulando liberação endógena para o sistema nervoso central, bem como para a circulação sistêmica (Striepens et al., 2013).

Pela via olfatória (via intracelular), a ocitocina inalada além da válvula nasal é captada pelos neurônios olfatórios presentes no epitélio olfatório, os únicos neurônios sensoriais que possuem seus corpos expostos ao meio ambiente, e em seguida é transferida através do epitélio, via nervo olfatório para o bulbo olfatório (Figura 1) (Quintana et al., 2015; Weller et al., 2010), de onde pode ser transferida para o líquido cefalorraquidiano (LCR) (Bahadur & Pathak, 2012). Vale lembrar que os axônios do córtex olfatório primário projetam-se para núcleos na amígdala e hipotálamo (Jolkkonen et al., 2001; Kang et al., 2011), indo ao encontro de estudos que demonstram o impacto funcional da administração intranasal de ocitocina sobre o processamento neural em humanos (Kirsch et al., 2005). A via olfatória potencialmente proporciona o caminho mais direto para a absorção da ocitocina pelo sistema nervoso central.

Ainda, o trajeto por meio do nervo trigêmeo teve crescente reconhecimento como possível rota para moléculas administradas via intranasal exercerem efeitos diretos sobre o sistema nervoso central (Guastella et al., 2013; Thorne et al., 2004). Entretanto, estudos com seres humanos que caracterizam a absorção por esta via ainda são escassos. A via trigeminal consiste em fibras nervosas aferentes trigeminais que

inervam amplamente o epitélio olfatório e respiratório da cavidade nasal, projetando-se para núcleos no tronco encefálico (Figura 1) (Anton & Peppel, 1991). Quintana e colaboradores (2015) discutem que muitos outros produtos administrados por via intranasal, como a lidocaína, células estaminais e inibidor da telomerase, por exemplo, foram relatados alcançando o tronco encefálico de roedores por meio de fibras nervosas trigeminais, embora seja possível que tais substâncias cheguem ao tronco encefálico por outros mecanismos, como a difusão através do epitélio olfatório. Projeções da amígdala e núcleo paraventricular hipotalâmico estendem-se aos núcleos no tronco encefálico que regulam a atividade cardíaca (Viviani et al., 2011). Além disso, a via olfatória e trigeminal estão relacionadas funcionalmente, uma vez que há vias aferentes tanto do tronco encefálico como do bulbo olfatório para o núcleo hipotalâmico paraventricular (Meddle et al., 2000).

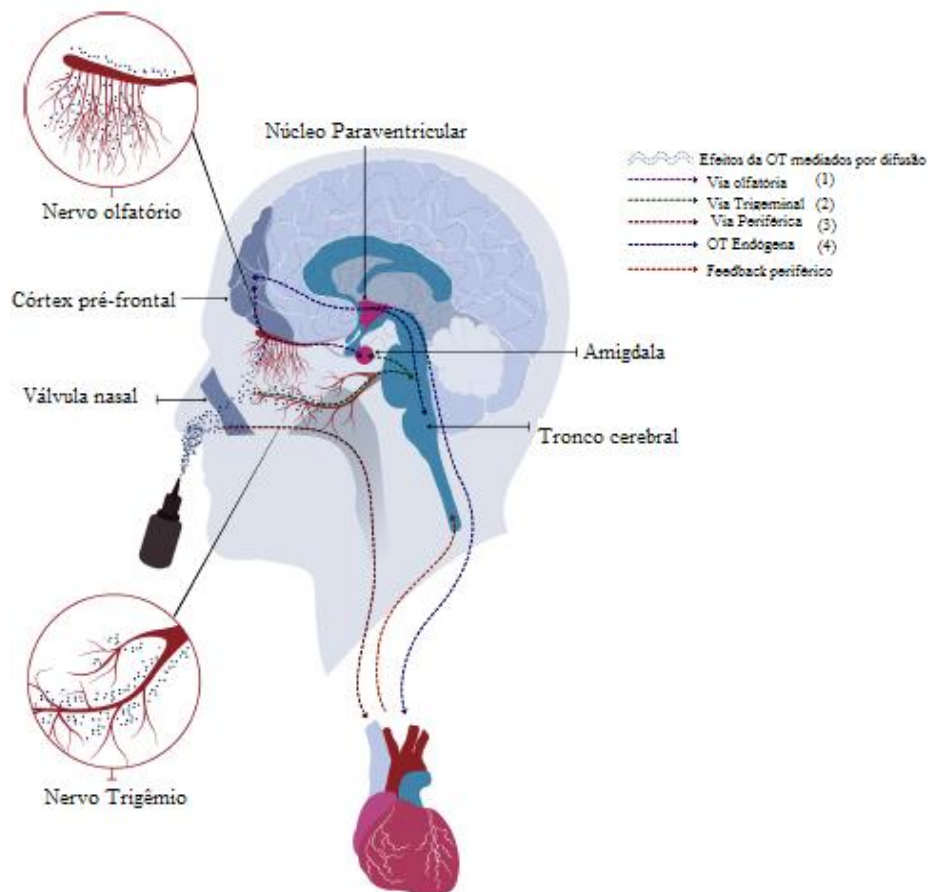


Figura 1. Representação das possíveis rotas e destinos da ocitocina inalatória. Para a amígdala, através do bulbo olfatório e, em seguida, por meio de projeções axonais, bem como por difusão através do líquido cefalorraquidiano (LCR) (1); Para o tronco encefálico, por meio de fibras nervosas trigeminais (2); Para a periferia, por meio de capilares sanguíneos presentes no epitélio olfatório e respiratório (3). A absorção de ocitocina pelas vias olfatória e trigeminal pode estimular sua produção endógena pelo núcleo paraventricular (PVN), que possui projeções ocitocinérgicas para o córtex pré-frontal e tronco encefálico, bem como para a circulação sistêmica (4). (Adaptada de Quintana et al, 2015).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Investigar os efeitos da ocitocina inalatória sobre o medo, a percepção da dor e sobre a relação entre eles. Ainda, pretende-se investigar seus efeitos sobre a memória aversiva em humanos.

2.2. Objetivos específicos

- a) Investigar os efeitos da ocitocina inalatória sobre o limiar e a tolerância à dor ao estímulo térmico frio;
- b) Investigar os efeitos da ocitocina inalatória sobre o medo, desencadeado por uma cena de filme de valência emocional negativa, contendo violência física seguida de morte;
- c) Investigar os efeitos do contexto aversivo sobre a percepção da dor, sob o efeito da ocitocina inalatória;
- d) Investigar os efeitos da ocitocina inalatória sobre a memória de cenas de um filme de valência emocional negativa, contendo violência física seguida de morte;
- e) Investigar os efeitos da ocitocina inalatória sobre a memória da dor ao estímulo térmico frio;
- f) Investigar os efeitos da ocitocina sobre as memórias intrusivas após a exibição de uma cena de filme de valência emocional negativa, contendo violência física seguida de morte;

3. MATERIAS E MÉTODOS

3.1. Participantes

Participaram deste trabalho 68 voluntárias do sexo feminino, saudáveis, possuindo idades variando entre 18 e 40 anos (média de 23,1 anos \pm desvio padrão de 4,68), recrutadas por meio de anúncios informativos sobre a pesquisa, fixados no Instituto de Ciências Biomédicas da USP (ICB-USP) e na Escola de Artes, Ciências e Humanidades da USP (EACH-USP). Deste total, três voluntárias foram excluídas devido ao uso de analgésicos, álcool e substância psicoativa nas 24 horas que antecederam a coleta de dados, de acordo com os critérios de exclusão pré-estabelecidos descritos abaixo. Deste modo, a amostra consistiu em 65 voluntárias, separadas aleatoriamente entre os modelos experimentais. O número de participantes foi baseado na literatura científica da área, que descreve experimentos semelhantes (Rash et al., 2014; Heinrichs et al., 2004; Goodin et al., 2003; Savaskan et al., 2008).

Após as voluntárias estabelecerem contato com o grupo de pesquisa, por meio de e-mail ou telefone informados no anúncio, receberam (via e-mail) um Questionário de Avaliação Geral para prévia análise (ANEXO I), contemplando os seguintes critérios de exclusão: a presença de doenças crônicas e/ou cardiovasculares e distúrbios mentais; o uso de substâncias psicoativas nas 48 horas que precederam os experimentos; o uso de medicamentos com efeitos no sistema nervoso central; risco ou confirmação de gestação; estarem lactantes; apresentarem histórico de dor crônica; diagnóstico atual ou prévio de estresse pós-traumático; experiência com episódio de violência interpessoal grave; consumo de imagens de TV, filmes ou videogames que retratam violência interpessoal grave com frequências maiores do que 2 a 3 vezes na semana. Além disso, a fase do ciclo menstrual no dia da participação no estudo foi considerada para a caracterização da amostra, retratando a variabilidade entre os grupos, das diferentes fases do ciclo menstrual. A caracterização da amostra pode ser vista nas tabelas 1, 2, 3 e 4.

Posteriormente, dia e hora para a realização dos experimentos foram agendados, quando as voluntárias foram informadas sobre os procedimentos experimentais e receberam a instrução de não fazerem uso de analgésicos, anestésicos ou substâncias psicoativas nas 48 horas que antecederam o experimento. Também foram instruídas a

não se alimentar, beber água, mascar chicletes ou escovar os dentes 30 minutos antes do início do experimento.

Tabela 1. Características da amostra experimental

Variáveis	Valor (%)
Idade (média ± dp)	23,1 anos ± 4,68
Cor que se considera	
Branca	64,61
Preta	12,31
Parda	21,54
Amarela	1,54
Escolaridade	
Cursando a graduação	78,46
Ensino Superior Completo	7,69
Cursando a pós- graduação	7,69
Pós-graduada	6,16
Estado civil	
Solteira	86,16
Casada	9,23
Outros	4,61

Tabela 2. Características do ciclo menstrual da amostra experimental.

Variáveis	Valor (%)
Ciclo menstrual regular	
Sim	72,9%
Não	25%
Não sei	2,1%
Duração do ciclo menstrual	
Em torno de 28 dias	45,8%
Mais que 28 dias	37,5%
Menos de 28 dias	8,3%
Não sei	8,3%
Uso de método contraceptivo hormonal	
Não utiliza	81,54%
Utiliza	18,46%

Variáveis	Valor (%)
Gravidez anterior	
Nunca engravidou	93,8%
Sim, uma única vez	4,2%
Sim, mais de uma vez	2,1%
Já amamentou antes	
Não	97,9%
Sim	2,1%

Tabela 3. Uso de métodos contraceptivos e fases do ciclo menstrual da amostra experimental, entre os grupos ocitocina e placebo.

Variáveis	Grupo Ocitocina (%)	Grupo Placebo (%)
Uso de método contraceptivo hormonal		
Não utiliza	78,13%	84,85%
Utiliza:	21,87%	15,15%
-ACO	9,37%	12,12%
-DIU	9,37%	3,03%
-Adesivo	3,13%	-
Fase do ciclo menstrual		
Lútea	62,5%	66,67%
Folicular	21,87%	18,18%
Isquêmica/menstrual	15,63%	15,15%

Tabela 4. Frequência do consumo de imagens de TV, filmes ou videogames que retratam violência interpessoal grave entre as voluntárias.

Variáveis	Porcentagem (%)
Não consumo nunca	31,3
Raramente	47,9
1 vez por mês	10,4
1 vez na semana	4,2
2 a 3 vezes na semana	6,3
Todos os dias	0

3.2. Procedimento Experimental

Trata-se de um estudo prospectivo randomizado, placebo - controlado. Toda a coleta de dados foi realizada em uma sala específica para estes procedimentos, com atenuação sonora e luminosa, e controle de temperatura, localizada na Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola de Artes, Ciências e Humanidades da USP. Parecer consubstanciado do CEP: CAAE 11369913.2.0000.539.

Antes do início da sessão experimental, os procedimentos da pesquisa foram explicados para as voluntárias, seguido da leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO II), conforme resolução 196/96 do Ministério da Saúde. Posteriormente, aplicamos o Questionário de saúde 2 (ANEXO III) para a avaliação das condições fisiológicas das participantes nas últimas 24 horas.

Este estudo é composto por quatro grupos experimentais, divididos em dois procedimentos experimentais distintos (Figura 2), denominados Experimento A (EA) (n=31) e Experimento B (EB) (n=34). No EA foi avaliado o efeito da ocitocina sobre a percepção dolorosa ao estímulo frio, utilizando o Teste Pressor ao Frio (Cold Pressor Test- CPT), sendo as participantes desse experimento divididas aleatoriamente entre o grupo com administração de ocitocina, denominado grupo “Dor - ocitocina” (Do), e o grupo com administração de placebo, denominado grupo “Dor - placebo” (Dpl). Já no EB foi utilizado o Paradigma do Filme de Trauma (Trauma Film Paradigm- TFP), além do CPT, com o intuito de investigarmos os efeitos da ocitocina sobre o medo, assim como sobre a possível influência do contexto aversivo na percepção dolorosa. As participantes do EB também foram divididas em dois grupos denominados grupo “Dor e Medo - ocitocina” (DMo) e grupo “Dor e Medo - placebo” (DMpl) (Tabela 5). Ainda, investigou-se o efeito da ocitocina sobre a memória da dor, memórias declarativas e intrusivas referentes ao filme. Os procedimentos detalhados de cada experimento serão descritos a seguir.

GRUPOS

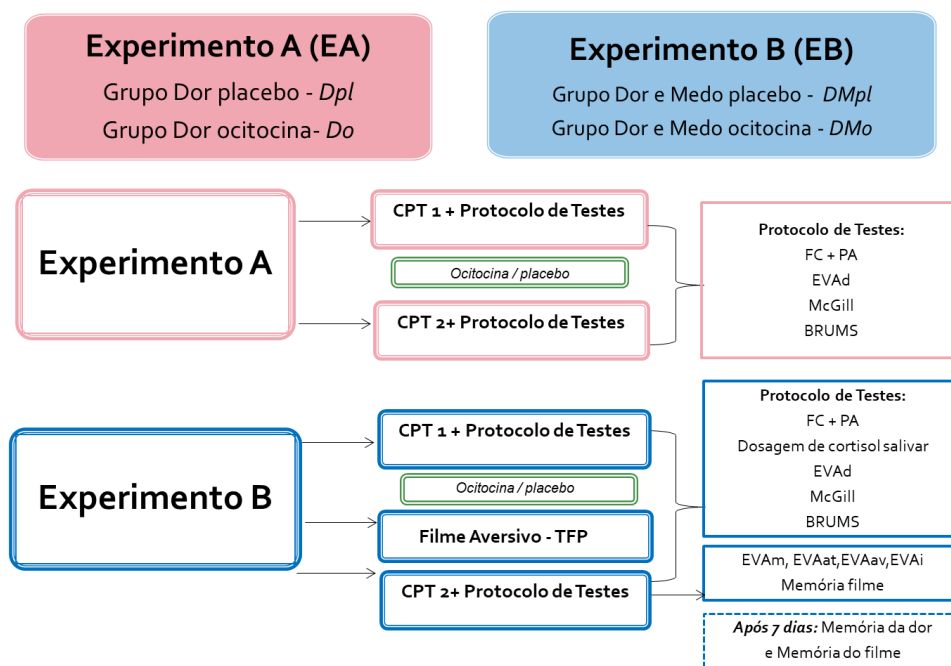


Figura 2. Diagrama do desenho experimental. O estudo foi composto por quatro grupos, submetidos a dois procedimentos experimentais diferentes: Experimento A (EA) e Experimento B (EB), que foram subdivididos em grupos ocitocina e placebo. No EA e no EB, as voluntárias foram submetidas duas vezes ao protocolo experimental. O estímulo doloroso 1 (CPT 1) era realizado antes da administração de ocitocina ou placebo (Pré) e o estímulo doloroso 2 (CPT 2) era realizado após a administração de ocitocina ou placebo (Pós). No EB adicionamos um filme aversivo, a fim de evocar medo. Ainda, apresentamos resumidamente as variáveis analisadas em cada procedimento experimental.

Tabela 5. Desenho do estudo

Procedimento Experimental	Grupo	n	%
		Valor	
EA	Dor- Placebo (Dpl)	16	24,6%
	Dor- Ocitocina (Do)	15	23,1%
	Total	31	47,7%
EB	Dor e medo- Placebo (DMpl)	17	26,2%
	Dor e medo- Ocitocina (DMo)	17	26,2%
	Total	34	52,3%
Total		65	100,0%

No EA (ANEXO IV), após a aplicação do questionário de saúde e apresentação do TCLE, a voluntária foi preparada e submetida ao primeiro CPT (CPT 1), seguido do protocolo de testes, que compreende a aplicação da Escala Visual Analógica de dor

(EVAd), do Questionário de dor McGill e, por fim, da Escala de Humor de BRUMS. Concluída esta primeira etapa, a voluntária realizou a auto administração intranasal de ocitocina (40 UI) ou placebo e permaneceu por 45 minutos em espera, para executar novamente a sequência dos procedimentos experimentais realizados anteriormente, ou seja, o segundo CPT (CPT 2), EVAd, McGill e BRUMS (Figura 3). Neste período de 45 minutos as voluntárias foram orientadas a permanecer na sala experimental com o celular desligado, quando foram disponibilizadas atividades lúdicas previamente escolhidas como caça-palavras, cruzadinha e massa de modelar, para que fossem realizadas durante este período de espera. Estas atividades foram disponibilizadas a fim de uniformizar as atividades realizadas e, principalmente, evitar o contato social por canais eletrônicos ou qualquer outra atividade que pudesse alterar os níveis endógenos de ocitocina.

Após a repetição da sequência experimental foi aplicado o Questionário 3 (ANEXO V) onde perguntamos para a voluntária o que ela conhece a respeito da ocitocina, a fim de identificarmos possíveis voluntárias que já conheçam nossas premissas, as quais seriam excluídas a posteriori.

Para o EB (ANEXO VI), inicialmente seguimos a mesma sequência do EA, ou seja, o preenchimento do Questionário 2 e assinatura do TCLE, seguidos do CPT 1, e do protocolo de testes que compreende a EVAd, o Questionário McGill e, por fim, a Escala de BRUMS. Na sequência, a voluntária auto administrava ocitocina inalatória (40 UI) ou placebo e aguardava 40 minutos, período em que foram disponibilizadas as mesmas atividades lúdicas mencionadas anteriormente. Diferente do EA, onde esperávamos 45 minutos até a realização do segundo CPT, no EB esperou-se 40 minutos, pois a cena do filme foi exibida antes do segundo CPT, fazendo com que o segundo CPT do EB fosse realizado com o mesmo intervalo de tempo ocorrido no EA. Após esse intervalo, as voluntárias foram então posicionadas em frente ao monitor, onde assistiram a uma cena aversiva de 7 minutos e 50 segundos, retratando violência física entre homens, seguida de morte. Imediatamente ao término do filme, a voluntária iniciava o CPT 2. Na sequência, aplicou-se a EVA de medo (EVAm) para mensurar quantitativamente a intensidade do medo, bem como a EVA de aversão (EVAav), a EVA de atenção (EVAat) e a EVA de imersão (EVAi), além de repetir o protocolo de testes já descrito. Após isso, o teste de escolha forçada era realizado, onde frases sobre as cenas do filme eram lidas para a voluntária, que deveria verbalizar se cada frase era verdadeira ou falsa, a fim de avaliar a memória do filme. Para finalizar, o Questionário 3 era aplicado, no

qual além da pergunta já mencionada anteriormente, indagamos ainda se ela já havia assistido a este filme anteriormente, o que seria um critério de exclusão.

As voluntárias destinadas aos procedimentos do EB responderam, após uma semana, os questionários eletrônicos que avaliaram os efeitos da ocitocina sobre a memória aversiva e registraram, ao longo de sete dias após sua participação presencial, todas as memórias intrusivas que surgiram acerca do filme.

A frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) foram aferidas ao longo dos procedimentos experimentais, assim como coletas de saliva para posterior análise da concentração de cortisol.

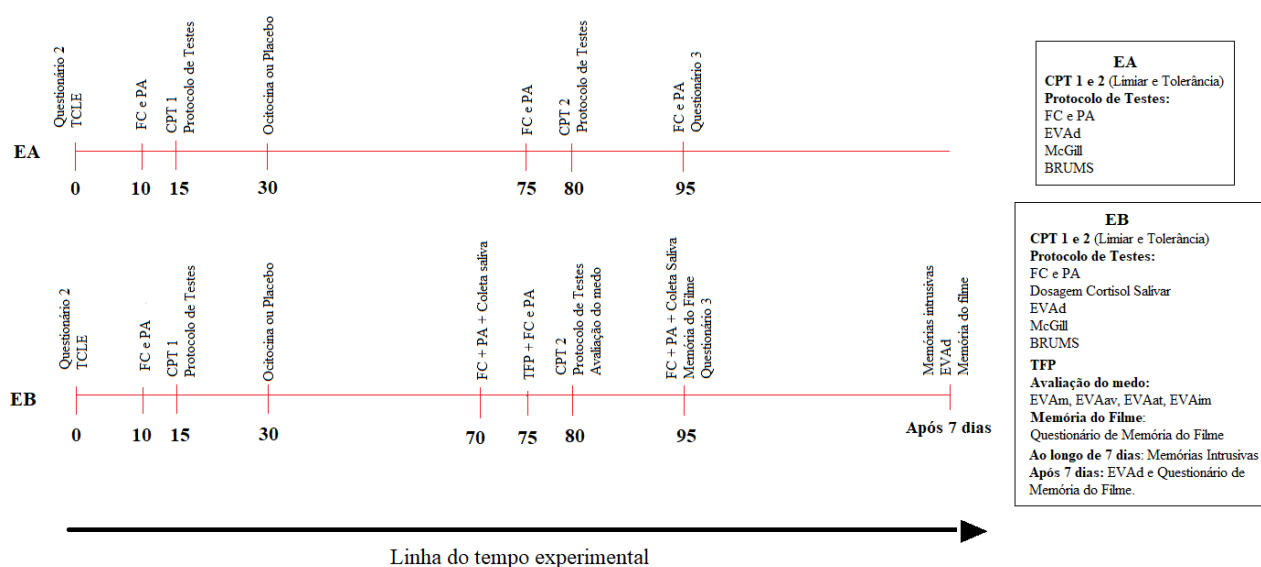


Figura 3. Linha do tempo experimental. Nela estão representadas as sequências dos procedimentos para os dois modelos experimentais, o Experimento A (EA) e Experimento B (EB). Os procedimentos experimentais do EA são: Questionário 2, TCLE, CPT 1, administração de ocitocina ou placebo, CPT 2, EVAd, McGill, BRUMS e questionário 3. Os procedimentos experimentais do EB são: Questionário 2, TCLE, CPT 1, administração de ocitocina ou placebo, TFP, CPT 2, EVAd, McGill, BRUMS, questionário de memória sobre o filme, EVAm, EVAat, EVAav, EVAi e questionário 3. Além disso, estão demonstrados os momentos em que foram aferidas a FC e PA e realizada coleta de saliva para dosagem de cortisol. Os intervalos entre os procedimentos estão identificados em minutos (min), com exceção da avaliação da memória aversiva (registro das memórias intrusivas, reavaliação do Questionário de memória do filme e EVAAd), que aconteceu após sete dias.

3.3. Ocitocina intranasal

A ocitocina utilizada neste trabalho é comercializada pelo laboratório Mylan®, com o nome comercial de Syntocinon. Após as instruções necessárias, fornecidas pelo laboratório fabricante, as voluntárias auto administravam cinco pulverizações de ocitocina em cada narina, intercalando-as. Cada pulverização contém 4 UI, totalizando

40 UI. A ocitocina foi mantida refrigerada entre 2 e 8° C. A dose e o tempo de espera para o início dos procedimentos experimentais (tempo aguardado para a suposta ação do fármaco sobre o sistema nervoso central) foram determinados com base em prévio levantamento de literatura realizado por nós (Silva & Brito, 2016), envolvendo a análise de 74 estudos, entre os anos de 2012 e 2015.

A maior parte dos estudos utilizam as doses de 24 UI e 40 UI baseados, na maioria das vezes, na concentração de ocitocina plasmática e no líquor após diferentes intervalos de administração inalatória em humanos (Striepens et al., 2013; Landgraf, 1985; Gossen et al., 2012).

3.4. Teste de dor ao frio (Cold Pressor Test)

Para a indução de estímulo nociceptivo é realizado o teste pressórico ao frio (do inglês, Cold Pressor Test - CPT) que consiste em aplicar um estímulo doloroso por meio da imersão de um segmento corporal em água a temperatura baixa, e permite avaliar percepção e tolerância à dor. O aparato é formado por um recipiente térmico de 24 litros contendo água gelada, onde uma tela de nylon permeável à água divide o recipiente em uma parte com gelo picado e a outra parte com água, livre de gelo (Figura 4). Esse aparato permite que a água seja mantida a uma temperatura entre 0° Celsius (C) e 2° C, sendo continuamente monitorada por um termômetro digital tipo espeto (Incoterm®). Sua suave circulação pelo compartimento com e sem gelo ocorre por meio de uma bomba submersível, prevenindo o aquecimento ao redor da mão (Mitchell et al., 2004). O CPT tem sido amplamente utilizado em estudos envolvendo a percepção dolorosa (Rash & Campbell, 2014; Campbell et al., 2006).

Antes da imersão da mão na água gelada, as voluntárias imergem a mão em um recipiente contendo água a uma temperatura neutra de 32°C, durante 1 minuto, a fim de estabilizar a temperatura da mão (Mitchell et al., 2004). Posteriormente, imergem na água gelada, com os dedos entreabertos, voltados para o fundo do recipiente, porém sem tocá-lo. A mão utilizada é a não dominante, sendo imersa até cinco centímetros do antebraço, marcado previamente por uma linha, e mantida imóvel durante a imersão. As voluntárias são orientadas a relatar o momento que ocorre a primeira sensação dolorosa e a permanecer com a mão dentro da água gelada pelo tempo máximo que tolerar, sendo esclarecido que a mão poderá ser retirada a qualquer momento. A latência entre a imersão da mão e o relato da primeira sensação dolorosa (limiar de dor), e a latência de

retirada da mão da água gelada (tolerância à dor) são registradas em segundos, por meio de um cronômetro digital. O tempo máximo de imersão não pode ser superior a 300 segundos (5 minutos) a fim de evitar lesão tecidual e comprometimento da percepção, pois pode ocorrer dormência, diminuindo a dor (Zahari et al., 2015; Compton et al., 2001).



Figura 4. Foto representativa do aparato utilizado para realização do CPT

3.4.1. Avaliação da dor

A dor pode ser compreendida como um fenômeno complexo e multidimensional, inerente a cada indivíduo, não se tratando apenas de sensação percebida pelos órgãos sensoriais (Varoli & Pedrazzi, 2006). Possui inúmeros significados de acordo com a cultura e as experiências prévias de cada um. A experiência dolorosa pode gerar diferentes respostas em diferentes indivíduos, e em diferentes momentos do mesmo indivíduo; permite-nos selecionar comportamentos e influência na percepção de novos estímulos dolorosos (Frutuoso et al., 2004). Assim, se faz relevante a utilização de instrumentos de auto-relato que possibilitem a avaliação da dor nas suas diversas dimensões, criando uma linguagem universal representativa da experiência dolorosa, e permitindo a comparação de quadros dolorosos entre diferentes grupos (Pimenta & Teixeira, 1996). A Escala Visual Analógica (EVA), comumente usada como um instrumento para avaliação da intensidade da dor percebida (Jensen et al., 1986), é considerada um instrumento unidimensional, pois é designada apenas para mensurar a intensidade da dor. Tem sido amplamente utilizada em diversos contextos clínicos e científicos, é facilmente aplicada, permitindo obter informações rápidas, não

invasivas e válidas sobre a dor, bem como sobre a analgesia, e possibilitando a comparação de quadros dolorosos ao longo do tempo (Sousa, 2002).

Neste estudo utilizamos a EVA para avaliar a dor (EVAd) quantitativamente após cada realização do CPT. A escala numérica posicionada horizontalmente é apenas vista pela pesquisadora, enquanto a voluntária deve graduar a dor em uma linha estabelecida dentro de dois limites extremos, estando à esquerda a referência de “sem dor nenhuma” e à direita a referência de “pior dor possível”. As voluntárias são orientadas a mover um cursor dentro da linha entre os extremos, posicionando-o na localização que mais reflete a dor percebida. O escore foi registrado (de zero a 100) de acordo com a distância do cursor a partir do “sem dor nenhuma”. A escala foi aplicada imediatamente após a retirada da mão da água gelada.

Para avaliar a dimensão subjetiva da experiência dolorosa foi aplicado o Questionário de dor McGill (Melzack, 1975), adaptado para a língua portuguesa (Pimenta & Teixeira, 1996), onde a participante relatou as qualidades específicas da dor percebida, utilizando uma tabela constituída por 78 descritores divididos em quatro grupos que descrevem os aspectos sensitivo-discriminativo, afetivo-motivacional, cognitivo-avaliativo e miscelânea (ANEXO VII). O índice de dor é obtido através da somatória dos valores de intensidade dos descritores escolhidos, podendo ser considerado o índice/escore total, bem como para cada um dos quatro componentes do questionário: sensitivo, afetivo, avaliativo e miscelânea. Assim como a EVAd, o Questionário de dor McGill foi aplicado logo após o CPT, na sequência da EVAd.

3.5. Avaliação do humor

Foi utilizado instrumento para avaliar o humor das voluntárias após o CPT 1 e 2, com o objetivo de acessar possíveis influências do humor sobre a percepção dolorosa, assim como possíveis modulações da ocitocina sobre o humor, que poderiam estar relacionadas aos seus mecanismos de modulação da dor (Grewen & Light, 2011), da percepção do medo e da memória aversiva.

O instrumento utilizado para avaliação do estado de humor foi a Escala de Humor de Brunel (BRUMS) (ANEXO VIII), derivada e reduzida do “Profile of Mood States” (POMS) (McNair et al., 1971), traduzida e adaptada ao português (Rohlfes et al., 2008). Esta escala é composta por 24 indicadores de humor, sendo que para cada indicador a voluntária deve atribuir um nível de intensidade entre zero a quatro, que

reflita como está se sentindo naquele momento, a partir de uma Escala Likert, correspondendo a classificação: (0) nada, (1) pouco, (2) moderadamente, (3) bastante e (4) extremamente. Esses 24 indicadores são separados em seis domínios: *raiva* (indicadores: irritado, zangado, com raiva, mal humorado), *tensão* (indicadores: apavorado, ansioso, preocupado, tenso), *depressão* (indicadores: deprimido, desanimado, triste, infeliz), *vigor* (indicadores: animado, com disposição, com energia, alerta), *fadiga* (indicadores: esgotado, exausto, sonolento, cansado) e *confusão mental* (indicadores: confuso, inseguro, desorientado, indeciso).

A escala de BRUMS é aplicada após cada CPT, a fim de avaliar o estado de humor da voluntária após a experiência dolorosa e compará-lo antes e após a administração de ocitocina ou placebo.

3.6. Medo

Para avaliar o efeito da ocitocina sobre o medo e a possível relação do medo sobre a dor, em sujeitos sob o efeito da ocitocina, utilizamos uma configuração experimental referida como o “paradigma do filme de trauma” (Trauma Film Paradigm, do inglês - TFP). Neste paradigma, filmes com conteúdo aversivo são apresentados a participantes não clínicos, resultando em reações psicológicas e fisiológicas de estresse de curta duração (Holmes & Bourne, 2008), que não atingem a magnitude das emoções após um trauma real (James et al. 2015). Os filmes captam bem a atenção, são potentes e, portanto, adequados para o uso em pesquisas sobre estados afetivos, estando de acordo com os níveis permitidos de evocação de emoções por critérios éticos (Rottenberg et al., 2007). Estudos demonstram que o uso de filmes afetivos é um dos melhores métodos para induzir estados afetivos positivos e negativos em um contexto experimental (Westermann et al., 1996), e evocam fortes respostas psicofisiológicas, indicadas por mudanças nos níveis de cortisol (Holz et al., 2014), frequência cardíaca e condutância da pele (Schaich et al., 2013).

Assim, as voluntárias foram expostas a um vídeo de sete minutos e cinquenta segundos, contendo cenas do filme “Irreversível” (2min40seg), de Gaspar Nôe (2002) e cenas do filme “Hostel” (5min10seg), de Eli Roth (2005), ambas contendo violência física e o desfecho de assassinato entre homens (Figura 5). Essas cenas foram escolhidas por terem sido usadas em pesquisas anteriores, se mostrando adequadas para evocar respostas emocionais de valência negativa, como o medo (Streb et al., 2016; Wegerer et al., 2013; Arnaudova & Hagenars, 2017).



Figura 5. Cartazes dos filmes utilizados para evocar medo

A sessão experimental foi realizada em uma sala com isolamento acústico e atenuação luminosa. As participantes foram posicionadas em frente à tela de um monitor de 17 polegadas e a 50 centímetros de distância para a exibição do filme, e utilizaram fones de ouvido para os estímulos sonoros (Figura 6). A distância entre a tela e as voluntárias, assim como o volume do áudio dublado em português foram padronizados. As participantes foram orientadas a fixar o olhar no monitor e a manter a atenção na cena exibida. Para nos certificarmos que a voluntária não fechou os olhos ou desviou o olhar durante a exibição do filme, registramos a expressão facial de todas as participantes por meio de webcam. Todas foram previamente avisadas sobre a gravação, que foi autorizada. Concomitantemente à visualização do filme, optou-se por registrar as respostas de frequência cardíaca e pressão arterial, como medidas fisiológicas.

A fim de mensurar quantitativamente a intensidade do medo percebido, foi aplicada a EVAm (Héden et al., 2016) com o questionamento “Quanto medo você sentiu durante a exibição do filme?”. Em seguida foi aplicada a EVA para mensurar a aversão sentida ao longo do filme (EVAav), para a atenção (EVAat) e para a imersão (EVAi), com o intuito de avaliar a sensação de realidade, sendo realizadas as seguintes perguntas, respectivamente: “Quanto de aversão você sentiu durante a exibição do filme?”, “O quanto você se sentiu concentrada no filme?” e “O quanto você se sentiu imersa nas cenas, como se estivesse dentro do filme?” (Hilberdink et al., 2022). As voluntárias foram orientadas a graduar o medo marcando um traço dentro dos dois limites extremos (“sem medo nenhum” e “pior medo possível”), a aversão (“sem

aversão nenhuma” e “pior aversão possível”), a atenção (“sem concentração nenhuma” e “a maior concentração possível”) e a imersão (“sem imersão nenhuma” e “a maior imersão possível”). Após a marcação ser feita, o escore foi registrado de zero a 100, de acordo com a distância a partir do “sem nenhum”.



Figura 6. Fotografia representando voluntárias posicionadas para a realização de uma sessão experimental.

3.7. Memória Aversiva

Para avaliar a memória declarativa referente ao filme, as voluntárias foram submetidas a um teste de reconhecimento de escolha forçada (Cahill & McGaugh, 1995), aqui chamado de Questionário de memória do filme, que incluiu 10 afirmações verdadeiras sobre o conteúdo do filme, por exemplo, "a vítima teve sua coxa perfurada por uma furadeira", bem como 10 afirmações falsas sobre o conteúdo do filme, por exemplo, "o homem usava uma arma de fogo". O escore de memória foi calculado por meio do reconhecimento correto das afirmações verdadeiras e das afirmações falsas, com base na memória de cada voluntária (ANEXO IX).

Além disso, para avaliar as memórias intrusivas, ao término da sessão experimental as voluntárias receberam um link de formulário eletrônico (ANEXO X), onde foram orientadas a manter um diário de relatos de intrusões sobre o conteúdo do filme, ou seja, o número de vezes em que as imagens do filme surgiram

espontaneamente na memória, ao longo de sete dias a iniciar no dia seguinte à participação na pesquisa (Holmes et al., 2004). Os registros também deveriam conter o momento do dia em que ela ocorreu (madrugada, manhã, tarde ou noite). Ainda, registraram em duas escalas Likert variando de 1 (“nada”) a 10 (“extremamente”) a sua vivacidade e a angústia/aversão que essa memória intrusiva provocou. O número de intrusões foi determinado somando todas as intrusões ao longo de sete dias, assim como o número de intrusões que ocorreram por período do dia (manhã, tarde, noite e madrugada). Os escores de vivacidade e angústia/aversão das intrusões foram determinados selecionando o maior valor entre todas as respostas.

Após sete dias da participação nos procedimentos experimentais, as voluntárias foram novamente contatadas, sendo confirmado se todas as memórias intrusivas que ocorreram haviam sido registradas, e para aquelas que não fizeram nenhum registro, confirmando a informação de não terem surgido memórias intrusivas do filme ao longo dos sete dias.

Além disso, foi enviado um novo link para o formulário eletrônico do Google (ANEXO XI), onde foram apresentadas, novamente, à EVAd e orientadas a registrar o quanto se lembravam da intensidade da dor percebida durante o CPT. Ainda, foi aplicado novamente o questionário de memória do filme, onde deveriam selecionar apenas as afirmações que consideravam verdadeiras, baseadas em sua memória sobre o filme.

3.8. Mensuração cardiovascular

A fim de monitorar variáveis que poderiam refletir a ativação simpática, bem como possíveis mecanismos de ação da ocitocina sobre a reatividade fisiológica frente aos estímulos de dor e de medo, avaliamos a FC, Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), utilizando o aparelho digital (Omron/ HEM -7113) com o manguito sendo colocado no braço dominante, na altura do coração.

No procedimento experimental A (EA) a PA e FC são aferidas em cinco momentos distintos:

Momento 1: em repouso, após 20 minutos da chegada da participante para a sessão experimental;

Momento 2: imediatamente após o primeiro CPT;

Momento 3: após 45 minutos da administração de ocitocina ou placebo;

Momento 4: após o segundo CPT;

Momento 5: recuperação: ao final de toda a sessão experimental.

No procedimento experimental B (EB) as mensurações cardiovasculares acontecem em seis momentos distintos:

Momento 1: em repouso, após 20 minutos da chegada da participante para a sessão experimental;

Momento 2: imediatamente após o primeiro CPT;

Momento 3: após 45 minutos da administração de ocitocina ou placebo;

Momento 4: durante a exibição do filme;

Momento 5: após o segundo CPT;

Momento 6: recuperação: ao final de toda a sessão experimental.

3.9. Dosagem de cortisol salivar

A fim de quantificar a concentração de cortisol salivar durante a sessão experimental, investigando uma possível modulação da ocitocina sobre o eixo HPA, o que tem sido proposto como um mecanismo pelo qual a ocitocina exerce seus efeitos, foram realizadas coletas de amostras de saliva em quatro momentos distintos ao longo do procedimento experimental do EB (Hilberdink et al., 2022), sendo eles:

Coleta 1: imediatamente após o primeiro estímulo doloroso;

Coleta 2: após 40 minutos da administração de ocitocina ou placebo;

Coleta 3: após a exibição do filme e segundo estímulo doloroso;

Coleta 4: recuperação: ao final de toda a sessão experimental.

Após certificar-se que nos últimos 30 minutos a voluntária não havia comido, ingerido líquidos, escovado os dentes ou mascado chicletes, eram feitas as orientações e a voluntária realizava a autocoleta, desprezando saliva em tubo próprio para esta finalidade, o qual era cuidadosamente identificado. Imediatamente após as coletas, as amostras eram refrigeradas entre 2° C a 8° C, e ao final das sessões experimentais eram armazenadas e congeladas a -20° C, onde permaneceram até as análises serem realizadas.

A dosagem do cortisol salivar foi realizada utilizando Kit ELISA produzido pela DRG International, Inc., USA (SLV-2930R). Para cada placa, contendo 96 poços, foi realizada uma curva padrão, conforme recomendação do fabricante. No momento das

análises, as amostras foram descongeladas em temperatura ambiente, centrifugadas por 5 minutos, sendo pipetado o sobrenadante límpido e incolor, e seguidas às etapas e instruções do fabricante. A absorbância foi determinada com um leitor de placas de microtitulação a 450 ± 10 nm. Foram calculados os valores médios de absorbância para cada conjunto de padrões, controles e amostras. Foi construída uma curva padrão plotando a absorbância média obtida de cada padrão em relação a sua concentração, com o valor de absorbância no eixo vertical (Y) e concentração no eixo horizontal (X). Usando o valor médio de absorbância para cada amostra, foi determinada a concentração correspondente da curva padrão.

3.10. Análise dos dados

Para analisar os efeitos da ocitocina sobre a percepção de dor, foram comparadas as mensurações de dor (limiar, tolerância, intensidade e grau de desconforto) referentes ao primeiro CPT (sem o efeito de ocitocina ou placebo) e ao segundo CPT entre os grupos Do e Dpl, e entre os grupos DMO e DMpl. Os valores utilizados para a análise foram as diferenças percentuais entre a primeira e a segunda medida de cada sujeito:

$$\Delta x = \frac{x_2}{x_1} \times 100$$

Para analisar os efeitos da ocitocina sobre a percepção da dor em um contexto aversivo (medo) comparamos as mensurações de dor (limiar, tolerância, intensidade e grau de desconforto) referentes ao primeiro e ao segundo CPT entre os quatro grupos. Os valores utilizados para a análise foram as diferenças percentuais entre a primeira e a segunda medida de cada sujeito.

Para analisar os efeitos da ocitocina sobre o medo, comparamos os escores obtidos por meio da EVAm, EVAav, EVAat e EVAi, entre os grupos DMO e DMpl.

Para analisar o efeito da ocitocina sobre a memória da dor percebida, comparamos a diferença entre os grupos experimentais DMO e DMpl para o escore da EVAd, registrado durante o experimento, e para o escore registrado após sete dias da participação na pesquisa. Os valores utilizados para a análise foram as diferenças percentuais entre a primeira e a segunda medida de cada sujeito.

Para analisar o efeito da ocitocina sobre a memória aversiva (medo) relacionada ao filme, comparamos o número de identificações corretas das afirmações verdadeiras ou falsas entre os grupos DMO e DMpl. Além disso, foram comparados os escores apresentados durante a participação no experimento, bem como o escore registrado após sete dias, para os grupos DMO e DMpl.

Para analisar o efeito da ocitocina sobre as memórias aversivas intrusivas, relacionadas ao filme, consideramos o número de registros de intrusão ao longo da semana que sucedeu a participação no experimento, sendo comparado o número total de intrusões entre os grupos DMO e DMpl, bem como o número de intrusões por período do dia em que elas ocorreram. Além disso, comparamos o grau de vivacidade e o grau de angústia/aversão que a memória provocou.

Para análise do cortisol salivar, foi comparada a sua concentração na saliva em cada uma das quatro etapas mensuradas, entre os grupos DMO e DMpl. Os valores utilizados para a análise foram as diferenças percentuais entre a primeira medida de cada sujeito e as medidas subsequentes.

Para a análise estatística foi utilizado o pacote estatístico SPSS versão 22.0. Foram realizadas análises descritivas e inferenciais das variáveis do estudo por grupo de estudo (Dpl, Do, DMpl e DMO). Para as variáveis quantitativas foram calculadas algumas medidas (média, mediana, desvio padrão, amplitude interquartil, máximo e mínimo). As variáveis qualitativas ou categóricas foram descritas por meio de frequências simples e porcentagens e os dois grupos foram comparados pelos testes Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher quando o primeiro não se mostrou adequado.

A normalidade das variáveis quantitativas foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, para a escolha do teste estatístico mais adequado. Para a comparação de duas amostras, caso a normalidade fosse comprovada, um teste paramétrico foi aplicado, caso contrário, foi utilizado um teste equivalente não paramétrico.

As comparações das variações percentuais (variáveis e questionários) entre o CPT 1 e CPT 2 (1 única variação) para os 4 grupos foram obtidas por ANOVA (paramétrico) ou teste de Kruskal-Wallis (não paramétrico). Quando as comparações se restringiram a somente ao EA ou EB, ou seja, 2 grupos, foi utilizado o teste T de Student (paramétrico) ou pelo Teste de Mann-Whitney (não paramétrico).

Para as comparações que envolviam mais de uma variação ao longo do tempo, o efeito do grupo e do tempo foi avaliado conjuntamente através das Equações de Estimativa Generalizada (GEE – Generalized Estimating Equations) como alternativa para ANOVA de medidas repetidas, o GEE vem se mostrando mais robusto no caso de não normalidade dos dados, que foi o caso das variáveis avaliadas.

Para avaliar as intrusões foi utilizado o teste de Mann-Whitney (não paramétrico) para comparar o número de intrusões nos períodos do dia e número total de intrusões, já para comparar o percentual de intrusões nos períodos do dia e número total de intrusões

utilizamos o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. O nível de significância considerado foi de 5% ($p < 0,05$).

A análise da variação percentual das variáveis longitudinais foi realizada da seguinte forma:

1. Medidas em 2 tempos: Estímulo 1 (x_1) e Estímulo 2 (x_2):

- Limiar de dor
- Tolerância à dor
- Escore EVAd
- Questionário McGill - Sensitivo
- Questionário McGill - Afetivo
- Questionário McGill - Avaliativo
- Questionário McGill - Miscelânea
- Questionário McGill - Total
- Escala de Humor BRUMS - Tensão
- Escala de Humor BRUMS - Depressão¹
- Escala de Humor BRUMS – Raiva¹
- Escala de Humor BRUMS - Vigor
- Escala de Humor BRUMS – Fadiga¹
- Escala de Humor BRUMS - Confusão Mental¹
- Questionário de memória do filme: escore 1 (x_1) e escore após 7 dias (x_2), só EB (grupos DMpl e DMO)

Variação: $\Delta x_{12} = \frac{x_2}{x_1} \times 100$

2. Medidas em 3 tempos: Estímulo 1 (x_1), Estímulo 2 (x_2), após 7 dias (x_3) só EB (grupos DMpl e DMO):

- EVA (memória de dor)

Variação: $\Delta x_{12} = \frac{x_2}{x_1} \times 100$

$$\Delta x_{13} = \frac{x_3}{x_1} \times 100$$

3. Medidas em 4 tempos: Cortisol 1 (x_1), Cortisol 2 (x_2), Cortisol 3 (x_3), Cortisol 4 (x_4), só EB (grupos DMpl e DMO):

- Dosagem de cortisol salivar

Variação: $\Delta x_{12} = \frac{x_2}{x_1} \times 100$

¹ Alguns valores no tempo inicial eram 0, neste caso a divisão seria uma indefinição matemática (não sendo possível calcular), a regra utilizada nestes casos foi considerar 100% quando o valor no tempo 2 continuava 0, ou 200% se no estímulo 2 subisse para 1, 300% se subisse para 2, e assim por diante.

$$\Delta x_{13} = \frac{x_3}{x_1} \times 100$$

$$\Delta x_{14} = \frac{x_4}{x_1} \times 100$$

4. Medidas em 6 momentos: Linha de base (x_1), Estímulo 1 (x_2), Pós 45 min (x_3), Filme Medo – só EB (x_4), Estímulo 2 (x_5) e recuperação (x_6):

- Frequência Cardíaca
- PAS
- PAD

Variação: $\Delta x_{12} = \frac{x_2}{x_1} \times 100$

$$\Delta x_{13} = \frac{x_3}{x_1} \times 100$$

$$\Delta x_{14} = \frac{x_4}{x_1} \times 100 \text{ (só para estudo 2 – grupos 3 e 4)}$$

$$\Delta x_{15} = \frac{x_5}{x_1} \times 100$$

$$\Delta x_{16} = \frac{x_6}{x_1} \times 100$$

Variação Estímulo 1 e Estímulo 2: $\Delta x_{25} = \frac{x_5}{x_2} \times 100$

4. RESULTADOS

4.1. Efeito da ocitocina sobre a percepção de dor

4.1.1. Efeito da ocitocina sobre o limiar de dor ao frio

Os resultados do efeito da ocitocina sobre o limiar de dor ao frio são apresentados com base na mediana da variação percentual do limiar de dor ao frio, entre o primeiro e o segundo estímulo de dor (CPT 1 e 2), de cada participante (Tabela 6). A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, para a escolha do teste estatístico mais adequado, sendo realizado o Teste de Kruskal-Wallis (não paramétrico) para avaliar o limiar de dor. Não foram encontradas diferenças significativas no limiar de dor entre os quatro grupos ($p=0,937$) (Figura 7).

Tabela 6. Dados do limiar de dor no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os testes, para cada grupo.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
Limiar de dor - CPT 1	EA	Dpl	16	9,20	8,41	5,55	2,86	22,28	6,74	0,937 ²
		Do	15	9,54	9,54	5,29	3,19	20,32	8,57	
	EB	DMpl	17	7,97	7,03	4,46	2,81	17,50	6,82	
		DMo	17	6,56	6,05	3,65	3,09	17,32	2,82	
Limiar de dor - CPT 2	EA	Dpl	16	8,24	6,57	5,28	3,69	23,53	3,25	
		Do	15	8,73	8,82	4,14	3,73	15,32	8,27	
	EB	DMpl	17	6,91	6,60	3,18	2,31	14,80	3,78	
		DMo	17	6,07	5,13	2,91	3,61	15,82	2,40	
Variação Limiar de dor (2/1) em %	EA	Dpl	16	101,03	87,90	49,86	34,70	254,20	43,00	
		Do	15	100,86	88,80	41,71	55,60	227,80	46,70	
	EB	DMpl	17	96,04	90,80	30,91	47,40	176,20	30,45	
		DMo	17	97,35	96,80	19,27	63,70	128,50	29,90	

² Teste de Kruskal-Wallis

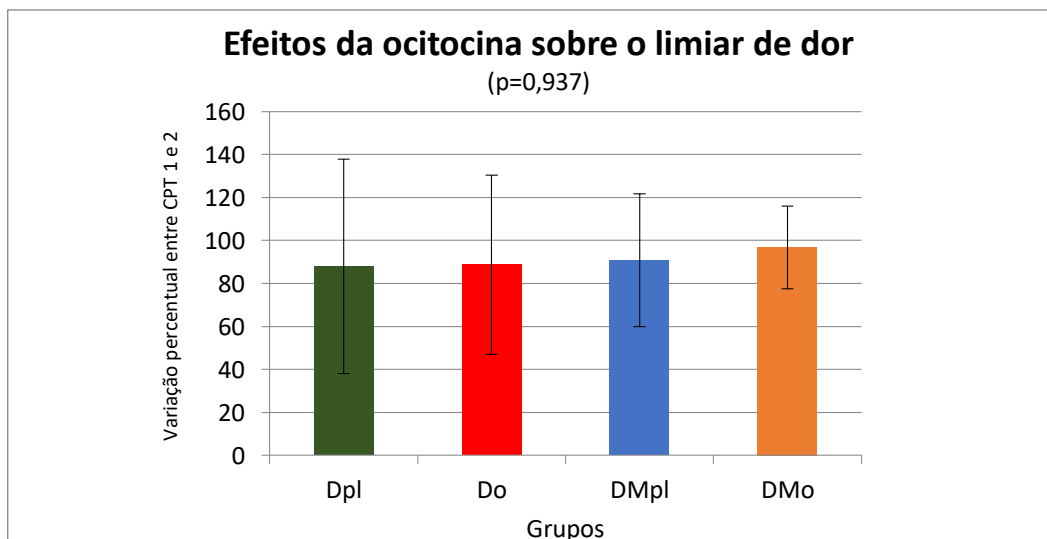


Figura 7. Efeitos da ocitocina sobre o limiar de dor. Mediana da variação percentual do limiar de dor ao frio entre o CPT 1 (pré-administração) e CPT 2 (pós-administração), para os quatro grupos experimentais: Dpl, Do, DMpl e DMO ($p>0,05$).

4.1.2. Efeito da ocitocina sobre a tolerância à dor ao frio

Com relação ao efeito da ocitocina sobre a tolerância à dor, os resultados são apresentados com base na média da variação percentual da tolerância à dor ao frio, entre o primeiro e o segundo CPT, de cada participante (Tabela 7). De acordo com o teste de Shapiro-Wilk, o teste estatístico que se mostrou mais adequado para ser realizado foi ANOVA, não sendo encontradas diferenças significativas na tolerância à dor entre os quatro grupos ($p=0,269$) (Figura 8).

Tabela 7. Dados da tolerância à dor no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os testes, para cada grupo.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
Tolerância a dor - CPT 1	EA	Dpl	16	30,97	18,42	41,92	10,30	182,52	9,66	0,269 ¹
		Do	15	24,95	21,62	15,57	7,90	73,32	6,23	
	EB	DMpl	17	20,06	19,29	6,85	8,27	32,52	10,68	
		DMo	17	29,51	22,39	30,44	9,17	140,28	18,47	
Tolerância a dor - CPT 2	EA	Dpl	16	34,31	16,45	60,95	7,86	259,53	10,39	
		Do	15	24,48	21,29	12,92	10,64	63,54	11,42	
	EB	DMpl	17	20,75	20,08	6,73	7,03	32,21	10,23	
		DMo	17	27,55	15,19	29,04	8,64	130,27	20,95	
Variação Tolerância a dor (2/1) em %	EA	Dpl	16	95,38	94,20	19,20	64,70	142,20	27,05	
		Do	15	103,70	98,70	23,76	53,70	138,30	41,30	
	EB	DMpl	17	107,16	99,90	28,52	67,30	160,00	45,45	
		DMo	17	92,98	94,20	21,90	56,00	133,70	35,90	

¹ ANOVA

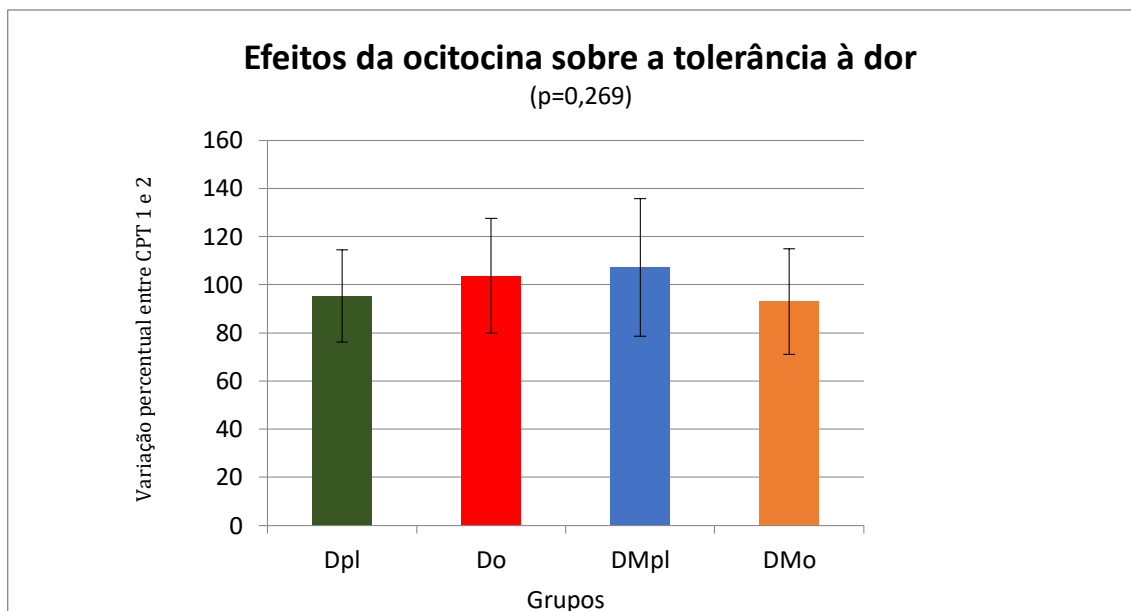


Figura 8. Efeitos da ocitocina sobre a tolerância à dor. Média da variação percentual da tolerância à dor ao frio entre o CPT 1 (pré) e CPT 2 (pós ocitocina ou placebo), para os quatro grupos experimentais: Dpl, Do, DMpl e DMo ($p>0,05$).

4.1.3. Efeito da ocitocina sobre a intensidade da dor ao frio (EVAd).

Os dados encontrados do efeito da ocitocina sobre a intensidade da dor percebida (Tabela 8) foram analisados de maneira semelhante aos dados relacionados à tolerância a dor, descritos anteriormente, sendo realizada ANOVA. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para os escores de mensuração da dor pela EVAd ($p=0,740$), conforme apresentado na Figura 9.

Tabela 8. Dados do escore da EVAd no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos testes, para cada grupo.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
Escore EVA - CPT 1	EA	Dpl	16	60,44	63,50	14,89	31,00	81,00	23,25	0,740 ¹
		Do	15	64,93	66,00	15,53	40,00	100,00	26,00	
	EB	DMpl	17	65,18	67,00	21,18	33,00	100,00	35,50	
		DMo	17	69,76	70,00	13,25	37,00	89,00	20,00	
Escore EVA - CPT 2	EA	Dpl	16	62,75	69,50	20,88	25,00	86,00	32,25	
		Do	15	66,33	69,00	19,65	32,00	94,00	38,00	
	EB	DMpl	17	68,18	69,00	23,75	28,00	100,00	43,50	
		DMo	17	77,00	80,00	17,84	32,00	100,00	23,50	
Variação Escore EVA (2/1) em %	EA	Dpl	16	102,55	104,15	21,82	57,60	139,10	31,13	
		Do	15	104,10	104,30	30,05	62,20	181,30	43,40	
	EB	DMpl	17	105,39	101,90	23,26	78,40	166,10	26,55	
		DMo	17	111,48	112,40	23,07	57,10	155,00	33,95	

¹ ANOVA

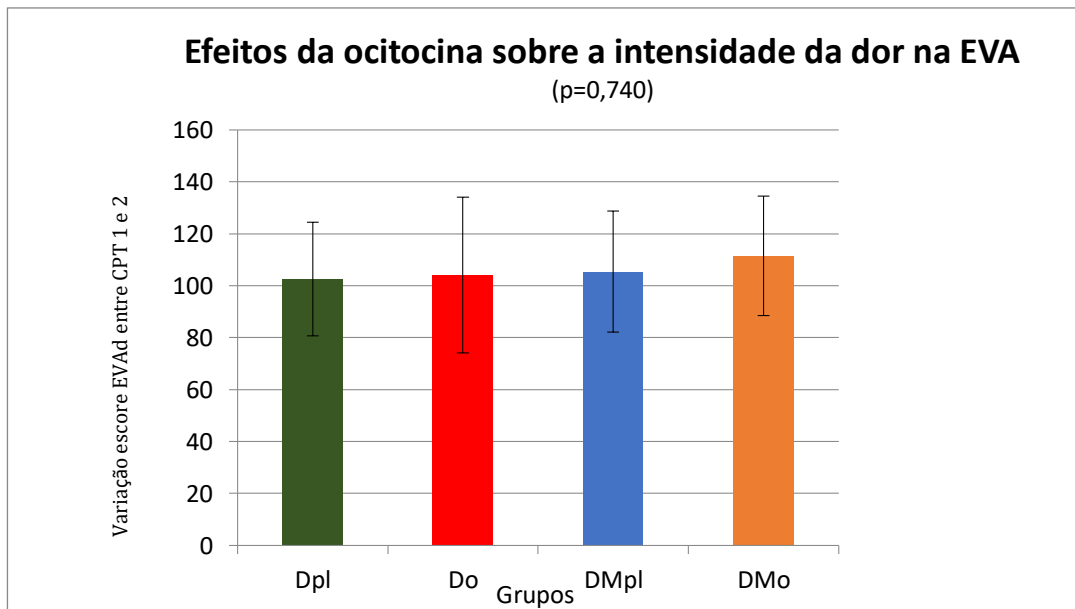


Figura 9. *Efeitos da ocitocina sobre a intensidade da dor na EVA.* Média da variação percentual dos escores da EVA entre o CPT 1 (pré) e CPT 2 (pós ocitocina ou placebo), para os quatro grupos experimentais: Dpl, Do, DMpl e DMO ($p>0,05$).

4.1.4. Efeito da ocitocina sobre o desagrado à dor (Questionário de dor McGill).

Os resultados do efeito da ocitocina sobre a dimensão subjetiva da experiência dolorosa, acessados por meio do Questionário de dor McGill, são apresentados com base na mediana da variação percentual do escore, entre o questionário aplicado após o primeiro e o segundo CPT, de cada participante (Tabela 9). Foram realizadas análises do escore total do questionário, bem como do escore de cada dimensão separadamente.

Foi encontrada diferença significativa ($p=0,026$) no escore total do Questionário de dor McGill. O Post Hoc Test com correção de Bonferroni mostrou que a diferença está entre os grupos Do e DMo, onde observa-se que o grupo DMo apresentou escores superiores ao grupo Do. Assim, no grupo onde associamos um contexto aversivo à experiência dolorosa, as voluntárias relataram maior desagrado à experiência dolorosa, sob efeito da ocitocina. Todos os outros pares 2 a 2 não tiveram diferenças significativas ($p>0,05$) (Figura 10).

Tabela 9. Dados do escore total do Questionário de dor McGill aplicado após o CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos questionários, para cada grupo.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
Questionário McGill - CPT 1	EA	Dpl	16	48,00	46,50	6,82	41,00	66,00	10,75	0,026 ¹
		Do	15	45,73	47,00	8,72	30,00	61,00	12,00	
	EB	DMpl	17	44,18	46,00	7,82	31,00	56,00	13,00	
		DMo	17	42,24	42,00	4,84	32,00	48,00	7,50	
Questionário McGill - CPT 2	EA	Dpl	16	48,38	48,50	10,37	25,00	75,00	8,75	
		Do	15	42,93	44,00	8,00	30,00	55,00	14,00	
	EB	DMpl	17	43,65	44,00	8,54	32,00	63,00	11,50	
		DMo	17	46,71	49,00	8,75	30,00	62,00	14,50	
Variação Questionário McGill (2/1) em %	EA	Dpl	16	101,09	99,00	18,69	59,50	136,60	25,10	
		Do	15	95,60	95,50	16,73	52,50	119,50	14,80	
	EB	DMpl	17	99,75	100,00	15,48	71,20	127,00	18,40	
		DMo	17	110,67	115,60	15,85	63,80	131,90	17,95	

¹ ANOVA

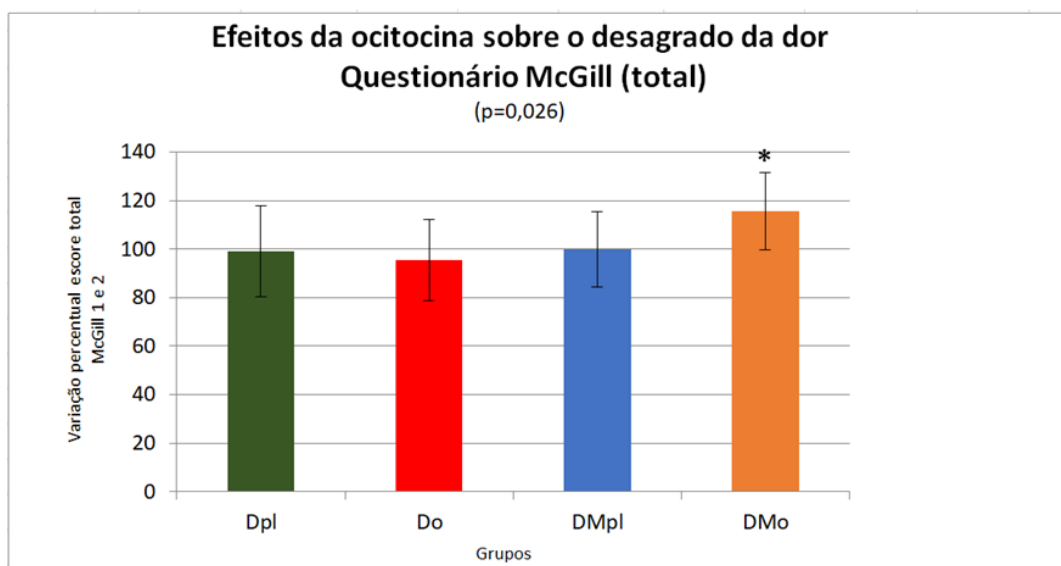


Figura 10. Efeitos da ocitocina sobre o desagrado à dor Questionário McGill (Total). Mediana da variação percentual do escore do Questionário McGill total entre o CPT 1 (pré-administração) e CPT 2 (pós-administração de ocitocina ou placebo), para os quatro grupos experimentais: Dpl, Do, DMpl e DMo, sendo encontrada diferença significativa (* $p < 0,05$) entre os grupos Do e DMo. No grupo DMo, percebemos aumento no desagrado à dor.

Na tabela 10 são apresentados em conjunto os resultados das análises das variações percentuais entre os CPT 1 e 2, das variáveis estudadas: limiar, tolerância, intensidade da dor (EVA) e aspectos subjetivos da dor (Questionário McGill), entre os grupos.

Tabela 10. Dados da variação percentual entre os CPT 1 e 2 das variáveis limiar de dor, tolerância à dor, Escore EVA e Questionário McGill (total).

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
Variação Limiar de dor (2/1) em %	EA	Dpl	16	101,03	87,90	49,86	34,70	254,20	43,00	0,937 ²
		Do	15	100,86	88,80	41,71	55,60	227,80	46,70	
	EB	DMpl	17	96,04	90,80	30,91	47,40	176,20	30,45	
		DMo	17	97,35	96,80	19,27	63,70	128,50	29,90	
Variação Tolerância a dor (2/1) em %	EA	Dpl	16	95,38	94,20	19,20	64,70	142,20	27,05	0,269 ¹
		Do	15	103,70	98,70	23,76	53,70	138,30	41,30	
	EB	DMpl	17	107,16	99,90	28,52	67,30	160,00	45,45	
		DMo	17	92,98	94,20	21,90	56,00	133,70	35,90	
Variação Escore EVA (2/1) em %	EA	Dpl	16	102,55	104,15	21,82	57,60	139,10	31,13	0,740 ¹
		Do	15	104,10	104,30	30,05	62,20	181,30	43,40	
	EB	DMpl	17	105,39	101,90	23,26	78,40	166,10	26,55	
		DMo	17	111,48	112,40	23,07	57,10	155,00	33,95	
Variação Questionário McGill (2/1) em %	EA	Dpl	16	101,09	99,00	18,69	59,50	136,60	25,10	0,026 ²
		Do	15	95,60	95,50	16,73	52,50	119,50	14,80	
	EB	DMpl	17	99,75	100,00	15,48	71,20	127,00	18,40	
		DMo	17	110,67	115,60	15,85	63,80	131,90	17,95	

¹ ANOVA

² Teste de Kruskal-Wallis

No que diz respeito à análise individual de cada dimensão do questionário McGill: sensitivo- discriminativo (Tabela 11), afetivo-motivacional (Tabela 12), cognitivo-avaliativo (Tabela 13) e miscelânea (Tabela 14), não foram encontradas diferenças significativas em cada dimensão, entre os grupos ($p>0.05$) (Figura 11), sendo encontrada diferença significativa apenas no escore total do questionário (Tabela 15).

Tabela 11. Dados do escore do Questionário de dor McGill (dimensão sensitivo-discriminativo) no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos testes, para cada grupo.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Questionário McGill - Sensitivo - CPT 1	EA	Dpl	16	25,00	25,00	5,54	16,00	38,00	7,50
		Do	15	23,67	22,00	5,59	13,00	32,00	9,00
	EB	DMpl	17	22,88	23,00	4,43	16,00	32,00	8,00
		DMo	17	21,94	22,00	2,90	17,00	27,00	4,50
Questionário McGill - Sensitivo - CPT 2	EA	Dpl	16	25,19	25,00	6,65	13,00	42,00	7,25
		Do	15	22,93	22,00	5,85	15,00	33,00	12,00
	EB	DMpl	17	23,00	22,00	4,86	15,00	35,00	6,50
		DMo	17	24,71	24,00	5,35	16,00	33,00	9,00
Variação Questionário McGill - Sensitivo (2/1) em %	EA	Dpl	16	104,20	100,00	30,89	44,80	170,60	34,65
		Do	15	99,29	100,00	22,13	50,00	130,80	33,40
	EB	DMpl	17	102,39	95,70	21,88	67,90	161,10	18,95
		DMo	17	112,94	114,30	20,59	61,50	150,00	19,75

Tabela 12. Dados do escore do Questionário de dor McGill (dimensão afetivo-motivacional) no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos testes, para cada grupo.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Questionário McGill - Afetivo - CPT 1	EA	Dpl	16	8,50	8,00	2,22	5,00	12,00	2,75
		Do	15	7,87	8,00	2,03	5,00	10,00	5,00
	EB	DMpl	17	7,76	8,00	1,64	5,00	11,00	2,50
		DMo	17	7,47	7,00	1,42	5,00	10,00	3,00
Questionário McGill - Afetivo - CPT 2	EA	Dpl	16	8,31	8,00	2,12	5,00	12,00	4,25
		Do	15	6,93	7,00	1,49	5,00	9,00	3,00
	EB	DMpl	17	7,94	8,00	1,78	5,00	11,00	2,50
		DMo	17	8,18	9,00	2,27	3,00	11,00	3,00
Variação Questionário McGill - Afetivo (2/1) em %	EA	Dpl	16	101,26	100,00	24,94	58,30	160,00	34,28
		Do	15	91,67	88,90	21,89	50,00	140,00	20,00
	EB	DMpl	17	104,18	100,00	22,12	62,50	160,00	26,05
		DMo	17	111,54	111,10	35,58	50,00	200,00	37,00

Tabela 13. Dados do escore do Questionário de dor McGill (dimensão cognitivo-avaliativo) no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos testes, para cada grupo.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Questionário McGill - Avaliativo - CPT 1	EA	Dpl	16	3,31	3,50	1,49	1,00	5,00	3,00
		Do	15	3,40	4,00	0,99	2,00	5,00	2,00
	EB	DMpl	17	3,06	3,00	1,30	1,00	5,00	2,00
		DMo	17	2,94	3,00	1,03	2,00	5,00	2,00
Questionário McGill - Avaliativo - CPT 2	EA	Dpl	16	3,19	3,50	1,17	1,00	5,00	1,75
		Do	15	2,93	3,00	1,10	1,00	4,00	2,00
	EB	DMpl	17	3,06	3,00	1,34	1,00	5,00	2,00
		DMo	17	3,18	3,00	1,24	1,00	5,00	2,00
Variação Questionário McGill - Avaliativo (2/1) em %	EA	Dpl	16	129,69	90,00	104,37	33,30	400,00	140,00
		Do	15	94,22	100,00	46,75	25,00	200,00	50,00
	EB	DMpl	17	107,45	100,00	51,37	50,00	250,00	35,00
		DMo	17	121,28	125,00	56,92	20,00	200,00	75,00

Tabela 14. Dados do escore do Questionário de dor McGill (dimensão miscelânea) no CPT 1, CPT 2 e a variação percentual entre os escores dos testes, para cada grupo.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Questionário McGill Miscelânea - CPT 1	EA	Dpl	16	11,19	12,00	2,54	6,00	15,00	3,75
		Do	15	10,80	11,00	1,86	8,00	15,00	3,00
	EB	DMpl	17	10,24	10,00	2,63	5,00	16,00	3,00
		DMo	17	9,88	11,00	2,03	5,00	12,00	1,50
Questionário McGill Miscelânea - CPT 2	EA	Dpl	16	11,69	12,00	3,20	5,00	17,00	4,00
		Do	15	10,13	10,00	2,20	7,00	14,00	4,00
	EB	DMpl	17	9,65	10,00	2,57	6,00	16,00	3,50
		DMo	17	10,47	11,00	2,62	4,00	14,00	3,00
Variação Questionário McGill - Miscelânea (2/1) em %	EA	Dpl	16	105,25	100,00	21,11	60,00	144,40	32,25
		Do	15	95,81	100,00	23,43	53,30	144,40	29,10
	EB	DMpl	17	95,21	100,00	12,42	76,90	120,00	18,20
		DMo	17	106,80	100,00	22,09	72,70	142,90	37,00

Tabela 15. Comparações entre os grupos, da variação percentual entre os CPT 1 e 2 das dimensões do Questionário McGill e escore total.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
Variação Questionário McGill - Sensitivo (2/1) em %	EA	Dpl	16	104,20	100,00	30,89	44,80	170,60	34,65	0,417 ¹
		Do	15	99,29	100,00	22,13	50,00	130,80	33,40	
	EB	DMpl	17	102,39	95,70	21,88	67,90	161,10	18,95	
		DMo	17	112,94	114,30	20,59	61,50	150,00	19,75	
Variação Questionário McGill - Afetivo (2/1) em %	EA	Dpl	16	101,26	100,00	24,94	58,30	160,00	34,28	0,227 ¹
		Do	15	91,67	88,90	21,89	50,00	140,00	20,00	
	EB	DMpl	17	104,18	100,00	22,12	62,50	160,00	26,05	
		DMo	17	111,54	111,10	35,58	50,00	200,00	37,00	
Variação Questionário McGill - Avaliativo (2/1) em %	EA	Dpl	16	129,69	90,00	104,37	33,30	400,00	140,00	0,581 ²
		Do	15	94,22	100,00	46,75	25,00	200,00	50,00	
	EB	DMpl	17	107,45	100,00	51,37	50,00	250,00	35,00	
		DMo	17	121,28	125,00	56,92	20,00	200,00	75,00	
Variação Questionário McGill - Miscelânea (2/1) em %	EA	Dpl	16	105,25	100,00	21,11	60,00	144,40	32,25	0,220 ¹
		Do	15	95,81	100,00	23,43	53,30	144,40	29,10	
	EB	DMpl	17	95,21	100,00	12,42	76,90	120,00	18,20	
		DMo	17	106,80	100,00	22,09	72,70	142,90	37,00	
Variação Questionário McGill - Total (2/1) em %	EA	Dpl	16	101,09	99,00	18,69	59,50	136,60	25,10	0,026 ²
		Do	15	95,60	95,50	16,73	52,50	119,50	14,80	
	EB	DMpl	17	99,75	100,00	15,48	71,20	127,00	18,40	
		DMo	17	110,67	115,60	15,85	63,80	131,90	17,95	

¹ ANOVA

² Teste de Kruskal-Wallis

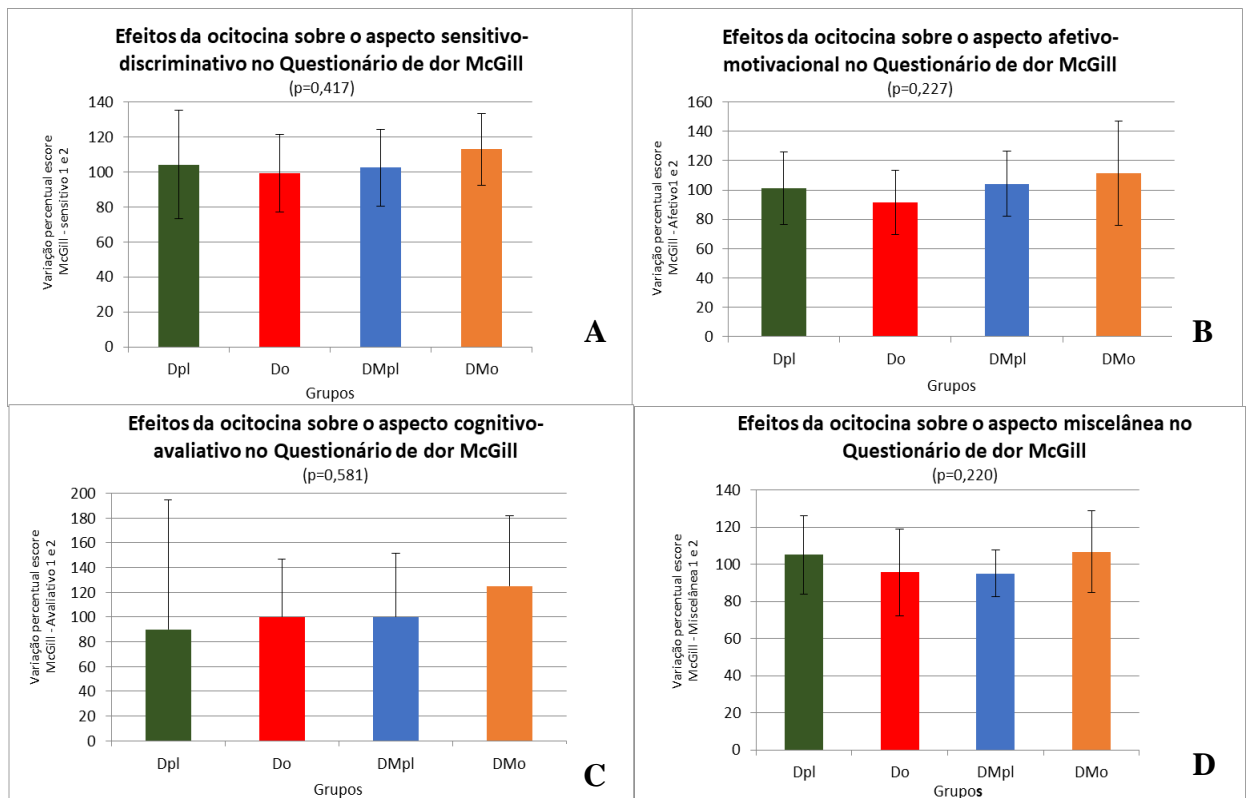


Figura 11. Gráficos dos resultados do Questionário de dor McGill. São apresentadas as variações percentuais do escore do Questionário McGill de cada dimensão e o escore total, entre o CPT 1 (pré-administração) e CPT 2 (pós-administração de ocitocina ou placebo), para os quatro grupos experimentais: Dpl, Do, DMpl e DMo. Nas figuras A, B e D temos o gráfico da média da variação percentual entre os escores 1 e 2, entre os quatro grupos ($p > 0,05$). Na figura C temos o gráfico da mediana da variação

percentual entre os escores 1 e 2, entre os quatro grupos. Não foram encontradas diferenças significativas na análise individual de cada dimensão, entre os grupos ($p > 0.05$).

4.2. Efeitos da ocitocina sobre o Humor (Escala de Humor de BRUMS)

Os resultados do efeito da ocitocina sobre o humor, acessados por meio da Escala de Humor de BRUMS, são apresentados com base na variação percentual do escore, entre a escala aplicada após o primeiro e o segundo CPT, de cada participante, sendo realizado teste não paramétrico em todas as análises.

As tabelas 16, 17, 18, 19, 20 e 21 apresentam, respectivamente, os dados dos seis domínios da escala de humor de BRUMS: tensão, depressão, raiva, vigor, fadiga e confusão mental. A tabela 22 traz uma comparação entre as variações percentuais para os seis domínios da Escala de Humor BRUMS, entre os grupos.

Observa-se que não existe diferença significativa da variação percentual entre os CPT 1 e 2 para os domínios Vigor e Fadiga. Para os domínios Tensão e Raiva observa-se que existe diferença significativa ($p < 0,05$); o Post Hoc Test com correção de Bonferroni mostrou que para o domínio Tensão, a diferença está entre os grupos que usaram ocitocina (Do e DMo), entre Do e DMpl e entre os placebos (Dpl e DMpl). Já para o domínio Raiva, a diferença está entre os grupos que usaram ocitocina (Do e DMo) e entre Do e DMpl (Figura 12). Todos os outros pares não tiveram diferenças significativas.

No Quadro 1 são apresentados os grupos onde foram encontradas diferenças significativas ($p < 0,05$) em cada domínio, assim como o grupo que apresentou maior escore ($>$). É possível observar que nos grupos em que o estímulo doloroso foi associado ao contexto aversivo, os escores de tensão e raiva foram maiores, confirmando a hipótese de que o estímulo aversivo modula o humor e a percepção da dor. Mas, no que diz respeito ao humor, esse resultado foi indiferente se a ocitocina foi ou não administrada.

Já para os domínios Depressão e Confusão Mental, só existiria alguma diferença caso seja considerado um nível de significância de 10% ($p < 0,1$), sendo encontrada diferença no domínio Depressão entre os grupos DMo e Do, e DMpl e Do, onde os grupos que tiveram a associação do contexto aversivo ao estímulo doloroso obtiveram maior escore de depressão, e no domínio Confusão Mental, entre os grupos DMpl e Do,

e Dpl e Do, de modo que ambos os grupos placebos apresentaram maior escore de Confusão Mental.

Tabela 16. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Tensão

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Escala de Humor BRUMS - Tensão - CPT 1	EA	Dpl	16	2,75	2,00	3,04	0,00	12,00	2,75
		Do	15	4,73	3,00	3,43	0,00	11,00	5,00
	EB	DMpl	17	4,29	4,00	2,23	1,00	9,00	4,00
		DMo	17	3,24	3,00	2,28	0,00	6,00	4,50
Escala de Humor BRUMS - Tensão - CPT 2	EA	Dpl	16	2,25	1,00	2,86	0,00	10,00	4,00
		Do	15	2,00	1,00	2,14	0,00	6,00	4,00
	EB	DMpl	17	6,82	6,00	4,53	1,00	14,00	8,50
		DMo	17	4,65	3,00	4,26	0,00	14,00	7,50
Variação E. Humor BRUMS - Tensão (2/1) em %	EA	Dpl	16	75,81	77,35	65,05	0,00	200,00	93,75
		Do	15	45,29	50,00	36,14	0,00	100,00	66,70
	EB	DMpl	17	174,13	137,50	124,21	16,70	550,00	146,65
		DMo	17	153,64	116,70	168,00	0,00	700,00	141,65

Tabela 17. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Depressão

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Escala de Humor BRUMS - Depressão - CPT 1	EA	Dpl	16	0,56	0,00	0,96	0,00	3,00	1,00
		Do	15	1,07	0,00	1,67	0,00	6,00	2,00
	EB	DMpl	17	0,88	1,00	0,99	0,00	3,00	2,00
		DMo	17	0,82	0,00	1,47	0,00	4,00	1,50
Escala de Humor BRUMS - Depressão - CPT 2	EA	Dpl	16	0,44	0,00	0,63	0,00	2,00	1,00
		Do	15	0,27	0,00	0,59	0,00	2,00	0,00
	EB	DMpl	17	3,12	1,00	4,72	0,00	16,00	5,00
		DMo	17	1,41	1,00	2,21	0,00	9,00	2,00
Variação E. Humor BRUMS - Depressão (2/1) em %	EA	Dpl	16	102,08	100,00	68,01	0,00	300,00	37,50
		Do	15	67,78	100,00	60,57	0,00	200,00	100,00
	EB	DMpl	17	287,25	100,00	356,71	0,00	1200,00	475,00
		DMo	17	148,53	100,00	97,82	0,00	400,00	100,00

Tabela 18. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Raiva

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Escala de Humor BRUMS - Raiva - CPT 1	EA	Dpl	16	0,06	0,00	0,25	0,00	1,00	0,00
		Do	15	0,53	0,00	1,13	0,00	4,00	1,00
	EB	DMpl	17	0,82	0,00	1,42	0,00	5,00	1,50
		DMo	17	0,29	0,00	0,77	0,00	3,00	0,00
Escala de Humor BRUMS - Raiva - CPT 2	EA	Dpl	16	0,06	0,00	0,25	0,00	1,00	0,00
		Do	15	0,27	0,00	0,59	0,00	2,00	0,00
	EB	DMpl	17	3,12	1,00	4,40	0,00	15,00	5,50
		DMo	17	1,47	1,00	1,87	0,00	7,00	2,50
Variação E. Humor BRUMS - Raiva (2/1) em %	EA	Dpl	16	100,00	100,00	36,51	0,00	200,00	0,00
		Do	15	90,00	100,00	47,06	0,00	200,00	0,00
	EB	DMpl	17	337,84	100,00	456,68	0,00	1600,00	350,00
		DMo	17	221,57	100,00	193,63	0,00	800,00	200,00

Tabela 19. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Vigor

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Escala de Humor BRUMS - Vigor - CPT 1	EA	Dpl	16	8,94	8,50	2,72	5,00	15,00	3,75
		Do	15	8,67	9,00	3,11	4,00	15,00	5,00
	EB	DMpl	17	7,94	8,00	2,95	2,00	13,00	3,50
		DMo	17	8,71	9,00	3,39	1,00	13,00	3,00
Escala de Humor BRUMS - Vigor - CPT 2	EA	Dpl	16	6,94	6,50	3,42	0,00	12,00	5,75
		Do	15	7,93	7,00	3,28	4,00	14,00	3,00
	EB	DMpl	17	6,35	6,00	3,00	1,00	13,00	3,50
		DMo	17	5,88	6,00	2,34	2,00	9,00	3,50
Variação E. Humor BRUMS - Vigor (2/1) em %	EA	Dpl	16	76,04	81,65	30,94	0,00	133,30	30,18
		Do	15	95,94	100,00	34,22	44,40	175,00	50,00
	EB	DMpl	17	88,28	75,00	47,84	22,20	200,00	75,55
		DMo	17	75,96	66,70	36,20	44,40	200,00	32,55

Tabela 20. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Fadiga

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Escala de Humor BRUMS - Fadiga - CPT 1	EA	Dpl	16	1,75	1,00	1,91	0,00	6,00	3,75
		Do	15	3,87	3,00	2,70	0,00	9,00	3,00
	EB	DMpl	17	4,06	4,00	3,45	0,00	13,00	5,50
		DMo	17	2,94	2,00	2,79	0,00	8,00	4,00
Escala de Humor BRUMS - Fadiga - CPT 2	EA	Dpl	16	2,69	2,00	2,65	0,00	9,00	2,75
		Do	15	3,00	3,00	2,42	0,00	8,00	2,00
	EB	DMpl	17	3,35	3,00	3,26	0,00	13,00	3,50
		DMo	17	3,00	3,00	2,42	0,00	7,00	4,00
Variação E. Humor BRUMS - Fadiga (2/1) em %	EA	Dpl	16	166,14	200,00	98,34	0,00	300,00	143,75
		Do	15	109,51	80,00	105,23	0,00	400,00	40,00
	EB	DMpl	17	104,33	100,00	87,21	0,00	400,00	41,45
		DMo	17	141,66	100,00	143,02	0,00	600,00	97,50

Tabela 21. Dados da Escala de Humor de BRUMS- Confusão mental

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Escala de Humor BRUMS - Confusão Mental - CPT 1	EA	Dpl	16	1,06	0,50	1,39	0,00	4,00	2,50
		Do	15	2,20	2,00	2,21	0,00	7,00	3,00
Escala de Humor BRUMS - Confusão Mental - CPT 2	EB	DMpl	17	1,71	1,00	1,96	0,00	7,00	2,50
		DMo	17	1,29	1,00	1,40	0,00	4,00	2,00
Escala de Humor BRUMS - Confusão Mental - CPT 1	EA	Dpl	16	1,25	0,00	1,95	0,00	6,00	2,50
		Do	15	1,40	1,00	1,76	0,00	5,00	2,00
Escala de Humor BRUMS - Confusão Mental - CPT 2	EB	DMpl	17	3,35	1,00	3,89	0,00	13,00	5,00
		DMo	17	1,94	1,00	2,33	0,00	7,00	3,50
Variação E. Humor BRUMS - Confusão Mental (2/1) em %	EA	Dpl	16	162,50	100,00	136,01	0,00	500,00	100,00
		Do	15	77,43	66,70	97,53	0,00	400,00	100,00
	EB	DMpl	17	254,25	120,00	325,24	0,00	1100,00	258,35
		DMo	17	143,63	100,00	135,64	0,00	500,00	129,15

Tabela 22. Comparações entre os grupos, da variação percentual entre os CPT 1 e 2 dos domínios da Escala de Humor de BRUMS

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
Variação E. Humor BRUMS - Tensão (2/1) em %	EA	Dpl	16	75,81	77,35	65,05	0,00	200,00	93,75	0,000 ²
		Do	15	45,29	50,00	36,14	0,00	100,00	66,70	
	EB	DMpl	17	174,13	137,50	124,21	16,70	550,00	146,65	
		DMo	17	153,64	116,70	168,00	0,00	700,00	141,65	
Variação E. Humor BRUMS - Depressão (2/1) em %	EA	Dpl	16	102,08	100,00	68,01	0,00	300,00	37,50	0,054 ²
		Do	15	67,78	100,00	60,57	0,00	200,00	100,00	
	EB	DMpl	17	287,25	100,00	356,71	0,00	1200,00	475,00	
		DMo	17	148,53	100,00	97,82	0,00	400,00	100,00	
Variação E. Humor BRUMS - Raiva (2/1) em %	EA	Dpl	16	100,00	100,00	36,51	0,00	200,00	0,00	0,041 ²
		Do	15	90,00	100,00	47,06	0,00	200,00	0,00	
	EB	DMpl	17	337,84	100,00	456,68	0,00	1600,00	350,00	
		DMo	17	221,57	100,00	193,63	0,00	800,00	200,00	
Variação E. Humor BRUMS - Vigor (2/1) em %	EA	Dpl	16	76,04	81,65	30,94	0,00	133,30	30,18	0,273 ²
		Do	15	95,94	100,00	34,22	44,40	175,00	50,00	
	EB	DMpl	17	88,28	75,00	47,84	22,20	200,00	75,55	
		DMo	17	75,96	66,70	36,20	44,40	200,00	32,55	
Variação E. Humor BRUMS - Fadiga (2/1) em %	EA	Dpl	16	166,14	200,00	98,34	0,00	300,00	143,75	0,164 ²
		Do	15	109,51	80,00	105,23	0,00	400,00	40,00	
	EB	DMpl	17	104,33	100,00	87,21	0,00	400,00	41,45	
		DMo	17	141,66	100,00	143,02	0,00	600,00	97,50	
Variação E. Humor BRUMS - Confusão Mental (2/1) em %	EA	Dpl	16	162,50	100,00	136,01	0,00	500,00	100,00	0,053 ²
		Do	15	77,43	66,70	97,53	0,00	400,00	100,00	
	EB	DMpl	17	254,25	120,00	325,24	0,00	1100,00	258,35	
		DMo	17	143,63	100,00	135,64	0,00	500,00	129,15	

¹ ANOVA

² Teste de Kruskal-Wallis

Quadro 1: Pares de grupos com diferenças significativas Post Hoc.

Grupos	Escala de Humor -BRUMS	
	P<0,05	
	Tensão	Raiva
DMo > Do	X	X
DMpl > Do	X	X
DMpl > Dpl	X	

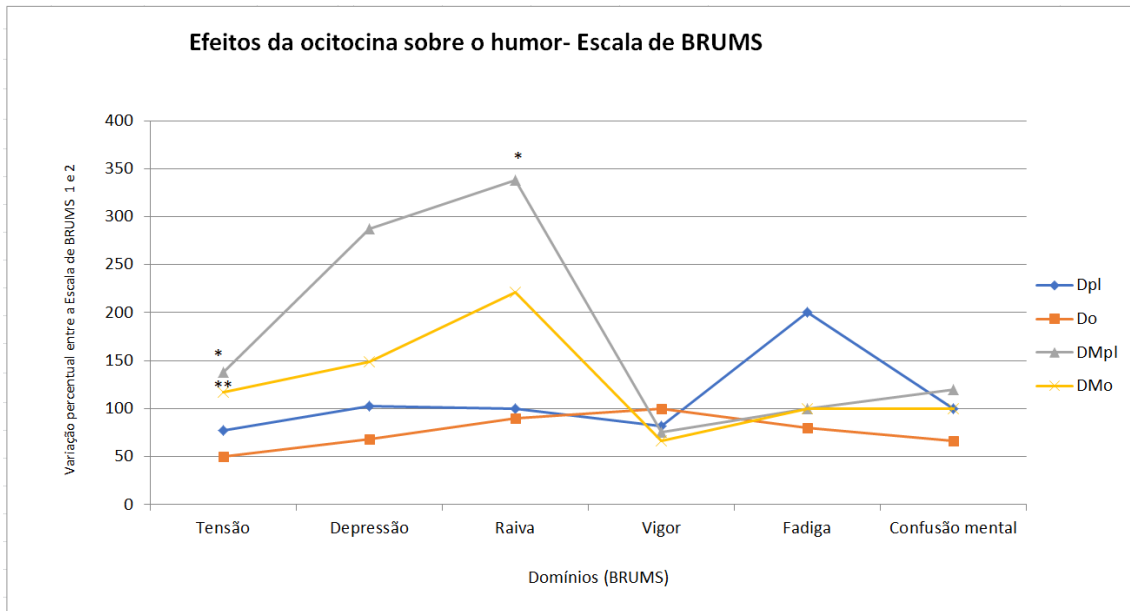


Figura 12. *Efeitos da ocitocina sobre o humor- Escala de BRUMS.* São apresentadas as variações percentuais do escore da Escala de Humor BRUMS de cada domínio (tensão, depressão, raiva, vigor, fadiga e confusão mental), entre o CPT 1 (pré) e CPT 2 (pós ocitocina ou placebo), para os quatro grupos experimentais: Dpl, Do, DMpl e DMo.

* $p < 0,05$ em relação aos grupos Do e Dpl; ** $p < 0,05$ em relação ao grupo Do.

4.3. Efeitos da ocitocina sobre o medo no TFP

Os resultados do efeito da ocitocina sobre o medo durante o TFP, avaliados por meio da EVA de medo, aversão, atenção e imersão, foram obtidos com base nas comparações dos resultados da aplicação da EVAm, EVAav, EVAat, EVAi, nos grupos DMo e DMpl (Tabela 23). Só existe diferença significativa a um nível de confiança de 10% ($p=0,085$) entre os escores de medo, sendo que o grupo que recebeu ocitocina (DMo) teve escores superiores. Já considerando um nível de significância de 5%, não existe diferença entre os grupos para nenhuma das dimensões da escala EVA (Figura 13).

Tabela 23. Comparações entre os grupos, dos escores da EVA de medo, atenção, imersão e aversão.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
EVA medo	EB	DMpl	17	43,29	45,00	32,76	0,00	100,00	57,00	0,085 ²
		DMo	17	62,71	74,00	37,18	0,00	100,00	68,00	
EVA atenção	EB	DMpl	17	85,47	87,00	11,40	67,00	100,00	23,50	0,670 ¹
		DMo	17	83,47	85,00	15,42	43,00	100,00	24,50	
EVA imersão	EB	DMpl	17	66,76	70,00	25,31	21,00	100,00	46,00	0,760 ¹
		DMo	17	69,41	77,00	24,78	10,00	100,00	29,50	
EVA aversão	EB	DMpl	17	85,59	96,00	18,88	50,00	100,00	29,00	0,919 ²
		DMo	17	87,47	93,00	19,79	27,00	100,00	14,50	

¹ Teste T não pareado

² Teste de Mann-Whitney

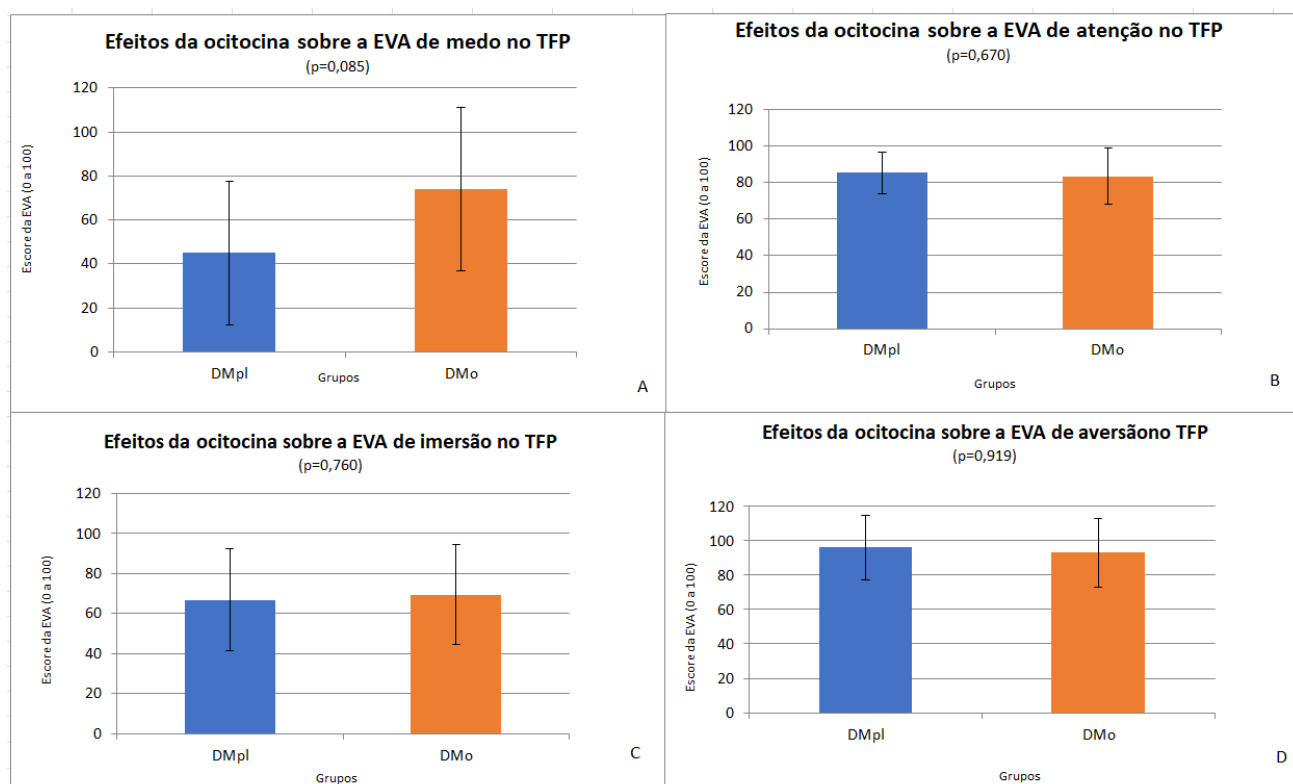


Figura 13. Efeitos da ocitocina sobre a EVA_m, EVA_{at}, EVA_i e EVA_{av} no TFP. Comparação entre os escores da EVA de medo, atenção, aversão e imersão ao assistir o filme aversivo, nos grupos DMpl e DMo. Foi encontrada diferença significativa apenas a 10% entre os grupos ocitocina e placebo na EVA_m, tendo aumentado o medo no grupo DMo (p=0,085).

4.4. Efeitos da ocitocina sobre a memória aversiva

4.4.1. Efeitos da ocitocina sobre a memória declarativa no TFP

Os resultados do efeito da ocitocina sobre a memória declarativa do filme aversivo, avaliados por meio do Questionário de Memória do Filme, foram obtidos com base nas comparações dos resultados do escore de acertos do questionário aplicado durante a sessão experimental e o escore de acertos do questionário aplicado após 7 dias da participação na pesquisa (Figura 14) entre os grupos DMO e DMpl, sendo realizado o Teste de Mann-Whitney (não paramétrico). A Tabela 24 traz a variação percentual entre o escore durante a sessão experimental e o escore após 7 dias, não sendo encontrada diferença significativa entre os grupos ($p=0,306$).

Tabela 24. Comparações do Questionário de memória do filme, aplicado durante a sessão experimental e após 7 dias, entre os grupos ocitocina e placebo.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
Questionário de memória do filme - Escore sessão experimental	EB	DMpl	17	19,12	19,00	0,86	17,00	20,00	1,00	
		DMo	17	18,71	19,00	0,77	18,00	20,00	1,00	
Questionário de memória do filme - Escore após 7 dias	EB	DMpl	17	19,24	19,00	0,75	18,00	20,00	1,00	
		DMo	17	18,59	19,00	1,06	17,00	20,00	1,50	
Variação Q. memória filme (7dias/1) em %	EB	DMpl	17	100,82	100,00	5,90	90,00	111,80	7,80	0,306 ²
		DMo	17	99,36	100,00	3,77	94,40	105,60	5,15	

² Teste de Mann-Whitney

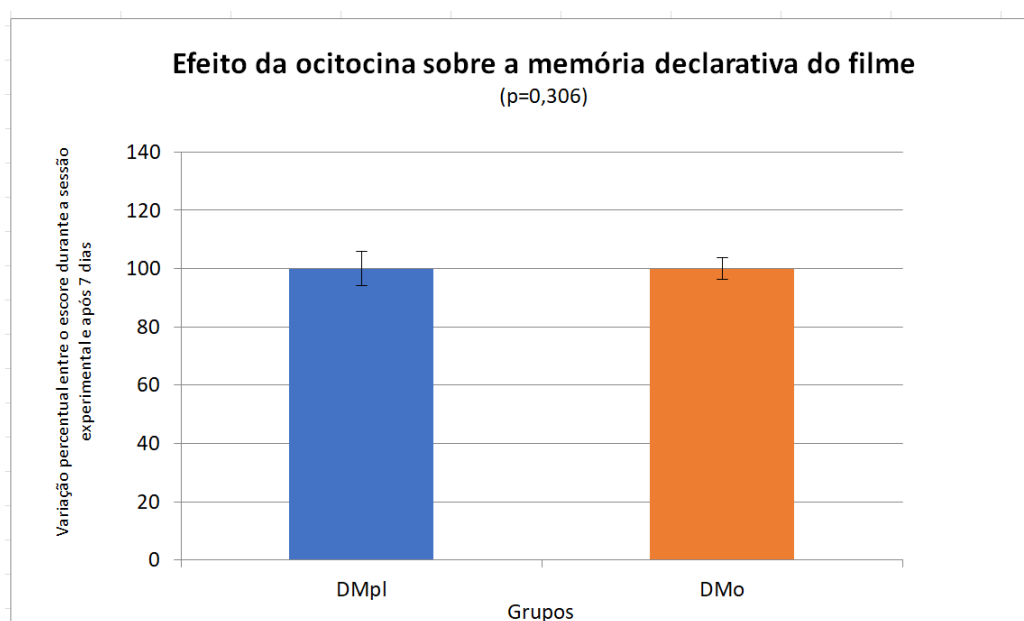


Figura 14. Efeito da ocitocina sobre a memória declarativa do filme. Mediana da variação percentual entre o escore do Questionário de memória do filme aplicado durante a sessão experimental e aplicado após 7 dias, dos grupos DMpl e DMO ($p>0,05$).

4.4.2. Efeitos da ocitocina sobre as memórias intrusivas no TFP

Os resultados do efeito da ocitocina sobre as memórias intrusivas foram obtidos por meio da comparação entre o número de memórias intrusivas (por período do dia e intrusões totais), entre os grupos DMO e DMpl, sendo realizado o Teste de Mann-Whitney (Tabela 25). Foram encontradas diferenças significativas no número de intrusões no período da manhã ($p=0,021$), sendo o número de intrusões maior no grupo placebo do que no grupo ocitocina. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos demais períodos do dia, bem como no número de intrusões totais ($p>0,05$) (Figura 15).

Tabela 25. Comparações do número de intrusões por período dia e intrusões totais, entre os grupos ocitocina e placebo no EB

Período intrusão	Grupos (EB)	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
Madrugada	DMpl	15	0,40	0,00	0,51	0,00	1,00	1,00	0,219 ²
	DMo	17	0,24	0,00	0,56	0,00	2,00	0,00	
Manhã	DMpl	15	0,73	1,00	0,70	0,00	2,00	1,00	0,021 ²
	DMo	17	0,24	0,00	0,56	0,00	2,00	0,00	
Tarde	DMpl	15	0,67	0,00	0,90	0,00	3,00	1,00	0,357 ²
	DMo	17	0,41	0,00	0,71	0,00	2,00	1,00	
Noite	DMpl	15	0,60	0,00	0,83	0,00	2,00	1,00	0,701 ²
	DMo	17	0,94	0,00	1,43	0,00	5,00	2,00	
Total	DMpl	17	2,24	2,00	1,71	0,00	5,00	2,50	0,284 ²
	DMo	17	1,82	1,00	2,21	0,00	7,00	2,50	

¹ Teste t-Student para amostras independentes

² Teste U de Mann-Whitney

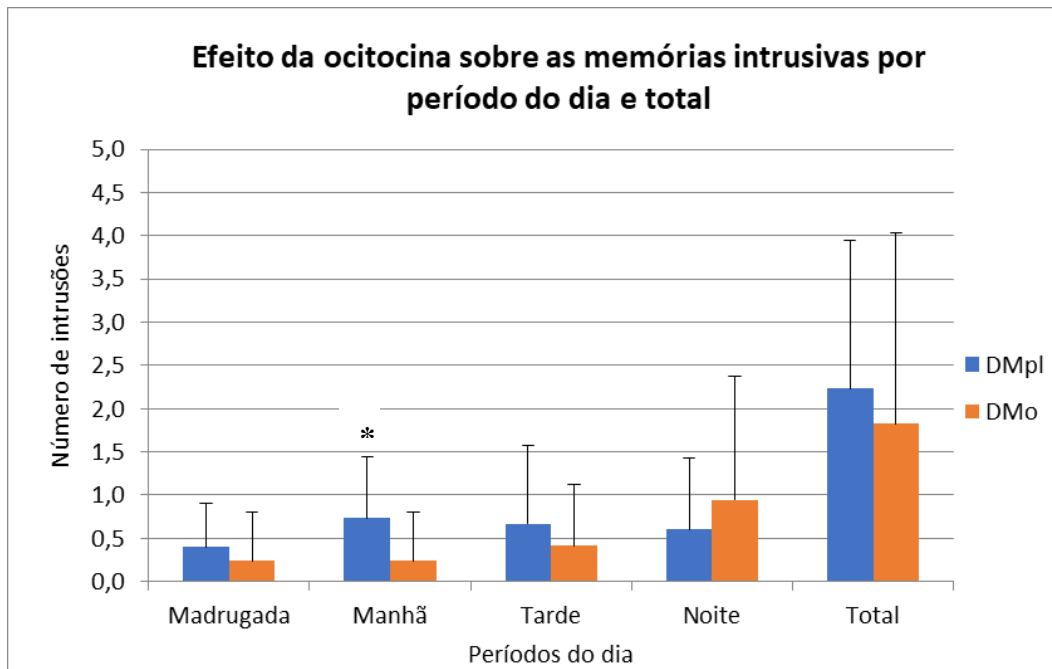


Figura 15. Efeitos da ocitocina sobre as memórias intrusivas. Comparações entre o número de intrusões por período do dia e total, entre os grupos DMpl e DMO. São representadas a média do número de memórias intrusivas nos períodos da madrugada, manhã, tarde, noite e total, sendo encontrada diferença significativa entre os grupos apenas no período da manhã (* $p=0,021$), onde o grupo DMpl apresentou maior número de memórias intrusivas.

Com relação aos efeitos da ocitocina sobre a angústia/aversão e vivacidade das memórias intrusivas, foram selecionados os maiores escores das respostas de ambos os grupos. Os resultados foram obtidos por meio da comparação entre os escores de angústia/aversão e escores de vivacidade, dos grupos DMO e DMpl (Tabela 26). Observa-se que há diferença significativa ($p=0,022$) nos escores de angústia/aversão entre os grupos, de modo que os valores dos escores foram superiores para o grupo DMpl (Figura 16). Já os resultados da comparação do escore de vivacidade das memórias intrusivas entre os grupos DMO e DMpl não mostraram diferenças significativas ($p=0,306$) (Figura 17).

Tabela 26. Comparação do escore de angústia/aversão e escore de vivacidade das memórias intrusivas entre os grupos DMpl e DMO

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
Escore de angústia/aversão	EB	DMpl	17	5,88	7,00	2,71	0,00	9,00	3,00	0,022 ²
		DMo	17	3,24	3,00	3,19	0,00	9,00	6,00	
Escore de vivacidade	EB	DMpl	17	5,82	5,00	3,19	0,00	10,00	5,00	0,306 ²
		DMo	17	4,35	5,00	3,94	0,00	10,00	8,00	

¹ Teste T não pareado

² Teste de Mann-Whitney

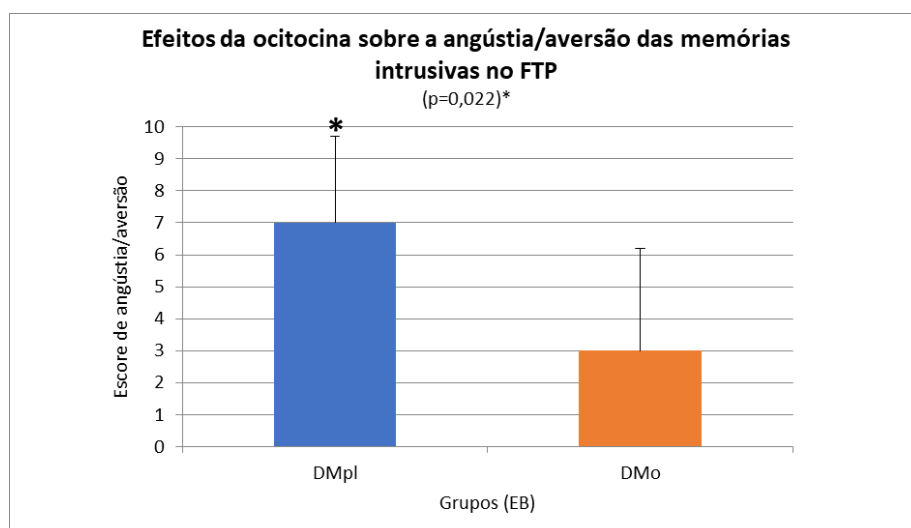


Figura 16. Efeitos da ocitocina sobre a angústia/aversão das memórias intrusivas no TFP. Média do escore de angústia/aversão provocada pelas memórias intrusivas, sendo encontradas diferenças significativas (*p=0,222) entre os grupos DMpl e DMO, onde o grupo DMpl apresentou maior escore.

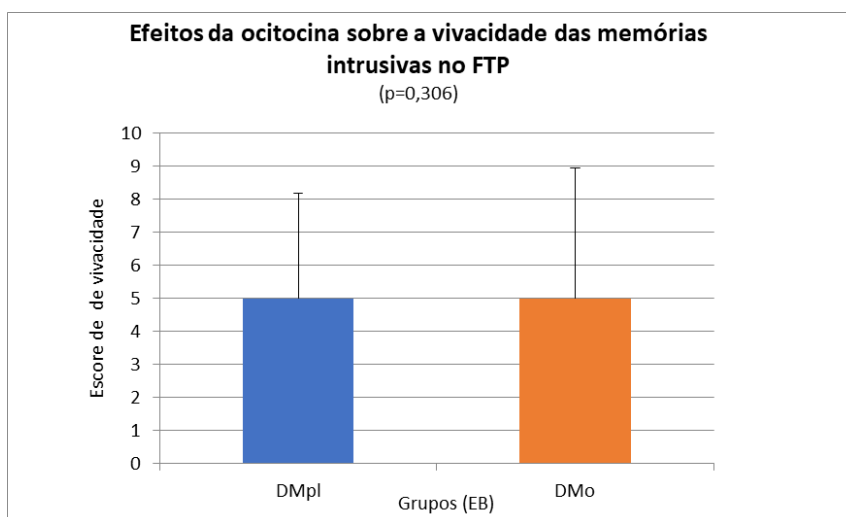


Figura 17. Efeitos da ocitocina sobre a vivacidade das memórias intrusivas no TFP. Média do escore de vivacidade das memórias intrusivas, não sendo encontradas diferenças significativas (p>0,05) entre os grupos DMpl e DMO.

4.4.3. Efeitos da ocitocina sobre a memória da dor

A análise do efeito da ocitocina sobre a memória da dor foi realizada por meio da variação percentual, de cada participante, entre o escore da EVAd no CPT 2, apresentada na sessão experimental após a administração da ocitocina ou placebo, e o escore da EVAd apresentada após 7 dias, entre os grupos DMo e DMpl.

A tabela 27 traz os dados das EVAd que foram aplicadas ao longo da pesquisa, bem como a variação percentual entre: EVAd no CPT 2 e CPT 1; EVAd após 7 dias e EVAd no CPT 1; EVAd após 7 dias e EVAd no CPT 2. São apresentadas as comparações das variações percentuais entre os escores da EVAd 2 e 1, e também da EVAd 7 dias e EVAd 2, entre os grupos. Não foram encontradas diferenças significativas entre nenhuma das comparações ($p > 0,05$) (Figura 18). Na tabela 28 é apresentada uma avaliação conjunta dos efeitos de grupo e tempo da EVAd, entre os CPT e após 7 dias. Os resultados não são significativos ($p > 0,05$).

Tabela 27. Dados da EVAd e variação percentual, entre a EVAd CPT 1, EVAd CPT 2 e a EVAd aplicada após 7 dias, nos grupos DMpl e DMo

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil	p-valor
EVAd após CPT 1	EB	DMpl	17	65,18	67,00	21,18	33,00	100,00	35,50	
		DMo	17	69,76	70,00	13,25	37,00	89,00	20,00	
EVAd após CPT 2	EB	DMpl	17	68,18	69,00	23,75	28,00	100,00	43,50	
		DMo	17	77,00	80,00	17,84	32,00	100,00	23,50	
EVAd após 7dias	EB	DMpl	17	69,41	80,00	25,12	30,00	100,00	45,00	
		DMo	17	76,12	80,00	16,47	40,00	100,00	30,00	
Variação EVA (2/1) em %	EB	DMpl	17	105,39	101,90	23,26	78,40	166,10	26,55	0,449 ¹
		DMo	17	111,48	112,40	23,07	57,10	155,00	33,95	
Variação EVA (7dias/1) em %	EB	DMpl	17	115,28	105,90	57,07	55,60	257,10	74,60	
		DMo	17	110,78	107,10	22,47	61,50	162,20	28,15	
Variação EVA (7dias/2) em %	EB	DMpl	17	114,94	100,00	67,85	38,50	321,40	64,90	0,892 ²
		DMo	17	102,61	100,00	27,24	56,30	187,50	26,70	

¹ Teste T não pareado

² Teste de Mann-Whitney

Tabela 28. Avaliação dos efeitos da variação percentual do escore da EVAd pós estímulo doloroso, considerando o grupo e tempo, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE)

Variável (Fator/Interação)	Categorias	Média	Desvio padrão	Wald Chi-Square	gl	p-valor	
<i>EVA - EB</i>							
Grupo	DMpl	110,2	7,0	0,0	1	0,914	
	Dmo	111,1	4,7				
Tempo	2/1	108,4	3,9	0,4	1	0,544	
	7 dias/1	113,0	7,1				
Grupo * Tempo	DMpl	2/1	105,4	5,5	0,5	1	0,485
		7 dias/1	115,3	13,4			
	DMo	2/1	111,5	5,4			
		7 dias/1	110,8	5,3			

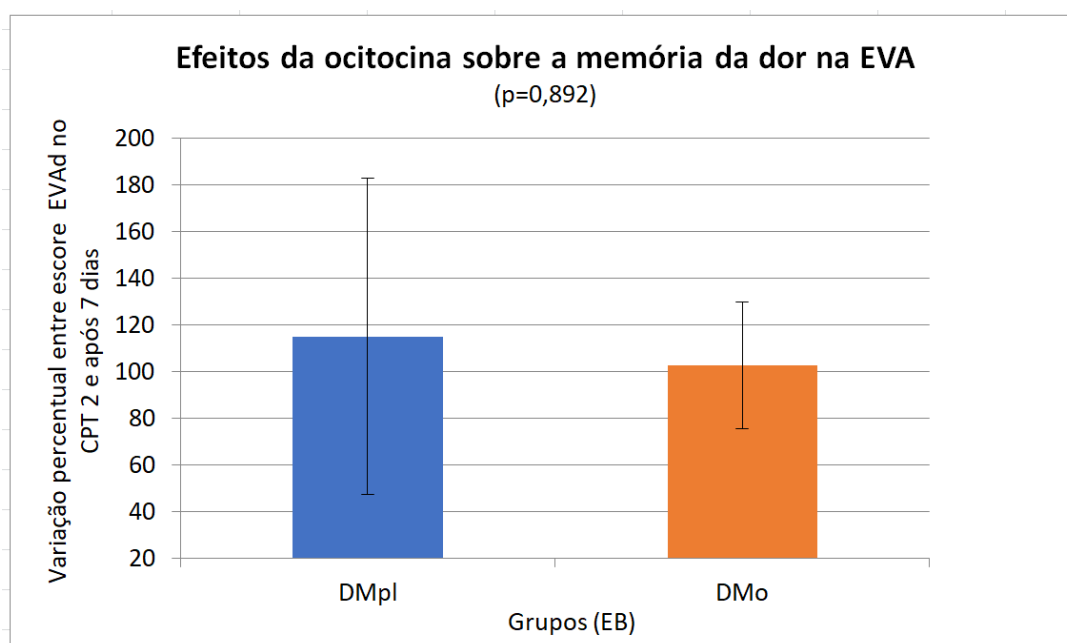


Figura 18. Efeitos da ocitocina sobre a memória da dor na EVA. Média da variação percentual entre a EVAd aplicada após 7 dias e a EVAd aplicada no CPT 2, nos grupos DMpl e DMo, não sendo encontradas diferenças significativas ($p > 0,05$).

4.5. Mensuração Cardiovascular

4.5.1. Frequência Cardíaca

A Tabela 29 traz a variação percentual entre a linha de base (LB) e cada momento de aferição (CPT 1, após 45 minutos da administração de ocitocina ou placebo, exibição do filme de medo- FM, CPT 2 e recuperação- Rec), entre os grupos (Figura 19).

Foi realizada comparação da variação percentual da FC para todos os momentos de aferição, considerando separadamente o EA e o EB (Tabela 30). No EA, a diferença encontrada foi entre CPT1/LB e 45min/LB, onde a FC foi significativamente maior no CPT1/LB ($p < 0,05$), enquanto no EB houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos FM/LB e Rec/LB, sendo a FC maior no FM/LB.

Tabela 29. Dados da variação percentual da Frequência Cardíaca entre os momentos de aferição e a linha de base, entre os grupos.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Variação Frequência Cardíaca (1/LB) em %	EA	Dpl	16	100,47	100,00	7,91	87,30	119,00	10,05
		Do	15	93,05	94,40	13,65	62,80	115,10	20,40
	EB	DMpl	17	100,32	101,10	7,15	85,10	112,70	7,95
		DMo	17	101,41	101,50	6,60	91,50	115,30	10,90
Variação Frequência Cardíaca (45/LB) em %	EA	Dpl	16	94,21	95,10	7,74	75,80	107,80	9,35
		Do	15	87,45	88,20	10,13	70,10	103,70	19,20
	EB	DMpl	17	97,04	95,50	10,81	77,40	115,20	11,20
		DMo	17	95,74	95,10	10,39	74,30	110,50	18,25
Variação Frequência Cardíaca (FM/LB) em %	EB	DMpl	17	104,25	103,00	12,34	81,70	132,30	13,20
		DMo	17	100,58	100,00	8,97	80,20	121,30	9,20
Variação Frequência Cardíaca (2/LB) em %	EA	Dpl	16	92,80	91,80	8,04	81,00	107,80	13,53
		Do	15	92,84	94,20	11,14	74,60	110,50	17,70
	EB	DMpl	17	99,22	95,70	12,14	83,10	123,00	20,75
		DMo	17	94,85	94,80	10,47	78,60	109,70	18,30
Variação Frequência Cardíaca (Rec/LB) em %	EA	Dpl	15	93,17	94,70	8,00	75,90	104,20	8,10
		Do	13	90,88	90,00	7,62	82,10	111,40	8,05
	EB	DMpl	17	97,84	98,50	10,97	77,40	122,60	14,15
		DMo	17	98,06	97,60	10,71	76,00	119,30	11,70
Variação Frequência Cardíaca (2/1) em %	EA	Dpl	16	92,62	91,35	7,82	81,80	108,50	15,25
		Do	15	101,39	96,80	16,48	75,80	140,70	22,20
	EB	DMpl	17	98,75	98,80	7,36	86,00	111,00	10,15
		DMo	17	93,82	92,90	11,56	74,30	116,00	13,35

Tabela 30. Avaliação dos efeitos da variação percentual da frequência cardíaca, considerando o momento da aferição, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE), para o EA e EB separadamente.

Variável (Fator/ Interação)	Categorias	Média	Desvio padrão	Wald Chi- Square	gl	p- valor
Frequência Cardíaca - EA						
Momento da aferição	CPT1/LB	96,7	2,0	8,1	3	0,043
	45/LB	90,8	1,6			
	CPT2/LB	92,8	1,7			
	Rec/LB	92,0	1,4			
Frequência Cardíaca - EB						
Momento da aferição	CPT1/LB	100,9	1,1	16,9	4	0,002
	45/LB	96,4	1,8			
	FM/LB	102,4	1,8			
	CPT2/LB	97,0	1,9			
	Rec/LB	98,0				

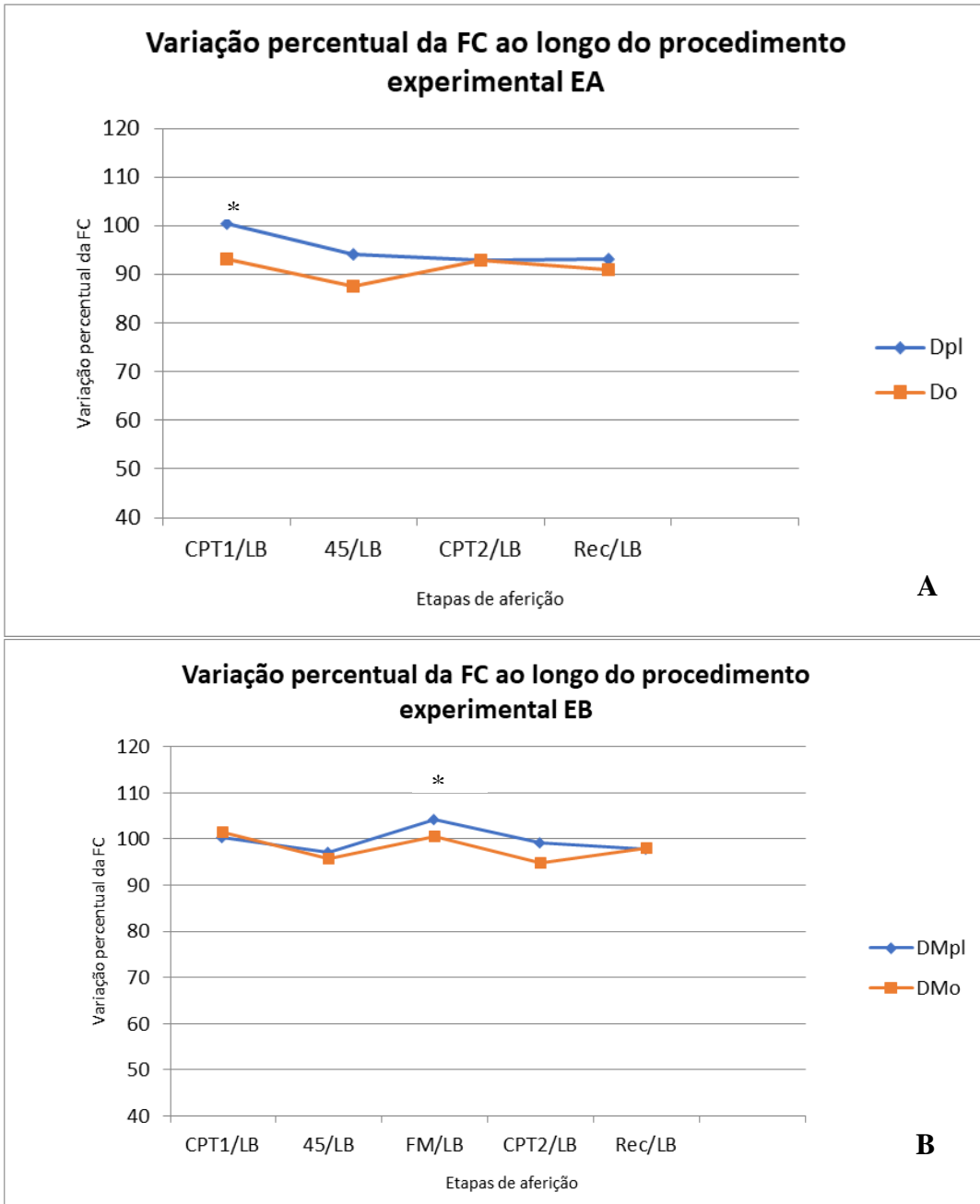


Figura 19. *Varição percentual da FC ao longo do procedimento experimental.* Média da variação percentual da frequência cardíaca entre as etapas/momentos de aferição e a linha de base, nos grupo Dpl e Do (EA) e DMpl e DMO (EB). EA: * $p < 0,05$ em relação à CPT1/LB e 45min/LB. EB: * $p < 0,05$ em relação à FM/LB e Rec/LB.

Na Tabela 31 é apresentada uma avaliação conjunta para a média da variação percentual da frequência cardíaca para as quatro aferições entre os quatro grupos (DMpl, DMo, Dpl e Do). Os Post Hoc teste (Bonferroni) mostram diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os grupos Do e DMpl. Observa-se que o grupo DMpl apresentou maior frequência cardíaca quando comparado ao grupo Do (Figura 20).

Tabela 31. Avaliação dos efeitos da variação percentual da frequência cardíaca, considerando todos os grupos, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE).

Variável (Fator/Interação)	Categorias	Média	Desvio padrão	Wald Chi-Square	gl	p-valor
<i>Frequência Cardíaca</i>						
Grupo	Dpl	95,1	1,1	8,8	3	0,033
	Do	91,0	2,0			
	DMpl	98,6	1,9			
	DMo	97,5	1,7			

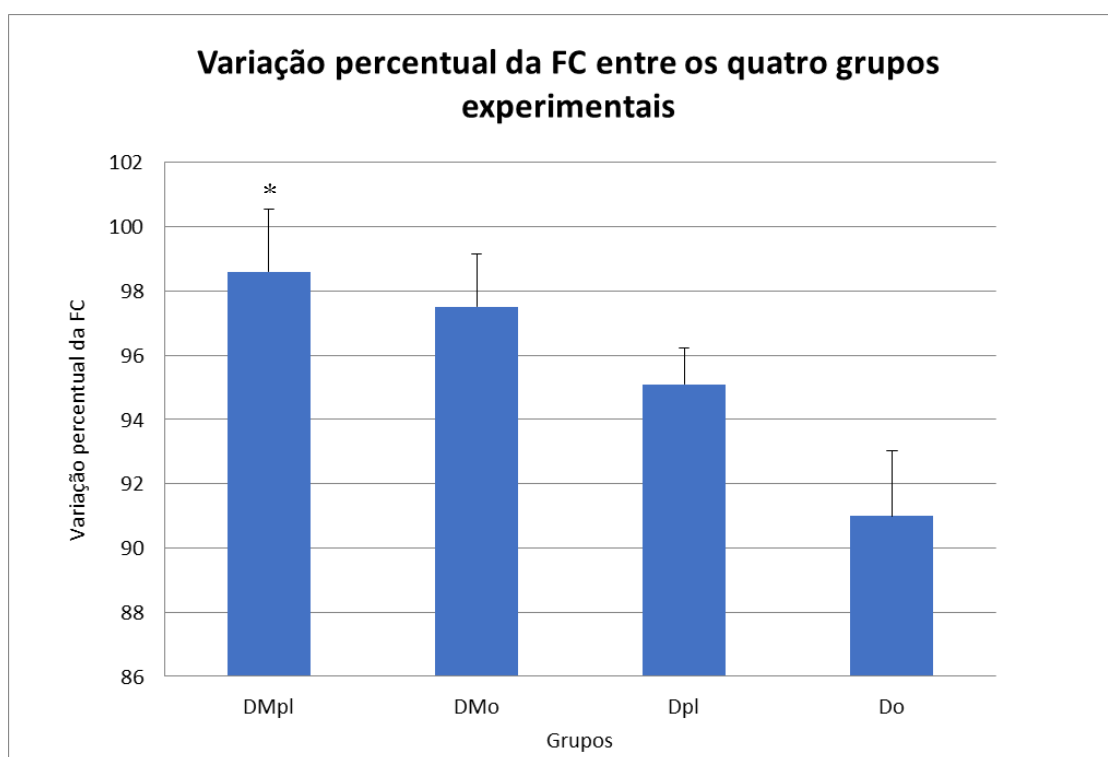


Figura 20. Variação percentual da FC entre os quatro grupos experimentais. Média total da variação percentual da frequência cardíaca entre os grupos DMpl, DMo, Dpl e Do. Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos DMpl e Do ($*p < 0,05$).

4.5.2. Pressão Arterial Sistólica

A tabela 32 apresenta a variação percentual da PAS entre os momentos de aferição (CPT 1, após 45 minutos da administração de ocitocina ou placebo, exibição do filme de medo- FM, CPT 2 e recuperação) e a linha de base (Figura 21).

Foi realizada comparação da média da variação percentual da PAS de acordo com o momento de aferição, considerando separadamente o EA e o EB (Tabela 33). No EA, a diferença encontrada foi entre CPT1/LB e 45min/LB, bem como entre CPT1/LB e Rec/LB, onde a PAS foi significativamente maior no CPT1, quando comparados a 45min/LB e Rec/LB ($p < 0,05$); entre o CPT2/LB e 45min/LB, e entre o CPT2/LB e Rec/LB, sendo também verificada maior PAS no CPT2/LB quando comparados a 45min/LB e Rec/LB. No EB, o Post Hoc Teste mostrou que houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os pares: CPT1/LB e pós 45 min/LB; CPT1/LB e FM/LB; CPT1/LB e Recuperação/LB, sendo a PAS maior no CPT1/LB em todas essas comparações. Entre FM/LB e 45min/LB, sendo a PAS maior no FM/LB. Por fim, entre CPT2/LB e 45min/LB, e CPT2/LB e Rec/LB, apresentando maior PAS no CPT2/LB nas duas situações.

Tabela 32. Dados da variação percentual entre a PAS nas etapas de aferição e a linha de base, entre os grupos.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Variação PAS (CPT1/LB) em %	EA	Dpl	16	108,60	109,20	6,37	92,50	116,70	10,00
		Do	15	107,75	109,90	9,08	89,80	125,00	7,50
	EB	DMpl	17	111,66	110,50	12,13	91,40	144,20	12,60
		DMo	17	112,66	110,60	10,84	92,60	134,00	14,60
Variação PAS (45/LB) em %	EA	Dpl	16	95,51	94,95	5,92	88,00	109,40	8,43
		Do	15	93,94	96,30	6,57	83,30	103,00	11,50
	EB	DMpl	17	98,75	97,40	7,68	82,10	113,70	9,30
		DMo	17	100,28	99,00	7,80	88,30	110,30	14,20
Variação PAS (FM/LB) em %	EB	DMpl	17	104,19	100,00	9,90	92,90	126,30	15,70
		DMo	17	103,45	104,50	6,67	92,30	116,80	9,95
Variação PAS (CPT2/LB) em %	EA	Dpl	16	104,11	101,80	7,76	93,00	117,10	14,48
		Do	15	106,10	106,90	11,80	90,70	127,00	20,60
	EB	DMpl	17	105,14	100,00	12,08	90,40	126,70	21,85
		DMo	17	110,67	105,40	13,62	93,30	135,00	24,20
Variação PAS (Rec/LB) em %	EA	Dpl	15	95,89	95,80	8,73	80,90	115,40	13,90
		Do	13	96,44	96,40	7,23	85,10	108,60	11,25
	EB	DMpl	17	100,44	99,10	10,12	79,30	123,20	9,20
		DMo	17	102,26	101,80	7,94	89,90	117,60	11,45
Variação PAS (2/1) em %	EA	Dpl	16	96,07	96,55	7,80	84,10	109,00	11,45
		Do	15	98,51	101,00	7,72	85,50	108,70	14,10
	EB	DMpl	17	94,59	93,60	10,06	76,60	113,30	16,05
		DMo	17	98,21	98,60	7,10	84,30	107,60	12,70

Tabela 33. Avaliação dos efeitos da variação percentual da PAS, considerando o momento da aferição, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE), para o EA e EB separadamente

Variável (Fator/ Interação)	Categorias	Média	Desvio padrão	Wald Chi- Square	gl	p- valor
PAS - EA						
Momento da aferição	CPT1/LB	108,2	1,4	103,4	3	0,000
	45/LB	94,7	1,1			
	CPT2/LB	105,1	1,7			
	Rec/LB	96,2	1,5			
PAS - EB						
Momento da aferição	CPT1/LB	112,2	1,9	78,9	4	0,000
	45/LB	99,5	1,3			
	FM/LB	103,8	1,4			
	CPT2/LB	107,9	2,1			
	Rec/LB	101,3	1,5			

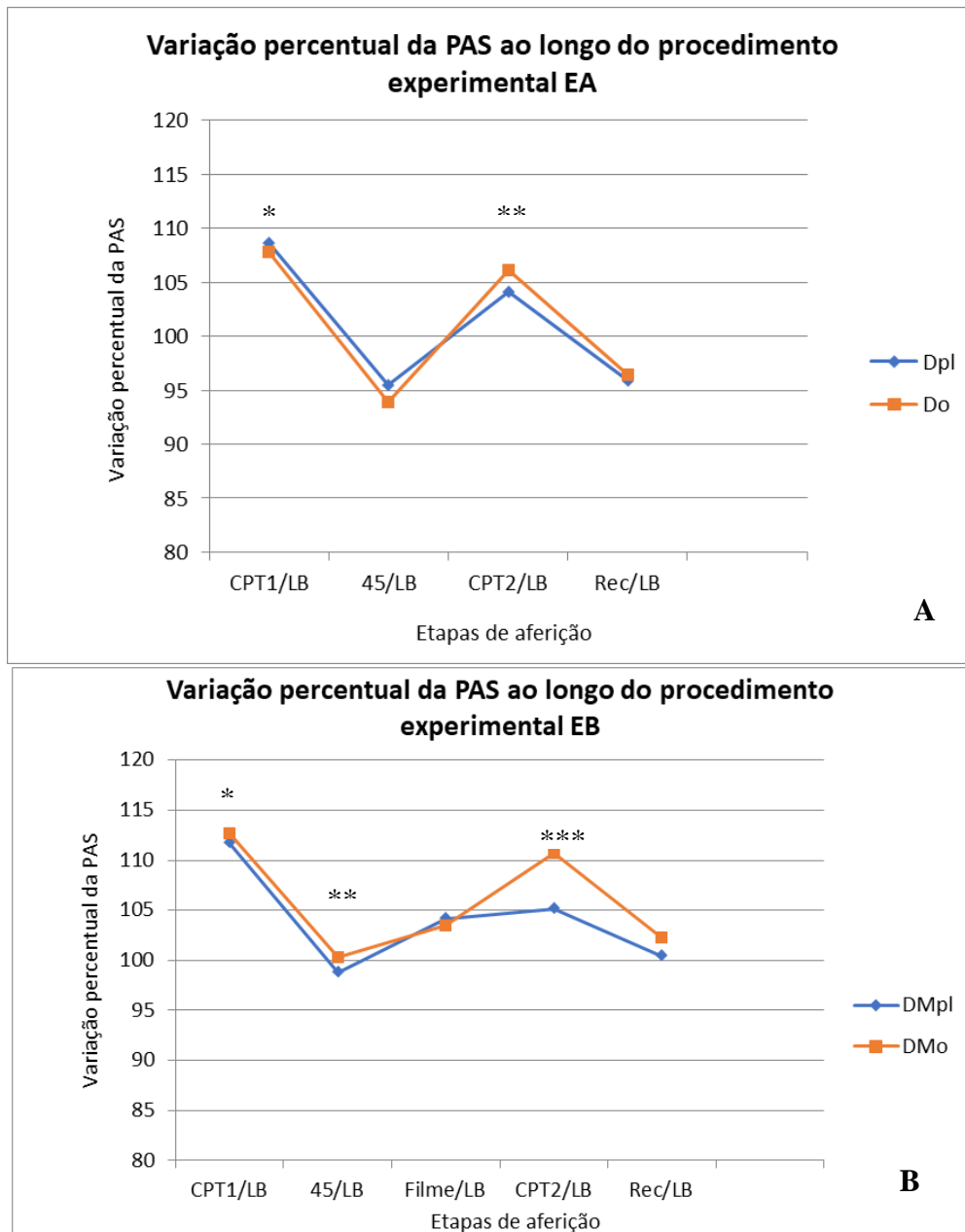


Figura 21. *Varição percentual da PAS ao longo do procedimento experimental.* Média da variação percentual da PAS entre as etapas/momentos de aferição e a linha de base, nos grupo Dpl e Do (EA) e DMpl e DMo (EB). Foram encontradas diferenças significativas entre a variação percentual nos momentos de aferição.

EA: * $p < 0,05$ em relação aos momentos 45min/LB e Rec/LB; ** $P < 0,05$ em relação aos momentos 45min/LB e Rec/LB.

EB: * $p < 0,05$ em relação à 45min/LB, FM/LB e Rec/LB;

** $p < 0,05$ em relação à FM/LB; *** $P < 0,05$ em relação à 45min/LB e Rec/LB.

Na Tabela 34 é apresentada uma avaliação conjunta da média total da variação percentual da PAS entre os quatro grupos (DMpl, DMo, Dpl e Do). Não foram encontradas diferenças significativas entre os quatro grupos ($p > 0,05$).

Tabela 34. Avaliação dos efeitos da variação percentual da PAS, considerando todos os grupos, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE).

Variável (Fator/ Interação)	Categorias	Média	Desvio padrão	Wald Chi-Square	gl	p-valor
<i>PAS</i>						
Grupo	Dpl	100,9	1,2	6,8	3	0,079
	Do	100,9	1,8			
	DMpl	103,9	2,1			
	DMo	106,3	2,0			

4.5.3. Pressão Arterial Diastólica

Na tabela 35 é apresentada a variação percentual da PAD entre os momentos de aferição (CPT 1, após 45 minutos da administração de ocitocina ou placebo, exibição do filme de medo- FM, CPT 2 e recuperação) e a linha de base (Figura 22).

Foi realizada comparação da média da variação percentual da PAS de acordo com o momento de aferição, considerando separadamente o EA e o EB (Tabela 36). No EA, os resultados foram significativos ($p < 0,05$) entre os momentos da aferição. O Post Hoc Teste (Bonferroni) revela diferenças significativas entre os momentos CPT1/LB e 45 min/LB; CPT1/LB e Rec/LB, sendo a PAD maior no CPT1/LB em ambos. Entre CPT2/LB e 45min/LB e CPT2/LB e Rec/LB, com uma maior PAD no CPT2/LB. No EB também foram encontrados resultados significativos ($p < 0,05$) entre os momentos da aferição. O Post Hoc Teste mostrou que as diferenças estão entre os pares: CPT1/LB e 45 min/LB; CPT1/LB e FM/LB; CPT1/LB e Rec/LB, sendo a PAD maior no CPT1/LB. Encontramos ainda diferença significativa entre CPT2/LB e 45 min /LB, CPT2/LB e FM/LB, CPT2 e Rec/LB, sendo também a PAD maior no CPT2/LB. Por fim, entre Rec/LB e FM/LB, e Rec/LB e 45 min/LB, onde observamos maior PAD na Rec/LB nos dois resultados.

Tabela 35. Dados da variação percentual entre a PAD nos momentos de aferição e a linha de base, entre os grupos.

Variável	Estudo	Grupo	n	média	mediana	desvio-padrão	mínimo	máximo	intervalo interquartil
Variação PAD (CPT1/LB) em %	EA	Dpl	16	106,49	102,75	11,50	87,00	133,30	14,28
		Do	15	111,88	108,60	20,31	77,00	145,60	36,70
	EB	DMpl	17	110,24	113,20	16,71	71,60	140,30	16,50
		DMo	17	111,03	110,70	11,90	93,80	131,10	18,15
Variação PAD (45/LB) em %	EA	Dpl	16	98,23	100,00	7,44	85,90	113,00	10,60
		Do	15	96,14	92,90	10,45	82,30	123,40	14,10
	EB	DMpl	17	98,63	100,00	8,49	85,20	111,50	12,90
		DMo	17	96,55	97,30	10,10	80,00	118,00	10,45
Variação PAD (FM/LB) em %	EB	DMpl	17	66,31	64,40	6,36	59,00	83,50	5,40
		DMo	17	63,19	62,20	6,03	54,40	73,30	10,20
Variação PAD (CPT2/LB) em %	EA	Dpl	16	105,16	104,40	12,26	83,60	130,70	18,33
		Do	15	109,25	107,80	17,20	82,30	146,50	23,90
	EB	DMpl	17	111,35	108,80	19,70	83,80	163,80	15,70
		DMo	17	106,61	106,80	20,10	55,70	152,50	15,10
Variação PAD (Rec/LB) em %	EA	Dpl	15	98,18	101,50	8,12	81,30	109,70	10,60
		Do	13	97,02	98,60	6,69	79,70	105,20	7,75
	EB	DMpl	17	104,81	104,80	8,99	88,90	117,90	15,75
		DMo	17	103,21	102,80	9,38	91,40	131,10	9,70
Variação PAD (2/1) em %	EA	Dpl	16	99,06	98,60	9,47	84,80	116,70	17,03
		Do	15	98,77	98,50	12,21	76,70	125,50	14,90
	EB	DMpl	17	101,86	102,60	15,32	72,30	141,80	10,55
		DMo	17	95,95	95,20	14,10	52,70	116,30	13,65

Tabela 36. Avaliação dos efeitos da variação percentual da PAD, considerando o momento da aferição, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE), para o EA e EB separadamente.

Variável (Fator/ Interação)	Categorias	Média	Desvio padrão	Wald Chi-Square	gl	p-valor
PAD - EA						
Momento da aferição	CPT1/LB	109,2	2,9	30,2	3	0,000
	45/LB	97,2	1,6			
	CPT2/LB	107,2	2,6			
	Rec/LB	97,6	1,3			
PAD - EB						
Momento da aferição	CPT1/LB	110,6	2,4	396,9	4	0,000
	45/LB	97,6	1,6			
	FM/LB	64,7	1,0			
	CPT2/LB	109,0	3,3			
	Rec/LB	104,0	1,5			

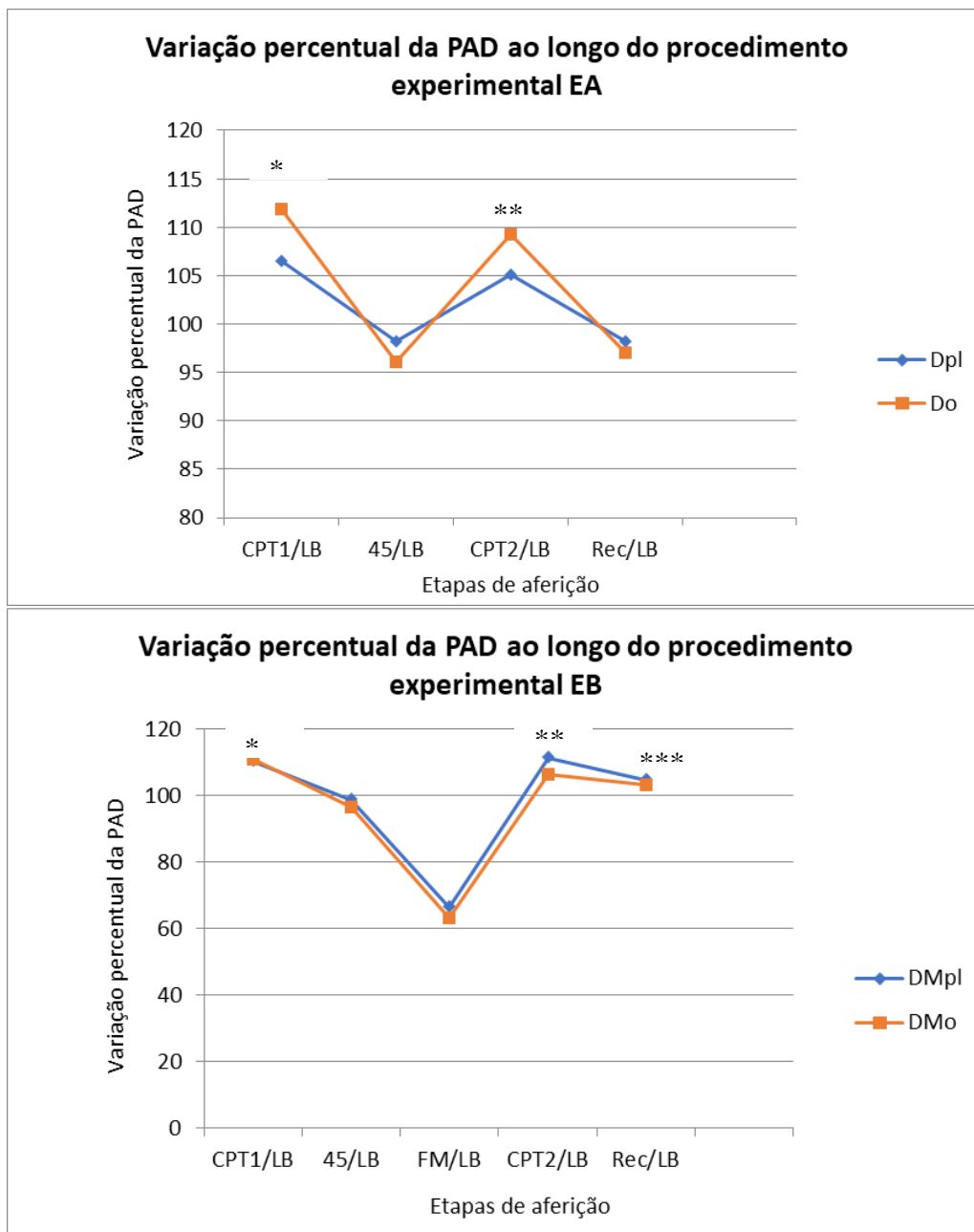


Figura 22. *Varição percentual da PAD ao longo do procedimento experimental.* Média da variação percentual da PAD entre as etapas/momentos de aferição e a linha de base, nos grupo Dpl e Do (EA) e DMpl e DMo (EB). Foram encontradas diferenças significativas entre a variação percentual nos momentos de aferição.

EA:

* $p < 0,05$ em relação à 45min/LB e Rec/LB.

** $P < 0,05$ em realação à 45min/LB e Rec/LB.

EB:

* $p < 0,05$ em realação à 45min/LB, FM/LB e Rec/LB.

** $p < 0,05$ em realação à 45min/LB, FM/LB e Rec/LB.

*** $P < 0,05$ em realação à 45min/LB e FM/LB.

Na Tabela 37 é apresentada uma avaliação conjunta da média total da variação percentual da PAD entre os quatro grupos (DMpl, DMo, Dpl e Do). Não foram encontradas diferenças significativas entre os quatro grupos ($p > 0,05$).

Tabela 37. Avaliação dos efeitos da variação percentual da PAD, considerando todos os grupos, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE).

Variável (Fator/Interação)	Categorias	Média	Desvio padrão	Wald Chi-Square	gl	p-valor
<i>PAD</i>						
Grupo	Dpl	101,9	1,7	2,0	3	0,568
	Do	103,3	2,8			
	DMpl	106,1	2,5			
	DMo	104,2	2,6			

4.6. Dosagem de Cortisol salivar

Os resultados da dosagem da concentração de cortisol salivar são apresentados com base na média da variação percentual entre a primeira coleta e as demais. O efeito do grupo e do momento da coleta foi avaliado conjuntamente por meio das Equações de Estimativa Generalizada (Tabela 38).

Foram encontradas diferenças significativas na associação entre o momento da coleta e grupo ($p < 0,05$). O Post Hoc Teste (Bonferroni) mostra que há diferença significativa entre a coleta 1 do grupo ocitocina e as coletas 2, 3 e 4 do grupo placebo. Ainda, há diferença significativa entre a coleta 1 e coletas 2, 3 e 4 dentro do grupo placebo (Figura 23).

Tabela 38. Avaliação dos efeitos da variação percentual na concentração de cortisol salivar, considerando os grupos e momentos da coleta, pelas Equações de Estimativa Generalizada (GEE).

Variável (Fator/Interação)	Categorias	Média	Desvio padrão	Wald Chi-Square	gl	p-valor	
Grupo * Momento da coleta	Placebo	Coleta 1	100,0	0,0	9,8	3	0,020
		Coleta 2	71,7	6,5			
		Coleta 3	58,6	5,2			
		Coleta 4	70,1	6,8			
	Ocitocina	Coleta 1	100,0	0,0			
		Coleta 2	96,1	22,5			
		Coleta 3	90,2	15,3			
		Coleta 4	75,1	8,4			

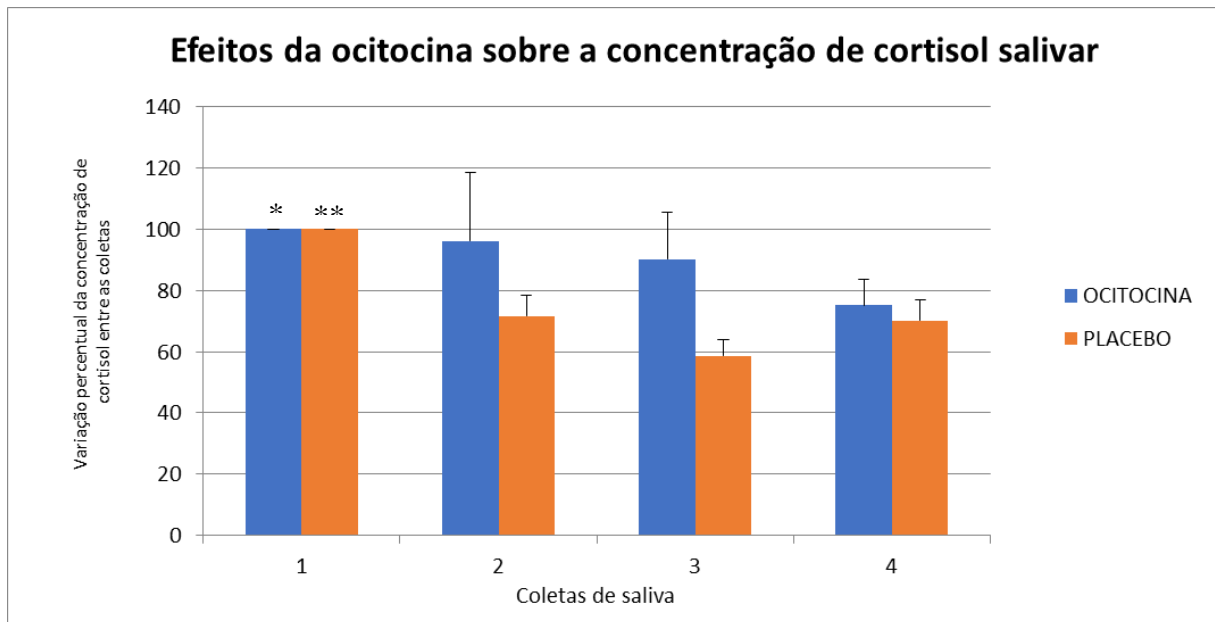


Figura 23. *Efeitos da ocitocina sobre a concentração de cortisol salivar.* Média da variação percentual da concentração de ocitocina salivar entre as coletas 1, 2, 3 e 4, nos grupos ocitocina e placebo. Foram encontradas diferenças significativas (* $p < 0,05$) entre a coleta 1 do grupo ocitocina com as coletas 2, 3 e 4 do grupo placebo, bem como há diferença significativa (** $p < 0,05$) entre a coleta 1 com as coletas 2,3, e 4 do grupo placebo.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, investigamos os efeitos da administração intranasal de ocitocina sobre a dor, o medo e a memória aversiva em mulheres, bem como as possíveis relações entre esses diferentes componentes da experiência humana, sob o efeito do instigante neuromodulador que é a ocitocina.

Embora diversos estudos tenham apontado para o efeito da ocitocina na dor (Rash et al., 2014; Yang, 1994; Louvel et al., 1996) nossos achados não identificaram a influência da ocitocina sobre a percepção dolorosa em mulheres saudáveis, no que diz respeito ao limiar de dor, tolerância à dor e intensidade da dor, uma vez que não houve diferença no registro de limiar e tolerância, bem como na percepção do estímulo doloroso entre os quatro grupos do presente trabalho. Cabe destacar que encontramos grande variabilidade entre as participantes nos registros de limiar, tolerância e intensidade da dor, embora tenhamos normalizado os dados calculando a diferença percentual individual de medidas repetidas intra sujeitos.

Entretanto, encontramos um maior desagrado à dor para o grupo DMo, quando comparado ao grupo Do, refletido no maior escore total do Questionário de dor McGill para o grupo DMo. Assim, o medo, na presença da ocitocina, parece ter aumentado o desagrado à dor. A participação da ocitocina na percepção de componentes afetivos da dor, neste cenário de dor e medo, é reforçada quando observamos que, para o grupo DMpl não houve o registro de escore mais elevado, quando comparado aos outros grupos. Isso sugere que a ocitocina module as qualidades subjetivas da dor, de acordo com o contexto em que o estímulo doloroso acontece. Segundo Pimenta & Teixeira (1996) o questionário de dor McGill é considerado o melhor instrumento para caracterizar os componentes afetivo, sensitivo e avaliativo da dor, quando se pretende obter informações qualitativas e quantitativas a partir de descrições verbais, sendo um instrumento universal, capaz de padronizar a representação da dor.

Sabe-se que a experiência dolorosa humana é complexa e multidimensional, associada a uma variedade de fatores sensoriais, cognitivos e emocionais, passíveis de modulações frente a inúmeras condições ambientais, internas e externas (Boll et al., 2018). Modificações do limiar sensorial podem ser entendidas por meio de dois aspectos da sensação, sendo o primeiro relacionado à detectabilidade absoluta do estímulo, ou seja, relacionada à capacidade do sistema sensorial em processar um estímulo, e o segundo diz respeito ao critério usado pelo indivíduo para avaliar se o

estímulo está presente, ou seja, reflete uma atitude ou viés do indivíduo frente à experiência sensorial (Kandel et al., 2003).

Como mencionamos, diversos estudos realizados com animais têm demonstrado que a ocitocina atua modulando a dor (Breton et al., 2009; Yang et al., 2011a; Yang et al., 2011b; Yang et al., 2011c; Yang et al., 2011d; Yang et al., 2007; Uvnäs-Moberg et al., 1992; Uvnäs-Moberg et al., 1997), enquanto estudos realizados com humanos, além de menor número, apresentam resultados heterogêneos (Zunhammer et al., 2015, Rash et al., 2014; Yang, 1994; Louvel et al., 1996; Wang et al., 2013; Grewen et al., 2008). Os achados apresentados em revisão realizada por Boll e colaboradores (2018) a respeito da relação entre a ocitocina e a percepção de dor em modelos animais e pesquisas humanas apontam que, particularmente em humanos, os efeitos da ocitocina sobre a dor podem depender fortemente da interação entre componentes sensoriais, fisiológicos, afetivos, cognitivos e comportamentais, uma vez que estes influenciam substancialmente o processamento da dor, o que vai ao encontro aos nossos achados.

Aqui, encontramos a ocitocina modulando as qualidades subjetivas da experiência dolorosa (sensoriais, afetivas e avaliativas), refletindo um maior grau de desagrado à dor, na presença de um contexto aversivo, reforçando a nossa premissa de que a ação moduladora da ocitocina sobre a dor esteja associada ao contexto e à relevância social, emocional e biológica daquele estímulo.

Dentro disso, também analisamos os efeitos da ocitocina sobre o humor, dentro do contexto de dor e medo, onde observamos um aumento da tensão e raiva na Escala de Humor de BRUMS para os grupos em que o contexto aversivo esteve presente, com exceção para a comparação entre os grupos DMO e Dpl, embora a média da tensão para o grupo DMO tenha apresentado um aumento não significativo em relação ao grupo Dpl. Sendo assim, não houve diferença entre os grupos Do e Dpl, mostrando que a ocitocina não modulou a resposta emocional ao estímulo doloroso. Ainda, não houve diferença entre os grupos DMO e DMpl, mostrando que a ocitocina também não modulou a resposta emocional ao estímulo doloroso associado ao medo. Portanto, dentro do nosso cenário experimental, o medo parece ter sido o estímulo modulador do humor. Consideramos relevante apontar que é possível interpretar uma modulação da ocitocina sobre a percepção do medo, com um efeito significativo menor ($p < 0,1$), onde o grupo DMO apresentou escores superiores de medo na EVAm, quando comparado ao grupo DMpl, o que nos leva a supor que a ocitocina possa ter aumentado a percepção de medo. O eventual aumento na percepção do medo não parece estar relacionado à maior

imersão no filme, ou autorelato de maior atenção, uma vez que não encontramos resultados significativos na EVAi e EVAat.

Investigamos, ainda, o efeito da ocitocina sobre a evocação da memória declarativa aversiva, referente ao filme de valência de medo e ao estímulo doloroso. Embora não tenhamos encontrado diferenças entre os grupos ocitocina e placebo para a evocação de memória declarativa do filme e para a memória da dor, o número de memórias intrusivas foi maior para o grupo DMpl, no período da manhã. Ainda, observamos registros maiores no escore de angústia/aversão das memórias intrusivas também para o grupo DMpl. Portanto, é possível que a ocitocina atue modulando as memórias intrusivas, de maneira a diminuir o número de intrusões e atenuar a angústia/aversão presentes na memória.

Schultebrucks e colaboradores (2021) investigaram o efeito da ocitocina sobre as memórias intrusivas de mulheres no paradigma do filme de trauma, identificando um aumento do número de intrusões para o grupo ocitocina. Já Karl et al. (2021) não encontraram diferenças significativas no número de intrusões ao administrar a ocitocina intranasal, porém identificaram um aumento no sofrimento da intrusão. Embora os resultados de ambos não sejam iguais, eles convergem para a hipótese da saliência social da ocitocina, de modo que argumentam que as intrusões e a angústia aumentaram no grupo ocitocina, dado o direcionamento da atenção para o contexto aversivo, modulando a memória por ser evidenciada maior relevância nos estímulos apresentados. Entretanto, esses achados são diferentes dos encontrados por nós, o que pode estar relacionado às diferenças metodológicas entre os estudos, já consideradas em outros trabalhos onde os resultados também se mostraram divergentes (Guastella et al., 2013), uma vez que o papel modulador da ocitocina é altamente dependente do contexto e das abordagens utilizadas. Em nosso estudo, o filme utilizado retrata violência física entre homens e aplicamos uma dose de 40 UI de ocitocina intranasal, enquanto no estudo realizado por Schultebrucks e colegas (2021), por exemplo, foi utilizada uma dose de 24 UI de ocitocina e exibido um filme que retrata violência física e sexual contra uma mulher, para voluntárias do sexo feminino, podendo ter maior impacto aversivo, com a ocitocina aumentando as memórias intrusivas.

Os mecanismos associados ao desenvolvimento das memórias intrusivas ainda não estão completamente elucidados, sendo sugerida a liberação de neurotransmissores relacionados ao estresse (noradrenalina e glicocorticóides) que acompanham emoções negativas intensas e excitação fisiológica durante o processamento de informações

aversivas e traumáticas, resultando em uma maior consolidação da memória aversiva, tornando-a mais facilmente acessível para disparo subsequente, fortalecendo o engrama de memória e facilitando sua associação com uma ampla gama de estímulos ambientais (Karl et al., 2021).

Ainda, o maior número de memórias intrusivas no período da manhã pode estar relacionado à influência do sono, apontado por algumas pesquisas como responsável pelo aumento no número de intrusões, já que a consolidação da memória durante o sono aumenta sua acessibilidade e facilita a recuperação voluntária e involuntária. Entretanto, outras pesquisas apontam que o sono diminui o número de intrusões, consolidando a memória de uma maneira que a torna menos fragmentada, o que torna menos provável que seja intrusiva (Davidson & Marcusson-Clavertz, 2023). Com base nisso, é possível que o sono tenha influenciado no desenvolvimento das memórias intrusivas registradas no período da manhã. Entretanto, não investigamos o comportamento de sono das voluntárias e, sabe-se que, o momento em que o sono ocorreu após o filme de trauma, sua qualidade e sua duração podem impactar diretamente as memórias intrusivas (Kleim et al., 2016), o que torna nossa suposição um tanto exploratória.

Na tentativa de investigar correlatos de variáveis fisiológicas que pudessem indicar os possíveis mecanismos por meio dos quais a ocitocina modularia os eventos investigados, foram mensuradas a FC, PA e a concentração de cortisol salivar ao longo do procedimento experimental.

Com relação à análise da FC, encontramos diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os grupos DMpl e Do. Podemos considerar que o estímulo de medo é preponderante para o aumento da frequência cardíaca na ausência da ocitocina que, quando presente, pode promover a diminuição da FC. Essa ideia é fortalecida quando observamos a menor FC registrada para o grupo ocitocina, sem o estímulo de medo (Do). Cabe lembrar que a magnitude da resposta cardiovascular no CPT é composta pela termocепção, bem como pela nociceção. A exposição da mão ao frio provoca uma termoregulação reflexa, resultando em aumento da resistência vascular periférica. Além disso, a sensação dolorosa ativa os reflexos espinhais simpáticos, produzindo um aumento no débito cardíaco e FC. É possível que a atenuação da FC observada no grupo onde foi administrada a ocitocina resulte da ligação da ocitocina a receptores ocitocinérgicos presentes nos neurônios motores vagais do tronco encefálico (Rash et al., 2014).

Ao analisar a concentração de cortisol salivar, foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de acordo com o momento da coleta. No grupo ocitocina, os níveis de cortisol logo após o CPT1 se mantiveram ao longo do experimento, enquanto no grupo placebo os níveis de cortisol foram caindo no decorrer da sessão experimental. Esses achados sugerem que a ocitocina pode ter contribuído para manter os níveis de cortisol ao longo de todo o experimento, de modo que esta manutenção na concentração de cortisol pode exercer influências sobre os aspectos aqui estudados, como o maior desagrado à dor, maior percepção de medo e memórias intrusivas.

Olhando em conjunto para os achados até aqui apresentados, podemos refletir sobre a ideia de que, uma vez que estados emocionais negativos têm o potencial de aumentar a experiência de dor (Atlas & Wager, 2014), é provável que o humor negativo, assim como a maior percepção do medo, tenham exercido impacto sobre aspectos subjetivos da dor, resultando em maior grau de desagrado à dor. Assim como é possível também que o maior desagrado à experiência dolorosa e maior percepção de medo tenham refletido em um estado de humor negativo. Ambos os eventos parecem estar interrelacionados, podendo ser modulados pela ação ocitocinérgica, de acordo com o contexto, como proposto na Figura 24.

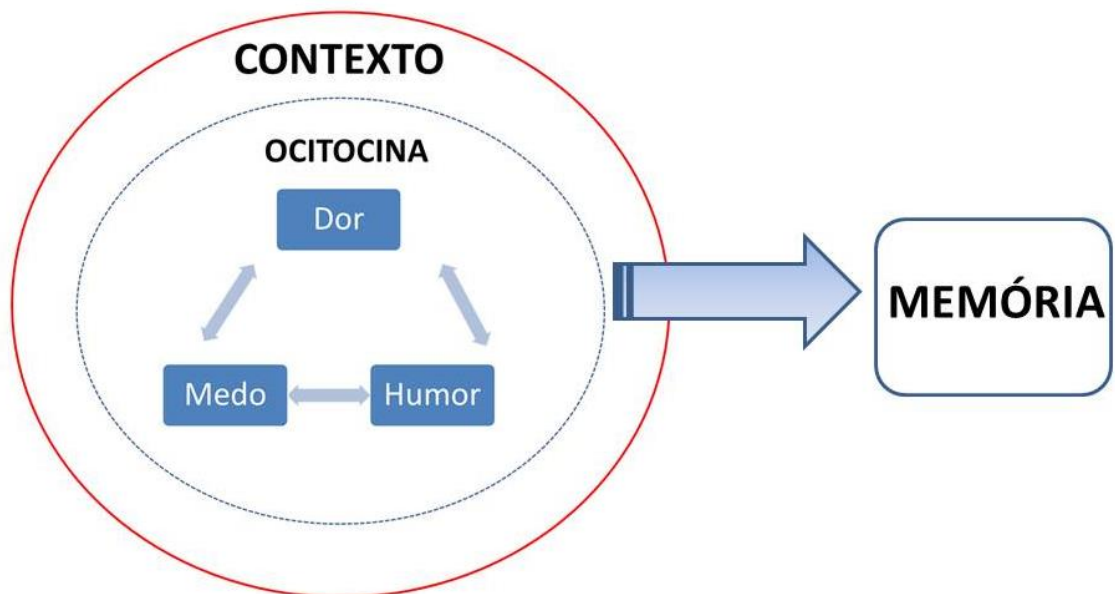


Figura 24. A ocitocina como molécula integradora e moduladora das funções comportamentais. A percepção da dor, do medo e o humor estão interconectados, sendo esta interação fortemente determinada pelo contexto e pelo ambiente interno. A resultante destas interações pode impactar na aquisição, consolidação e evocação de memórias, sendo cada etapa deste circuito susceptível à modulação

ocitocinérgica, que pode se dar por diferentes mecanismos, a depender da relevância social dos estímulos presentes.

Apesar da ocitocina, popularmente conhecida como “hormônio do amor, da confiança e do vínculo”, estar amplamente associada a modulações positivas, ou seja, tendo efeitos benéficos, ansiolíticos, analgésicos e pró-sociais, muitos estudos têm encontrado resultados opostos, a depender do contexto experimental, sugerindo que a ocitocina desempenhe um papel mais amplo na modulação das emoções e comportamentos sociais.

Neste sentido e a despeito dos bem documentados efeitos atenuantes da ocitocina, estudos demonstraram que a ocitocina pode exercer papel ansiogênico, aumentando o estresse social e o estado de alerta para ameaças (Eckstein et al., 2014), facilitando o aprendizado do medo (Eckstein et al., 2016), aumentando a inveja e o *schadenfreude* (prazer ao ver o infortúnio do outro) em jogos de azar e recompensa monetária (Shamay-Tsoory et al., 2009), assim como aumentando a desconfiança (Declerck et al., 2010) e promovendo a agressão defensiva contra grupos externos concorrentes (De Dreu et al., 2010). Ainda, de acordo com Liu e colegas (2013), a ocitocina atua promovendo uma maior percepção e consciência dos próprios sentimentos negativos, melhorando o processamento autorreferencial. Com base no aqui exposto e nos resultados do presente trabalho é possível considerar que, ao invés de ter efeitos unilateralmente “positivos”, a ocitocina atue a depender do contexto, com consequências que irão atenuar ou potencializar determinados aspectos da percepção, do comportamento e da cognição.

De acordo com Carter e colegas (2020), os efeitos da ocitocina são dependentes do contexto, sexualmente dimórficos e alterados pela experiência, incluindo histórico de estresse e trauma. Há evidências, especialmente diante de desafios psicológicos ou físicos, de que homens e mulheres podem diferir em sua resposta à ocitocina (Carter & Perkeybile, 2018). Esses diferentes efeitos dependentes do contexto e das experiências ocorrem, em parte, pois muitas das ações da ocitocina também dependem de sua capacidade de interagir com outros sistemas de neurotransmissores, como a dopamina e a vasopressina. Além disso, de maneira semelhante aos demais sistemas de neurotransmissores, o sistema ocitocinérgico é plástico e seus receptores são sensíveis à modificação epigenética ao longo da vida, especialmente no início da vida, de maneira que a estimulação desses receptores, acoplados à proteína G, desencadeia cascatas

intracelulares que permitem as múltiplas funções desses neuropeptídeos (Kenkel et al., 2019; Carter et al., 2020).

Dentro do leque das possíveis ações da ocitocina podemos apontar seu envolvimento na modulação da atenção sobre estímulos relevantes, quando consideramos, em nosso estudo, a relação da ocitocina com o maior desagrado à dor, associada a um contexto aversivo, bem como com a maior percepção de medo. Esses achados suportam a hipótese da saliência social da ocitocina (Shamay-Tsoory & Abu-Akel, 2015), que postula que o neuropeptídeo direciona a atenção para pistas sociais importantes, aumentando a atenção tanto para sinais negativos quanto sinais positivos, a depender do contexto.

Diversos estudos têm demonstrado que a ocitocina atua como um importante modulador da atenção para pistas sociais relevantes, de acordo com características contextuais e individuais, de forma a ajustar as informações sociais disponíveis à tomada de decisão (Shamay-Tsoory & Abu-Akel, 2015; Olf et al., 2013). Nesse sentido, Shamay-Tsoory & Abu-Akel (2015) propõem que sua interação com o sistema dopaminérgico promove a modulação da saliência e relevância dos estímulos sociais, uma vez que sítios de ligação para ocitocina foram descritos em todo o sistema mesocorticolímbico dopaminérgico (Stoop, 2012). Evidências indicam que a ocitocina exerce efeito direto sobre a liberação de dopamina dentro deste sistema (Shahrokh et al., 2010), destacando a relevância de estímulos sociais ao aumentar os efeitos do sistema dopaminérgico, que tem papel na reorientação da atenção e atribuição de saliência aos estímulos. A amígdala, estrutura envolvida na atribuição de relevância emocional a estímulos sociais e reorientação da atenção, tem sido pensada como a principal região envolvida nos efeitos da interação entre ocitocina e dopamina (Rosenfeld et al., 2011).

Os resultados encontrados não permitem dizer, de fato, quais regiões ou mecanismos estão sendo alvo da ação da ocitocina. Trazendo luz a esta discussão aspectos anatomo-histológicos, alguns estudos nos levam a considerar que o envolvimento da ocitocina com a formação de memórias pode estar relacionado à sua modulação sobre estruturas que participam do processamento memnônico, como o hipocampo. Em ratos, estudos relacionam a participação da ocitocina na plasticidade sináptica hipocampal, interferindo na cascata de sinalização intracelular responsável pela LTP (García-Segura, 2009). Em humanos, os efeitos da ocitocina têm sido relacionados à atenuação de memórias relacionadas ao medo, como a evocação de

palavras e reconhecimento de faces associadas ao medo (Heinrichs et al., 2004; Savaskan et al., 2008).

A amígdala também é uma estrutura estreitamente relacionada ao medo e à formação da memória aversiva, por meio de interações com outras regiões encefálicas (Izquierdo et al., 2016). Kirsch et al. (2005) demonstraram redução acentuada na ativação da amígdala para estímulos aversivos, bem como redução na conectividade da amígdala com outras regiões do tronco encefálico, implicadas no controle autonômico de manifestações comportamentais, após a administração intranasal de ocitocina (27 UI), indicando a modulação da ocitocina sobre a formação da memória aversiva. Somado a este dado, Singer e colegas (2008) encontraram que a administração inalatória de ocitocina em homens saudáveis (32 UI) resultou em redução na ativação da amígdala quando os sujeitos receberam estimulação dolorosa.

Com base nesses achados, é possível que a ocitocina atue modulando a plasticidade hipocampal e a atividade da circuitaria entre hipocampo e a amígdala, que tem ativação reduzida sob o efeito da ocitocina, passando a exercer menor influência em mecanismos de memória aversiva. Outro possível mecanismo de ação da ocitocina seria modulando a ativação do eixo HPA (Heinrichs et al., 2003), sendo proposto o envolvimento deste eixo no desenvolvimento das memórias intrusivas (Morris et al., 2016).

Frente às diferentes evidências encontradas na literatura sobre a importância dos efeitos da ocitocina no sistema nervoso central, associadas à variabilidade das metodologias empregadas para seu estudo, fica patente a necessidade de mais estudos que consigam circunscrever os efeitos da ocitocina, levando em consideração o cenário em que o sujeito está imerso.

Por fim, ainda que nossos resultados tenham evidenciado a ocitocina aumentando o desagrado à dor, o medo e o humor negativo frente à vivência experimental, foi possível perceber, também, a ocitocina atenuando as memórias aversivas, o que parece demonstrar seu potencial em modular diferentes mecanismos de formas específicas, dentro de um mesmo cenário. Nesse sentido, cabe ressaltar a relevância do nosso trabalho em coadunar diferentes aspectos das experiências humanas como a dor, o medo e a memória aversiva que estão frequentemente associados nas vivências humanas, dentro de um mesmo desenho experimental, que nos permitiu melhor evidenciar e compreender o papel multifacetado da ocitocina na modulação de mecanismos centrais para o comportamento, a percepção e a cognição.

6. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que a ocitocina intranasal pode modular a percepção subjetiva da dor, mas não influencia seu limiar, tolerância e intensidade. Além disso, pode modular as qualidades subjetivas da dor, de acordo com o contexto em que o estímulo doloroso acontece. Assim, é possível que a ação moduladora da ocitocina sobre a dor dependa da interação entre o contexto e os componentes sensoriais, fisiológicos, afetivos, cognitivos e comportamentais, uma vez que estes influenciam substancialmente a experiência dolorosa.

Em relação ao medo, a ocitocina promoveu sua maior percepção frente a um estímulo aversivo, que por sua vez, modulou o humor de maneira negativa.

A ocitocina parece não influenciar a evocação da memória declarativa aversiva, como a memória da dor e a memória referente ao filme de valência de medo, porém é possível que a ocitocina atue modulando as memórias intrusivas, de maneira a diminuir o número de intrusões e atenuar a angústia/aversão presentes na memória, sugerindo a participação da ocitocina em processos memóricos de formas distintas.

Tomados em conjunto, é possível concluir que a percepção da dor, do medo e o humor estão interconectados, sendo esta interação fortemente determinada pelo contexto e pelo ambiente interno. A resultante destas interações pode impactar na aquisição, consolidação e evocação de memórias, sendo cada etapa deste circuito susceptível à modulação ocitocinérgica, que pode se dar por diferentes mecanismos, a depender da relevância social dos estímulos presentes, sugerindo que a ocitocina desempenhe um papel mais amplo na modulação das emoções e comportamentos.

A ocitocina é um importante neuro-hormônio envolvido em diversos processos biopsicossociais. Muitos mecanismos de ação ainda precisam ser desvendados e melhor esclarecidos por meio de estudos futuros, o que renderá importantes conhecimentos a respeito da fisiologia e neuromodulação de diversos fenômenos em seres humanos.

7. REFERÊNCIAS

- Alberini, C., Milekic, M., Tronel, S. Mechanisms of memory stabilization and de-stabilization. *Cell Mol Life Sci.* **63**: 999 – 1008, 2006.
- Albuquerque, F., Silva, R. A amígdala e a tênue fronteira entre memória e emoção. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul.* **31**: 1 – 18, 2010.
- Andari, E., Schneider, F.C., Mottolese, R., Vindras, P., Sirigu, A. Oxytocin's Fingerprint in Personality Traits and Regional Brain Volume. *Cereb Cortex.*, 2012.
- Anton, F., Peppel, P. Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: a horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience.* **41**: 617 -628, 1991.
- Arnaudova, I., Hagenaaars, M.A. Lights ... action: Comparison of trauma films for use in the trauma film paradigm. *Behav Research and Therapy.* **93**: 67 - 77, 2017.
- Arntz, A., Groot, C., Kindt, M. Emotional memory is perceptual. *J of Behav Ther and Exp Psy*, **36**: 19–34, 2005.
- Atlas, L.Y., Wager, T.D. A meta-analysis of brain mechanisms of placebo analgesia: consistent findings and unanswered questions. *Handb Exp Pharmacol.* **225**:37-69, 2014.
- Baddeley, A., Warrington, E. K. Amnesia and the distinction between long and short-term memory. *J Verbal Learn Verbal Behav.* **9**: 176 – 189, 1970.
- Bahadur, S., Pathak, K. Physicochemical and physiological considerations for efficient nose-to-brain targeting. *Expert Opin. Drug Deliv.* **9**: 19 - 31, 2012.
- Barco, A., Bailey. C. H., Kandel, E. R. Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. *J Neuroch*, **97**: 1520 – 1533, 2006.
- Baumgartner, T., Heinrichs, M., Vonlanthen, A., Fischbacher, U., Fehr, E. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron.* **58** (4): 639 - 50, 2008.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., Damasio, A. R. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science.* **269**: 1115 – 1118, 1995.
- Boccia, M.L., Petrusz, P., Suzuki, K., Marson, L., Pedersen, C.A. Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience .* **253**: 155 – 164, 2013.
- Bouscein, W. Electrodermal activity. New York: Plenum, 1992.
- Breton, J.D., Poisbeau P., Darbon, P. Antinociceptive action of oxytocin involves inhibition of potassium channel currents in lamina II neurons of the rat spinal cord. *Molecular Pain.* **5**: 63 - 75, 2009.
- Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H., McGaugh, J. L. The amygdala and emotional memory. *Science.* **377**: 295 – 296, 1995.
- Cahill, L., McGaugh, J. L. A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Consciousness and Cognition*, **4**: 410–421, 1995.
- Campbell P, Ophir AG, Phelps SM. Central Vasopressin and oxytocin receptor distribution in two species of singing mice. *J Comp Neurol.* **4**: 321 – 333, 2009.

- Campbell, T.S., Holder, M.D., France, C.R. The effects of experimenter status and cardiovascular reactivity on pain reports. *Pain*. **125**: 264 – 9, 2006.
- Carter, C.S., Kenkel, W.M., MacLean, E.L., Wilson, S.R., Perkeybile, A.M., Yee, J.R., Ferris, C.F., Nazarloo, H.P., Porges, S.W., Davis, J.M., Connelly, J.J., Kingsbury, M.A. Is Oxytocin "Nature's Medicine"? *Pharmacol Rev*. **72**(4):829-861, 2020.
- Carter, C.S., Perkeybile, A.M. The Monogamy Paradox: What Do Love and Sex Have to Do With It? *Front Ecol Evol*. **6**: 202, 2018.
- Choleris, E., Devidze, N., Kavaliers, M., Pfaff, D.W. Steroidal/neuropeptide interactions in hypothalamus and amygdala related to social anxiety. *Prog. Brain Res*. 170, 291 — 303, 2008.
- Compton, P., Charuvastra, V.C., Ling, W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug and Alcohol Depend*. **63**: 139–146, 2001.
- Critchley, H.D. *The Neuroscientist*. Sage Publications, 2002.
- Davidson, P., Marcusson-Clavertz, D. The effect of sleep on intrusive memories in daily life: a systematic review and meta-analysis of trauma film experiments. *Sleep*. **46**(2): z5ac280, 2023.
- Dawson, M.E., Schell, A.M., Filion, D.L. The electrodermal system. In: Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GC, editors. *Handbook of psychophysiology*. 2nd ed. Cambridge, MA: Cambridge University Press, 2000.
- Declerck, C. H., Boone, C., Kiyonari, T. Oxytocin and cooperation under conditions of uncertainty: the modulating role of incentives and social information. *Horm Behav*. **57**(3): 368-374, 2010.
- De Dreu, C. K., Greer, L.L, Handgraaf, M.J., Shalvi, S., Van Kleef, G.A., Baas, M., Ten Velden, F.S., Van Dijk, E., Feith, S.W. The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. *Science*. **328**(5984):1408-11, 2010.
- Domes, G., Lischke, A., Berger, C., Grossmann, A., Hauenstein, K., Heinrichs, M., Herpertz, S.C. Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology*. **35** (1): 83 - 93, 2010.
- Eckstein, M., Scheele, D., Patin, A., Preckel, K., Becker, B., Walter, A., Domschke, K., Grinevich, V., Maier, W., Hurlemann, R. Oxytocin Facilitates Pavlovian Fear Learning in Males. *Neuropsychopharmacol*. **41**(4):932-9, 2016.
- Eckstein, M., Scheele, D., Weber, K., Stoffel-Wagner, B., Maier, W., Hurlemann, R. Oxytocin facilitates the sensation of social stress. *Hum Brain Mapp*. **35**:4741–50, 2014.
- Fowles, D.C., Christie, M.J., Edelberg, R., Grings, D.T., Venables, P.H. Committee report: publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, **18**:232–239, 1981.
- Freeman, S.M., Young, L.J. Comparative Perspectives on Oxytocin and Vasopressin Receptor Research in Rodents and Primates: Translational Implications. *J Neuroendocrinol*. **28**(4):10.1111/jne.12382, 2016.
- Frutuoso, J. T., Cruz, R. M. Relato verbal na avaliação psicológica da dor. *Aval. psicol*. **3**: 107 - 114, 2004.

- Garcia-Larrea, L., Bastuji, H. Pain and consciousness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. **87**: 193-199, 2018.
- García-Segura, L. M. **Hormones and brain plasticity**. Peptide Hormones, Introduction: Peptide Hormones as Regulators of Brain Remodeling; p. 105 – 109. Oxford: 2009.
- Gimpl, G., Fahrenholz, F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol. Rev.* **81**: 629 – 683, 2001.
- Gimpl, G., Wiegand, V., Burger, K., Fahrenholz, F. Cholesterol and steroid hormones: modulators of oxytocin receptor function. *Prog. Brain Res.* **139**, 43 — 55, 2002.
- Gossen, A., Hahn, A., Westphal, L., Prinz, S., Schultz, R. T., Gründer, G., Spreckelmeyer, K. N. Oxytocin plasma concentrations after single intranasal oxytocin administration - a study in healthy men. *Neuropeptides*. **46**: 211 – 215, 2012.
- Gozzi, A., Jain, A., Giovannelli, A., Bertollini, C., Crestan, V., Schwarz, A.J., Tsetsenis, T., Ragozzino, D., Gross, C.T., Bifone, A. A neural switch for active and passive fear. *Neuron*. **67** (4): 656 - 66, 2010.
- Gregorian, R. S. J., Gasik, A., Kwong, W. J., Voeller, S., Kavanagh, S. Importance of side effects in opioid treatment: a trade-off analysis with patients and physicians. *J Pain*. **11**: 1095- 1108, 2010.
- Grewen, K. M., Light, K. C., Mechlin, B., Girdler, S. S. Ethnicity is associated with alterations in oxytocin relationships to pain sensitivity in women. *Ethn Health*. **13**: 219 – 241, 2008.
- Grewen, K. M., Light, K. C. Plasma oxytocin is related to lower cardiovascular and sympathetic reactivity to stress. *Biol Psychol*. **87**: 340 - 349, 2011.
- Guastella, A. J., Hickie, I. B., McGuinness, M. M., Otis, M., Woods, E. A., Disinger, H. M., Chan, H. - K., Chen, T. F., Banati, R. B. Recommendations for the standardisation of oxytocin nasal administration and guidelines for its reporting in human research. *Psychoneuroendocrin*. **38**: 612 – 625, 2013.
- Gutkowska, J., Jankowski, M. Oxytocin revisited: its role in cardiovascular regulation. *J. Neuroendocrinol*. **24**: 599 – 608, 2012.
- Halligan, S. L., Clark, D. M., Ehlers, A. Cognitive processing, memory, and the development of PTSD symptoms: two experimental analogue studies. *J of Behav Ther and Exp Psy*. **33**: 73 – 89, 2002.
- Hatton, G.I. Emerging concepts of structures-function dynamics in adult brain: The hypothalamo-neurohypophysial system. *Prog Neurobiol*. **34**: 437 – 504, 1990.
- Héden, L., von Essen, L., Liungman, G. The relationship between fear and pain levels during needle procedures in children from the parents' perspective. *Eur J. Pain*. **20** (2): 223 – 30, 2016.
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., Ehlert, U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*. **54**: 1389 – 1398, 2003.

- Heinrichs, M., Meinlschmidt, G., Wippich, W., Ehler, U., Hellhammer, D.H. Selective amnesic effects of oxytocin on human memory. *Physiology and Behaviour*. **83**: 31 - 38, 2004.
- Hendrickson, R.C., Raskind, M. A. Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD. *Exp Neurol*. **284**:181–95, 2016.
- Hilberdink, C. E., de Rooij, S. R., Olf, M., Bosch, J. A., van Zuiden, M. Acute stress reactivity and intrusive memory development: a randomized trial using an adjusted trauma film paradigm. *Psychoneuroendocrinol*.**139**:105686, 2022.
- Holmes, E. A., Bourne, C. Inducing and modulating intrusive emotional memories: A review of the trauma film paradigm. *Acta Psychologica*, **127** (3): 553 – 566, 2008.
- Holmes, E. A., Brewin, C. R., Hennessy, R. G. Trauma films, information processing, and intrusive memory development. *J of Experim Psychol: General*, **133**: 3 – 22, 2004.
- Holz, E., Lass-Hennemann, J., Streb, M., Pfaltz, M., & Michael, T. Effects of acute cortisol administration on perceptual priming of trauma-related material. *PLoS One*, **9** (9), e104864, 2014.
- Huber, D., Veinante, P., Stoop, R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*. **308** (5719): 245 – 8, 2005.
- Ingram, C.D., Moos, F. Oxytocin-containing pathway to the bed nuclei of the stria terminalis of the lactating rat brain: immunocytochemical and in vitro electrophysiological evidence. *Neurosci*. **47**: 439 – 52, 1992.
- Irgartinger, M., Camuglia, V., Damm, M., Goede, J., Frijlink, H. W. Pulmonary delivery of therapeutic peptides via dry powder inhalation: effects of micronisation and manufacturing. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. **58**: 7 - 14, 2004.
- Izquierdo, I., Bevilacqua, L., Rossato, J., Bonini, J., Medina, J., Cammarota, M. Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends Neurosci*. **29**: 496 – 505, 2006.
- James, E. L., Bonsall, M. B., Hoppitt, L., Tunbridge, E. M., Geddes, J. R., Milton, A. L., et al. Computer game play reduces intrusive memories of experimental trauma via reconsolidation-update mechanisms. *Psychological Science*. **26** (8): 1201 – 1215, 2015.
- Jansson, B., Björk, E. Visualization of in vivo olfactory uptake and transfer using fluorescein dextran. *J. Drug Target*. **10**: 379 - 386, 2002.
- Jensen, M.P., Karoly, P., Braver, S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. **27**: 117 – 126, 1986.
- Jolkkonen, E., Miettinen, R., Pitkänen, A. Projections from the amygdalopiriform transition area to the amygdaloid complex: a PHA-l study in rat. *J. Comp.Neurol*. **432**: 440–465, 2001.
- Jurek, B., Neumann, I.D. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiol Rev*. **98**(3): 1805-1908, 2018.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. **Princípios da Neurociência**. 4ª Edição. Barueri: Manole: 2003.

- Kang, N., Baum, M. J., Cherry, J. A. Different profiles of main and accessory olfactory bulb mitral/tufted cell projections revealed in mice using an anterograde tracer and a whole-mount, flattened cortex preparation. *Chem. Senses*. **36**: 251–260, 2011.
- Karl, A., Carnelley, K. B, Arikan, G., Baldwin, D. S., Heinrichs, M., Stopa, L. The effect of attachment security priming and oxytocin on physiological responses to trauma films and subsequent intrusions. *Behav Res Ther*. **141**:103845, 2021.
- Kenkel, W.M., Perkeybile, A.M., Yee, J.R., Pournajafi-Nazarloo, H., Lillard, T.S., Ferguson, E.F., Wroblewski, K.L., Ferris, C.F., Carter, C.S., Connelly, J.J. Behavioral and epigenetic consequences of oxytocin treatment at birth. *Sci Adv*. **5**(5): eaav2244, 2019.
- Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., Gruppe, H., Mattay, V. S., Gallhofer, B.,Lindenberg, A. M. Oxytocin Modulates Neural Circuitry for Social Cognition and Fear in Humans. *The Jour of Neurosci*. **25** (49): 11489 –11493, 2005.
- Kissin I. The development of new analgesics over the past 50 years: a lack of real breakthrough drugs. *Anesth Analg*.**110**: 780 - 789, 2010.
- Kitamura, T., Ogawa, S. K., Roy, D.S., Okuyama, T., Morrissey, M.D., Smith, L.M., Redondo, R.L., Tonegawa, S. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*. **356**: 73-78, 2017.
- Kleim, B., Wysokowsky, J., Schmid, N., Seifritz, E., Rasch, B. Effects of Sleep after Experimental Trauma on Intrusive Emotional Memories. *Sleep*. **39**(12): 2125-2132, 2016.
- Knobloch, H. S. Evoked Axonal Oxytocin Release in the Central Amygdala Attenuates Fear Response. *Neuron*. **73** (13): 553-566, 2012.
- Kombian, S. B., Mougnot, D., Pittman, Q. J. Dendritically released peptides act as retrograde modulators of afferent excitation in the supraoptic nucleus in vitro. *Neuron*. **19**: 903 - 912, 1997.
- Kovács, G.L., Bohus, B., Versteeg, D.H., de Kloet, E.R., de Wied, D. Effect of oxytocin and vasopressin on memory consolidation: sites of action and catecholaminergic correlates after local microinjection into limbic-midbrain structures. *Brain Research*. **175**: 303 – 314, 1979.
- Kow, L. M., Johnson, A. E., Ogawa, S., Pfaff, D. W. Electrophysiological actions of oxytocin on hypothalamic neurons in vitro: neuropharmacological characterization and effects of ovarian steroids. *Neuroendocrinology*. **54**: 526 – 35, 1991.
- LaBar, K., LeDoux, J., Spencer, D., Phelps, E.A. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *J Neurosci*. **15**: 6846 – 6855, 1995.
- Labuschagne, I. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*. **35**(12): 2403-13, 2010.
- Laine, L., Smith, R., Min, K., Chen, C., Dubois, R. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. **24**: 751 – 767, 2006.

- Lambert, R. C., Dayanithi, G., Moos, F. C., Richard, P. A rise in the intracellular Ca²⁺ concentration of isolated rat supraoptic cells in response to oxytocin. *J Physiol.* **478**: 275 - 287, 1994.
- Landgraf, R. Plasma oxytocin concentrations in man after different routes of administration of synthetic oxytocin. *Exp. Clin. Endocrinol.* **85**: 245 – 248, 1985.
- Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J., Young, W. S. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog. Neurobiol.* **88**: 127 – 151, 2009.
- Lee, S.-Y., Park, S. -H., Chung, C., Kim, J. J., Choi, S. Y., Han, J. S. Oxytocin Protects Hippocampal Memory and Plasticity from Uncontrollable Stress. *Sci. Rep.* **5**: 18540, 2015.
- Lent, R. **Cem Bilhões de neurônios?** Conceitos Fundamentais de Neurociência. 2^a Edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010.
- Lischke, A., Gamer, M., Berger, C., Grossmann, A., Hauenstein, K., Heinrichs, M., Herpertz, S.C., Domes, G. Oxytocin increases amygdala reactivity to threatening scenes in females. *Psychoneuroendocrinology.* **37** (9): 1431 - 8, 2012.
- Liu, Y., Sheng, F., Woodcock, K. A., Han, S. Oxytocin effects on neural correlates of self-referential processing. *Biol Psychol.* **94**: 380–387, 2013.
- Lombroso, P. Aprendizagem e memória. *Rev Bras de Psiquiat.* **26**: 207 – 210, 2004.
- Loup, F., Tribollet, E., Dubois-Dauphin, M., Dreifuss, J. J. Localization of high-affinity binding sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study. *Brain Res.* **555**: 220 – 232, 1991.
- Louvel, D., Delvaux, M., Felez, A., Fioramonti, J., Bueno, L., Lazorthes, Y., Frexinos, J. Oxytocin increases thresholds of colonic visceral perception in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* **39**: 741-747, 1996.
- Ludwig, M., Leng, G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat Rev Neurosci.* **2**:126 – 236, 2006.
- Mazzuca, M., Minlebaev, M., Shakirzyanova, A., Tyzio, R., Taccola, G., Janackova, S., Gataullina, S., Ben-Aril, Y. Giniatullin, R., Khazipov, R. Newborn analgesia mediated by oxytocin during delivery. *Front in Cell Neurosci.* **5** (3): 1 - 9, 2011.
- McEwen, B., Nasca, C., Gray, J. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacol.* **41**: 3–23, 2016.
- McNair, D.M., Lorr, M., Droppleman, L.F. **Manual for the profile of mood states.** San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Services, 1971.
- Meddle, S. L., Leng, G., Selvarajah, J. R., Bicknell, R. J., Russell, J. A. Direct pathways to the supraoptic nucleus from the brainstem and the main olfactory bulb are activated at parturition in the rat. *Neuroscience.* **101**: 1013 - 1021, 2000.
- Mitchell, L. A., MacDonald, R. A., Brodie, E. E. Temperature and the cold pressor test. *J Pain.* **5**: 233 – 7, 2004.

Moos, F., Gouzènes, L., Brown, D., Dayanithi, G., Sabatier, N., Boissin, L., Rabié, A., Richard, P. New aspects of firing pattern autocontrol in oxytocin and vasopressin neurones. *Adv Exp Med Biol.* **449**: 153 - 62, 1998.

Morris M.C, Hellman N., Abelson, J.L., Rao, U. Cortisol, heart rate, and blood pressure as early markers of PTSD risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* **49**:79-91, 2016.

Mühlethaler, M., Charpak, S., Dreifuss, J. J. Contrasting effects of neurohypophysial peptides on pyramidal and non-pyramidal neurones in the rat hippocampus. *Brain Res.* **308**: 97 – 107, 1984.

Petrovic, P., Kalisch, R., Singer, T., Dolan, R. J. Oxytocin Attenuates Affective Evaluations of Conditioned Faces and Amygdala Activity. *The Jour of Neurosci.* **28** (26): 6607– 6615, 2008.

Pimenta, C., Teixeira, M. J. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. *Rev. Esc. Enf. USP.* **30**: 473 – 483, 1996.

Quintana, D. S., Alvares, G. A., Hickie, I. B., Guastella, A. J. Do delivery routes of intranasally administered oxytocin account for observed effects on social cognition and behavior? A two-level model. *Neurosci. Biobehav. Reviews.***49**: 182 – 192, 2015.

Raggenbass, M., Dreifuss, J. J. Mechanism of action of oxytocin in rat vagal neurones: induction of a sustained sodium-dependent current. *J Physiol.* **457**: 131– 142, 1992.

Rash, J. A., Campbell, T. S. The effect of intranasal oxytocin administration on acute cold pressor pain: a placebo-controlled, doubleblind, within-subjects crossover investigation. *Psychosom Med.* **76**: 422 - 429, 2014.

Reed, M.D., Price, K.E., Archbold, J., Moffa, A., Febo, M. Predator odor-evoked BOLD activation in the awake rat: modulation by oxytocin and V1a vasopressin receptor antagonists. *Brain Res.* **4**: 1494: 70 - 83, 2013.

Rohlfs, I., Rotta, T.M., Luft, C.B., Andrade, A., Krebs, R.J., Carvalho, T. A Escala de humor de Brunel (Brums): instrumento para detecção precoce da síndrome do excesso de treinamento. *Rev Bras de Med e Esp.* **14** (3): 176 - 181, 2008.

Roosendaal, B., McGaugh, J. L. Memory modulation. *Behavioral Neuroscience,* **125** (6): 797–824, 2011.

Rottenberg, J., Ray, R. D., Gross, J. J. Emotion elicitation using films. In: J. A. Coan, & J. J. B. Allen (Eds.), *Handbook of emotion elicitation and assessment* (pp. 9e28). New York, NY: Oxford University Press.

Sandkühler, J., Lee, J. How to erase memory traces of pain and fear. *Trends Neurosci.* **36** (6): 343 – 352, 2013.

Savaskan, E., Ehrhardt, R., Schulz, A., Walter, M., Schachinger, H. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology.* **33**: 368 – 374, 2008.

Schaich, A., Watkins, E. R., Ehring, T. Can concreteness training buffer against the negative effects of rumination on PTSD? An experimental analogue study. *J of Behav Therap and Experim Psych.* **44** (4): 396 – 403, 2013.

Schultebrasucks, K., Maslahati, T., Wingenfeld, K., Hellmann-Regen, J., Kraft, J., Kownatzki, M., Behnia, B., Ripke, S., Otte, C., Roepke, S. Intranasal oxytocin administration impacts the acquisition and consolidation of trauma-associated memories: a double-blind randomized placebo-controlled experimental study in healthy women. *Neuropsychopharmacology.* **47**(5): 1046-1054, 2022.

Scoville, W., Milner, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurochem.* **20**: 11 – 21, 1957.

Sequeira, H., Hot, P., Silvert, L., Delplanque, S. Electrical autonomic correlates of emotion. *Int J Psychophysiol.* **71**: 50 – 56, 2009.

Sequeira, H., Roy, J.C. Neural control of electrodermal activity. Central Nervous Control of Autonomic Function, vol. 11. *Harwood Academic Publishers.* Amsterdam, **259–293**, 1997.

Silva, J. U., Brito, I. **Estudo dos efeitos centrais da ocitocina sobre a percepção somatossensorial e a memória da dor em humanos.** Dissertação (Mestrado em Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Silva, J.U., Galhardoni, R., Ciampi, A.D., Brito, I. Effects of intranasal oxytocin on tactile perception. *Neurosci Lett.* **698** :64-68, 2019.

Singer, T., Snozzi, R., Petrovic, P., Bird, G., Silani, G., Heinrichs, M., Dolan, R. J. Effects of Oxytocin and Prosocial Behavior on Brain Responses to Direct and Vicariously Experienced Pain. *Amer Psychol Assoc.* **8** (6): 781 – 791, 2008.

Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor. Hospital sem dor diretrizes para implantação da dor como 5º sinal vital. Disponível em <http://www.dor.org.br/profissionais/5_sinal_vital.asp> Acesso em 15 de janeiro de 2013.

Sostres, C., Gargallo, C. J., Arroyo, M. T., Lanas, A. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* **24**: 121 – 132, 2010.

Sousa, F. A. E. F. Dor: o quinto sinal vital. *Rev Latino-am Enfermagem.* **10** (3): 446-447, 2002.

Squire, L.R. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychological Review.* **99**: 195 – 231, 1992.

Squire, L.R. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem.* **82**: 171 – 177, 2004.

Stoop, R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron.* **76**: 142 – 159, 2012.

Streb, M., Mecklinger, A., Anderson, M. C., Lass-Hennemann, J., & Michael, T. Memory control ability modulates intrusive memories after analogue trauma. *Journal of Affective Disorders.* **192**: 134 - 142, 2016.

- Striepens, N., Kendrick, K. M., Hanking, V., Landgraf, R., Wüllner, U., Maier, W., Hurlmann, R. Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Sci Rep.* **3** (3440): 1 – 5, 2013.
- Theodosis, D.T., Trailin, A., Poulain, D.A. Remodeling of astrocytes, a prerequisite for synapse turnover in the adult brain? Insights from the oxytocin system of the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **290**: 1175 - 1182, 2006.
- Thorne, R. G., Pronk, G. J., Padmanabhan, V., Frey, I. W. H. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience.* **127**: 481 – 496, 2004.
- Tomizawa, K., Iga, N., Lu, Y.F., Moriwaki, A., Matsushita, M., Li, S.T., Miyamoto, O., Itano, T., Matsui, H. Oxytocin improves long-lasting spatial memory during motherhood through MAP kinase cascade. *Nat Neurosci.* **6**: 384 - 390, 2003.
- Uvnäs-Moberg, k., Alster, P., Petersson, M., Sohlström, A., Björkstrand, E. Postnatal Oxytocin Injections Cause Sustained Weight Gain and Increased Nociceptive Thresholds in Male and Female Rats. *Pediatr Res.* **43** (3): 344 - 348, 1997.
- Uvnäs-Moberg, k., Bruzelius, G., Alster P., Bileviciute, I., Lundeberg, T. Oxytocin increases and a specific oxytocin antagonist decreases pain threshold in male rats. *Acta Physiol Scand.* **144**: 487- 488, 1992.
- Vandesande, F., Dierick, K. Identification of vasopressin producing and of the oxytocin producing neurons in the hypothalamic magnocellular neurosecretory system of the rat. *Cell Tissue Res.* **164**: 163 – 162, 1975.
- Varoli, F. K., Pedrazzi, V. Adapted Version of the McGill Pain Questionnaire to Brazilian Portuguese. *Braz Dent J.* **17** (4): 328 - 335, 2006.
- Venables, P.H., Christie, M.J. Electrodermal activity. In: Martin I, Venables PH, editors. *Techniques in psychophysiology.* New York: John Wiley, 1980.
- Viero, C., Shibuya, I., Kitamura, N., Verkhatsky, A., Fujihara, H., Katoh, A., Ueta, Y., Zingg, H.H., Chvatal, A., Sykova, E., Dayanithi, G. Oxytocin: crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy. *Neurosci and Therap,* **16**: 138 – 156, 2010.
- Vining, R. F., McGinley, R. A., Symons, R. G. Hormones in saliva: mode of entry and consequent implications for clinical interpretation. *Clin Chem.* **29**: 1752 - 1758, 1983.
- Viviani, D., Charlet, A., Van Den Burg, E., Robinet, C., Hurni, N., Abatis, M., Magara, F., Stoop, R.. Oxytocin selectively gates fear responses through distinct outputs from the central amygdala. *Science.* **333**: 104 –107, 2011.
- Vries, G. J., Buijs, R. M. The origin of the vasopressinergic and oxytocinergic innervation of the rat brain with special reference to the lateral septum. *Brain Res.* **273** (2): 307 – 317, 1983.
- Wang Y.L., Yuan, Y., Yang, J., Wang, C.H., Pan, Y.J., Lu, L., Wu, Y.Q., Wang, D.X., Lv, L.X., Li, R.R., Xue, L., Wang, X.H., Bi, J.W., Liu, X.F., Qian, Y.N., Deng, Z.K., Zhang, Z.J., Zhai, X.H., Zhou, X.J., Wang, G.L., Zhai, J.X., Liu, W.Y. The interaction between the oxytocin and pain modulation in headache patients. *Neuropeptides,* **47**: 93 - 97, 2013.

- Weller, R., Galea, I., Carare, R., Minagar, A. Pathophysiology of the lymphatic drainage of the central nervous system: implications for pathogenesis and therapy of multiple sclerosis. *Pathophysiology*. **17**: 295 – 306, 2010.
- Wegerer, M., Blechert, J., Kerschbaum, H., Wilhelm, F.H. Relationship between Fear Conditionability and Aversive Memories: Evidence from a Novel Conditioned-Intrusion Paradigm. *Plos one*. 8(11): e79025, 2013.
- Westermann, R., Spies, K., Stahl, G., Hesse, F. W. Relative effectiveness and validity of mood induction procedures: A meta-analysis. *Europ J of Soc Psychol*, **26**: 557 – 580, 1996.
- Wolburg, H., Wolburg-Buchholz, K., Sam, H., Horvát, S., Deli, M. A., Mack, A. F. Epithelial and endothelial barriers in the olfactory region of the nasal cavity of the rat. *Histochem Cell Biol*. **130**: 12 – 140, 2008.
- Yamashita, H., Okuya, S., Inenaga, K., Kasai, M., Uesugi, S., Kannan, H., Kaneko, T. Oxytocin predominantly excites putative oxytocin neurons in the rat supraoptic nucleus in vitro. *Brain Res*. **416**: 364 – 8, 1987.
- Yang, J. Intratecal administration of oxytocin induces analgesia in low back pain involving the endogenous opiate peptides system. *Spine*. **9**: 867 – 871, 1994.
- Yang, J., Yang, Y., Chen, J.M., Liu, W.Y., Wang, C.H., Lin, B.C. Central oxytocin enhances antinociception in the rat. *Peptides*. **28**: 1113 – 1119, 2007.
- Yang, J., Li, P., Liang, J.Y., Pan, Y. J., Yan, X.Q., Yan F.L., Hao, F., Zhang, X.Y., Zhang, J., Qiu, P.Y., Wang, D.X. Oxytocin in the periaqueductal grey regulates nociception in the rat. *Peptides*. **169**: 39 – 42, 2011a.
- Yang, J., Liang, J.Y., Li, P., Pan, Y.J., Qiu, P.Y., Zhang, J., Hao, F., Wang, D.X. Oxytocin in the periaqueductal gray participates in pain modulation in the rat by influencing endogenous opiate peptides. *Peptides*. **32**: 1255 - 1261, 2011b.
- Yang, J., Pan, Y.J., Zhao, Y., Qiu, P.Y., Lu, L., Li, P., Chen, F., Yan, X.Q., Wang, D.X. Oxytocin in the rat caudate nucleus influences pain modulation. *Peptides*. **32**: 2104 - 2107, 2011c.
- Yang, J., Liang, J.Y., Zhang, X.Y., Qiu, P.Y., Pan, Y.J., Li, P., Zhang, J., Hao, F., Wang, D.X., Yan, F.L. Oxytocin, but not arginine vasopressin is involving in the antinociceptive role of hypothalamic supraoptic nucleus. *Peptides*. **32**: 1042 - 1046, 2011d.
- Zahari, Z., Lee, C. S., Tan, S.C., Mohamad, N., Lee, Y. Y., Ismail, R. Relationship between cold pressor pain-sensitivity and sleep quality in opioid-dependent males on methadone treatment. *Peer J*. DOI 10.7717/peerj.839, 2015.
- Zunhammer, M., Geis, S., Busch, V., Greenlee, M. W., Eichhammer, P. Effects of Intranasal Oxytocin on Thermal Pain in Healthy Men: A Randomized Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Psychos Med*. **77**: 156 - 166, 2015.

8. ANEXOS

ANEXO I

Questionário de Avaliação Geral

Nome: _____

Idade: _____ Telefone: () _____ e-mail: _____

Qual cor você se considera? _____

Qual sua escolaridade? _____

Qual a sua profissão? _____ Qual seu estado civil? _____

Qual seu gênero? _____

Você possui algum problema de saúde? () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Possui algum problema cardiovascular? () Sim () Não Se sim, qual? _____

Possui hipertensão (pressão arterial maior ou igual a 140 x 90 mmHg)? () sim () não

Você possui alguma doença, ou faz algum acompanhamento neurológico ou psiquiátrico? () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Faz uso de rotina de algum medicamento? () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Fuma? () Sim () Não Se sim, quantos cigarros por dia? _____

Faz uso de álcool? () nunca () em poucas ocasiões () todos finais de semana () todos os dias

Faz uso de algum tipo de droga ilícita? () Sim () Não

Se sim, qual droga? _____ Com qual frequência? _____

Qual a data do início da sua última menstruação? _____ () Não Sabe

Qual, aproximadamente, a duração do seu ciclo menstrual?

() menos que 28 dias () em torno de 28 dias () mais que 28 dias () Não Sabe

Seu ciclo menstrual costuma ser regular? () Sim () Não

Existe a possibilidade de você estar grávida? () Sim () Não

Faz uso de algum método contraceptivo hormonal? () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Já teve filhos? () Sim () Não Quantos? ____ Há quanto tempo foi sua última gestação? ____

Amamentou? () Sim () Não Há quanto tempo parou de amamentar? _____

São Paulo, _____ de _____ de _____

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Jéssica Urtado da Silva, aluna de doutorado do Programa de Neurociências e Comportamento da Universidade de São Paulo, estou realizando uma pesquisa intitulada de “Efeitos centrais da ocitocina”. Essa pesquisa tem como objetivo: investigar a influência da ocitocina inalatória na modulação da percepção sensorial.

Para tanto, gostaria que você participasse desta pesquisa, na qual me comprometo a seguir a Resolução CNS 466/2012, relacionada à Pesquisa com Seres Humanos, respeitando o seu direito de:

- 1- Ter liberdade de participar ou deixar de participar do estudo, sem que isso lhe traga algum prejuízo ou risco,
- 2- Manter o seu nome em sigilo absoluto, sendo que o que disser não lhe resultará em qualquer dano à sua integridade,
- 3- Interromper a participação na pesquisa caso se sinta incomodado (a) com a mesma,
- 4- Responder as questões levantadas pela pesquisadora caso seja solicitado (a) para uma entrevista, onde será marcado um local na instituição, horário e data em que possa se sentir mais confortável,
- 5- Garantia de receber uma resposta a alguma dúvida durante ou após a entrevista.

Esclareço-lhe que ao participar dessa pesquisa, poderá correr baixo risco de apresentar leve dor de cabeça ou contrações uterinas, por curto período de tempo (menos de uma hora), devido às ações farmacológicas da substância utilizada .

Esclareço-lhe ainda que o tempo estimado de sua participação será aproximadamente 90 minutos.

A sua participação nesta pesquisa irá contribuir para esclarecer os mecanismos centrais envolvidos na modulação da percepção sensorial.

Este Termo de Consentimento será emitido em duas vias, sendo que uma via ficará em poder do pesquisador e a outra em poder do participante.

Deixo telefone para contato: (11-99476-1684) – (Jéssica) e o endereço do CEP-EACH-USP no rodapé deste impresso, para que possa obter mais esclarecimentos ou informações sobre o estudo e sua participação.

Grata pela atenção.

Assinatura da pesquisadora

Assinatura da orientadora

Declaro que, após convenientemente esclarecido pela pesquisadora e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, ____/____/____.

Assinatura do sujeito de pesquisa (ou responsável legal)

Identificação do CEP-EACH-USP: Endereço: Av. Arlindo Bétio, 1000 – Ermelino Matarazzo – CEP: : 03828-00005508-000 – São Paulo – SP - Telefone: 3091-1046 - e-mail: cep-each@usp.br

ANEXO III



Nome: _____

Data: ___/___/___

Questionário 2

Nas últimas 24 horas você ingeriu bebidas alcoólicas? () Sim () Não

Nas últimas 24 horas fez uso de alguma droga ilícita? () Sim () Não

Nas últimas 24 horas fez uso de algum medicamento? () Sim () Não

Se sim qual? _____

Nas últimas 3 horas você tomou café ou outra bebida estimulante? () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Você está resfriado ou gripado? () Sim () Não

Apresenta alguma dificuldade para respirar? () Sim () Não

Qual a data da sua última menstruação? _____

Fez uso de algum medicamento hormonal, como anticoncepcional ou outro tipo, nas últimas 24h? () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Você praticou esporte hoje? () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Há quanto tempo? _____

Quantas horas dormiu na noite passada?

() 4 horas ou menos () De 5 – 6 horas () De 7 – 8 horas () Mais de 8 horas

Quanto tempo foi a sua última refeição?

() 2 horas ou menos

() De 3 – 5 horas

() De 6 – 8 horas

() De 9 – 11 horas

() Mais de 12 horas

Quanto tempo você está sem ingerir água?

() 1 horas ou menos

() De 2 – 3 horas

() De 4 – 5 horas

() De 6 – 7 horas

() Mais de 8 horas

ANEXO IV



Protocolo Experimental EA

Nome: _____

Nº do estudo: _____ Grupo no estudo: O () P ()

Data avaliação: _____ / _____ / _____

Avaliação	Frequência Cardíaca	Pressão Arterial
Linha de base		
Pós estímulo doloroso 1		
Pós 45 min OT		
Pós estímulo doloroso 2		
Recuperação		

Limiar de dor	1º:	2º	seg
Tolerância	1º	2º	seg
EVA	1º	2º	Score

Data da última menstruação	
Fase do ciclo	

Temperatura 1:	Temperatura 2:
-----------------------	-----------------------

ANEXO V

Questionário 3



Nome: _____ Data: _____

O que você sabe sobre a ocitocina?

Sobre o filme (caso se aplique):

Você já tinha assistido antes? () Sim () Não

Caso você tenha alguma crítica ou sugestão para a pesquisa, descreva no espaço abaixo:

OBRIGADA!

ANEXO VI



Protocolo Experimental – (EB)

Nome: _____

Nº do estudo: _____ Grupo no estudo: O () P ()

Data avaliação: _____/_____/_____

Avaliação	Pressão Arterial	Frequência Cardíaca	Cortisol
Linha de base			
Pós estímulo doloroso 1			1
Pós 45 min OT/placebo			2
Filme - 1			
Filme - 2			
Pós estímulo doloroso 2			3
Recuperação			4

Limiar de dor	1º:	2º	seg
Tolerância	1º	2º	seg
EVA dor	1º	2º	Escore
EVA medo			Escore
EVA atenção			Escore
EVA imersão			Escore
EVA aversão			Escore

Data da última menstruação	
Fase do ciclo	

Temperatura 1:	Temperatura 2:
-----------------------	-----------------------

ANEXO VII

Adaptação do Questionário de dor McGill

Descrição da Dor

01	05	09	13	17
1- vibração 2- tremor 3- pulsante 4- latejante 5- como batida 6- como pancada	1- beliscão 2- aperto 3- mordida 4- cólica 5- esmagamento	1- mal localizada 2- dolorida 3- machucada 4- doída 5- pesada	1- amedrontadora 2- apavorante 3- aterrorizante	1- espalha 2- irradia 3- penetra 4- atravessa
02	06	10	14	18
1- pontada 2- choque 3- tiro	1- fisgada 2- puxão 3- em torção	1- sensível 2- esticada 3- esfolante 4- rachando	1- castigante 2- atormenta 3- cruel 4- maldita 5- mortal	1- aperta 2- adormece 3- repuxa 4- espreme 5- rasga
03	07	11	15	19
1- agulhada 2- perfurante 3- facada 4- punhalada 5- em lança	1- calor 2- queimação 3- fervente 4- em brasa	1- cansativa 2- exaustiva	1- miserável 2- enlouquecedora	1- fria 2- gelada 3- congelante
04	08	12	16	20
1- fina 2- cortante 3- estraçalha	1- formigamento 2- coceira 3- ardor 4- ferroadada	1- enjoada 2- sufocante	1- chata 2- que incomoda 3- desgastante 4- forte 5- insuportável	1- aborrecida 2- dá náusea 3- agonizante 4- pavorosa 5- torturante

Número de descritores escolhidos	Índice de Avaliação de Dor
Sensitivos	Sensitivo
Afetivos	Afetivo
Avaliativos	Avaliativo
Miscelânea	Miscelânea
Total	Total

Os subgrupos de 1 a 10 representam respostas sensitivas; os descritores de 11 a 15 são de caráter afetivo; o 16 é avaliativo e os de 17 a 20 são miscelânea.

ANEXO VIII

Escala de Humor de Brunel (BRUMS)

Nome: _____ Data: _____ Grupo: _____

Abaixo está uma lista de palavras que descrevem sentimentos. Por favor, leia tudo atentamente. Em seguida assinale, em cada linha, o quadrado que melhor descreve **COMO VOCÊ SE SENTE AGORA**. Tenha certeza de sua resposta para cada questão, antes de assinalar.

Escala:

0 = nada 1 = um pouco 2 = moderadamente 3 = bastante 4 = extremamente

	0	1	2	3	4
1. Apavorado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Animado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Confuso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Esgotado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Deprimido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Desanimado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Irritado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Exausto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Inseguro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Sonolento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Zangado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ansioso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Preocupado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Com disposição	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Infeliz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Desorientado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Tenso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Com raiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Com energia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Cansado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Mal-humorado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Alerta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Indeciso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO IX

Questionário de Memória do filme (Teste de Escolha Forçada)

Nome: _____ Data: _____ Grupo: _____

Assinale com V (verdadeiro) ou com F (falso) as frases abaixo sobre o filme que você assistiu.

Vídeo 1

- () A vítima está sem camiseta.
- () Havia uma bancada com várias ferramentas.
- () O agressor diz que o sonho dele era ser advogado.
- () A vítima está com as mãos e pés algemados em uma cadeira.
- () O agressor não mostra seu rosto em nenhum momento.
- () A vítima desmaia quando vê o agressor.
- () A vítima tem sua coxa perfurada por uma furadeira.
- () O agressor atira na vítima.
- () O agressor diz para a vítima que ele pode ir embora.
- () A vítima consegue correr até a porta, fugir e sobreviver.

Vídeo 2

- () Um homem estava sentado bebendo cerveja quando foi abordado por outro.
- () Um homem está bravo procurando por outro homem.
- () Uma pessoa é agredida e jogada no chão seminua.
- () Uma mulher aparece pedindo socorro.
- () Durante a briga, um homem tenta abusar sexualmente do outro.
- () Um homem estava com uma arma de fogo.
- () Uma pessoa é agredida diversas vezes com um extintor até a morte.
- () Vários homens estavam assistindo a briga e alguns estavam sem roupa.
- () Ao verem os homens brigando, várias pessoas tentam apartar a briga.
- () A polícia chega no local.

ANEXO X

Formulário Eletrônico para registro de Memórias Intrusivas



Laboratório de Modulação Neuroendócrina sobre Funções Cognitivas e Emoção da USP

"Estudo dos efeitos centrais da ocitocina intranasal sobre o medo, a dor e a memória aversiva em humanos".

Neste formulário, você deverá registrar ao longo de 7 dias após sua participação na pesquisa, todas as vezes que surgirem em sua mente, de forma espontânea, memórias do filme assistido durante o experimento.

Se possível, realizar o registro o mais próximo do momento em que a memória surgiu de forma espontânea.

Horário da memória *

- Manhã (das 06h às 12h)
- Tarde (das 12h01 às 18h)
- Noite (das 18h01 às 00h)
- Madrugada (das 00h01 às 05h59)

Como você descreveria a memória? *

- Imagem espontânea de alguma cena
- Pensamento espontâneo sobre alguma questão das cenas assistidas
- Imagem espontânea do rosto do agressor
- Imagem espontânea das lesões provocadas pela agressão física
- Imagem espontânea do rosto da vítima
- Lembrança espontânea de alguma fala ou som das cenas assistidas
- Mistura de imagem espontânea de alguma cena e pensamentos reflexivos
- Outras características

De 0 a 10, quanto essa memória te gerou de aversão/angústia? *

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada Extremamente

De 0 a 10, qual a vivacidade dessa memória? *

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

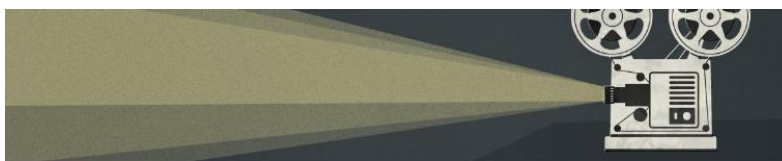
Nada Extremamente

Essa memória intrusiva ocorreu: *

- Agora
- Na última hora
- Nas últimas duas horas ou mais

ANEXO XI

Formulário Eletrônico para avaliar Memória aversiva após 7 dias



Laboratório de Modulação Neuroendócrina sobre Funções Cognitivas e Emoção

Olá! Já faz sete dias que você esteve conosco e participou da nossa pesquisa sobre dor e medo. Precisamos da sua colaboração por mais alguns instantes. Logo abaixo temos algumas breves questões sobre o filme e a dor causada pelo gelo durante nosso experimento. Gostaríamos de estudar a sua memória sobre esses eventos e para isso é preciso que você responda as questões abaixo. Podemos contar com você?!

Qualquer dúvida estamos à disposição!!

Agradecemos mais uma vez sua colaboração!

Nome completo *

Sua resposta

Sobre o estímulo doloroso que foi realizado (imersão da mão na água fria), de 0 a *
10, quanto você se lembra de ter sentido de dor?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sem dor nenhuma ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ Pior dor possível

Com base em suas memórias do primeiro filme apresentado no dia do experimento, selecione abaixo apenas as frases que considerar corretas/verdadeiras. *

- A vítima estava sem camiseta.
- Havia uma bancada com várias ferramentas.
- O agressor diz que o sonho dele era ser advogado.
- A vítima está com as mãos e pés algemados em uma cadeira.
- O agressor não mostra seu rosto em nenhum momento.
- A vítima desmaia quando vê o agressor.
- A vítima tem sua perna perfurada por uma furadeira.
- O agressor atira na vítima.
- O agressor diz para a vítima que ele pode ir embora.
- A vítima consegue correr até a porta, fugir e sobreviver.

Com base em suas memórias do segundo filme apresentado no dia do experimento, selecione abaixo apenas as frases que considerar corretas/verdadeiras. *

- Um homem estava sentado bebendo cerveja quando foi abordado por outro homem.
- Um homem está bravo, procurando por outro homem.
- Uma pessoa é agredida e jogada no chão, seminua.
- Uma mulher aparece pedindo socorro.
- Durante a briga, um homem tenta abusar sexualmente do outro.
- Um homem estava com uma arma de fogo.
- Uma pessoa é agredida diversas vezes com um extintor, até a morte.
- Vários homens estavam assistindo a briga e alguns estavam sem roupa.
- Ao verem os homens brigando, várias pessoas tentam apartar a briga.
- A polícia chega no local.

Enviar

Limpar formulário