



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SHEILA MIRELLY DA COSTA SILVA

**OCITOCINA E VASOPRESSINA NO LIQUOR CEFALORRAQUIDIANO DE
PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA: PREPARAÇÃO DE UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

RECIFE

2023

SHEILA MIRELLY DA COSTA SILVA

**OCITOCINA E VASOPRESSINA NO LIQUOR CEFALORRAQUIDIANO DE
PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA: PREPARAÇÃO DE UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

TCC apresentado ao Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, como requisito para a obtenção do título de Farmacêutica.

Orientador(a): Dayane Aparecida Gomes

RECIFE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

SILVA, SHEILAMIREELY DA COSTA.
OCITOCINA E VASOPRESSINA NO LIQUOR
CEFALORRAQUIDIANO DE PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA:
PREPARAÇÃO DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / SHEILAMIREELY DA
COSTA SILVA. - Recife, 2022.
31 : il., tab.

Orientador(a): DAYANE APARECIDA GOMES
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

1. Esquizofrenia. 2. Ocitocina. 3. Vasopressina. 4. Líquor cefalorraquiano. I.
GOMES, DAYANE APARECIDA. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

SHEILA MIRELLY DA COSTA SILVA

**OCITOCINA E VASOPRESSINA NO LIQUOR CEFALORRAQUIDIANO DE
PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA: PREPARAÇÃO DE UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

TCC apresentado ao Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, como requisito para a obtenção do título de Farmacêutica.

Aprovado em: 09/05/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ªa. Dra. Dayane Aparecida Gomes (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ªa. Dra. Francisca Sueli Monte Moreira (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Msc. Elifrances Galdino de Oliveira (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

“Que seu remédio seja seu alimento, e que seu alimento seja seu remédio.”
(Hipócrates)

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico que afeta 1% da população mundial. A doença é caracterizada por sintomas psicóticos, incluindo delírios, alucinações, discurso e comportamento desorganizados e sintomas negativos, como achatamento afetivo, diminuição da motivação e dificuldades na realização de atividades diárias. O tratamento farmacológico se baseia principalmente no uso de antipsicóticos com o objetivo de controlar os sintomas positivos, contudo, esses fármacos não mostram eficientes para melhoras dos sintomas negativos e cognitivos na esquizofrenia. Devido a isso, há uma busca incessante de novas alternativas terapêuticas para o tratamento do comprometimento das funções sociais e cognitivas na esquizofrenia. Neste contexto, nas últimas décadas é crescente o interesse pelo papel dos hormônios ocitocina e vasopressina na esquizofrenia. Dados da literatura sugerem que a ocitocina pode estar envolvida na regulação dos sintomas sociais da esquizofrenia, como dificuldades de interação social e estabelecimento de confiança, uma vez que a ocitocina é conhecida por desempenhar um papel no comportamento social em pessoas saudáveis. Ademais, estudos sugerem que mudanças na regulação da vasopressina podem estar associadas a sintomas sociais da esquizofrenia, como déficits na interação social e na percepção social. Ambos os hormônios são conhecidos por atuarem como neuromoduladores centralmente podendo interagir com outros neurotransmissores, como a dopamina, a serotonina e o glutamato, que estão implicados na fisiopatologia da esquizofrenia. Atualmente há cerca 27 registros de testes clínicos registrados no <https://clinicaltrials.gov> para a utilização de ocitocina e 25 registros de teste clínicos para a utilização de ocitocina em pacientes com esquizofrenia. Apesar dos avanços do conhecimento nesta área, não há um consenso se a ocitocina e a vasopressina, central ou periféricas, estão alteradas em pacientes com esquizofrenia. Esta revisão tem por objetivo analisar estudos que investigaram a concentração de ocitocina e/ou vasopressina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com esquizofrenia. Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo diretrizes do PRISMA (do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, 3 estudos foram incluídos nesta revisão, desde a introdução à descrição dos resultados. Três estudos sugerem que a concentração da ocitocina no líquido cefalorradiano não está alterada na

esquizofrenia e um autor reportou que a ocitocina está aumentada em todos os pacientes com esquizofrenia. Os dois estudos demonstraram que a concentração de vasopressina não está alterada na esquizofrenia. De acordo com os resultados apresentados nos artigos, a esquizofrenia não promove mudanças significativas na ocitocina e vasopressina central.

Palavras-chave: esquizofrenia, ocitocina, vasopressina, líquido cefalorraquiano

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic mental disorder that affects 1% of the world's population. Psychotic symptoms, including delusions, hallucinations, disorganized speech and behavior, and negative symptoms, such as flattened affect, decreased motivation, and difficulties in daily activities, characterize the disease. Pharmacological treatment is mainly based on antipsychotics to control positive symptoms; however, these drugs are inefficient in improving negative and cognitive symptoms in schizophrenia. Because of this, there is an incessant search for new therapeutic alternatives for treating impaired social and cognitive functions in schizophrenia. In this context, in recent decades, there has been a growing interest in the role of the hormones oxytocin and vasopressin in schizophrenia. Data from the literature suggest that oxytocin may be involved in regulating social symptoms of schizophrenia, such as difficulties with social interaction and establishing trust, as oxytocin is known to play a role in social behavior in healthy people. Furthermore, studies suggest that changes in vasopressin regulation may be associated with social symptoms of schizophrenia, such as deficits in social interaction and social perception. Both hormones are known to act as neuromodulators centrally and may interact with other neurotransmitters, such as dopamine, serotonin, and glutamate, which are implicated in the pathophysiology of schizophrenia. Approximately 27 clinical trial registries are registered at <https://clinicaltrials.gov> for using oxytocin, and 25 clinical trial registries for using oxytocin in patients with schizophrenia. Despite advances in knowledge in this area, there is no consensus on whether central or peripheral oxytocin and vasopressin are altered in patients with schizophrenia. This review aims to analyze studies investigating the concentration of oxytocin and/or vasopressin in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. This systematic review was conducted following PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. Following the inclusion and exclusion criteria, 4 studies were included in this review, from the introduction to the description of the results. Three studies suggest that the concentration of oxytocin in the cerebrospinal fluid is not altered in schizophrenia, and one author reported that oxytocin is increased in all patients with schizophrenia. The two studies demonstrated that the vasopressin concentration is not altered in schizophrenia. According to the results presented in

the articles, schizophrenia does not promote significant changes in oxytocin and central vasopressin.

Keywords: schizophrenia, oxytocin, vasopressina, cerebrospinal fluid

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Diagrama esquemático de projeções hipotalâmicas do núcleo paraventricular para áreas do SNC envolvidas com o comportamento social.	16
Figura 2 –	Diagrama de fluxo de estudo PRISMA	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estratégia de busca	19
Tabela 2	Estudos avaliando a concentração de ocitocina e/ou vasopressina.	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMDL	Amígdala
APO	Área pré-óptica
BO	Bulbo olfatório
DP	Desvio padrão
HP	Hipófise posterior
NI	Não informado
NMDA	N-metil-D-aspartato (NMDA)
NPV	Núcleos paraventriculares
PFC	Córtex pré-frontal
PRISMA	Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises, do inglês: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
SNC	Sistema nervoso central
SON	Núcleos supra-ópticos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Esquizofrenia	11
1.2	A ocitocina e a vasopressina	12
1.3	Ocitocina e vasopressina como neuromoduladores no sistema nervoso central	13
1.4	Ocitocina e vasopressina na esquizofrenia	14
2	OBJETIVO	17
3	MÉTODOS	18
3.1	Estratégia de Pesquisa	18
3.2	Seleção dos estudos	18
3.3	Extração de dados	18
4	RESULTADOS	20
5	CONCLUSÃO	24
6	PERSPECTIVAS FUTURAS	25
7	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia

O histórico da esquizofrenia vem de meados para o final do século XIX e da caracterização da demência precoce por Emil Kraepelin. Eugen Bleuler foi outro cientista que teve grande influência sobre o conceito atual de esquizofrenia. Kraepelin (1856-1926) havia estabelecido uma classificação de transtornos mentais que se baseava no modelo médico. Seu objetivo era determinar a existência de doenças com etiologia, sintomatologia, trajetória e resultados comuns. Ele chamou uma dessas de demência precoce, porque começava no início da vida e quase repetidamente levava a problemas psíquicos. Seus sintomas comuns incluíam alucinações, perturbações em atenção, compreensão e fluxo de pensamento, esvaziamento afetivo e sintomas catatônicos (EBERT; BÄR, 2010; HOFF, 2012) (HOFF, 2012).

Embora a prevalência da doença seja de aproximadamente 1% nos Estados Unidos, os esquizofrênicos ocupam 25% de todos os leitos dos hospitais e representam 50% de todas as internações hospitalares (HALES; YUDOFISKY; GABBARD, 2012). No Brasil, estima-se que haja cerca de 1,6 milhão de esquizofrênicos. A doença atinge em igual proporção homens e mulheres, porém, inicia-se mais cedo no homem. É uma doença crônica, que constitui um grave problema de saúde pública, pois trata-se de uma das principais causas de incapacitação de pessoas em todo o mundo (WISTEDT, 1981).

Os sintomas da esquizofrenia podem ser divididos em três categorias: sintomas positivos (ou seja, alucinações, delírios, processamento desordenado do pensamento), sintomas negativos (aversão social, apatia, franqueza de afeto e características catatônicas) e alterações cognitivas (déficits de atenção e de memória) (STĘPNICKI; KONDEJ; KACZOR, 2018). Os sintomas negativos da esquizofrenia representam alguns mecanismos fisiopatológicos distintos e não são apenas secundários a sintomas positivos (MOSOLOV; YALTONSKAYA, 2021). As alterações cognitivas seletivas mais proeminentes na esquizofrenia incluem déficits em atenção, memória e resolução de problemas (STĘPNICKI; KONDEJ; KACZOR, 2018). Os sintomas negativos de esquizofrenia levam à má qualidade de vida, comprometimento funcional profundo e significativo declínio no prognóstico de pacientes esquizofrênicos. Embora existam agentes farmacoterapêuticos

adequados para tratar os sintomas positivos da doença, os medicamentos utilizados atualmente para o tratamento da esquizofrenia não melhoram as deficiências cognitivas e anormalidades nos comportamentos sociais (BUCHANAN; BALL; WEINER; KIRKPATRICK *et al.*, 2005).

1.2 A ocitocina e a vasopressina

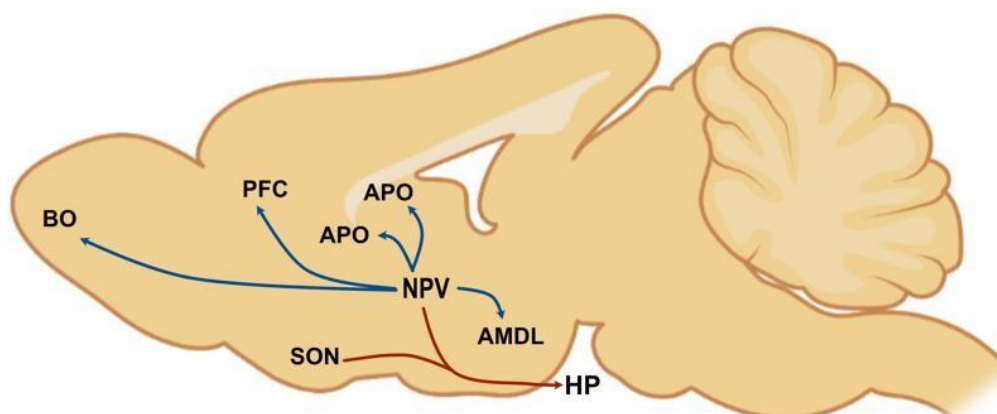
Os hormônios vasopressina e ocitocina, são peptídeos sintetizados pelo hipotálamo e armazenados na hipófise posterior. A síntese do precursor da ocitocina e vasopressina ocorre nos corpos celulares dos neurônios magnocelulares e neurônios parvocelulares dos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo. No corpo celular destes neurônios, os hormônios são empacotados separadamente em grandes vesículas neurosecretoras. Estas vesículas posteriormente são transportadas ao longo dos axônios destes neurônios para serem armazenadas nas terminações nervosas, aguardando sinais para disparar a sua secreção para a corrente sanguínea. A vasopressina bem como a ocitocina são secretadas por estímulos que despolarizam o corpo dos neurônios magnocelulares, axônio e então a onda de despolarização chega à hipófise posterior. A hipófise posterior abre a barreira hematoencefálica e os capilares possuem fenestrações o que permite a secreção do conteúdo do terminal nervoso na circulação sistêmica onde agirão em receptores específicos conduzido por respostas biológicas sistêmicas (RAE; LEMOS DUARTE; GOMES; CAMARINI *et al.*, 2022).

A ocitocina e a vasopressina se ligam e ativam membros da família de receptores acoplados a proteínas G. As ações da ocitocina são mediadas por um único receptor de membrana que são principalmente expressos no útero e músculos mioepiteliais da mama, coração e rins. As ações da vasopressina também são mediadas por receptores de membrana, e podem ser de três tipos: V1a, V1b e V2. O V1a pode ser encontrado na musculatura lisa vascular e fígado, o V2 nos rins (STOOP, 2012). Periféricamente a secreção de vasopressina é regulada pela osmolalidade plasmática (osmorregulação) e pela pressão arterial (barorreflexo) e é liberada em resposta a uma variedade de estímulos (hemorragia, hipóxia, administração de salina hipertônica) em humanos e animais (RAE; LEMOS DUARTE; GOMES; CAMARINI *et al.*, 2022).

1.3 Ocitocina e vasopressina como neuromoduladores no sistema nervoso central

Apesar de atualmente as funções centrais relativas à ocitocina e vasopressina serem bem estabelecidas, uma parcela relevante desse conhecimento teve origem em estudos pioneiros na década de 70 e 80 do século passado (BUIJS, 1978; 1983) onde foi demonstrado uma extensa inervação fibras contendo vasopressina e/ou ocitocina em de muitas áreas no sistema nervoso central (SNC), tais como bulbo olfatório, hipocampo, amígdala, substância *nigra*, núcleo trato solitário, núcleo ambíguo, medula espinal, núcleo supraquiasmático, núcleo da estria terminal, córtex e cerebelo (BUIJS, 1978) (Figura 1). A época tornou-se evidente que esses neuropeptídeos atuavam como neurotransmissores. Posteriormente, diferentes pesquisadores mapearam a expressão dos receptores de ocitocina e vasopressina pelo SNC e já foram objetos de diferentes revisões da literatura (BARBERIS; TRIBOLLET, 1996).

Figura 1. Diagrama esquemático de projeções hipotalâmicas do núcleo paraventricular para áreas do SNC envolvidas com o comportamento social. BO, bulbo olfatório; PFC, córtex pré-frontal., APO, núcleo pré-optico, AMDL, amígdala; NPV, núcleos paraventriculares; SON, núcleos supra-ópticos; HP, hipófise posterior. Feito com Biorender. Fonte: o autor



Sabe-se que as funções desempenhadas pela ocitocina e vasopressina são inúmeras, e exercem papéis fundamentais no que compreende às interações sociais que ocorrem em detrimento da ação dos vários sistemas, a exemplo: sensorial,

emocional e motor (CARTER; GRIPPO; POURNAJAFI-NAZARLOO; RUSCIO *et al.*, 2008). No sistema olfatório, a ação neuromoduladora da vasopressina e ocitocina é observada nas células mitrais e granulares, e seus efeitos contribuem expressivamente para o reconhecimento do animal co/heteroespecífico (WACKER; TOBIN; NOACK; BISHOP *et al.*, 2010). A amígdala também apresenta um papel crucial, contribuindo ativamente para o processamento dos sinais olfatórios. A ativação dos receptores de ocitocina na referida estrutura compõe um mecanismo essencial principalmente para a memória social (LACROSSE; OLIVE, 2013).

Inúmeros achados apontam o envolvimento de tais neuropeptídeos no desenvolvimento da esquizofrenia. Um dos pilares que fundamentam a associação está na diminuição da vasopressina e/ou ocitocina no SNC, observada em indivíduos com o transtorno (UHRIG; HIRTH; BROCCOLI; VON WILMSDORFF *et al.*, 2016). Com base no exposto, acredita-se que a vasopressina e a ocitocina sejam fatores importantes relacionados à etiologia da doença.

1.4 Ocitocina e vasopressina na esquizofrenia

Inúmeras dimensões da psicopatologia contribuem para causar prejuízo à vida social das pessoas com esquizofrenia, como, por exemplo, os efeitos sociais isolados dos sintomas positivos, a ausência de impulsos sociais relacionados aos sintomas negativos e os impactos provocados por déficits cognitivos (JARSKOG; PEDERSEN; JOHNSON; HAMER *et al.*, 2017). Apesar dos tratamentos farmacológicos atuais para os sintomas positivos serem eficientes, eles apresentam baixa eficiência os consideráveis impactos sobre a cognição social dos indivíduos (LEE; WEHRING; MCMAHON; LIU *et al.*, 2019). Devido a isso, novas opções farmacológicas são necessárias para o combate ao comprometimento das funções sociais na esquizofrenia (JARSKOG; PEDERSEN; JOHNSON; HAMER *et al.*, 2017).

Nesse contexto, a ocitocina emergiu como um candidato intrigante. A ocitocina parece não apenas ser necessária para a memória, mas também para comportamentos dependentes do reconhecimento social (ROSENFELD; LIEBERMAN; JARSKOG, 2011). Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que a ocitocina pode ser eficiente no tratamento dos sintomas negativos, dos sintomas positivos e dos déficits cognitivos da esquizofrenia (SHILLING; FEIFEL, 2016). Dada a sua importância para o funcionamento social dos indivíduos, a OT vem

conquistando seu espaço na pesquisa sobre esquizofrenia (WALSS-BASS; FERNANDES; ROBERTS; SERVICE *et al.*, 2013).

Devido a isso, novas opções farmacológicas estão sendo buscadas para o tratamento dos comprometimentos das funções sociais na esquizofrenia (JARSKOG; PEDERSEN; JOHNSON; HAMER *et al.*, 2017). A ocitocina e a vasopressina têm atraído muito mais atenção nas últimas décadas, pois alterações nesses peptídeos parecem contribuir para a fisiopatologia da doença e, portanto, seriam alvos potenciais no tratamento de sintomas da esquizofrenia.

Vários estudos em humanos e animais revelaram funções importantes da vasopressina na memória, agressão, reconhecimento e interação social (MCCALL; SINGER, 2012; RIGNEY; DE VRIES; PETRULIS; YOUNG, 2022). Curiosamente, ratos *Brattleboro*, que são incapazes de sintetizar vasopressina devido a uma mutação genética, exibem muitas anormalidades semelhantes aos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia (ENGELMANN; LANDGRAF, 1994; WILLIAMS; CAREY; MILLER, 1983) alguns dos quais são revertidos por drogas antipsicóticas (FEIFEL; MEXAL; MELENDEZ; LIU *et al.*, 2009; FEIFEL; PRIEBE, 2001). A administração de agonistas de AVP pode reverter as anormalidades cognitivas e comportamentais em ratos *Brattleboro* (ENGELMANN; LANDGRAF, 1994). De outra perspectiva, o sistema vasopressinérgico parece estar em interação com déficits de neurotransmissores relacionados à esquizofrenia, incluindo sistemas dopaminérgicos e glutamatérgicos. Alguns antagonistas do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), como a fenciclidina e o MK-801, reduzem a densidade dos receptores da vasopressina no cérebro e podem prejudicar a interação social em ratos, e assim mimetizar os sintomas negativos da esquizofrenia (MATSUOKA; SUMIYOSHI; TANAKA; TSUNODA *et al.*, 2005; TANAKA; SUZUKI; SUMIYOSHI; MURATA *et al.*, 2003). Curiosamente, alguns análogos da vasopressina têm a capacidade de reverter os déficits de interação social induzidos pelo antagonista do receptor NMDA (MATSUOKA; SUMIYOSHI; TANAKA; TSUNODA *et al.*, 2005). Estudos adicionais sugerem que a vasopressina pode estar envolvida na fisiopatologia entre distúrbios psicóticos e na vulnerabilidade à esquizofrenia (RUBIN; CARTER; BISHOP; POURNAJAFI-NAZARLOO *et al.*, 2014).

Embora o uso da ocitocina e vasopressina sejam capazes de modular processos emocionais e cognitivos em indivíduos saudáveis e em roedores, ainda

não está claro se existem alterações na síntese e liberação central destes peptídeos na esquizofrenia. Diante deste cenário, este trabalho propões avaliar a concentração central de ocitocina e vasopressina através do líquido cefalorraquidiano (LCR).

2 OBJETIVO

Esta revisão sistemática tem como objetivo analisar (ou verificar) concentração de ocitocina e/ou vasopressina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com esquizofrenia.

3 MÉTODOS

3.1 Estratégia de Pesquisa

Para a execução deste estudo utilizamos as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (Page et al., 2021) empregando quatro bases de dados, *PUBMED*, *Web of Science*, *Science Direct* e *LILACS*, por meio dos descritores *oxytocin*, *syntocinon*, *pitocin*, *vasopressin*, *beta hypophamine*, *beta-hypophamine*, *antidiuretic hormone*, *pitressin*, *dementia praecox*, *schizophrenic disorder*, *schizophrenic disorders*, *schizophrenias* e *fluid cerebrospinal*. A estratégia de busca eletrônica aplicada a cada bases de dados está apresentada na Tabela 1.

3.2 Seleção dos estudos

Os artigos foram incluídos na revisão de acordo com os seguintes critérios de inclusão: estudos em humanos (a partir 15 anos), pacientes com esquizofrenia, estudos com grupo de controle (controle saudável), estudos originais, análise de ocitocina e/ou vasopressina em líquido cerebrospinal, artigos escritos em língua inglesa. Foram excluídos: estudos em humanos com menos de 15 anos, estudos em animais, estudos de revisão e observacional, estudos que não expressem os dados numéricos no formato de $média \pm desvio\ padrão$ ou $média\ erro\ padrão\ da\ média$, análise de ocitocina e/ou vasopressina plasmática.

Título e resumos, se disponíveis, foram revisados para excluir estudos irrelevantes. O artigo inteiro foi lido se o resumo indicasse que o artigo potencialmente atendia aos critérios de inclusão.

3.3 Extração de dados

Para a preparação deste trabalho de conclusão de curso duas autoras (Dayane Aparecida Gomes e Sheila Mirelly da Costa Silva) realizaram a busca inicial e revisaram e selecionaram as referências de forma independente com base nos critérios de inclusão e exclusão.

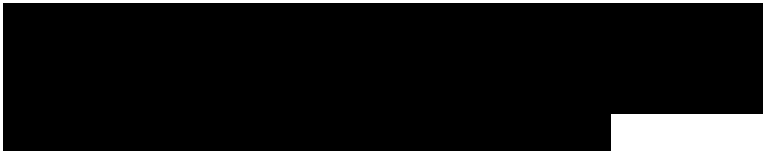
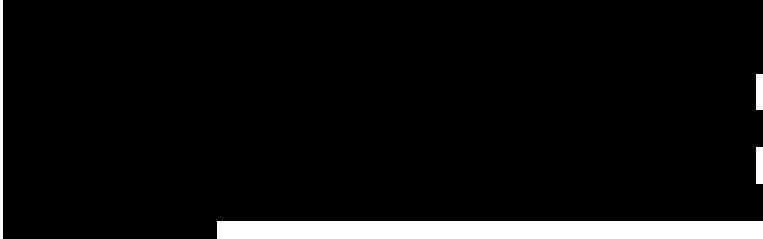
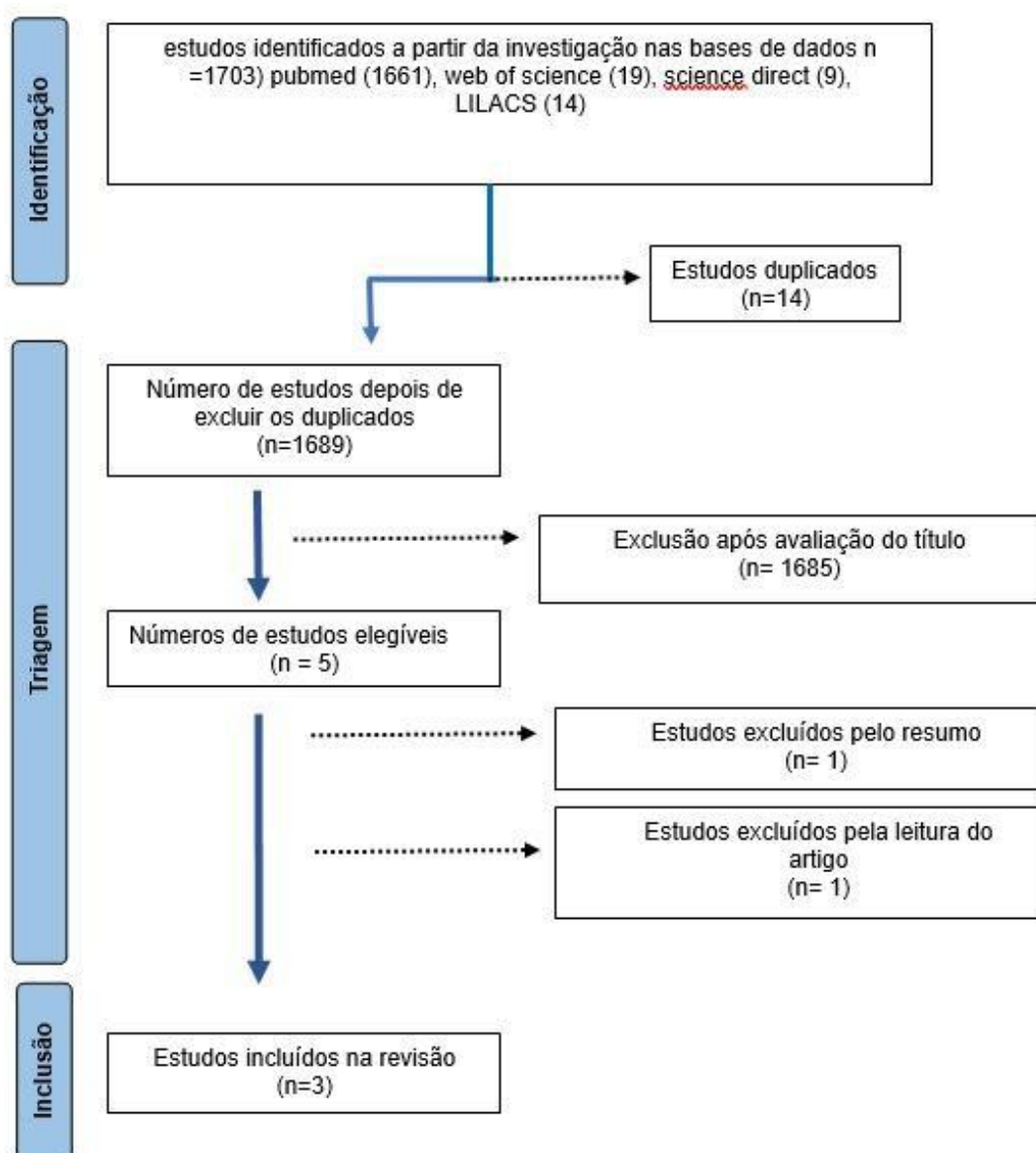
NOME DA BASE DA DADOS	DESCRITORES
PubMed	
Web of Science	
Science Direct	
LILACS	

Tabela 1. Estratégia de busca

4. RESULTADOS

A pesquisa inicial identificou 1703 citações potencialmente relevantes do *Pubmed*, *Web of Science*, *Science Direct*, *LILACS*. Após análise dos dados foram excluídos estudos de revisão, com animais, estudos duplicados e estudos que não faziam análise de ocitocina e/ou vasopressina no LCR, resultando em 4 artigos que cumpriam todos os critérios de inclusão do estudo (Tabela 2).

Figura 2. Diagrama de fluxo de estudo segundo as diretrizes do PRISMA. Fonte: o autor.



Na figura 2 é apresentado o fluxo de estudo seguindo as diretrizes do PRISMA. Como sumarizado na Tabela 2 foram identificados dois estudos que avaliaram a concentração de ocitocina e dois estudos que avaliaram a concentração de vasopressina no LCR. Todos os estudos coletaram o LCR por punção lombar e a determinação da concentração hormonal pela técnica de radioimunoensaio.

De acordo com a Tabela 2, o estudo conduzido por Beckmann e colaboradores, foi o trabalho mais antigo selecionado para esta revisão sistemática e analisou a ocitocina e a vasopressina no LCR. Este trabalho incluiu 28 pacientes (todos homens) e 15 controles (13 homens e 2 mulheres). Dos 28 pacientes com esquizofrenia, quinze pacientes estavam em tratamento com neurolépticos [butirofenonas (clorpromazina) e fenotiazinas (haloperidol)] por pelo menos três semanas e treze pacientes não tomaram nenhum medicamento por um período de pelo menos quatro semanas antes do estudo. Não houve diferenças nos níveis de vasopressina no LCR entre os controles e os pacientes com esquizofrenia. Não houve diferenças na concentração de vasopressina no LCR entre os controles e pacientes com esquizofrenia. Além disso, não houve diferença entre os pacientes com esquizofrenia tratados com haloperidol e aqueles sem uso de neurolépticos. Diferentemente do observado na concentração de vasopressina, os autores observaram diferença nas concentrações de ocitocina no LCR entre os controles e pacientes com esquizofrenia sem neurolépticos bem como os controles e esquizofrênicos com tratamento com neurolépticos (BECKMANN; LANG; GATTAZ, 1985).

Quase uma década após o trabalho de Beckmann *et al*, Glovinsky et al em 1994 avaliou a concentração de ocitocina no LCR de 40 pacientes com esquizofrenia (31 homens e 9 mulheres) e 15 controles (10 homens e 5 mulheres). Este estudo também avaliou a influência do uso de neurolépticos na concentração hormonal. Foram analisadas amostras de 15 controles, 20 pacientes em tratamento com neurolépticos e 31 pacientes que suspenderam o uso de neurolépticos por um intervalo médio de 48 dias. Como resultado da pesquisa, os autores demonstraram que as concentrações de ocitocina no LCR pacientes com esquizofrenia tratados com neurolépticos não foram diferentes do controle. Ademais, as concentrações de

ocitocina no LCR do grupo de pacientes com esquizofrenia retirados dos neurolépticos, do grupo de pacientes tratados com neurolépticos e do grupo de controle não foram significativamente diferentes entre si. Os autores sugerem que a concentração de ocitocina no LCR não é alterada na esquizofrenia (GLOVINSKY; KALOGERAS; KIRCH; SUDDATH *et al.*, 1994).

Sorensen et al. avaliou a concentração de vasopressina no LCR em diferentes patologias neurológicas e psiquiátricas. Cinquenta e dois pacientes saudáveis representaram o grupo controle e 9 pacientes tinham diagnóstico de esquizofrenia (6 homens e 3 mulheres). No momento da análise, nenhum paciente fazia uso de qualquer tipo de medicação. Este estudo demonstrou que a concentração de vasopressina foi similar entre os pacientes com esquizofrenia e os pacientes controles. É conhecido que a osmolalidade plasmática representa o principal modulador da concentração plasmática de vasopressina e neste estudo os autores demonstram que não houve diferença significativa entre os pacientes controles (288 ± 1 mOsm/Kg H_2O) e os pacientes com esquizofrenia (286 ± 1 mOsm/Kg H_2O) (SØRENSEN; GJERRIS; HAMMER, 1985). Estes dados confirmam que os pacientes estavam no mesmo estado de hidratação.

OCITOCINA									
Dados do artigo		Controle saudável				Paciente com esquizofrenia			
Autores	País	Nº de pacientes	Sexo (feminino /masculino)		Hormônio (pg/ml) média±DP	Nº de pacientes	Sexo (feminino /masculino)		Hormônio (pg/ml) média±DP
Beckmann et al., 1985	Alemanha	16	2	13	7.11±4,03	28	0	28	Com neuroléptico 13,46±5,96 Sem neuroléptico 10,03±4,03
Glovinsky et al., 1994	Estados Unidos	15	5	10	8,92±3,01	40	9	31	Com neuroléptico 10,58±4,23 Sem neuroléptico 8,05±4,46
VASOPRESSINA									
Autores	País	Nº de pacientes	Sexo (feminino /masculino)		Hormônio (pg/ml) média±DP	Nº de pacientes	Nº de pacientes		Hormônio (pg/ml) média±DP
Beckmann et al., 1985)	Alemanha	16	2	13	1,34±0,76	28	0	28	Com neuroléptico 1,34±0,38 Sem neuroléptico 1,15±0,38
Sørensen et al., 1985	Dinamarca	52	30	22	1,3±0,1	9	3	6	1,5±0,1

Tabela 2: Estudos avaliando a concentração de ocitocina e/ou vasopressina.

NI, não informado; DP, desvio padrão

5. CONCLUSÃO

Estes estudos revisados conduzem a compreensão de como a esquizofrenia pode estar relacionada às concentrações de ocitocina e vasopressina no LCR. Os dados apresentados sugerem que vasopressina no LCR parece não ser modulada pela esquizofrenia. Os dados referentes a ocitocina no LCR divergem na literatura revisada.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Com o objetivo de publicação desta revisão sistemática, os artigos selecionados serão analisados por um terceiro avaliador. Em seguida, os dados obtidos neste estudo serão submetidos posteriormente a metanálise, o que consiste na técnica estatística que combinará os resultados provenientes dos artigos utilizados nesta revisão sistemática.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBERIS, C.; TRIBOLLET, E. Vasopressin and oxytocin receptors in the central nervous system. **Crit Rev Neurobiol**, 10, n. 1, p. 119-154, 1996.
- BECKMANN, H.; LANG, R. E.; GATTAZ, W. F. Vasopressin--oxytocin in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and normal controls. **Psychoneuroendocrinology**, 10, n. 2, p. 187-191, 1985.
- BUCHANAN, R. W.; BALL, M. P.; WEINER, E.; KIRKPATRICK, B. *et al.* Olanzapine treatment of residual positive and negative symptoms. **Am J Psychiatry**, 162, n. 1, p. 124-129, Jan 2005.
- BUIJS, R. M. Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. Pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord. **Cell Tissue Res**, 192, n. 3, p. 423-435, Sep 26 1978.
- BUIJS, R. M. Vasopressin and oxytocin--their role in neurotransmission. **Pharmacol Ther**, 22, n. 1, p. 127-141, 1983.
- CARTER, C. S.; GRIPPO, A. J.; POURNAJAFI-NAZARLOO, H.; RUSCIO, M. G. *et al.* Oxytocin, vasopressin and sociality. **Prog Brain Res**, 170, p. 331-336, 2008.
- EBERT, A.; BÄR, K. J. Emil Kraepelin: A pioneer of scientific understanding of psychiatry and psychopharmacology. **Indian J Psychiatry**, 52, n. 2, p. 191-192, Apr 2010.
- ENGELMANN, M.; LANDGRAF, R. Microdialysis administration of vasopressin into the septum improves social recognition in Brattleboro rats. **Physiol Behav**, 55, n. 1, p. 145-149, Jan 1994.
- FEIFEL, D.; MEXAL, S.; MELENDEZ, G.; LIU, P. Y. *et al.* The brattleboro rat displays a natural deficit in social discrimination that is restored by clozapine and a neurotensin analog. **Neuropsychopharmacology**, 34, n. 8, p. 2011-2018, Jul 2009.
- FEIFEL, D.; PRIEBE, K. Vasopressin-deficient rats exhibit sensorimotor gating deficits that are reversed by subchronic haloperidol. **Biol Psychiatry**, 50, n. 6, p. 425-433, Sep 15 2001.
- GLOVINSKY, D.; KALOGERAS, K. T.; KIRCH, D. G.; SUDDATH, R. *et al.* Cerebrospinal fluid oxytocin concentration in schizophrenic patients does not differ from control subjects and is not changed by neuroleptic medication. **Schizophr Res**, 11, n. 3, p. 273-276, Feb 1994.

HALES, R. E.; YUDOFKY, S. C.; GABBARD, G. O. Tratado de psiquiatria clínica. *In: Tratado de psiquiatria clínica*, 2012. p. 1819-1819.

HOFF, P. Eugen Bleuler's concept of schizophrenia and its relevance to present-day psychiatry. **Neuropsychobiology**, 66, n. 1, p. 6-13, 2012.

JARSKOG, L. F.; PEDERSEN, C. A.; JOHNSON, J. L.; HAMER, R. M. *et al.* A 12-week randomized controlled trial of twice-daily intranasal oxytocin for social cognitive deficits in people with schizophrenia. **Schizophr Res**, 185, p. 88-95, Jul 2017.

LACROSSE, A. L.; OLIVE, M. F. Neuropeptide systems and schizophrenia. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, 12, n. 5, p. 619-632, Aug 2013.

LEE, M. R.; WEHRING, H. J.; MCMAHON, R. P.; LIU, F. *et al.* The Effect of Intranasal Oxytocin on Measures of Social Cognition in Schizophrenia: A Negative Report. **J Psychiatr Brain Sci**, 4, n. 1, 2019.

MATSUOKA, T.; SUMIYOSHI, T.; TANAKA, K.; TSUNODA, M. *et al.* NC-1900, an arginine-vasopressin analogue, ameliorates social behavior deficits and hyperlocomotion in MK-801-treated rats: therapeutic implications for schizophrenia. **Brain Res**, 1053, n. 1-2, p. 131-136, Aug 16 2005.

MCCALL, C.; SINGER, T. The animal and human neuroendocrinology of social cognition, motivation and behavior. **Nat Neurosci**, 15, n. 5, p. 681-688, Apr 15 2012.

MOSOLOV, S. N.; YALTONSKAYA, P. A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia. **Front Psychiatry**, 12, p. 766692, 2021.

RAE, M.; LEMOS DUARTE, M.; GOMES, I.; CAMARINI, R. *et al.* Oxytocin and vasopressin: Signalling, behavioural modulation and potential therapeutic effects. **Br J Pharmacol**, 179, n. 8, p. 1544-1564, Apr 2022.

RIGNEY, N.; DE VRIES, G. J.; PETRULIS, A.; YOUNG, L. J. Oxytocin, Vasopressin, and Social Behavior: From Neural Circuits to Clinical Opportunities. **Endocrinology**, 163, n. 9, Sep 1 2022.

ROSENFELD, A. J.; LIEBERMAN, J. A.; JARSKOG, L. F. Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. **Schizophr Bull**, 37, n. 5, p. 1077-1087, Sep 2011.

RUBIN, L. H.; CARTER, C. S.; BISHOP, J. R.; POURNAJAFI-NAZARLOO, H. *et al.* Reduced levels of vasopressin and reduced behavioral modulation of oxytocin in psychotic disorders. **Schizophr Bull**, 40, n. 6, p. 1374-1384, Nov 2014.

SHILLING, P. D.; FEIFEL, D. Potential of Oxytocin in the Treatment of Schizophrenia. **CNS Drugs**, 30, n. 3, p. 193-208, Mar 2016.

SØRENSEN, P. S.; GJERRIS, A.; HAMMER, M. Cerebrospinal fluid vasopressin in neurological and psychiatric disorders. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 48, n. 1, p. 50-57, Jan 1985.

STĘPNICKI, P.; KONDEJ, M.; KACZOR, A. A. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. **Molecules**, 23, n. 8, Aug 20 2018.

STOOP, R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. **Neuron**, 76, n. 1, p. 142-159, Oct 4 2012.

TANAKA, K.; SUZUKI, M.; SUMIYOSHI, T.; MURATA, M. *et al.* Subchronic phencyclidine administration alters central vasopressin receptor binding and social interaction in the rat. **Brain Res**, 992, n. 2, p. 239-245, Dec 5 2003.

UHRIG, S.; HIRTH, N.; BROCCOLI, L.; VON WILMSDORFF, M. *et al.* Reduced oxytocin receptor gene expression and binding sites in different brain regions in schizophrenia: A post-mortem study. **Schizophr Res**, 177, n. 1-3, p. 59-66, Nov 2016.

WACKER, D. W.; TOBIN, V. A.; NOACK, J.; BISHOP, V. R. *et al.* Expression of early growth response protein 1 in vasopressin neurones of the rat anterior olfactory nucleus following social odour exposure. **J Physiol**, 588, n. Pt 23, p. 4705-4717, Dec 1 2010.

WALSS-BASS, C.; FERNANDES, J. M.; ROBERTS, D. L.; SERVICE, H. *et al.* Differential correlations between plasma oxytocin and social cognitive capacity and bias in schizophrenia. **Schizophr Res**, 147, n. 2-3, p. 387-392, Jul 2013.

WILLIAMS, A. R.; CAREY, R. J.; MILLER, M. Behavioral differences between vasopressin-deficient (Brattleboro) and normal Long-Evans rats. **Peptides**, 4, n. 5, p. 711-716, Sep-Oct 1983.

WISTEDT, B. Schizophrenia, a chronic disease. **Acta Psychiatr Scand Suppl**, 291, p. 9-19, 1981.