

Utilidade clínica da oxitocina no controlo do apetite e na obesidade

Maria Inês Pereira Mezias

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

junho de 2021

Dedicatória

Aos meus pais, pela presença e apoio incondicional constantes em toda a minha vida, e por me darem uma das minhas maiores alegrias para sempre, a possibilidade de estudar.

À minha irmã, por estarmos juntas desde o ventre e permanecermos assim, unidas! Sem dúvida, a minha força e a minha inspiração.

À Inês, a minha melhor amiga na Faculdade de Ciências da Saúde, a pessoa que mais me fez feliz nesta jornada e que arrancou de mim os sorrisos mais sinceros, mesmo nos dias mais difíceis. Obrigada pelo exemplo de perseverança, altruísmo e bondade que me transmitiste e também pelo apoio moral!

À Cláudia, pela boa disposição e pela positividade constantes!

Ao David, pela atenção para comigo, obrigada por fazeres crescer em mim de forma gigantesca o desejo de querer tratar sempre bem todas as pessoas, independentemente do meu estado de espírito.

A todas as pessoas que me fizeram progredir nestes 6 anos!

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel Lemos, por ter aceitado orientar este trabalho e por ter dado todos os conselhos e dicas necessários para a realização do mesmo.

Resumo

Introdução: A oxitocina é uma hormona classicamente conhecida pelos seus efeitos no parto e na amamentação, sendo a sua aplicação mais conhecida na prática clínica em Obstetrícia para induzir o trabalho de parto. Atualmente têm-se descoberto novas funções. Vários ensaios pré-clínicos documentaram propriedades anorexígenas da oxitocina, tanto a nível da ingestão calórica, do dispêndio energético e do peso corporal. Atualmente, a obesidade é bastante prevalente a nível mundial, acarretando inúmeros problemas de saúde associados. Existem inúmeras terapêuticas propostas para o seu tratamento, sendo a oxitocina uma solução potencial, ainda em pesquisa.

O objetivo deste trabalho foi analisar a evidência científica da utilidade da oxitocina no controlo do apetite e do peso.

Materiais e métodos: O presente trabalho foi realizado através da pesquisa bibliográfica de artigos científicos na base de dados “PubMed/MEDLINE” com recurso às palavras-chave “oxytocin”, “obesity”, “food intake” e “appetite”. Foram selecionados preferencialmente ensaios clínicos randomizados.

Resultados: Foram identificados 18 ensaios clínicos randomizados que foram alvo de uma análise mais detalhada. A generalidade dos estudos revelou benefícios a nível da ingestão alimentar, de parâmetros metabólicos e do controlo cognitivo perante a visualização de estímulos alimentares. No entanto, a globalidade dos estudos não revelou diminuições significativas de peso.

Discussão: Os dados nesta temática são ainda incertos. Amostras pequenas, heterogêneas, tempos reduzidos de estudo, desenhos diferentes das investigações, dosagens distintas e falta de conhecimento das propriedades farmacológicas da oxitocina poderão explicar esta incerteza.

Conclusão: No futuro, é importante continuar a realizar mais estudos, com amostras maiores e durante um intervalo de tempo mais prolongado, para obter resultados mais fidedignos, sempre atentando à ocorrência potencial de eventos adversos.

Palavras-chave

Oxitocina; Obesidade; Peso; Apetite; Ingestão Alimentar; Hormonas; Endocrinologia;

Abstract

Introduction: Oxytocin is a hormone classically known for its effects on childbirth and breastfeeding, and its best known application in clinical practice is in obstetrics to induce labor. Currently, new functions have been discovered. Several preclinical trials have documented anorexigenic properties of oxytocin, both in terms of caloric intake, energy expenditure and body weight. Obesity is quite prevalent worldwide, causing numerous associated health problems. There are numerous therapies proposed for its treatment, with oxytocin being a potential solution, still under research.

The aim of this work was to analyze the scientific evidence of the usefulness of oxytocin in controlling appetite and weight.

Materials and methods: The present work was undertaken by a literature search of scientific articles in the database "PubMed / MEDLINE" using the keywords "oxytocin", "obesity", "food intake" and "appetite". Randomized clinical trials were preferably selected.

Results: This monograph identified 18 randomized clinical trials that were the subject of a more detailed analysis. Most studies have shown benefits in terms of food intake, metabolic parameters and cognitive control when viewing food stimuli. However, the studies as a whole did not reveal significant decreases in weight.

Discussion: The data on this topic are still uncertain. Small, heterogeneous samples, reduced study times, different designs of investigations, different dosages and lack of knowledge of the pharmacological properties of oxytocin may explain this uncertainty.

Conclusion: In the future, it is important to continue to carry out more studies, with larger samples and over a longer period of time, to obtain more reliable results, always paying attention to the potential occurrence of adverse events.

Keywords

Oxytocin; Obesity; Weight; Appetite; Food Intake; Hormones; Endocrinology;

Utilidade clínica da oxitocina no controlo do apetite e na obesidade

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	vii
Abstract.....	ix
Keywords	ix
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos e abreviaturas	xvii
1. Introdução	1
1.1. Oxitocina: história e propriedades	1
1.2. Obesidade como um problema mundial atual	3
1.3. Vias envolvidas no controlo da ingestão de alimentos.....	4
1.4. Oxitocina como uma possível hormona de interface	5
1.5. Objetivos.....	5
2. Materiais e métodos.....	7
3. Resultados.....	9
3.1. Zhang et al (2013).....	9
3.2. Ott et al (2013)	9
3.3. Einfeld et al (2014).....	10
3.4. Lawson et al (2015)	11
3.5. Agabio et al (2016)	12
3.6. Busnelli et al (2016)	13
3.7. Thienel et al (2016)	13
3.8. Kuppens et al (2016).....	14
3.9. Striepens et al (2016).....	15
3.10. Miller et al (2017).....	15
3.11. Klaauw et al (2017)	16
3.12. Burmester et al (2018).....	17
3.13. Plessow et al (2018).....	17
3.14. Spetter et al (2018)	18
3.15. Warren et al (2018)	19
3.16. Dykens et al (2018).....	20
3.17. Burmester et al (2019).....	20

Utilidade clínica da oxitocina no controlo do apetite e na obesidade

3.18. Kerem et al (2020).....	21
4. Discussão.....	27
5. Conclusão	33
6. Referências bibliográficas	35
Anexo 1: Autorização para a reprodução da figura 2	39

Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura química da oxitocina.....	1
Figura 2 – Espetro de ações da oxitocina.....	3

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características dos estudos analisados.....	20
--	----

Lista de Acrónimos e abreviaturas

α -MSH	Alpha-melanocyte stimulating hormone (Hormona estimulante de melanócitos alfa)
μ U/ml	Microunidades por mililitro
ACTH	Adrenocorticotropic hormone (Hormona adrenocorticotrófica)
AgRP	Agouti related peptide
Asn	Asparagina
CART	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina)
Cys	Cisteína
CCK	Colecistocinina
cm	Centímetro
dl	Decilitro
g	Gramas
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 (Péptido semelhante a glucagon 1)
Gln	Glutamina
Gly	Glicina
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade)
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
HPA	Hypothalamic pituitary adrenal axis (Eixo Hipotálamo Pituitária Adrenal)
Ile	Isoleucina
IMC	Índice de massa corporal
kcal	Quilocalorias
kg	Quilograma
LDL	Low density lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade)
Leu	Leucina
mg	Miligramas
ml	Mililitro
mmol/l	Milimol/litro
NAc	Núcleo accumbens
ng	Nanograma
NH ₂	Amida
NPY	Neuropéptido Y
NTS	Núcleo do trato solitário

Utilidade clínica da oxitocina no controlo do apetite e na obesidade

Oxtr	Recetor de oxitocina
pg	Picograma
POMC	Pró-opiomelanocortina
Pro	Prolina
PVN	Paraventricular nucleus (Núcleo paraventricular)
PWS	Prader Willi Syndrome (Síndrome de Prader Willi)
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
SON	Supraoptic nucleus (Núcleo supraóptico)
SDS	Standard deviation score
Tyr	Tirosina
UI	Unidades internacionais
VTA	Ventral tegmental área (Área tegmental ventral)

1. Introdução

1.1. Oxitocina: história e propriedades

A oxitocina é uma hormona cuja história está a evoluir constantemente, sendo muitas vezes pensada como uma hormona feminina (1). Em 1906 Henry Dale descobriu um extrato da glândula pituitária posterior que tinha a capacidade de contrair o útero gravídico de uma gata. O termo “oxitocina” deriva assim da palavra grega “οξυτοκίνη”, significando nascimento rápido (2). Quatro anos depois, em 1910, Ott e Scott descobriram e descreveram a propriedade da ejeção de leite (2). Em 1953, tornou-se o primeiro neuropeptídeo a ser sequenciado e analisado, por Vincent du Vigneaud, que reportou ser composto por nove aminoácidos (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂), com uma ponte dissulfureto entre as duas cisteínas (2).

A oxitocina é sintetizada nos núcleos supraóptico (SON) e paraventricular (PVN) do hipotálamo. A sua síntese ocorre principalmente nos neurónios magnocelulares do PVN e SON, embora em pequena parte também ocorra nos neurónios parvocelulares do PVN (3). Os neurónios magnocelulares projetam-se para a hipófise posterior, sendo a oxitocina libertada na circulação sanguínea periférica. Os neurónios parvocelulares contactam com estruturas do sistema nervoso central como o tronco cerebral e a medula espinal (3). A oxitocina tem assim ação tanto central como periférica (3).

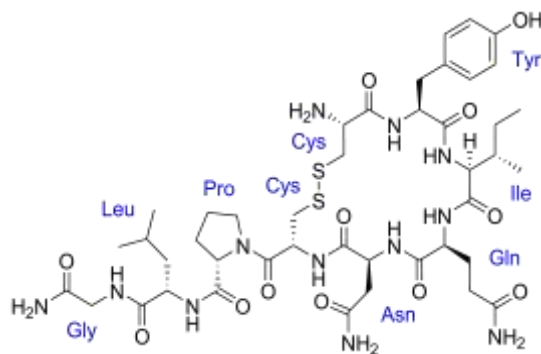


Figura 1 – Estrutura química da oxitocina (Imagem extraída de <https://en.wikipedia.org/wiki/Oxytocin>)

A grande variedade de funções hormonais e neurotransmissoras da oxitocina é mediada por um recetor específico de oxitocina (Oxtr), que é membro da família dos recetores acoplados à proteína G (2). A ativação de Oxtr dá origem a uma cascata de reações que ativam a enzima fosfolipase-C. Esta enzima produz trifosfato de inositol (ITP) e 1,2-diacilglicerol (DAG) e possibilita a libertação de cálcio, originando vários eventos celulares (1).

Foram descobertos outros locais não neuronais de síntese da oxitocina, como o epidídimo, células intersticiais de Leydig, próstata, medula adrenal, placenta, retina, timo

e o pâncreas (1). Pensa-se que haja recetores de oxitocina nos tratos reprodutivos de ambos os sexos (1).

As funções clássicas da oxitocina estão ligadas à reprodução. Muitos cientistas reconhecem esta hormona como a grande facilitadora da vida, favorecendo a propagação contínua das espécies (4). À medida que o parto se aproxima, a concentração de oxitocina aumenta e atinge o pico no momento do parto, assim como o número e a sensibilidade dos recetores de oxitocina no músculo uterino (1). Perante estas duas condições, o útero contrai-se de forma vigorosa, o que permite a expulsão do feto (1).

Na prática clínica, a oxitocina é utilizada como um agente para induzir o trabalho de parto (4). A indução do parto pode ser feita no caso de indicações médicas como gravidez pós-termo ou de forma prematura, em situações clínicas como toxemia da gravidez, diabetes gestacional, eritroblastose, pré-eclâmpsia, rutura de membranas ou insuficiência placentária (1, 4, 5).

No caso de inércia uterina, quando as contrações uterinas são insuficientes e o parto não progride satisfatoriamente, a oxitocina pode ser infundida de forma intravenosa para ampliar as contrações (4). A administração lenta de oxitocina, aliada ao seu reduzido tempo de semi-vida, cerca de minutos, permite controlar a intensidade da sua ação, assegurando o relaxamento entre as contrações, de modo a não comprometer a oxigenação fetal (4). No parto por cesariana e no período pós-parto, a oxitocina tem também benefícios, reduzindo a incidência de hemorragias (4), ao permitir a involução do útero e a recuperação do seu tónus (1). Pode ainda ser utilizada como uma terapia adjuvante na gestão de um aborto incompleto ou inevitável (4).

Na amamentação, à medida que o bebé succiona o mamilo, um impulso é gerado e transmitido ao hipotálamo. Esta mensagem nervosa permite a secreção de oxitocina a partir da hipófise posterior, que contrai as células mioepiteliais dos ductos da glândula mamária, permitindo a ejeção de leite (1, 6). O reflexo da oxitocina é condicionado por emoções e sensações da mãe como a visão, o cheiro e o toque do seu bebé (6). Este contacto próximo facilita a criação de vínculos afetivos entre ambos (6).

Vários estudos revelaram que esta hormona possui uma diversidade de efeitos fisiológicos, não anteriormente explorados (6). Estimula o reconhecimento facial e a memória social, permitindo a classificação dos indivíduos com base na afinidade como amigos ou inimigos, reforçando o sentimento de pertença a um grupo (1). A nível do comportamento sexual, verificaram-se níveis aumentados de oxitocina em ambos os sexos durante a estimulação sexual e o orgasmo. Nos homens, a oxitocina favorece ainda a ejaculação e a ereção peniana (1).

É também conhecida como a “hormona do amor”, na medida em que atinge concentrações superiores em pessoas nas primeiras fases das suas relações românticas (1). Fomenta sentimentos de confiança, diminuição do medo, generosidade e empatia (1).

No âmbito da Psiquiatria, é uma potencial ferramenta para o autismo e para a esquizofrenia. (1, 6). No autismo, reduz o número de episódios repetitivos, facilita o contacto visual, o reconhecimento de emoções e o comportamento social (1, 6). Na esquizofrenia, mitiga os sintomas positivos como as delusões paranoides, ao aumentar a confiança perante estranhos, e alivia sintomas negativos como a depressão, a anedonia e a apatia (1, 6). Propicia um sentimento de bem-estar geral, com redução da ansiedade e aumento da calma (1). Dada a sua similaridade estrutural com a vasopressina, pensa-se que tenha propriedades antidiuréticas (6). Recentemente têm sido defendidas propriedades antinociceptivas e anticancerígenas (1).

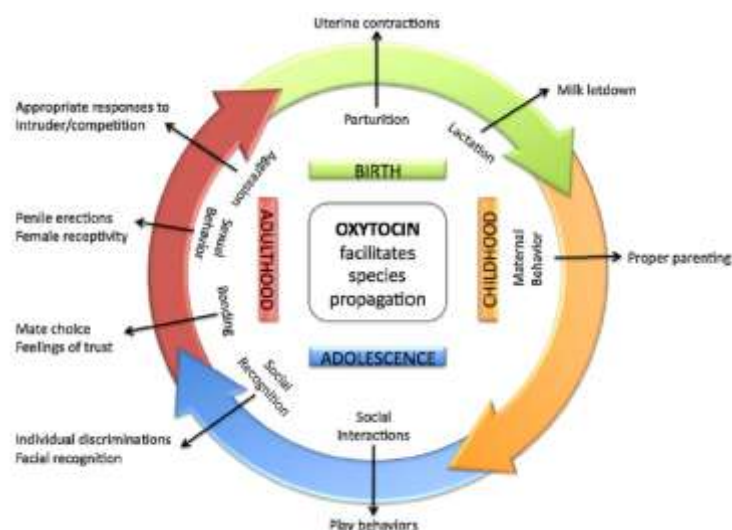


Figura 2 – Espectro de ações da oxitocina. Lee et al (2). Reprodução autorizada (Anexo 1)

1.2. Obesidade como um problema mundial atual

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a obesidade é definida como um excesso de massa adiposa, com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30kg/m² (7). À medida que o IMC aumenta, surgem efeitos deletérios para a saúde como o desenvolvimento de diabetes do tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares, distúrbios de sono, dificuldades respiratórias, problemas articulares, de mobilidade e problemas psicológicos (7, 8). A etiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais, comportamentais e socioeconómicos (8).

A grande disponibilidade de alimentos produzidos à escala industrial, baratos, ricos em açúcar e gordura, com um elevado teor calórico e pobre valor nutritivo, a expansão da sua divulgação mediante estratégias de *marketing* apelativas ao seu consumo

e a prática insuficiente de exercício físico são fatores predisponentes a este distúrbio metabólico (8).

1.3. Vias envolvidas no controlo da ingestão de alimentos

O consumo alimentar é regulado por dois mecanismos distintos. O mecanismo homeostático destina-se à regulação do consumo energético, sendo assegurado pelos centros hipotalâmicos (núcleo arqueado, área hipotalâmica lateral, área hipotalâmica mediobasal e PVN), que recebem direta ou através do tronco cerebral dorsal vagal informação da periferia acerca do estado nutricional (3, 8). No hipotálamo são sintetizados vários neuropéptidos, com ações distintas no comportamento alimentar. O neuropéptido Y (NPY) e Agouti related peptide (AgRP) são estimuladores da ingestão alimentar, tendo assim um efeito orexigénico (3, 9). Outra subpopulação neuronal expressa pró-opiomelanocortina (POMC) e Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) com efeito anorético (3, 9). A POMC é precursora de produtos como Hormona estimulante de melanócitos alfa (α -MSH) que atua em recetores de melanocortina (especialmente o tipo 4 – MC4R), induzindo perda de apetite (9). O hipotálamo integra também outros sinais importantes, provenientes de outras partes do organismo. As células enteroendócrinas L sintetizam péptido semelhante a glucagon 1 (GLP-1), que reduz a ingestão alimentar e o peso corporal. A colecistocinina (CCK), secretada pelo trato gastrointestinal, atua como um fator de saciedade. A grelina, secretada pelo estômago, aumenta o número e o tamanho das refeições (3, 8). No tecido adiposo é sintetizada a leptina, e no pâncreas a insulina, que também contribuem para a redução do consumo alimentar (3).

O segundo mecanismo, hedónico ou não homeostático, relaciona-se com o sistema de recompensa cerebral e consiste em estruturas corticolímbicas (hipocampo, amígdala, córtex pré-frontal e insular) e mesolímbicas (área tegmental ventral (VTA), núcleo accumbens (Nac) e corpo estriado). Os principais neurotransmissores implicados nestas vias são a dopamina, os opióides e endocanabinóides (8). Segundo *Berridge et al* (10), a recompensa alimentar é constituída por três componentes distintos: “*liking*”, traduzido na antecipação do prazer pela ingestão de alimentos de elevada palatibilidade; “*wanting*”, componente motivacional desencadeado por estímulos de recompensa (como a visão ou o cheiro de um alimento) que induz o aumento do apetite e a procura de alimentos; e “*learning*”, aprendizagem que permite fazer associações e predições (11).

Como regra geral, os alimentos pouco saborosos são consumidos em menores quantidades, enquanto que os alimentos palatáveis continuam a ser ingeridos mesmo após o restabelecimento das necessidades energéticas, muitas vezes em quantidades excessivas.

Estes alimentos palatáveis não só interferem na sinalização da fome e da saciedade, como ativam o sistema de recompensa cerebral e são muito aditivos (8).

Um indivíduo com fome tenderá a ingerir um maior leque de alimentos com vista a atingir a saciedade, inclusivamente os menos palatáveis. Por sua vez, um indivíduo saciado será mais seletivo, escolhendo os itens que lhe dão mais prazer (8). A obesidade pode ser encarada como um desequilíbrio nos mecanismos de recompensa (3).

O medicamento ideal no tratamento da obesidade deverá intervir sobretudo na face hedónica da alimentação, inibindo numa proporção muito menor o consumo de alimentos menos calóricos mas altamente nutritivos (8).

1.4. Oxitocina como uma possível hormona de interface

A oxitocina tem sido explorada neste campo como interveniente fisiológico destes mecanismos (3, 9). Os neurónios de oxitocina do PVN são estimulados pela α -MSH produzida pelos neurónios POMC no núcleo arqueado. Em contraste, recebem projeções inibitórias dos neurónios AgRP e NPY (3, 9).

Projeções oxitocinérgicas parvocelulares modulam *inputs* provenientes do nervo vago que se projetam para o núcleo do trato solitário (NTS). Esta via aferente é desencadeada pela secreção de uma variedade de hormonas gastrointestinais, como a CCK e GLP-1 e transporta informação ao NTS. As projeções oxitocinérgicas parvocelulares na via descendente do PVN para o NTS estão anatomicamente localizadas na proximidade de neurónios vagais que respondem a sinais de CCK periféricos ativados pela ingestão de uma refeição (3, 9). A oxitocina estimula esses neurónios, ampliando a redução da ingestão da refeição por CCK. (3, 9). Existem evidências de que reduza a libertação de dopamina a partir do NAc e da VTA (3).

Vários estudos pré-clínicos revelaram efeitos benéficos da oxitocina na supressão da ingestão alimentar (12-14), no aumento do dispêndio energético (15, 16), na regulação da massa adiposa (17-19) e na melhoria do perfil glicémico (20, 21).

1.5. Objetivos

O objetivo desta revisão bibliográfica foi o de analisar a utilidade da oxitocina no controlo do apetite e do peso, com base na evidência proveniente de ensaios clínicos randomizados realizados em humanos.

2. Materiais e métodos

Para a elaboração desta revisão foi feita uma pesquisa bibliográfica de ensaios clínicos randomizados constantes na base de dados “PubMed/MEDLINE” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Para tal utilizaram-se as seguintes palavras chave: “oxytocin”, “obesity”, “appetite” e “food intake”. Não houve restrição temporal na pesquisa de artigos. A pesquisa foi complementada com a análise das referências constantes nos artigos encontrados.

3. Resultados

No decurso da pesquisa foram identificados 18 ensaios clínicos randomizados que foram objeto de uma análise mais detalhada.

3.1. Zhang et al (2013) (21)

Neste estudo chinês, foram envolvidos 20 participantes, com IMC igual ou maior que 28 kg/m², idade compreendida entre os 20 e os 60 anos e capacidade de aderir ao estudo. Os critérios de exclusão foram a existência de diabetes mellitus, rinite ou doenças respiratórias crónicas, alergia a oxitocina, doença coronária, enfarte do miocárdio, arritmia, hipertensão, doenças hepáticas ou renais, disfunção hematopoiética, tumores e doenças autoimunes, distúrbios mentais, receção de tratamentos com esteroides ou oxitocina nos três meses anteriores, uso de terapias concomitantes de perda de peso, abuso de drogas e/ou álcool, e mulheres grávidas ou a amamentar. Foram randomizados em dois grupos distintos: 9 pacientes receberam 24 UI intranasais de oxitocina, quatro vezes ao dia (20 minutos antes das três refeições e de dormir) por um período contínuo de 8 semanas; 11 pacientes receberam placebo por protocolo idêntico. Houve monitorização de resultados às 4 e 8 semanas de tratamento.

A instituição de placebo não teve efeito terapêutico face à obesidade. O tratamento com oxitocina resultou numa redução de peso corporal de 4,6 ± 3,2 kg e 8,9 ± 5,4 kg, após 4 e 8 semanas, respetivamente (p<0,001). Registaram-se reduções concomitantes nos perímetros de cintura (~9 cm) e anca (~8 cm). O IMC foi calculado, com redução de 3,2 ± 1,9 kg/m² (p<0,001). Foram medidos outros parâmetros metabólicos. Os níveis de glicose e insulina pós-prandiais diminuíram para valores mais próximos dos perfis saudáveis (p=0,19 e p=0,12). Verificaram-se reduções significativas dos valores de lipoproteína de baixa densidade sérica (LDL) (p=0,0076) e colesterol total (p=0,0018), e aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) (p=0,11).

Os resultados deste ensaio sugerem um papel da oxitocina no controlo de peso, na sensibilização à insulina e na redução lipídica. Não se registaram efeitos adversos.

3.2. Ott et al (2013) (22)

Neste estudo alemão, participaram 20 homens saudáveis, não fumadores, com idade média de 26,3 ± 0,89 anos e um IMC médio de 22,66 ± 0,36 kg/m², randomizados em dois grupos distintos: a um foi administrado uma dose de 24 UI intranasais de oxitocina e a outro placebo, em duas sessões distintas, com 10 dias de intervalo. Quarenta

e cinco minutos após a administração, os participantes ingeriram o pequeno-almoço após estado de jejum e 175 minutos depois *snacks* (bolachas de chocolate, salgadas e de arroz), de acordo com o desejado.

A administração de oxitocina não influenciou o consumo de alimentos no estado de jejum (1180 ± 103 kcal em placebo vs 1190 ± 105 kcal com oxitocina), mas levou a uma redução do consumo de *snacks* (227 ± 44 kcal vs 283 ± 44 kcal) ($p < 0,03$). Esta redução foi pronunciada para o consumo de bolachas de chocolate, em cerca de 25% (138 ± 38 kcal vs 185 ± 41 kcal), ($p < 0,007$). O dispêndio de energia foi comparável entre as duas condições (placebo e oxitocina respetivamente), em média 1615 ± 21 vs 1633 ± 13 kcal dia, sob condições de jejum, e 2021 ± 48 vs 1985 ± 34 kcal após ingestão do pequeno-almoço. Com o uso de oxitocina registaram-se reduções nas concentrações séricas de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) ($p < 0,05$), cortisol ($p < 0,04$) e noradrenalina ($p = 0,03$). Houve igualmente uma tendência para a redução das concentrações pré-prandiais de leptina após a administração de oxitocina ($p = 0,08$). Os níveis de lactato, insulina e péptido-C não se alteraram, mas houve uma diminuição dos níveis de glicose após o pequeno-almoço de $0,57$ mmol/l ($p < 0,02$).

As conclusões deste estudo apontam para um possível papel modulador da oxitocina nos mecanismos de recompensa.

3.3. Einfeld et al (2014) (23)

Este estudo australiano envolveu 30 indivíduos entre os 12 e os 30 anos, com idade mental superior a 8 anos e diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi (PWS), uma síndrome genética caracterizada por falha de expressão de genes por imprinting paterno no segmento q1-q13 do cromossoma 15. O fenótipo comportamental é típico, sendo um dos aspetos frequentes a hiperfagia, com procura aberrante de alimentos, que tem muitas vezes como consequência a obesidade severa. Implica também um atraso mental, associado a distúrbios psiquiátricos como comportamentos obsessivo-compulsivos e oscilações temperamentais.

Os participantes foram randomizados em dois esquemas de tratamento: 8 semanas a receber oxitocina ou placebo, com duas semanas de intervalo, seguidas de 8 semanas com a terapêutica oposta. Os primeiros 11 participantes receberam as seguintes doses de oxitocina por via intranasal, duas vezes ao dia: 24 UI para pacientes com 16 anos ou mais, e 18 UI para pacientes entre os 12 e os 15 anos. A dose foi aumentada para os restantes 18 participantes para 40 UI para participantes com 16 anos ou mais e 32 UI para os participantes entre os 12 e os 15 anos. As medidas primárias deste estudo avaliaram hiperfagia/pica, oscilações de humor e peso. As medidas secundárias foram

comportamentos compulsivos, escoriação da pele, diminuição de sensibilidade à dor e sonolência diurna. Apenas 22 participantes completaram ambas as fases de estudo. A única alteração foi um aumento das oscilações de humor na fase da oxitocina ($p=0,023$) em comparação com o placebo, tendo esta alteração sido mais significativa nos pacientes a realizar doses mais elevadas ($p=0,01$).

Como conclusão deste estudo, não se verificaram efeitos da oxitocina nos comportamentos específicos da PWS. Não foram reportados efeitos adversos.

3.4. Lawson et al (2015) (24)

Neste estudo americano, participaram 25 homens saudáveis, em jejum, 13 com peso normal e 12 com excesso de peso, com idade média de $27,1 \pm 1,5$ anos, peso médio de $80,7 \pm 17,8$ kg e IMC médio de $26,1 \pm 1,2$ kg/m². Os critérios de inclusão foram a manutenção de um peso estável durante 3 meses e a toma do pequeno-almoço pelo menos quatro vezes por semana. Os critérios de exclusão foram a existência de doença psiquiátrica, toma de medicações psicotrópicas, distúrbios alimentares, exercício excessivo durante 3 meses, diabetes, abuso de substâncias, anemia, cirurgia gastrointestinal, doença cardiovascular, doença da tiroide não tratada e tabagismo. Os participantes foram solicitados a manter um diário alimentar até 72 horas antes do início do ensaio, tendo completado duas visitas entre 1 a 8 semanas de intervalo. Foram randomizados em dois grupos, um a receber 24 UI intranasais de oxitocina e outro a receber placebo. Não se verificaram diferenças significativas na ingestão calórica do diário alimentar de ambos os grupos. Foi avaliado o apetite antes e 55 minutos após a administração de oxitocina/placebo. Quinze minutos após a administração, foi-lhes pedida uma estimativa da quantidade de alimentos que pensavam ser capazes de ingerir. Passados 60 minutos, foram oferecidos aos intervenientes dois dos itens alimentares pedidos e dados 30 minutos para a refeição.

A oxitocina não teve impacto no conteúdo calórico de alimentos selecionados do menu. Reduziu a ingestão calórica do pequeno-almoço em 122 ± 51 kcal ($p=0,03$), sem diferença entre homens com peso normal e sobrepeso. Diminuiu o consumo de gordura em $8,7 \pm 3,8$ g ($p=0,03$), bem como de carboidratos em $7,2 \pm 9,4$ g e proteínas em $3,9 \pm 2,2$ g, sem significado estatístico. O dispêndio de energia em repouso não foi alterado, houve uma diminuição do consumo de carboidratos em $0,02 \pm 0,01$ g/minuto ($p=0,03$) e um aumento do consumo de gordura em $0,01 \pm 0,00$ g/minuto ($p=0,04$). Registaram-se uma redução do nível de triglicéridos em $1,8$ mg/dl ($p=0,07$), um aumento do nível de CCK em $10,9 \pm 3,1$ pg/ml ($p=0,002$), uma redução nos níveis de insulina em $1,7 \pm 0,8$ μ U/ml ($p=0,04$) e *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) em

0,4 ± 0,2 (p=0,04), sem alterações nos valores de glicose (p=0,9). Registaram-se poucos eventos adversos, como tonturas, sonolência e dor abdominal, mas nenhum foi grave.

As conclusões deste trabalho apontam para benefícios da oxitocina na redução da ingestão calórica e no metabolismo.

3.5. Agabio et al (2016) (25)

Neste estudo italiano, foram recrutados 17 participantes afetados por transtorno de compulsão alimentar e obesidade. Os critérios de inclusão foram IMC ≥ 30 kg/m², 21 a 65 anos de idade e a capacidade de participar no estudo. Os critérios de exclusão foram bulimia e anorexia atuais, doenças físicas ou psiquiátricas, toma de medicação nos dois meses prévios e terapia para compulsão alimentar, função hepática e renal anormais e mulheres grávidas, a amamentar ou a não usar contraceção. O estudo decorreu ao longo de 11 semanas: 2 semanas de preparação, 8 semanas de tratamento em regime duplamente cego e 1 semana de descontinuação do tratamento. Os pacientes foram avaliados duas vezes na preparação, três vezes no tratamento farmacológico (após 1, 4 e 8 semanas) e uma vez após a descontinuação da medicação. Receberam uma dieta restrita em calorias, de acordo com as suas preferências. Foram randomizados em dois grupos, um a receber 24 UI intranasais de oxitocina, quatro vezes por dia, e placebo.

Treze pacientes (9 a receber placebo e 4 a receber oxitocina) completaram o tratamento. As medidas primárias deste estudo foram eventos adversos e número de episódios de compulsão alimentar por semana. As medidas secundárias foram o peso corporal, IMC, gravidade do transtorno, desejo alimentar, qualidade de sono e de vida, ansiedade e sintomas depressivos. Não se registaram diferenças significativas em nenhum dos parâmetros avaliados. O grupo placebo registou melhores resultados na variação do IMC (-1,061 vs -0,363 kg/m², p=0,073, com IMC médio inicial de 37,6 kg/m² no grupo placebo e 34,1 kg/m² no grupo da oxitocina), da avaliação clínica global do transtorno alimentar (-2,444 vs -0,495, p=0,088, com pontuação média inicial de 4,889 no grupo placebo e 4,000 no grupo da oxitocina) e dos níveis de ansiedade na *Spielberger State Anxiety Inventory Scale* (-9,444 vs 6,280, p=0,064, com pontuação média inicial de 53 no grupo placebo e 48,5 no grupo da oxitocina). Registaram-se alguns efeitos adversos como sonolência, cefaleias, eritema, boca seca e palpitações.

Como conclusão, a oxitocina não interferiu no número de episódios de compulsão alimentar nos participantes obesos.

3.6. Busnelli et al (2016) (26)

Neste estudo italiano foram recrutados 32 participantes com diagnóstico de esquizofrenia (27 homens e 5 mulheres), tendo 1 paciente abandonado o estudo, com idade média de $30,4 \pm 6,7$ anos. Outros critérios de inclusão foram a curta duração da doença (<11 anos). Os critérios de exclusão foram diagnóstico de atraso mental, gravidez (ou estado anterior há 6 meses), amamentação (ou ter amamentado nos três meses prévios) e abuso de álcool e substâncias. Foram randomizados em dois grupos, a receber 40 UI intranasais de oxitocina ou placebo, durante 4 meses, com 1 semana de intervalo, após as quais passaram para o tratamento alternativo por mais 4 meses. Foram avaliados os níveis plasmáticos de oxitocina, vasopressina, sódio, a osmolaridade plasmática, a pressão sanguínea sistólica e o IMC em três períodos: 1 semana antes do início do tratamento (t0), e nas últimas semanas da primeira (t1) e da segunda (t2) fases de tratamento.

Como conclusão, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na variação destes parâmetros nos três períodos. Os valores médios de IMC, em kg/m², foram de $25,3 \pm 2,0$ (t0), $25,0 \pm 2,0$ (t1) e $25,5 \pm 2,3$ (t2) na sequência oxitocina-placebo e $27,6 \pm 5,1$ (t0), $28,2 \pm 5,3$ (t1) e $28,0 \pm 5,7$ (t2) na sequência placebo-oxitocina.

3.7. Thienel et al (2016) (27)

Neste estudo alemão foram recrutados 18 homens obesos, com idade média de $27,83 \pm 1,38$ anos, peso médio de $106,39 \pm 2,25$ kg e IMC médio de $32,10 \pm 0,36$ kg/m², tendo os resultados sido comparados com os resultados dos 20 homens de peso normal, no estudo de Ott et al (22). Cada homem participou em dois ensaios, oxitocina intranasal em dose de 24 UI e placebo, intervalados por pelo menos 10 dias. Quarenta e cinco minutos depois da administração, os participantes ingeriram o pequeno-almoço, num *buffet* totalizado em 4562 kcal. Cento e setenta minutos depois foi avaliado o consumo de *snacks* (bolachas de chocolate, salgadas e de arroz).

Nos homens obesos a oxitocina reduziu o consumo do pequeno-almoço em ~ 10% (1274 ± 92 kcal vs 1421 ± 99 kcal), ($p < 0,04$), contrariamente à amostra de Ott et al, tendo sido esta diferença pronunciada na ingestão de carboidratos ($p = 0,042$ para grupo de tratamento). Na ingestão de *snacks* durante o período pós-prandial, a oxitocina comparativamente ao placebo induziu uma redução no consumo de *snacks* de 22% em ambos os grupos de homens, apesar de ter tido um significado estatístico superior na amostra de homens obesos (162 ± 27 kcal vs 216 ± 24 kcal), ($p = 0,006$). Esta diminuição foi marcada no consumo de bolachas de chocolate (116 ± 24 kcal vs 144 ± 25 kcal), ($p = 0,03$). O tratamento com oxitocina não afetou o dispêndio de energia. A oxitocina

suprimiu a atividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), diminuindo as concentrações plasmáticas de ACTH ($p=0,02$) e cortisol ($p<0,03$) entre a administração e a toma do pequeno almoço. Verificou-se ainda uma supressão dos níveis de glicose pós-prandiais ($p<0,02$).

As conclusões deste estudo apontam para efeitos benéficos marcados da oxitocina em homens obesos, comparativamente a homens de peso normal.

3.8. Kuppens et al (2016) (28)

Neste estudo holandês, foram envolvidas 25 crianças (11 raparigas e 14 rapazes), com PWS, idade média de 9,3 anos e IMC médio 2,4 desvios padrões, SDS. Os critérios de inclusão foram a idade entre os 6 e os 14 anos, problemas sociais ou predisposição para a ingestão alimentar, elegibilidade para o tratamento com oxitocina, e uso de terapia com hormona de crescimento pelo menos um ano antes e ainda estar a receber. Os critérios de exclusão foram a existência de problemas psiquiátricos como psicose, doença ou anomalias cardíacas, reações alérgicas ou de hipersensibilidade à oxitocina, medicação para reduzir o peso além da hormona de crescimento e incapacidade de colaboração no ensaio. Foram randomizadas em dois grupos, um a receber oxitocina, numa dose diária de 12-24 UI, duas vezes ao dia, e outro a receber placebo ao longo de 4 semanas, ao fim das quais passaram para o tratamento oposto durante mais 4 semanas. As crianças foram avaliadas às 4 e 8 semanas. Foi dado às crianças pequeno-almoço, para avaliar a ingestão de alimentos e a saciedade, aplicados questionários, para avaliar os comportamentos alimentar e social, e medidos parâmetros como a variação de peso, de IMC e % de gordura corporal.

No grupo total das 25 crianças, não se verificaram efeitos significativos da administração de oxitocina nos comportamentos alimentar, social, saciedade e nas medidas metabólicas. Uma subanálise estratificou as crianças em dois subgrupos. Nas crianças com idade inferior a 11 anos, contrariamente às crianças mais velhas, os pais reportaram melhorias no comportamento alimentar ($p=0,011$) e na esfera social, com redução da raiva ($p=0,001$), tristeza ($p=0,005$) e conflitos ($p=0,01$). Nas crianças com idade superior a 11 anos, itens como felicidade ($p=0,039$), raiva ($p=0,042$) e tristeza ($p=0,042$) foram negativamente influenciados pela oxitocina. Não se registaram efeitos adversos.

Como conclusões deste estudo, verificou-se que a oxitocina tem efeitos benéficos em crianças com PWS e idade inferior a 11 anos.

3.9. Striepens et al (2016) (29)

Neste estudo alemão, participaram 31 mulheres, com idade média de $25,35 \pm 4,37$ anos e IMC médio de $22,26 \pm 3,03$ kg/m². Os critérios de exclusão foram a sensação de fome, doenças físicas e psiquiátricas passadas. Quinze das mulheres estavam a usar contraceção hormonal e as restantes 16 foram testadas na fase folicular ou lútea do seu ciclo menstrual. Foram randomizadas em dois grupos: um a receber uma dose de 24 UI intranasais de oxitocina ou placebo, tendo completado duas sessões de RM funcional (RMf) com um intervalo mínimo de 2 dias. Quarenta e cinco minutos depois, as intervenientes foram submetidas a um exame por RMf enquanto visualizaram imagens de alimentos palatáveis como doces e sobremesas, tendo sido instruídas a imaginar o consumo imediato dos itens (ensaios NOW) ou a pensar nas consequências a longo prazo (ensaios LATER).

Verificou-se que os desejos alimentares foram inferiores nos ensaios LATER comparativamente aos NOW, com uma diminuição de 22,78% no grupo placebo e de 25,76% no grupo da oxitocina. A oxitocina reduziu os desejos alimentares tendencialmente nos ensaios LATER ($p=0,098$), mas não nos ensaios NOW ($p=0,26$). Os níveis basais de glicose, estradiol, progesterona, hormona folículo-estimulante e hormona luteinizante foram comparáveis nos dois grupos (oxitocina e placebo), e a oxitocina não teve efeito no humor e na ansiedade. Na sessão placebo, as concentrações de oxitocina não variaram significativamente ao longo da experiência, não se registando associações significativas entre os níveis de oxitocina, IMC ou desejo alimentar. A regulação cognitiva (ensaios LATER vs NOW) levou a uma diminuição da ativação do neurocircuito associado à recompensa, como o núcleo caudado, putâmen e regiões do mesencéfalo. Nos ensaios LATER, a oxitocina aumentou as respostas neuronais de pré-cúneo, córtex cingulado, giro pré-central ($p<0,01$), giro temporal superior ($p=0,046$) e giro frontal médio ($p<0,01$).

Como conclusão deste estudo, a oxitocina medeia a regulação cognitiva dos desejos alimentares nas mulheres.

3.10. Miller et al (2017) (30)

Neste estudo americano, participaram 24 pacientes com PWS (9 raparigas e 15 rapazes), com idades entre os 11 e os 15 anos. Os participantes foram randomizados em dois grupos, recebendo 16 UI intranasais de oxitocina ou placebo ao longo de 5 dias, seguido por um período de interrupção de 4 semanas, ao fim dos quais regressaram para mais 5 dias de tratamento com a fonte alternativa. Os sinais vitais foram medidos a cada 15 minutos durante 1 hora, seguindo a administração de oxitocina/placebo, com obtenção do peso diário. Foram administrados questionários para avaliar o comportamento,

socialização e ansiedade, incluindo: *Aberrant Behavior Checklist*, *Repetitive Behavior Scale-Revised*, *Social Responsiveness Scale* e *Hyperphagia Questionnaire* nos dias 1, 4 e 6 da experiência bem como no dia 14. As análises hormonais, os níveis de sódio, potássio e glicose, e o diário alimentar foram monitorizados no 2º, 4º e 6º dias. A avaliação da melhoria clínica (*Clinical Global Improvement*) foi feita mediante os resultados dos dias 7 e 14.

Não se registaram diferenças em ambos os grupos nos sinais vitais medidos após 60 minutos e no peso ($p=0,396$). Os níveis de sódio, glicose e insulina não variaram significativamente face aos valores iniciais. Os questionários aplicados não diferiram significativamente nas pontuações em ambos os grupos, tendo-se verificado uma melhoria dos parâmetros no grupo da oxitocina ao dia 6 do tratamento: menos ansiedade, uma redução de 2,5 pontos no *Hyperphagia Questionnaire*, em comparação com menos 1,6 pontos no grupo placebo, e uma redução do consumo de carboidratos em 12 g em comparação com o aumento em 18 g do grupo de controlo. No 7º dia de tratamento, houve uma melhoria clínica, reportada pelos pais das crianças. No dia 14 do tratamento, os efeitos da oxitocina esbateram-se. Foram reportados poucos efeitos adversos, como irritação nasal ($p=0,125$) e irritabilidade, nenhum deles considerado grave.

As conclusões deste estudo sugerem que baixas doses de oxitocina podem ser benéficas para indivíduos com PWS.

3.11. Klaauw et al (2017) (31)

Neste estudo do Reino Unido, participaram 24 voluntários saudáveis (11 homens e 13 mulheres), com idade média de $27,1 \pm 1,6$ anos e IMC médio de $22,3 \pm 0,4$ kg/m², tendo mantido um peso estável nos 3 meses prévios ao estudo. Os critérios de exclusão foram história médica significativa, gravidez, amamentação, uso de medicação regular e contraindicações à RM. Neste estudo randomizado em quatro períodos, os participantes receberam placebo em duas visitas e 24 UI de oxitocina intranasal nas outras duas. Estas visitas foram espaçadas por pelo menos 1 semana, e realizadas em jejum. Cerca de 45 minutos depois realizaram RMf em duas das visitas e ingeriram pequeno-almoço nas outras duas. A RMf foi acompanhada pela visualização de imagens de itens alimentares calóricos e não calóricos, bem como de itens não alimentares. O pequeno-almoço consistiu em duas refeições equilibradas (30% gordura, 20% proteínas e 50% carboidratos), num total de 3352 kcal, podendo os voluntários alimentar-se como desejado. Todos os participantes completaram as visitas de neuroimagem e 23 as de pequeno-almoço.

A oxitocina suprimiu a ativação hipotalâmica face a imagens de alimentos altamente calóricos em relação aos menos calóricos ($p=0,0125$), com redução da atividade

do núcleo parabraquial direito ($p=0,0683$). Não se verificaram diferenças nas medidas de gosto subjetivas para as categorias de imagens em ambas as condições. A ingestão calórica no pequeno-almoço foi comparável entre o placebo (745 ± 73 kcal) e a oxitocina (761 ± 53 kcal). Não se observaram correlações significativas entre o grau de supressão hipotalâmica na visão das imagens e a ingestão alimentar com placebo ou oxitocina.

Como conclusão, a oxitocina intranasal modela a ativação hipotalâmica em resposta a imagens alimentares, sendo necessários estudos adicionais para caracterizar os circuitos neuronais envolvidos.

3.12. Burmester et al (2018) (32)

Neste estudo do Reino Unido, participaram 20 homens saudáveis com idade média de $23,5 \pm 6,5$ anos e IMC médio de $25,4 \pm 3,1$ kg/m². Os critérios de exclusão foram a presença de alergias alimentares, diabetes, toma de medicamentos, dietas vegans, a vivência de eventos stressantes recentes, e fumadores ativos.

Os intervenientes foram randomizados em dois grupos, um a receber 24 UI intranasais de oxitocina e outro a receber placebo, tendo participado em dois ensaios, agendados com pelo menos 1 semana de diferença. Quinze minutos após a administração, ingeriram o almoço, uma refeição de 546 kcal baixa em açúcares rapidamente catabolizáveis, que consistiu numa sanduíche (424 kcal) e num pacote de batatas fritas (121 kcal). Quarenta e cinco minutos depois da inalação, os participantes foram sujeitos ao teste de *snacks*, com três hipóteses: bolachas de chocolate (127 kcal 25 g por unidade), bolachas salgadas (17 kcal, 5,4 g por unidade) e bolachas de aveia (47 kcal, 10,4 g por unidade).

A oxitocina intranasal não afetou a quantidade de alimentos ingerida no almoço ($181,6 \pm 25,2$ g vs $187,6 \pm 6,3$ g em placebo), ($p=0,30$). No entanto, reduziu significativamente o consumo de *snacks* como bolachas de chocolate ($125,8 \pm 104,2$ kcal vs $344,2 \pm 301,1$ kcal), ($p=0,002$) e de bolachas salgadas ($29,5 \pm 35,2$ kcal vs $100,5 \pm 93,2$ kcal), ($p=0,002$), mas não de aveia ($15,1 \pm 9,3$ kcal vs $27,3 \pm 36,6$ kcal), ($p=0,167$). O IMC não variou significativamente entre os testes ($25,4 \pm 3,0$ kg/m² no grupo de oxitocina vs $25,5 \pm 3,1$ kg/m² no grupo placebo, $p=0,35$). Não se registaram diferenças noutros parâmetros, como a ansiedade, felicidade, estado de alerta, fome, sede e níveis de glicose.

3.13. Plessow et al (2018) (33)

Neste estudo americano, participaram 10 homens obesos, com idade média de $31,4 \pm 1,8$ anos (entre os 23 e os 43 anos) e IMC médio de $28,9 \pm 0,8$ kg/m² (entre 25,3 e 33,7 kg/m²). Os critérios de inclusão foram idade entre os 18 e os 45 anos, um IMC entre 25 e 40 kg/m², ingestão regular do pequeno-almoço pelo menos 4 vezes por semana, e peso

estável ao longo de 3 meses. Os critérios de exclusão foram distúrbios psiquiátricos, toma de medicação psicotrópica, distúrbios alimentares, exercício excessivo nos últimos 3 meses, abuso de substâncias, tabagismo, doenças cardiovasculares, diabetes, cirurgia do trato gastrointestinal, hematócrito abaixo dos valores normais, doença da tiróide não tratada e contraindicações a RM.

Os participantes estiveram presentes em duas visitas, com um intervalo de 6 a 24 dias. Completaram um diário alimentar, contendo a ingestão calórica nas 72 horas anteriores a cada uma das visitas, realizando-o o mais semelhante possível entre as duas. Foram randomizados em dois grupos distintos, de acordo com a ordem de administração das terapêuticas, 24 UI intranasais de oxitocina e placebo e a sequência inversa. Imediatamente antes, bem como 30 e 90 minutos após a aplicação, foram medidos o apetite e os níveis de ansiedade. Sessenta minutos depois da administração, os intervenientes realizaram RMf, visualizando imagens de alimentos altos e baixos em calorias, bem como de estímulos não alimentares.

Não se registaram diferenças nas medidas de apetite e ansiedade em ambos os grupos. No grupo da oxitocina, verificou-se uma hipoativação das VTA esquerda ($p=0,004$) e direita ($p=0,015$) em resposta à visão de alimentos altamente calóricos.

Uma análise suplementar somou ainda mais efeitos, como hipoativação noutras áreas hedónicas como giro frontal medial, giro pré-central, giro cingulado posterior, globo pálido, putâmen caudal, tálamo, hipocampo e amígdala, e hiperativação de áreas associadas ao controlo cognitivo como o córtex cingulado anterior e o giro frontal superior.

3.14. Spetter et al (2018) (34)

Neste estudo alemão envolveram-se 20 homens saudáveis, não fumadores, com idade média de $25,7 \pm 2,6$ anos e IMC médio de $22,7 \pm 1,3$ kg/m², sendo a amostra final constituída por 15 homens. Os critérios de exclusão foram consumo excessivo de álcool, doenças, medicação e contraindicações a RM.

Os participantes estiveram presentes em duas sessões, oxitocina em 24 UI intranasais e placebo, em dois dias diferentes intervalados por pelo menos 14 dias. Cerca de 35 minutos após a administração, os intervenientes foram submetidos a RMf ao mesmo tempo que observavam imagens de conteúdo alimentar e não alimentar. Setenta e cinco minutos depois da inalação, os participantes tomaram o pequeno-almoço durante 30 minutos e as imagens por RM foram repetidas no estado pós-prandial, aos 155 minutos. Aos 195 minutos, foi avaliada a ingestão de *snacks*.

A oxitocina reduziu o consumo em cerca de 12% no pequeno-almoço, com uma redução de 150 kcal (1121 ± 69 kcal vs 1271 ± 77 kcal), ($p=0,013$). Verificaram-se diminuições no consumo de gordura (398 ± 49 kcal vs 473 ± 43 kcal, $p=0,056$), proteínas (166 ± 14 kcal vs 186 ± 13 kcal, $p=0,062$) e carboidratos (557 ± 35 kcal vs 612 ± 40 kcal, $p=0,068$). A ingestão de *snacks* não diferiu significativamente entre as duas condições (167 ± 18 kcal no grupo placebo e 172 ± 24 kcal no grupo oxitocina, $p=0,78$). O consumo calórico total nos dois momentos foi inferior na condição de oxitocina (1294 ± 112 kcal) em relação a placebo (1438 ± 113 kcal), tendo-se mantido estes efeitos quando corrigidos para o peso corporal. Em relação à atividade cerebral, a oxitocina aumentou a atividade do córtex pré-frontal ventromedial, área motora suplementar, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal ventrolateral bilateral em resposta a imagens de alimentos altamente calóricos vs baixos em calorias ($p<0,05$) no estado de jejum.

Face aos resultados, este estudo conclui que a oxitocina interfere no comportamento alimentar.

3.15. Warren et al (2018) (35)

Neste estudo americano, foram envolvidos 16 participantes com esquizofrenia, idade média de $32 \pm 10,2$ anos, peso médio de $97,9 \pm 17,7$ kg e IMC médio de $32,2 \pm 5,4$ kg/m². Os critérios de inclusão foram a presença de esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva, idade entre os 18 e os 64 anos, $IMC \geq 27$ kg/m² e pelo menos 1 mês de terapia antipsicótica estável. Os critérios de exclusão foram a história de doença orgânica cerebral, diagnóstico de atraso mental, dependência de álcool e substâncias no último mês, gravidez, amamentação, restrições dietéticas, alergias e distúrbios alimentares, diabetes, medicações de perda de peso, uso de prostaglandinas e incapacidade de consentimento informado.

Os intervenientes deste estudo foram randomizados em dois grupos e completaram duas visitas, nas quais receberam 24 UI intranasais de oxitocina ou placebo. Cerca de 15 minutos após a administração, foi-lhes oferecida uma pré-refeição, com o objetivo de avaliar a saciedade e 60 minutos depois uma refeição, sendo-lhes permitido ingerir a quantidade desejada. Após a pré-refeição, houve avaliação do apetite aos 30 minutos (queda de 26% e 21% nos grupos de oxitocina e placebo, respetivamente, $p=0,74$) e aos 60 minutos (apetite 4% mais baixo no grupo placebo e 14% mais baixo no grupo da oxitocina face ao valor basal), ($p=0,43$). O consumo da refeição não diferiu na quantidade ingerida (7,4 g com placebo e 7,9 g com oxitocina, $p=0,60$). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de glicose ($p=0,840$) ou insulina ($p=0,452$). A alteração mais marcada nesta experiência foi um decréscimo dos níveis de leptina de cerca

de 5 ng/ml no grupo da oxitocina ($p=0,025$). Foram relatados efeitos adversos como perda de apetite, tonturas e sedação.

Em suma, não se verificaram efeitos benéficos da oxitocina na população de pacientes esquizofrénicos.

3.16. Dykens et al (2018) (36)

Neste estudo americano, participaram 37 pessoas, com idade média de $13,7 \pm 2,5$ anos, peso médio de $63,89 \pm 19,1$ kg e IMC médio de $25,7 \pm 6,8$ kg/m². Os critérios de inclusão foram idade compreendida entre os 10 e os 18 anos, a confirmação genética de PWS, hiperfagia e ter uma pontuação no *Hyperphagia in PWS Questionnaire* superior a 13 pontos no rastreio. Os critérios de exclusão foram a existência de um distúrbio do espectro do autismo, psicose ativa, cirurgia dentro de 6 meses ou cirurgia nasal dentro de 1 ano, sinusite crónica, doenças cardiovasculares, epilepsia, cefaleias, asma ou baixos níveis de sódio.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos, com 20 a receber placebo e 17 a receber carbetocina intranasal, um análogo da oxitocina, em 9,6 mg, três vezes por dia, ao longo de duas semanas. Um dos pacientes no grupo placebo descontinuou precocemente o tratamento, tendo sido submetidos a avaliação 36 participantes. Avaliaram-se domínios como os comportamentos alimentar e social.

No grupo da oxitocina registaram-se diminuição da pontuação de escalas como *Hyperphagia in PWS Questionnaire-Responsiveness* ($-15,6$ vs $-8,9$, $p=0,029$), *Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* ($-8,8$ vs $-2,6$, $p=0,005$) e domínio alimentar de *Reiss* ($-6,9$ vs $-2,5$, $p=0,013$). Os resultados na escala de *Clinical Global Impressions-Improvement* mostraram correlações significativas após o tratamento com carbetocina ($p=0,023$). Não se notaram melhorias consideráveis nos sinais vitais, achados ao exame físico, eletrocardiograma ou valores laboratoriais em ambos os grupos.

Como conclusão, a oxitocina melhorou a hiperfagia e os sintomas comportamentais da PWS. Surgiram alguns efeitos adversos, como cefaleias, dor abdominal, conjuntivite, diarreia e disgeusia.

3.17. Burmester et al (2019) (37)

Neste estudo do Reino Unido, participaram 38 mulheres, com idade média de $26,6 \pm 8,6$ anos (amplitude de 19 a 51 anos) e IMC médio de $24,8 \pm 4,2$ kg/m² (variação de 18,4 a 35 kg/m²). Os critérios de exclusão foram alergias alimentares, diabetes, gravidez, amamentação, dietas vegans, toma de prescrição médica, consumo de tabaco e eventos stressantes recentes.

As participantes foram randomizadas em dois grupos, um a receber 24 UI de oxitocina intranasal e outro a receber placebo, em testes agendados com 1 semana de diferença. De seguida, ingeriram o almoço, com 376 kcal (*Waitrose 'Pesto and Spinach Salad'*). Passados 45 minutos, foi avaliado o consumo de *snacks*, recorrendo a três itens alimentares diferentes: bolachas de chocolate (127 kcal), salgadas (17 kcal) e de aveia (47 kcal). Os níveis de cortisol foram medidos a cada 15 minutos.

Não se verificou nenhum efeito do *status* de stress no consumo de *snacks* ($p=0,71$). Registou-se uma diminuição do consumo de *snacks* na condição de oxitocina ($p=0,001$), especialmente pronunciada no consumo de bolachas de chocolate (~ 15 g na condição de placebo vs ~ 35 g na condição de oxitocina, $p<0,001$), mas não salgadas ($p=0,80$) ou de aveia ($p=0,25$). Não se registaram diferenças significativas no consumo do almoço entre os grupos ($p=0,47$). O tratamento com oxitocina não alterou de forma significativa os níveis de cortisol ($p=0,36$).

As conclusões deste estudo apontam para um potencial efeito da oxitocina na regulação do apetite.

3.18. Kerem et al (2020) (38)

Neste estudo, foi utilizada a mesma amostra do estudo de Plessow et al (33). Uma interação psicofisiológica examinou os efeitos da oxitocina na conectividade funcional entre VTA e o resto do cérebro, em resposta a imagens visuais. Após a administração de oxitocina, comparativamente com o placebo, os participantes exibiram uma conectividade funcional significativamente atenuada entre a VTA e a ínsula, córtex somatossensorial, amígdala, hipocampo, opérculo, giro temporal médio e córtex visual primário em resposta à visualização de alimentos altamente calóricos ($p<0,05$). Em contraste, não se verificaram diferenças significativas na conectividade funcional entre a VTA e estas áreas cerebrais quando se comparou oxitocina e placebo para cada uma das outras condições (itens alimentares baixos em calorias, objetos ou estímulos de fixação).

Assim, os dados deste estudo corroboram o papel da oxitocina na melhoria da antecipação da recompensa em pacientes com obesidade.

Utilidade clínica da oxitocina no controlo do apetite e na obesidade

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Autor e ano	País	Amostra	Intervenção	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Zhang et al (2013) (21)	China	20 participantes, de ambos os sexos, com idade entre 20 a 60 anos e IMC ≥ 28 kg/m ²	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal (ou placebo), quatro vezes por dia, ao longo de 8 semanas, num total de 224 doses, 20 minutos antes de cada uma das 3 refeições e do momento de deitar	Peso IMC Perímetro da Cintura e da Anca Perfil glicémico (glicose e insulina) Perfil lipídico (LDL, HDL, colesterol total)	Redução do peso, IMC, perímetros da cintura e anca, colesterol total e LDL, e aumento dos níveis de HDL após tratamento com oxitocina
Ott et al (2013) (22)	Alemanha	20 homens saudáveis, de peso normal, com idade média $26,3 \pm 0,89$ anos e IMC $22,66 \pm 0,36$ kg/m ²	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal (ou placebo) em dose única Após 45 minutos: ingestão do pequeno-almoço Após 175 minutos: ingestão de <i>snacks</i>	Ingestão calórica do pequeno-almoço Ingestão calórica de <i>snacks</i> Dispêndio de energia em repouso Eixo HPA (ACTH, cortisol, noradrenalina) Apetite Níveis de glicose pós-prandiais Hormonas reguladoras do apetite	Ausência de alterações na ingestão do pequeno-almoço, redução do consumo de <i>snacks</i> e redução dos níveis de ACTH, cortisol, noradrenalina e glicose pós-prandial após tratamento com oxitocina
Einfield et al (2014) (23)	Austrália	22 participantes com PWS, de ambos os sexos, com idades entre os 12 e os 30 anos	Administração de 18 a 40 UI de oxitocina intranasal ou placebo, duas vezes por dia, durante 8 semanas, num total de 112 doses. Duas semanas de intervalo com permuta para o tratamento oposto, durante mais 8 semanas	Sintomas de PWS: comportamento, hiperfagia, função social, sono Peso corporal	Aumento das flutuações de humor no grupo da oxitocina, proporcional à quantidade de dose administrada

Utilidade clínica da oxitocina no controlo do apetite e na obesidade

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor e ano	País	Amostra	Intervenção	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Lawson et al (2015) (24)	EUA	25 homens, 13 de peso normal e 12 com excesso de peso, com idade média de $27,1 \pm 1,5$ anos, peso médio de $80,7 \pm 17,8$ kg e IMC médio de $26,1 \pm 1,2$ kg/m ²	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal (ou placebo) Após 60 minutos: ingestão do pequeno-almoço	Ingestão calórica do pequeno-almoço Apetite Hormonas reguladoras do apetite Dispendio de energia em repouso Oxidação da gordura Perfil glicémico (glicose, insulina) Resistência à insulina	Redução do consumo do pequeno-almoço acentuada na ingestão de gorduras, aumento dos níveis de CCK e redução dos níveis de insulina e HOMA-IR após tratamento com oxitocina
Agabio et al (2016) (25)	Itália	17 participantes, com transtorno de compulsão alimentar e obesidade, de idade entre 21 e 65 anos e IMC ≥ 30 kg/m ² , tendo completado o tratamento 13 pessoas	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal ou placebo, quatro vezes por dia, durante 8 semanas	Número de episódios de compulsão alimentar Peso IMC Desejo alimentar Qualidade do sono e de vida Ansiedade Sintomas depressivos	Melhores resultados de IMC, Avaliação Clínica Global e ansiedade no grupo placebo
Busnelli et al (2016) (26)	Itália	32 participantes com esquizofrenia, idade média de $30,4 \pm 6,7$ anos, tendo completado o tratamento 31 pacientes	Administração diária de 40 UI de oxitocina intranasal ou placebo, durante 4 meses, com troca para o tratamento alternativo após 1 semana de intervalo Avaliação das concentrações dos parâmetros em três tempos distintos: T0: 1 semana antes do início do tratamento T1: na última semana da primeira fase de tratamento T2: na última semana da segunda fase de tratamento	Níveis plasmáticos de oxitocina Níveis plasmáticos de vasopressina Níveis plasmáticos de sódio Osmolaridade plasmática Pressão sanguínea sistólica IMC	Não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros avaliados em ambos os grupos

Utilidade clínica da oxitocina no controlo do apetite e na obesidade

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor e ano	País	Amostra	Intervenção	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Thienel et al (2016) (27)	Alemanha	18 homens obesos, com idade média de $27,83 \pm 1,38$ anos, peso médio de $106,39 \pm 2,25$ kg e IMC médio de $32,10 \pm 0,36$ kg/m ² , em comparação com a amostra de Ott et al	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal (ou placebo), em dose única Após 45 minutos: ingestão do pequeno-almoço Após 170 minutos: ingestão de <i>snacks</i>	Ingestão calórica do pequeno-almoço Ingestão calórica de <i>snacks</i> Dispendio de energia em repouso Perfil glicémico (glicose, insulina, péptido-C) Eixo HPA (ACTH, cortisol)	Redução do consumo do pequeno-almoço nos homens obesos, tratados com oxitocina Redução do consumo de <i>snacks</i> em homens obesos e de peso normal, tratados com oxitocina Redução da atividade HPA e dos níveis de glicose pós-prandial em ambos os grupos, após aplicação de oxitocina
Kuppens et al (2016) (28)	Holanda	25 crianças com PWS, com idade média de 9,3 anos e IMC 2,4 (SDS)	Administração de 12-24 UI de oxitocina intranasal ou placebo, duas vezes por dia, ao longo de 4 semanas, ao fim das quais passaram para o tratamento alternativo, durante mais 4 semanas	Comportamento alimentar e social Peso IMC % de gordura corporal	Ausência de resultados significativos no grupo total Melhoria do comportamento alimentar e social nas crianças com idade inferior a 11 anos, após tratamento com oxitocina Pioria do comportamento social nas crianças com idade superior a 11 anos
Striepens et al (2016) (29)	Alemanha	31 mulheres com idade média de $25,35 \pm 4,37$ anos e IMC médio de $22,26 \pm 3,03$ kg/m ²	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal ou placebo Após 45 minutos: realização de RMf	Resposta cerebral à visualização de imagens alimentares, em dois tipos de ensaios clínicos: NOW e LATER	Regulação cognitiva do desejo alimentar aumentada nos ensaios clínicos LATER no grupo da oxitocina
Miller et al (2017) (30)	EUA	24 crianças, com PWS e idades compreendidas entre os 11 e os 15 anos	Administração de 16 UI de oxitocina intranasal ou placebo, durante 5 dias, com um período de 4 semanas de interrupção, com retorno ao tratamento alternativo por mais 5 dias	Hiperfagia Comportamento social Impressão Clínica Global Peso Sinais vitais Níveis de sódio, glicose e insulina	Ausência de diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros avaliados

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor e ano	País	Amostra	Intervenção	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Klaauw et al (2017) (31)	Reino Unido	24 participantes, com idade média de 27,1 ± 1,6 anos e IMC 22,3 ± 0,4 kg/m ²	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal ou placebo, randomizados 2:2 num total de 4 visitas Após 45 minutos: realização de RMf (2 sessões) e toma de pequeno-almoço (2 sessões)	Ativação cerebral em resposta a alimentos altos em calorias Ingestão calórica do pequeno-almoço	Ausência de alterações na ingestão do pequeno-almoço Diminuição da ativação do hipotálamo em resposta à observação de imagens de alimentos altamente calóricos após a administração de oxitocina
Burmester et al (2018) (32)	Reino Unido	20 homens com idade média de 23,5 ± 6,5 anos e IMC médio de 25,4 ± 3,1 kg/m ²	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal ou placebo, em dose única Após 15 minutos: ingestão do almoço Após 45 minutos: ingestão de <i>snacks</i>	Apetite Ingestão calórica do almoço Ingestão calórica de <i>snacks</i> Estado anímico	Ausência de alterações na ingestão do almoço Redução do consumo de <i>snacks</i> , doces e salgados, com oxitocina Ausência de diferenças nos níveis de ansiedade
Plessow et al (2018) (33)	EUA	10 homens com excesso de peso ou obesidade, com idade média de 31,4 ± 1,8 anos e IMC médio de 28,9 ± 0,8 kg/m ²	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal ou placebo, em dose única Após 60 minutos: realização de RMf	Ativação cerebral em resposta a alimentos altos em calorias	Diminuição da ativação de regiões cerebrais associadas à recompensa e aumento da atividade cerebral de regiões associadas ao controlo cognitivo
Spetter et al (2018) (34)	Alemanha	20 homens saudáveis, não fumadores, com idade média de 25,7 ± 2,6 anos e IMC médio de 22,7 ± 1,3 kg/m ² , sendo a amostra final constituída por 15 homens	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal ou placebo, em dose única Após 35 minutos: realização de RMf Após 75 minutos: ingestão do pequeno-almoço Após 155 minutos: realização de RMf Após 195 minutos: ingestão de <i>snacks</i>	Ativação cerebral em resposta a alimentos altos em calorias Ingestão calórica do pequeno-almoço Ingestão calórica de <i>snacks</i>	Ativação de áreas cerebrais associadas ao controlo cognitivo e à recompensa Redução da ingestão calórica do pequeno-almoço, e não de <i>snacks</i> , após tratamento com oxitocina

Utilidade clínica da oxitocina no controlo do apetite e na obesidade

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor e ano	País	Amostra	Intervenção	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Warren et al (2018) (35)	EUA	16 participantes com esquizofrenia, com idade média de 32 ± 10,2 anos, peso médio de 97,9 ± 17,7 kg e IMC médio de 32,2 ± 5,4 kg/m ²	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal ou placebo, distribuídos por 6 inalações, em duas visitas de estudo Após 15 minutos: ingestão de uma pré-refeição Após 60 minutos: ingestão de uma refeição	Apetite Níveis de oxitocina Perfil glicémico (glicose, insulina) Leptina Consumo calórico da refeição	Diminuição dos níveis de leptina após o tratamento com oxitocina
Dykens et al (2018) (36)	EUA	37 participantes com PWS, idade média de 13,7 ± 2,5 anos, peso médio de 63,89 ± 19,1 kg e IMC médio de 25,7 ± 6,8 kg/m ² , tendo completado o estudo 36 participantes	Administração de 9,6 mg de carbetocina intranasal, um análogo da oxitocina, ou placebo, três vezes ao dia antes das refeições, num período de 14 dias, num total de 42 doses	Hiperfagia Comportamento social Impressão clínica global Sinais vitais Peso	Diminuição da hiperfagia e dos comportamentos obsessivo-compulsivos no grupo de tratamento com carbetocina
Burmester et al (2019) (37)	Reino Unido	38 mulheres, com idade média de 26,6 ± 8,6 anos e IMC médio de 24,8 ± 4,2 kg/m ²	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal ou placebo Após 45 minutos: ingestão de <i>snacks</i>	Stress Apetite Ingestão calórica de <i>snacks</i> Níveis de cortisol Níveis de glicose	Diminuição do consumo de <i>snacks</i> após tratamento com oxitocina Ausência de diferenças nos restantes parâmetros
Kerem et al (2020) (38)	EUA	10 homens com excesso de peso ou obesidade, com idade média de 31,4 ± 1,8 anos e IMC médio de 28,9 ± 0,8 kg/m ²	Administração de 24 UI de oxitocina intranasal ou placebo, em dose única Após 60 minutos: realização de RMf	Ativação cerebral em resposta a alimentos altos em calorias	Diminuição da conectividade funcional entre a VTA e a ínsula, córtex somatossensorial, amígdala, hipocampo, opérculo, giro temporal médio e córtex visual primário em resposta à visualização de alimentos altamente calóricos após tratamento com oxitocina

Abreviaturas: ACTH - Adrenocorticotropo hormone (Hormona adrenocorticotrófica); CCK - Colecistocina; HDL - High Density Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade); HOMA-IR - Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; HPA - Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal); IMC - Índice de massa corporal; LDL - Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade); PWS - Prader-Willi Syndrome (Síndrome de Prader-Willi); RMf - Ressonância magnética funcional; UI - Unidades internacionais; VTA - Ventral tegmental area (Área tegmental ventral)

4. Discussão

Atualmente têm-se multiplicado soluções para o tratamento da obesidade. A adoção de medidas de educação para a saúde, como a alimentação saudável e a prática de exercício físico regular, é basilar, porém insuficiente em muitos dos casos. O tratamento cirúrgico com cirurgia bariátrica é eficaz, mas é invasivo, e não isento de complicações, como deficiências nutricionais, sobretudo de minerais, e alterações na absorção medicamentosa. Não está recomendado em todos os pacientes, e alguns podem mesmo não pretender realizar o procedimento. Assim, urge terapias farmacológicas, sendo a oxitocina um tratamento médico potencial em fase de pesquisa (8).

Vários estudos pré-clínicos foram realizados neste domínio, com bons resultados. Um estudo em 5 macacos (16) submetidos a um jejum de 12 horas, alimentados com ração e uma bebida açucarada com 15% de frutose e tratados com oxitocina durante 4 semanas mostrou que o tratamento com oxitocina levou a uma redução do peso corporal em $3,3 \pm 0,4\%$ ($\sim 0,6$ kg $p < 0,05$), com diminuição do consumo de ração em 12 horas em $27 \pm 5\%$ e de bebida açucarada em $18 \pm 8\%$ ($p < 0,05$) e aumento do dispêndio energético em $14 \pm 3\%$. Foi verificado ainda um aumento dos ácidos gordos livres e glicerol na circulação, e redução de triglicéridos, sugerindo lipólise aumentada. Num outro estudo (17), ratos alimentados com ração ou com uma dieta rica em gordura foram tratados com oxitocina, tendo registado uma diminuição de peso, com redução da massa adiposa e manutenção da massa muscular ($p < 0,05$). Zhang et al (21) reportou no seu estudo com ratos obesos tratados com oxitocina uma redução da secreção de insulina em jejum, da resistência à insulina e um aumento da tolerância à glicose ($p < 0,05$). Noutro ensaio (20) constatou-se que ratos com deleções na oxitocina ou no Oxt_r desenvolveram obesidade ($p < 0,005$), com diminuição da sensibilidade à insulina e intolerância à glicose ($p < 0,05$).

A maioria dos estudos clínicos analisados revelou efeitos benéficos a nível da ingestão alimentar (22, 24, 27, 28, 30, 32, 34, 36, 37). Uma parte destes estudos (22, 24, 27, 32, 34, 37) avaliou a ingestão alimentar do ponto de vista homeostático, com recurso a pequeno-almoço ou almoço, do ponto de vista não homeostático, recorrendo a *snacks*, ou a ambas as refeições. Na maioria destes estudos foram verificados efeitos positivos sobretudo no consumo de *snacks* (22, 27, 32, 37), enquanto que noutros (24, 34) registaram-se alterações mais significativas na ingestão do pequeno-almoço. Estas alterações podem estar associadas a diferenças no desenho dos estudos, na medida em que o tempo entre a administração de oxitocina e a realização dos referidos testes diferiu entre eles. No estudo de Lawson et al (24), uma das particularidades observada foi a solicitação aos participantes de um diário alimentar nas 72 horas prévias ao início de cada uma das

duas sessões, tendo sido instruídos a manter um consumo semelhante no período prévio a ambas. Esta instrução pode dar mais consistência ao estudo, na medida em que as sessões ocorreram nas condições mais idênticas possíveis. Todos estes estudos (22, 24, 27, 32, 34, 37), recorreram a uma amostra de população saudável.

Surgiram ainda melhoria de parâmetros metabólicos como a glicose (21, 22, 27), a insulina (21, 24), lipoproteínas (21) e triglicéridos (24). São resultados bastante positivos, dado que a obesidade costuma ter várias comorbilidades associadas, como a diabetes e a dislipidemia, que necessitam de ser tratadas. No estudo de Lawson et al (24), o tratamento com oxitocina resultou em níveis aumentados de CCK, que inibe o esvaziamento gástrico, ainda que não tenha sido encontrada uma correlação com a ingestão calórica.

Outro efeito interessante observado em alguns estudos foi a possibilidade de a oxitocina interferir no eixo HPA, com redução da secreção de ACTH, cortisol e noradrenalina (22, 27). A condição de stress pode favorecer a ingestão alimentar num sentido de conforto. Por outro lado, o cortisol aumenta os níveis de glicose no sangue, pelo que a sua inibição pode levar a perfis glicémicos mais saudáveis. Noutros estudos (32, 33, 37) foi incluída uma medida subjetiva da ansiedade, não se tendo registado diferenças significativas.

Alguns estudos observacionais em seres humanos exploraram a associação entre a oxitocina e várias medidas metabólicas, mas os resultados não foram consensuais. Por exemplo, no estudo de Binay et al (39) participaram 90 crianças obesas e 30 crianças saudáveis. O IMC, o perímetro e o rácio da cintura/anca, a massa adiposa, a glicose, a insulina, o colesterol total, os triglicéridos, a LDL, a irisina e a pressão sanguínea foram mais altos e os níveis de oxitocina mais baixos no grupo obeso face ao grupo controlo ($p=0,049$). No estudo de Szulc et al (40) foram incluídos 540 homens com idades entre os 50 e os 85 anos, com e sem síndrome metabólica. Foram encontrados níveis mais elevados de oxitocina em 166 homens com síndrome metabólica, em comparação com o controlo ($p<0,005$). Estes estudos não permitem estabelecer relações de causa-efeito, e os resultados podem divergir mediante diferenças nas amostras recolhidas e na técnicas de medida da oxitocina. Níveis aumentados de oxitocina poderão significar um grau de resistência à ação da hormona ou a existência de formas menos funcionantes da hormona em circulação.

A oxitocina foi também estudada no contexto do craniofaringioma, um tumor cerebral benigno. Um estudo de caso envolveu um rapaz de 13 anos com um craniofaringioma, que desenvolveu hiperfagia e obesidade após resseção do tumor. Foi tratado na fase 1 durante 10 semanas com oxitocina intranasal e na fase 2 durante 38 semanas com uma combinação de oxitocina e naltrexona, tendo no final do estudo uma altura de 1,774 m e um peso de 69,7 kg, tendo crescido 7,4 cm e perdido 7,3 kg (41).

Outros estudos randomizados (29, 31, 33, 34, 38) procuraram achados imagiológicos para avaliar a interação de várias regiões cerebrais no controlo cognitivo perante a visualização de estímulos alimentares. O desenho destes estudos difere, sendo que no estudo de Strieppens et al (29) houve solicitação da repressão dos desejos alimentares, contrariamente aos outros estudos em que não houve esta instrução na observação das imagens. Independentemente da supressão ou não do desejo alimentar, os resultados foram positivos em todos os estudos analisados, mais acentuados para imagens de alimentos ricos em calorias face aos de baixas calorias.

Os estudos com pacientes com PWS (23, 28, 30, 36) mostraram resultados inconsistentes, e inclusivamente nalguns estudos (23, 28) verificaram-se efeitos deletérios com aumento das flutuações de humor. As dosagens utilizadas nos estudos variaram bastante, desde 12 a 40 UI. Por outro lado, existem estudos em que as dosagens foram fixas para todos os participantes, enquanto que noutros foram calculadas de acordo com a superfície corporal. Assim, a partir da análise destes dados, levanta-se o problema de perceber qual é a dosagem de oxitocina que se insere na janela terapêutica, dada a complexidade da farmacodinâmica e da farmacocinética. Na PWS, foi documentada a carência de neurónios expressores de oxitocina, pelo que a oxitocina foi encarada como um tratamento possível (23). Alguns estudos (28, 36) mostraram efeitos benéficos no comportamento alimentar, com redução da hiperfagia, e no comportamento social.

Outros estudos em pacientes esquizofrénicos (26, 35) e em pacientes obesos com transtorno de compulsão alimentar (25) não mostraram efeitos benéficos da hormona, tendo em comum a inclusão de uma população com distúrbios psiquiátricos. No estudo de Agabio et al (25) os participantes foram submetidos já a uma dieta, contrariamente a outros ensaios, em que lhes foi concedida a oportunidade de ingerirem o desejado.

Um dos principais efeitos esperados no tratamento da obesidade é a perda de peso. O único estudo em que tal se verificou até ao momento foi o estudo de Zhang et al (21), no qual se registou uma perda de peso significativa, com redução de IMC e parâmetros antropométricos como perímetro da cintura e da anca. Os restantes estudos, ainda que com resultados promissores, não registaram diferenças neste nível. A grande questão neste estudo é se a perda de peso se deveu à redução da ingestão alimentar, ao aumento do dispêndio energético ou a ambos os mecanismos.

Em grande parte dos estudos analisados, a oxitocina foi administrada de forma aguda, o que poderá explicar a ausência de alterações no peso corporal, o que pressupõe um período de tempo mais elevado de observação. Seria interessante avaliar uma administração mais alargada, crónica, para perceber os efeitos a longo prazo: se traz efeitos benéficos adicionais ou se é possível desenvolver tolerância, com eventos adversos subsequentes.

Os estudos são igualmente bastante heterogêneos em termos das características da população envolvida. Em alguns estudos foram observados somente indivíduos de peso normal (22, 29, 31, 34), noutros apenas indivíduos com sobrepeso e obesos (21, 25-28, 33, 35, 38) e noutros as duas categorias em simultâneo (24, 32, 36, 37). Por outro lado, nalguns estudos foram incluídos somente homens (22, 24, 27, 32-34, 38), noutros apenas mulheres (29, 37) e noutros ainda ambos os sexos (21, 23, 25, 26, 28, 30, 31, 35, 36). Sabe-se, neste caso, que os efeitos da oxitocina diferem entre os homens e as mulheres, sendo que nas mulheres os níveis de oxitocina podem sofrer oscilações de acordo com a fase do ciclo menstrual, a menopausa e o uso de contraceptivos orais (42). Esta variabilidade entre sexos aumenta a dificuldade na análise dos resultados. A generalidade dos estudos analisados excluiu a gravidez e a amamentação, que são condições já bem conhecidas de oscilação dos níveis endógenos de oxitocina. No entanto, há outros critérios de exclusão menos consensuais nos estudos. Há estudos que eliminam variáveis como o tabagismo (22, 24, 32, 33, 37, 38) por considerarem que fumadores de longa data têm alterações tanto na sensibilidade gustativa e no apetite, e a vivência de eventos stressantes recentes, por implicarem alterações marcadas dos níveis endógenos de oxitocina (32, 37). Um dos estudos analisados excluiu a evidência analítica de hiponatremia (36), dadas as propriedades antidiuréticas da oxitocina, que poderia levar a uma hiponatremia iatrogénica.

Em todos os estudos experimentais randomizados, a oxitocina foi administrada por via intranasal, menos invasiva. Pensa-se que, mediante esta via, seja possível que a oxitocina atravesse a barreira hematoencefálica e possa atuar a nível central, ainda que os mecanismos não estejam totalmente esclarecidos (43). Apesar de terem sido relatados aumentos da concentração de oxitocina no líquido cefalorraquidiano após a administração intranasal (43), a disponibilidade central pode variar entre os indivíduos. Por outro lado, como a oxitocina também tem ação periférica, convém atentar em efeitos adicionais nesta via. Existem algumas limitações na utilização da oxitocina, como o reduzido tempo de semi-vida, a pulsatilidade da sua secreção e a dificuldade de avaliação da sua biodisponibilidade (44).

A maioria dos participantes não descontinuou o seu envolvimento nos estudos, e a generalidade dos efeitos adversos reportados não foram graves, o que incentiva o prosseguimento das investigações neste campo. No entanto, a farmacovigilância é essencial e não deve ser descurada.

As limitações referidas mais frequentemente nos estudos foram a análise de amostras reduzidas da população e o curto tempo de estudo. Por outro lado, os estudos randomizados acerca desta temática ainda estão na sua infância. No futuro, será importante continuar a realizar estudos randomizados, pois permitem minorar variáveis

Utilidade clínica da oxitocina no controlo do apetite e na obesidade

de confundimento, com amostras maiores e durante um intervalo de tempo mais prolongado. O desenvolvimento de derivados da oxitocina, agonistas de Oxtr, e com um tempo de semi-vida maior, tem sido também explorado, em modelos animais, com o objetivo de melhorar as propriedades farmacocinéticas e ampliar os potenciais benefícios (45), sendo mais um campo a consolidar em pesquisas posteriores.

5. Conclusão

A oxitocina surgiu como uma terapia potencial para a resolução da obesidade. Nos estudos analisados, foram encontradas várias propriedades anorexígenas, que se complementam. Não obstante os achados, podemos concluir que ainda há muito para explorar no que toca às propriedades farmacológicas da oxitocina. Nos estudos, a oxitocina foi administrada de forma exógena. No entanto, a oxitocina é uma hormona naturalmente produzida pelo nosso organismo, o que faz com que existam já concentrações endógenas de oxitocina mesmo no grupo placebo. Esta dualidade entre oxitocina endógena e exógena dificulta a análise dos estudos. Sabe-se que há uma pluralidade de fatores a interferir nas concentrações endógenas de oxitocina, o que faz com que os critérios de inclusão e exclusão tenham de ser bem delineados. Permanecem várias perguntas a responder, como a dose ideal a administrar e o padrão de administração mais eficiente, por exemplo se de forma intermitente ou a acompanhar picos de secreção. Não obstante estas dificuldades, é importante realizar mais estudos, com amostras maiores, para se obter resultados mais robustos e durante um intervalo de tempo prolongado, para compreender se estes efeitos benéficos são sustentados.

6. Referências bibliográficas

1. Roopasree B, Jophy J, Mukkadan J. Oxytocin-functions: an overview. *MOJ Anatomy and Physiology*. 2019;6(4):128-33.
2. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol*. 2009;88(2):127-51.
3. Romano A, Friuli M, Cifani C, Gaetani S. Oxytocin in the neural control of eating: At the crossroad between homeostatic and non-homeostatic signals. *Neuropharmacology*. 2020;171:108082.
4. Parmar P, Malik S. Oxytocin - The Hormone of Love. *IOSR Journal of Pharmacy and Byological Sciences (IOSR-JPBS)*. 2017;12(6):1-9.
5. Kruse J. Oxytocin: Pharmacology and Clinical Application. *Journal of Family Practice*. 1986;23(5):473-9.
6. Kapur A, Kapur V. The multifarious oxytocin: a review. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2019;7(5):1992-8.
7. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell*. 2015;161(1):119-32.
8. Bojanowska E, Ciosek J. Can We Selectively Reduce Appetite for Energy-Dense Foods? An Overview of Pharmacological Strategies for Modification of Food Preference Behavior. *Current Neuropharmacology*. 2016;14:118-42.
9. Maejima Y, Yokota S, Nishimori K, Shimomura K. The Anorexigenic Neural Pathways of Oxytocin and Their Clinical Implication. *Neuroendocrinology*. 2018;107(1):91-104.
10. Berridge KC. 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav*. 2009;97(5):537-50.
11. Ribeiro G, Santos O. Recompensa alimentar: mecanismos envolvidos e implicações para a obesidade. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2013;8(2):82-8.
12. Roberts ZS, Wolden-Hanson T, Matsen ME, Ryu V, Vaughan CH, Graham JL, et al. Chronic hindbrain administration of oxytocin is sufficient to elicit weight loss in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;313(4):R357-R71.
13. Maejima Y, Iwasaki Y, Yamahara Y, Kodaira M, Sedbazar U, Yada T. Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(12):1169-77.

14. Morton GJ, Thatcher BS, Reidelberger RD, Ogimoto K, Wolden-Hanson T, Baskin DG, et al. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302(1):E134-44.
15. Noble EE, Billington CJ, Kotz CM, Wang C. Oxytocin in the ventromedial hypothalamic nucleus reduces feeding and acutely increases energy expenditure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307(6):R737-45.
16. Blevins JE, Graham JL, Morton GJ, Bales KL, Schwartz MW, Baskin DG, et al. Chronic oxytocin administration inhibits food intake, increases energy expenditure, and produces weight loss in fructose-fed obese rhesus monkeys. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308(5):R431-8.
17. Blevins JE, Thompson BW, Anekonda VT, Ho JM, Graham JL, Roberts ZS, et al. Chronic CNS oxytocin signaling preferentially induces fat loss in high-fat diet-fed rats by enhancing satiety responses and increasing lipid utilization. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(7):R640-58.
18. Yi KJ, So KH, Hata Y, Suzuki Y, Kato D, Watanabe K, et al. The regulation of oxytocin receptor gene expression during adipogenesis. *J Neuroendocrinol.* 2015;27(5):335-42.
19. Blevins JE, Baskin DG. Translational and therapeutic potential of oxytocin as an anti-obesity strategy: Insights from rodents, nonhuman primates and humans. *Physiol Behav.* 2015;152(Pt B):438-49.
20. Camerino C. Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(5):980-4.
21. Zhang H, Wu C, Chen Q, Chen X, Xu Z, Wu J, et al. Treatment of obesity and diabetes using oxytocin or analogs in patients and mouse models. *PLoS One.* 2013;8(5):e61477.
22. Ott V, Finlayson G, Lehnert H, Heitmann B, Heinrichs M, Born J, et al. Oxytocin reduces reward-driven food intake in humans. *Diabetes.* 2013;62(10):3418-25.
23. Einfeld SL, Smith E, McGregor IS, Steinbeck K, Taffe J, Rice LJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(9):2232-9.
24. Lawson EA, Marengi DA, DeSanti RL, Holmes TM, Schoenfeld DA, Tolley CJ. Oxytocin reduces caloric intake in men. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(5):950-6.
25. Agabio R, Farci AMG, Curreli O, Deidda R, Mercuro S, Naitana R, et al. Oxytocin Nasal Spray in the Treatment of Binge Eating Disorder and Obesity: A Pilot, Randomized, Double-Blind Trial. *Clin Pharmacol Biopharm.* 2016;5(2).

26. Busnelli M, Dagani J, de Girolamo G, Balestrieri M, Pini S, Saviotti FM, et al. Unaltered Oxytocin and Vasopressin Plasma Levels in Patients with Schizophrenia After 4 Months of Daily Treatment with Intranasal Oxytocin. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(4).
27. Thienel M, Fritsche A, Heinrichs M, Peter A, Ewers M, Lehnert H, et al. Oxytocin's inhibitory effect on food intake is stronger in obese than normal-weight men. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(11):1707-14.
28. Kuppens RJ, Donze SH, Hokken-Koelega AC. Promising effects of oxytocin on social and food-related behaviour in young children with Prader-Willi syndrome: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(6):979-87.
29. Striepens N, Schröter F, Stoffel-Wagner B, Maier W, Hurlmann R, Scheele D. Oxytocin enhances cognitive control of food craving in women. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(12):4276-85.
30. Miller JL, Tamura R, Butler MG, Kimonis V, Sulsona C, Gold JA, et al. Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Med Genet A.* 2017;173(5):1243-50.
31. van der Klaauw AA, Ziauddeen H, Keogh JM, Henning E, Dachi S, Fletcher PC, et al. Oxytocin administration suppresses hypothalamic activation in response to visual food cues. *Sci Rep.* 2017;7(1):4266.
32. Burmester V, Higgs S, Terry P. Rapid-onset anorectic effects of intranasal oxytocin in young men. *Appetite.* 2018;130:104-9.
33. Plessow F, Marengi DA, Perry SK, Felicione JM, Franklin R, Holmes TM, et al. Effects of Intranasal Oxytocin on the Blood Oxygenation Level-Dependent Signal in Food Motivation and Cognitive Control Pathways in Overweight and Obese Men. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(3):638-45.
34. Spetter MS, Feld GB, Thienel M, Preissl H, Hege MA, Hallschmid M. Oxytocin curbs calorie intake via food-specific increases in the activity of brain areas that process reward and establish cognitive control. *Sci Rep.* 2018;8(1):2736.
35. Warren KR, Wehring HJ, Liu F, McMahon RP, Chen S, Chester C, et al. Effects of intranasal oxytocin on satiety signaling in people with schizophrenia. *Physiol Behav.* 2018;189:86-91.
36. Dykens EM, Miller J, Angulo M, Roof E, Reidy M, Hatoum HT, et al. Intranasal carbetocin reduces hyperphagia in individuals with Prader-Willi syndrome. *JCI Insight.* 2018;3(12).
37. Burmester V, Gibson EL, Butler G, Bailey A, Terry P. Oxytocin reduces post-stress sweet snack intake in women without attenuating salivary cortisol. *Physiol Behav.* 2019;212:112704.

38. Kerem L, Hadjikhani N, Holsen L, Lawson EA, Plessow F. Oxytocin reduces the functional connectivity between brain regions involved in eating behavior in men with overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(5):980-9.
39. Binay Ç, Paketçi C, Güzel S, Samancı N. Serum Irisin and Oxytocin Levels as Predictors of Metabolic Parameters in Obese Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):124-31.
40. Szulc P, Amri EZ, Varennes A, Panaia-Ferrari P, Fontas E, Goudable J, et al. High serum oxytocin is associated with metabolic syndrome in older men - The MINOS study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:17-27.
41. Hsu EA, Miller JL, Perez FA, Roth CL. Oxytocin and Naltrexone Successfully Treat Hypothalamic Obesity in a Boy Post-Craniopharyngioma Resection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):370-5.
42. Engel S, Klusmann H, Ditzen B, Knaevelsrud C, Schumacher S. Menstrual cycle-related fluctuations in oxytocin concentrations: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*. 2019;52:144-55.
43. Striepens N, Kendrick KM, Hanking V, Landgraf R, Wüllner U, Maier W, et al. Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Sci Rep*. 2013;3:3440.
44. McCormack SE, Blevins JE, Lawson EA. Metabolic Effects of Oxytocin. *Endocr Rev*. 2020;41(2).
45. Pflimlin E, Zhou Z, Amso Z, Fu Q, Lee C, Muppiddi A, et al. Engineering a Potent, Long-Acting, and Periphery-Restricted Oxytocin Receptor Agonist with Anorexigenic and Body Weight Reducing Effects. *J Med Chem*. 2020;63(1):382-90.

Anexo 1: Autorização para a reprodução da figura 2

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

May 21, 2021

This Agreement between -- Maria Inês Mezias ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5065421162483
License date	May 10, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Progress in Neurobiology
Licensed Content Title	Oxytocin: The great facilitator of life
Licensed Content Author	Heon-Jin Lee, Abbe H. Macbeth, Jerome H. Pagani, W. Scott Young
Licensed Content Date	Jun 1, 2009
Licensed Content Volume	88
Licensed Content Issue	2
Licensed Content Pages	25
Start Page	127
End Page	151
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	Utilidade clínica da oxitocina no controlo do apetite e na obesidade
Institution name	Universidade da Beira Interior
Expected presentation date	Jul 2021
Order reference number	2
Portions	Figura 2
Requestor Location	Avenida Infante Dom Henrique Universidade da Beira Interior Faculdade de Ciências da Saúde Covilhã, 0200-808 Portugal Attn: Maria Inês Mezias
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 EUR