

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Utilização da oxitocina no tratamento da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção**

Hugo Silva Sousa e Santos Teixeira

**M**

2024



## **Utilização da oxitocina no tratamento da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

### **Hugo Silva Sousa e Santos Teixeira**

Estudante do 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Número mecanográfico: 201807680

Endereço eletrónico: up201807680@icbas.up.pt

### **Orientador: Gustavo Miguel Cabral Machado França Santos**

Colaborador Externo do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente do Serviço de Saúde Mental Comunitário do Porto, Hospital de Magalhães Lemos, Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA)

### **Coorientador: André Filipe Couto de Carvalho**

Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Graduado do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA)

maio de 2024

## **Utilização da oxitocina no tratamento da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Hugo Teixeira

---

### **Assinatura do Estudante**

Hugo Silva Sousa e Santos Teixeira

---

### **Assinatura do Orientador**

Gustavo Miguel Cabral Machado França Santos

Assinado por: André Filipe Couto de Carvalho  
Num. de Identificação: 10741413  
Data: 2024.05.31 18:52:44+01'00'

---

### **Assinatura do Coorientador**

André Filipe Couto de Carvalho

maio de 2024

## Agradecimentos

Ao Dr. Gustavo Santos, pela disponibilidade, aconselhamento e partilha de conhecimento prático e teórico, no desenvolvimento desta dissertação.

Ao Dr. André Carvalho, por ter aceite o convite, mostrando-se disponível para auxiliar no rigor científico do trabalho.

## Resumo

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) é uma perturbação mental caracterizada por padrões persistentes de falta de atenção, hiperatividade e impulsividade, podendo influenciar o funcionamento social dos indivíduos. Esta disfunção social parece relacionar-se com défices em domínios como o reconhecimento emocional, teoria da mente e empatia. Estes domínios estão englobados no conceito de cognição social, disfuncional nestes indivíduos.

Esta dissertação tem como principal objetivo a exploração da eventual aplicação terapêutica da oxitocina no tratamento dos défices de cognição social na PHDA. Desta forma, a oxitocina é explorada no contexto das perturbações neuropsiquiátricas, realçando-se o seu papel na modulação das características emocionais e sociais.

A revisão narrativa da literatura permitiu uma seleção de artigos datados de janeiro de 2000 a janeiro de 2024, partindo das plataformas *PubMed*, *Sage Pub*, *ScienceDirect* e *Google Scholar*. Os artigos selecionados cumpriram todos os critérios de inclusão descrito. Foram ainda consultados livros de especialidade, incluindo o DSM-5 e o *Kaplan Textbook of Psychiatry*.

Os dados obtidos confirmam a intervenção do sistema oxitocinérgico na fisiopatologia dos défices cognitivos sociais observados em doentes com perturbações neuropsiquiátricas, como a PHDA. Vários estudos sugerem ainda um possível benefício terapêutico da administração da oxitocina nos défices sociais da PHDA, ainda que, os resultados sejam conjeturados, sobretudo partindo de outras perturbações neuropsiquiátricas, como a Perturbação do Espectro do Autismo (PEA). Não havendo, até à data, resultados de estudos com oxitocina realizados em doentes com PHDA, não se pode confirmar a eficácia do tratamento nestes doentes. A investigação ressalva inclusive a existência de variabilidade individual na resposta à terapêutica, que poderá condicionar a interpretação dos resultados.

São debatidas áreas de estudo que devem ser fundamentos para a investigação clínica futura, com procura de desenvolvimento de estratégias eficazes de intervenção com a oxitocina na melhoria da capacidade de interação social e, por sua vez o funcionamento dos indivíduos com PHDA.

Palavras-chave: oxitocina; tratamento; Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção; PHDA; cognição social.

## *Abstract*

Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD) is a mental disorder characterized by persistent patterns of inattention, hyperactivity, and impulsivity, which can affect individuals' social functioning. This social dysfunction appears to be related to deficits in domains such as emotional recognition, theory of mind, and empathy. These domains are encompassed within the concept of social cognition, which is dysfunctional in these individuals.

The main objective of this dissertation is to explore the potential therapeutic application of oxytocin in treating social cognition deficits in ADHD. Thus, oxytocin is investigated in the context of neuropsychiatric disorders, emphasizing its role in modulating emotional and social characteristics.

The narrative literature review allowed for the selection of articles dated from January 2000 to January 2024, from platforms such as PubMed, Sage Pub, ScienceDirect, and Google Scholar. The selected articles all met the described inclusion criteria. Specialty books were also consulted, including the DSM-5 and the Kaplan Textbook of Psychiatry.

The data obtained confirm the involvement of the oxytocinergic system in the pathophysiology of the social cognitive deficits observed in patients with neuropsychiatric disorders, such as ADHD. Several studies also suggest a possible therapeutic benefit of oxytocin in the social deficits of ADHD, although the results are conjectured, primarily based on other neuropsychiatric disorders, such as Autism Spectrum Disorder (ASD). To date, there are no study results with oxytocin conducted on patients with ADHD, so the efficacy of the treatment in these patients cannot be confirmed. The research even highlights the existence of individual variability in the response to oxytocin, which may condition the interpretation of the results.

Areas of study that should be the foundation for future clinical research are discussed, aiming to develop effective intervention strategies with oxytocin to improve social interaction capacity and, in turn, the functioning of individuals with ADHD.

Keywords (MESH terms): oxytocin; therapy; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity, ADHD; social cognition.

## Lista de abreviaturas

ADHD- *Attention Deficit Disorder with Hyperactivity*

ASD- *Autism Spectrum Disorder*

ASRS- *Adult ADHD Self-Report Scale*

AVC- acidente vascular cerebral

CD38- ADP-ribosil ciclase

DA- dopamina

DSM-IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – 4ª edição

DSM-5 – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – 5ª edição

EMTr- estimulação magnética transcraniana repetitiva

ETCC-estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua

GABA- ácido gama-aminobutírico

LC - *Locus Coeruleus* ou *Locus Caeruleus* ou *Locus Ceruleus*

LCR-líquido cefalorraquidiano

LNPEP-*leucyl-cystinyl-aminopeptidase*

NA- noradrenalina

NTS- núcleo do trato solitário

PEA - Perturbação do Espectro do Autismo

PHDA - Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

pSTS- porção posterior do sulco temporal superior

RMET- *Reading the Mind in the Eyes Test*

RM- Ressonância magnética

RMf- Ressonância magnética funcional

SNAP- *Swanson, Nolan and Pelham questionnaire*

SNC- sistema nervoso central

STS- sulco temporal superior

OXTR- recetor da oxitocina

UI- unidades internacionais

Índice	
1.Introdução.....	1
2.Objetivos .....	2
3.Metodologia.....	2
4.Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção .....	3
4.1. Conceitos gerais .....	3
4.2. Fisiopatologia .....	3
4.3. Diagnóstico.....	5
4.4. Tratamento .....	7
5. Oxitocina .....	9
5.1. Conceitos gerais .....	9
5.2. Mecanismo de ação e fisiopatologia .....	9
5.3. Utilizações clínicas.....	11
5.4. Efeitos adversos, contraindicações e toxicidade.....	11
6. Cognição social .....	12
6.1. Definição .....	12
6.2. Cognição social na PHDA .....	14
6.3. Relação com a oxitocina .....	16
6.3.1. Exemplo da utilização na PEA.....	20
7. Relação entre PEA, PHDA, oxitocina e cognição social.....	23
8. Discussão do efeito terapêutico da oxitocina na PHDA .....	25
9. Conclusão .....	27
10.Apêndice .....	28
11.Bibliografia .....	33

## Lista de tabelas

Tabela I: Características principais dos artigos que correlacionam o sistema da oxitocina com os défices de cognição social na Perturbação do Espectro do Autismo (em anexo)

Tabela II: Características principais dos artigos que correlacionam o sistema da oxitocina com os défices de cognição social na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção parte 1 (em anexo)

Tabela III: Características principais dos artigos que correlacionam o sistema da oxitocina com os défices de cognição social na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção parte 2 (em anexo)

Tabela IV: Metodologia utilizada nos artigos que correlacionam o sistema da oxitocina com os défices de cognição social na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção parte 1 (em anexo)

Tabela V: Metodologia utilizada nos artigos que correlacionam o sistema da oxitocina com os défices de cognição social na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção parte 2 (em anexo)

# 1.Introdução

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) é uma perturbação do neurodesenvolvimento que tipicamente se manifesta inicialmente na infância. Apresenta três subgrupos: predomínio de falta de atenção, predomínio de hiperatividade/impulsividade e apresentação combinada, de acordo com o tipo de sintomas mais prevalentes.<sup>1-3</sup> Esta perturbação pode acarretar um prejuízo muito significativo no funcionamento psicossocial. Em particular, as dificuldades na dimensão social podem incluir conflitos interpessoais, rejeição pelos pares e dificuldades na interação social que podem estar associadas a défices concretos na cognição social.

4

Na fisiopatologia da perturbação, alterações em áreas anatómicas e vias funcionais relacionadas com o circuito frontoestriatal são as principais verificadas em estudos de neuroimagem. Estas anomalias podem conduzir a disfunção cognitiva em funções executivas como inibição comportamental, atenção ou memória de trabalho, podendo causar alguns dos sintomas verificados nestes doentes.<sup>5</sup> A neurotransmissão dopaminérgica e noradrérgica central pode ter um efeito de neuromodulação nestas vias e áreas anatómicas, com impacto por exemplo ao nível do córtex pré-frontal.<sup>6-8</sup>

O desenvolvimento inadequado para a idade pode dificultar as interações sociais destes indivíduos, evidenciando-se défices ao nível da cognição social.<sup>4</sup> A cognição social engloba um conjunto de processos que permitem reconhecer, processar e interpretar os estímulos sociais para estabelecer adequadas respostas ao contexto.<sup>9-11</sup>

A disfunção em áreas cerebrais envolvidas na cognição social como o caso do córtex pré-frontal e gânglios da base pode também contribuir para a fisiopatologia da própria PHDA, com uma prevalência de alterações em cerca de 22% dos indivíduos com a perturbação.<sup>12,13</sup>

Entre as dimensões afetadas nestes indivíduos está o reconhecimento emocional, sobretudo ao nível da raiva e medo, teoria da mente e empatia.<sup>12-15</sup> Estas dimensões são mais evidentes em crianças e menos evidentes em adultos, conforme se verifica por estudos de neuroimagem das áreas e vias cerebrais associadas às dimensões da cognição social.<sup>16</sup>

A incapacidade de compreender o outro pode levar a desregulação emocional, sendo por isso um alvo de potenciais intervenções.<sup>17,18</sup>

A oxitocina é uma neurohormona que tem vindo a ser estudada em várias perturbações neuropsiquiátricas com défices na interação social, pela implicação que poderá ter na fisiopatologia dos mesmos.<sup>19-22</sup> Esta hormona é reconhecida pela sua ação periférica durante o parto (estimulando a contração uterina) e amamentação (facilitando a ejeção de leite),<sup>23</sup> no entanto, tem também função de neuromodulação a nível central, participando em processos anti-nocetivos, ansiolíticos, alimentares e de cognição social.<sup>24,25</sup> É sobretudo baseado nesta última função que tem vindo a ser investigado o seu potencial terapêutico em perturbações de neurodesenvolvimento como a Perturbação do Espectro do Autismo (PEA).<sup>26-28</sup>

A Perturbação do Espectro do Autismo e a PHDA partilham muitas características no que aos défices de cognição social diz respeito, mas também nas vias genéticas que explicam a fisiopatologia da perturbação, com eventual ligação ao sistema oxitocinérgico.<sup>14,29,30</sup> Alguns estudos apontam,

assim, para um potencial terapêutico da oxitocina nos défices de cognição social em indivíduos com PEA, com efeitos na memória social, reconhecimento emocional, teoria da mente, empatia e, ainda, no comportamento pró-social.<sup>27,31,32</sup>

Deste modo, é possível compreender que os efeitos da oxitocina na cognição social podem estender-se à PHDA, ainda que os dados relativos à via de administração, segurança, efeito comportamental e neurobiológico sejam limitados nestes doentes.<sup>21</sup>

## 2. Objetivos

Com esta dissertação pretende-se estudar e descrever a associação entre as vias da oxitocina e o comportamento social, nomeadamente na etiopatogénese da disfunção na cognição social, que pode ser observada em doentes com PHDA.

Pretende-se ainda avaliar a potencial utilidade terapêutica da oxitocina em crianças e adultos com Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção, com défices na cognição social.

## 3. Metodologia

Para elaboração desta revisão narrativa foi realizada uma pesquisa e respetiva seleção de artigos científicos delimitados pelo período temporal de 1 de janeiro de 2000 a 28 de janeiro de 2024, redigidos em língua portuguesa e inglesa.

A pesquisa foi desenvolvida com recurso às bases bibliográficas *Pubmed*, *ScienceDirect*, *SagePub* e *Google Scholar*. Foram ainda consultados livros de especialidade como o *DSM-5* e *Kaplan Textbook of Psychiatry*. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave (*MESH terms*): oxitocina (*oxytocin*), tratamento (*therapy*), Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção (*Attention Deficit Disorder with Hyperactivity*), PHDA, (*ADHD*), cognição social (*social cognition*).

Na seleção dos artigos, foi feita uma leitura do título e resumo, com posterior leitura integral do artigo caso congruente com os objetivos da revisão. Além disso, foram definidos critérios de inclusão e exclusão.

Como critérios de inclusão foram considerados artigos e/ou livros que abordem os temas de “oxitocina”, “Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção” e “cognição social”, para uma contextualização teórica adequada à abordagem dos objetivos principais da dissertação (com contribuição para o estabelecimento de relações entre os termos). Os artigos com correlação entre oxitocina e alterações comportamentais e na cognição social foram ainda incluídos, assim como aqueles que descrevam as alterações comportamentais e na cognição social em indivíduos com Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção; estudos acerca da oxitocina e seu potencial terapêutico na presença de alterações comportamentais e de cognição social em perturbações neuropsiquiátricas foram ainda incluídos. Artigos que relacionem a oxitocina com disfunção na cognição social em indivíduos com Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção foram também considerados.

Relativamente a critérios de exclusão, não foram considerados artigos publicados antes de 2000, artigos que relacionem a oxitocina com condições que não do foro neuropsiquiátrico e artigos escritos em língua que não português ou inglês.

Por fim, foram elaboradas tabelas (em anexo) com as características principais e metodologia dos artigos usados na dissertação que correlacionam o sistema da oxitocina com os défices de cognição social em duas perturbações neuropsiquiátricas, a Perturbação do Espectro do Autismo e a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção. Nestas tabelas, apenas foram incorporados estudos em seres humanos, tendo em consideração que os objetivos do estudo são aplicados à Medicina Humana.

## 4. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

### 4.1. Conceitos gerais

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) é uma perturbação do neurodesenvolvimento que se manifesta essencialmente na infância, mas que frequentemente persiste durante a adolescência e idade adulta, com prejuízo e implicações negativas no funcionamento psicossocial. Estima-se que a PHDA tenha uma prevalência de 5% em crianças e 2,5% em indivíduos adultos, sendo mais comum no sexo masculino numa proporção de 2:1.<sup>1,2</sup>

Tal como nas restantes perturbações do neurodesenvolvimento, as crianças com PHDA apresentam uma incongruência entre a sua idade e o seu nível de desenvolvimento, neste caso ao nível do comportamento e funções executivas, não atingindo os objetivos de desenvolvimento adequados a determinada idade. O padrão comportamental dos indivíduos com PHDA é caracterizado por dificuldades de concentração, desorganização, dificuldades em completar tarefas e perda de objetos, podendo ainda contemplar dificuldades na interação social. Estas últimas podem conduzir a atitudes de frustração ou comportamentos impulsivos.<sup>1,2</sup>

De acordo com o padrão comportamental podemos então dividir a PHDA em três tipos de apresentação: predomínio de desatenção, predomínio de hiperatividade/impulsividade ou apresentação combinada, sendo esta última mais prevalente.<sup>1,2</sup>

### 4.2. Fisiopatologia

A PHDA associa-se a disfunções cerebrais tais como alterações na cognição e no processamento de recompensa. No primeiro caso, pensa-se que poderá haver influência das vias frontoestriatais ou via mesocortical, e, no que diz respeito ao processamento de recompensa, a sua alteração poderá dever-se a distúrbios no sistema dopaminérgico mesolímbico.<sup>8</sup>

Nesta perturbação encontramos anomalias difusas no cérebro, com destaque para o córtex pré-frontal dorsolateral e o giro cingulado anterior, que aparentam estar subdesenvolvidos anatomicamente nestes indivíduos e ainda em áreas subcorticais como o *nucleus accumbens*, a amígdala ou o hipocampo.<sup>2,6</sup>

A evolução recente de técnicas de neuroimagem funcional, com destaque para a Ressonância Magnética funcional (RMf) permitiu evidenciar alterações não só nas áreas anatómicas, mas também nas vias funcionais, anteriormente propostas como causadoras de disfunção executiva

cerebral, com demonstração de anormalidades de ativação das vias frontoestriatais, lobos parietais, córtex cingulado e cerebelo.<sup>5</sup> Encontra-se evidenciado em indivíduos com PHDA um déficit de ativação de áreas frontoparieto-estriatais durante tarefas de inibição comportamental, igualmente ao que se verifica em tarefas que requerem atenção (afetação do córtex cingulado anterior dorsal e corpo estriado) e, ainda, défices de ativação de áreas envolvidas na memória de trabalho (áreas pré-frontais, giro frontal médio e inferior, regiões parietais esquerdas como as áreas de Brodmann 7 e 40- tarefas numéricas/verbais).<sup>5</sup> A disfunção nestas vias pode ser causada por anomalia estrutural, alterações na ligação entre estruturas e/ou alterações na neurotransmissão.<sup>5</sup> Novos modelos sugerindo uma heterogeneidade neuropatológica (com alterações em múltiplos circuitos) têm vindo a ser estudados, retirando o foco único das funções executivas na fisiopatologia da PHDA.<sup>33</sup>

No que respeita ao circuito frontoestriatal, este compreende o córtex pré-frontal lateral, cingulado anterior dorsal e regiões estriatais dorsais como o caudado, conectando-se com o cerebelo através do tálamo. Tem a função de mediar a seleção de uma resposta adequada à tarefa solicitada, geralmente recrutado em tarefas que requerem a supressão de ações autoritárias (como o sinal de *stop*).<sup>33</sup>

Em indivíduos com PHDA podem ocorrer interações atípicas entre o circuito frontoestriatal e mesolímbico, ainda que défices neste último não se verifiquem em todos os indivíduos com a perturbação. O circuito mesolímbico compreende as regiões do córtex pré-frontal ventromedial como o giro orbitofrontal e o cingulado anterior, o estriado ventral (*nucleus accumbens*) e regiões límbicas temporomediais como a amígdala e hipocampo. Medeia uma resposta adequada a tarefas com valor afetivo, como é o caso de tarefas com saliência motivacional (por exemplo, dependências comportamentais, como jogo patológico).<sup>33</sup>

No circuito temporoparietal podem ser verificadas atipias em alguns doentes, sendo que o envolvimento depende da tarefa em causa: menor ativação do córtex parietal direito durante tarefas de memória de trabalho espacial; inativação de múltiplas regiões dos lobos temporais e parietais medial e lateral em tarefas que requerem atenção visual e auditiva seletiva e sobreativação destas regiões em tarefas executivas, devido a menor ativação do córtex pré-frontal (sugerindo uma estratégia alternativa na realização destas tarefas nestes indivíduos).<sup>33</sup>

A neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica cerebral desempenha um papel fundamental na mediação das funções executivas tais como inibição comportamental, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e atenção. As catecolaminas dopamina (DA) e noradrenalina (NA) atuam na neuromodulação das estruturas envolvidas na fisiopatologia da perturbação, sendo que a disfunção destes sistemas surge quer em situações de elevada atividade catecolaminérgica ou quando esta é muito baixa. Nos indivíduos com PHDA, existe uma sobreexpressão do transportador de dopamina (responsável pela recaptação da mesma), o que pode alterar os seus níveis na fenda sináptica e causar disfunção do sistema, como tem vindo a ser investigado nos circuitos frontoestriatais. A NA tem impacto sobretudo a nível do córtex pré-frontal, e a sua concentração influencia funções cognitivas, nomeadamente memória de trabalho e inibição comportamental, com efeitos diferentes consoante o subtipo de recetor. Logo, pode propor-se uma teoria monoaminérgica para explicar a fisiopatologia da PHDA.<sup>6-8</sup>

A fisiopatologia da PHDA pode ainda correlacionar-se com modelos neurofisiológicos com base na desregulação de circuitos *top-down* e *bottom-up*. Os processos *top-down* são responsáveis por funções executivas, envolvendo a planificação comportamental, com seleção adequada da via a atingir um objetivo e mantê-lo a longo prazo. Estes estão ligados a áreas do córtex pré-frontal e permitem então um controlo executivo. A inibição de resposta, juntamente com a seleção adequada da mesma permite este comportamento dirigido a um objetivo motivado por estes processos, sendo muitas vezes uma das componentes disfuncionais nos doentes com PHDA. Os processos *bottom-up* baseiam-se na motivação e recompensa. A PHDA associa-se em grande parte dos casos a problemas emocionais, com dificuldades no controlo da raiva e variabilidade humoral. Tendo em conta o sistema de recompensa, pode ser adotado um comportamento de “aproximação” (afetividade positiva- expectativa de recompensa) ou “evitante” (afetividade negativa- expectativa de não recompensa). Os indivíduos com PHDA dão excessivo valor a recompensas imediatas e são menos sensíveis a recompensas tardias, com atitudes de excessiva “aproximação” por estes motivos. O sistema límbico está envolvido no processamento emocional e motivação, com a amígdala ligada ao comportamento “evitante” e o *nucleus accumbens* ao de “aproximação”. O córtex pré-frontal emite projeções para estas duas áreas, com influência assim da regulação *top-down* nos processos emocionais, contribuindo para uma regulação e inibição emocional. A interação descrita entre os sistemas está provavelmente disfuncional nestes doentes, conduzindo a sintomas de hiperatividade e impulsividade ou a falta de atenção.<sup>34</sup>

À data, ainda não foram encontrados biomarcadores específicos da perturbação nos estudos efetuados, mas sabe-se que fatores genéticos estão na sua base, com heritabilidade estimada em cerca de 70 a 80%.<sup>35</sup> Esta segue um padrão poligénico, com um *overlap* de genes envolvidos na etiopatogénese de outras perturbações psiquiátricas, incluindo outras perturbações do neurodesenvolvimento.<sup>5,6,34</sup>

Também fatores ambientais podem constituir fatores de risco para o desenvolvimento de PHDA, mais frequentemente condições pré, peri e pós-natais como o baixo peso ao nascimento e prematuridade ou ainda a exposição gestacional ao tabaco e álcool. Porém, atendendo à dificuldade em estudar individualmente cada um destes coeficientes e dada a sua relação com o genoma, através da epigenética, o seu papel na predisposição da perturbação deve ser integrado segundo um modelo multifatorial genoma-ambiente.<sup>6</sup>

### 4.3. Diagnóstico

Segundo o DSM-5, o critério principal para o diagnóstico é um padrão persistente de falta de atenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento, caracterizado por falta de atenção e/ou hiperatividade-impulsividade.<sup>1</sup>

A falta de atenção e/ou hiperatividade-impulsividade devem ser descritas pela presença de pelo menos 6 sintomas durante pelo menos 6 meses, incongruentes com o nível de desenvolvimento e

com impacto negativo direto nas atividades acadêmicas/ocupacionais. No caso de adolescentes mais velhos ou adultos (com 17 anos ou mais), são apenas necessários pelo menos 5 sintomas.<sup>1,36</sup>

Os sintomas de falta de atenção incluem: falta de atenção para o detalhe, não conseguir manter a atenção numa tarefa, não parecer ouvir quando interpelado, não cumprir ordens/instruções, dificuldade em organizar tarefas, evitar tarefas que requerem concentração, perder coisas necessárias para atividades, distração fácil com estímulos externos, esquecimento em tarefas diárias como pagamento de contas e faltar a compromissos (especialmente em adolescentes e adultos).<sup>1,36</sup>

Os sintomas de hiperatividade e impulsividade incluem: inquietação, não conseguir permanecer sentado quando necessário, sentir-se agitado, falar excessivamente, não esperar pela sua vez de falar ou numa fila, interromper, intrometer-se nas atividades dos outros.<sup>1,36</sup>

Estes sintomas devem estar presentes antes dos 12 anos, em pelo menos 2 contextos (escola, casa, por exemplo), com impacto no funcionamento social, académico e/ou ocupacional.<sup>1</sup>

Em adolescentes e adultos, os sintomas podem variar bastante do padrão descrito em crianças, com manifestações de procrastinação, dificuldade em gerir o tempo, instabilidade emocional, baixa autoestima. Nestes, é menos evidente a hiperatividade, que tende a estabilizar, com predomínio da falta de atenção. Como comportamento compensatório podem optar por trabalhos menos árduos ou tentativas de organização do seu horário.<sup>2,36,37</sup>

É relevante no diagnóstico diferencial, a exclusão de outras perturbações mentais como perturbações psicóticas (como esquizofrenia), do humor, de ansiedade, dissociativas, perturbações de personalidade ou de uso de substâncias.<sup>1</sup>

A dificuldade no diagnóstico de PHDA prende-se com a semelhança de comportamentos entre crianças com desenvolvimento adequado para a idade e crianças com a perturbação, nomeadamente na presença de atitudes de impulsividade ou falta de atenção, que são comuns em idade escolar.<sup>36</sup> Adicionalmente, a heterogeneidade clínica, etiológica e fisiopatológica, assim como a inexistência de marcadores biológicos, características comuns às restantes perturbações psiquiátricas complica por vezes o diagnóstico. Deste modo, existem alguns questionários (como o *Conners' Parent and Teacher Rating Scales*, o *Swanson, Nolan and Pelham questionnaire (SNAP)* ou o *Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)*, este último utilizado em adultos) que podem ser aplicados, mas que não substituem uma correta avaliação clínica.<sup>36,38</sup>

No diagnóstico diferencial, também devem ser discutidas perturbações como a de aprendizagem específica ou de desenvolvimento intelectual que podem mimetizar atitudes de falta de atenção presentes na PHDA. Os comportamentos de agressividade e impulsividade observados em indivíduos com perturbação de oposição e desafio e perturbação explosiva intermitente podem mimetizar sintomas de hiperatividade/impulsividade; enquanto que alguns aspetos de ansiedade e depressão podem mimetizar sintomas de falta de atenção. No que diz respeito à doença bipolar esta pode, pelas variações de humor que se define, assemelhar-se a uma apresentação combinada de PHDA. Quando esta se manifesta na adolescência pode caracterizar-se por episódios de irritabilidade e sintomas externalizantes, daí o diagnóstico diferencial com a PHDA.<sup>1,39,40</sup>

De referir que muitas das perturbações mencionadas podem coexistir com o diagnóstico de PHDA, tendo a perturbação do espectro do autismo uma particular relevância (mais de 50% dos indivíduos com PEA apresentam-se com PHDA comórbida). Ambas podem ter implicações na interação social, ainda que com traços diferentes, com exacerbação caso coexistam ambas as perturbações. <sup>1,41,42</sup>

Os indivíduos com PHDA são vulneráveis a comportamentos de risco como consumo de drogas ilícitas, com possibilidade de desenvolver perturbação de uso de substâncias. Têm ainda maior risco de desenvolver perturbação da conduta na adolescência e perturbação de personalidade antissocial na idade adulta. Podem ainda ter dificuldades na interação social, com rejeição pelos pares, desemprego por conflitos interpessoais e falta de assiduidade. <sup>1,36</sup>

#### 4.4. Tratamento

O número de ensaios clínicos com consequente aprovação de tratamentos tem aumentado na última década. O tratamento de PHDA pode ser dividido em dois grupos: farmacológico e não farmacológico. <sup>43</sup>

O tratamento farmacológico baseia-se sobretudo em psicoestimulantes (1ª linha) e fármacos não estimulantes como 2ª linha de tratamento. O tratamento não farmacológico consiste na intervenção psicoterapêutica (cognitivo-comportamental, técnicas de *coaching*, relaxamento e *mindfulness*), intervenções no estilo de vida, dispositivos de estimulação cerebral, entre outros que têm vindo a ser explorados nos últimos anos. <sup>43,44</sup>

Em relação aos psicoestimulantes, o metilfenidato surge como principal fármaco utilizado na prática clínica em crianças e adolescentes, sendo a lisdexanfetamina outro fármaco deste grupo. <sup>7,43</sup> Verifica-se que os psicoestimulantes são os agentes mais eficazes no tratamento dos sintomas de PHDA, com um perfil de efeitos adversos favorável. Ainda assim, alguns efeitos adversos relatados são: insónia, perda de apetite e irritabilidade. Estes medicamentos estão contraindicados em doentes com perturbações de tique (muitas vezes uma comorbilidade da PHDA), devendo-se ainda ter cautela na sua administração na presença de doenças cardiovasculares (doenças cardíacas congénitas, história familiar de morte súbita cardíaca, HTA descontrolada ou doença arterial coronária). <sup>43,45</sup>

Os psicoestimulantes como a anfetamina e o metilfenidato são classicamente usados no tratamento da PHDA, com efeitos nos neurotransmissores NA e DA, envolvidas na fisiopatologia da perturbação. <sup>7,43,46</sup> A anfetamina aumenta a disponibilidade extracelular de monaminas através da inibição da recaptação dos transportadores e estimulando a libertação de dopamina das vesículas pré-sinápticas; o metilfenidato bloqueia a recaptação de dopamina ao nível dos transportadores pré-sinápticos. A dopamina circula nas vias entre o córtex frontal e o estriado, disfuncionais na PHDA. Portanto, através da atuação da dopamina, os psicoestimulantes potenciam a atividade de regiões ligadas à atenção, capacidade de decisão e comportamento. <sup>46</sup>

Nos fármacos não estimulantes, constam os agonistas do recetor alfa2 adrenérgico, como a guanfacina ou clonidina ou ainda os inibidores seletivos da recaptação de NA (atomoxetina). Estes podem ser úteis quando existam contraindicações ou efeitos adversos dos estimulantes. <sup>43,47</sup>

Existem ainda outros fármacos como antidepressivos (bupropion, venlafaxina) e antipsicóticos (risperidona, aripiprazole, olanzapina) que têm sido utilizados na PHDA.<sup>43</sup>

Em Portugal, são três os fármacos para utilização na PHDA, o metilfenidato, a atomoxetina e a lisdexanfetamina, aprovados respetivamente em 2003, 2014 e 2019.<sup>48</sup>

Nas intervenções não farmacológicas, a terapia comportamental (ensino parental, intervenções na sala de aula, com os pares, terapia cognitivo-comportamental, desenvolvimento de competências sociais), intervenções cognitivas (ao nível da memória, atenção, *neurofeedback*) e ainda psicoeducação demonstram efeitos nestes doentes. Adicionalmente, intervenções dietéticas e outras alternativas como meditação ou acupuntura revelam ter um efeito modesto em alguns doentes.<sup>8,43,45,49,50</sup>

Dispositivos que atuem por estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (ETCC) ou ainda estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) estão a ser estudados nestes indivíduos para controlo da sintomatologia da PHDA. Estes dispositivos não invasivos podem regular a atividade cortical melhorando aspetos cognitivos da PHDA, com efeitos propostos para o córtex pré-frontal e atuação ao nível da atenção, memória de trabalho e/ou inibição comportamental.<sup>43,45</sup>

Existe vantagem na utilização de terapêutica multimodal, com melhoria dos sintomas de PHDA com doses inferiores de fármacos, nomeadamente metilfenidato, e maior eficácia comparativamente à utilização isolada de terapia comportamental ou de fármacos.<sup>44,45</sup>

Nos adultos, a PHDA é uma perturbação frequente subdiagnosticada, mas o tratamento pode melhorar o funcionamento dos indivíduos afetados. Nestes, também se podem aplicar estratégias farmacológicas e não farmacológicas. O tratamento farmacológico tem efeito, não só nos sintomas de PHDA, como melhora vários *outcomes*, incluindo menor prevalência de depressão, suicídio ou comportamentos criminais.<sup>51,52</sup> Os fármacos com maior efeito são os estimulantes, tendo os não estimulantes, como a atomoxetina, um efeito apenas moderado. Como primeira linha, pode ser utilizado o metilfenidato ou lisdexanfetamina por um intervalo de 6 semanas para avaliação de resposta. A atomoxetina aumenta indiretamente os níveis de dopamina no córtex frontal, podendo ser utilizada como segunda linha quando não há resposta aos estimulantes. Nos adultos, os tratamentos não farmacológicos são menos eficazes que a medicação, mas podem servir como complementares a este tratamento, com maior evidência da terapia cognitiva-comportamental.<sup>47,53,54</sup>

Estudos de RM e RMf verificam os efeitos do tratamento com metilfenidato no cérebro de indivíduos afetados com PHDA, pela atuação nas vias fronto-estriato-tálamo-cerebelares e parieto-temporal. A redução do volume dos gânglios da base que ocorre nas crianças com PHDA, sobretudo globo pálido e *putamen*, tende a reverter com este tratamento, mas também com a idade adulta. Por outro lado, nos adultos, a diminuição de volume verifica-se de forma mais proeminente no córtex cingulado anterior, podendo, contudo, melhorar com o tratamento.<sup>55</sup>

## 5. Oxitocina

### 5.1. Conceitos gerais

A oxitocina é uma hormona constituída por nove aminoácidos produzida nos neurónios magnocelulares do núcleo supraóptico e paraventricular do hipotálamo que se projetam através dos axónios na neurohipófise. Daqui é libertada na circulação sanguínea e distribui-se por vários tecidos, através de uma secreção pulsátil. Existem também várias projeções de neurónios parvocelulares do núcleo paraventricular para o SNC, onde a oxitocina funciona como neuromodulador.<sup>25,56,57</sup>

A oxitocina é igualmente produzida em tecidos periféricos como o útero, corpo lúteo, membrana amniótica, placenta e ainda no testículo. O estrogénio sintetizado pela placenta durante o trabalho de parto pode ser um facilitador da produção de oxitocina ao nível da membrana amniótica e decídua.<sup>23,58</sup>

O recetor da oxitocina humano foi primeiramente isolado e identificado em 1992, fazendo parte dos recetores acoplados à proteína G, tendo uma expressão diversa em vários tecidos do organismo. Nos seres humanos, a nível cerebral, propõe-se que tenha maior expressão no núcleo basal de *Meynert*, núcleo do ramo vertical, área hipotalâmica anterior e posterior, substância *nigra pars compacta*, núcleo do trato solitário, entre outras. Os esteróides sexuais e os glucocorticoides podem ter alguma capacidade de influenciar a expressão dos recetores e a ligação da oxitocina aos mesmos.<sup>28,57,59,60</sup>

A secreção de oxitocina funciona com um mecanismo de *feedback* positivo, ou seja, a libertação de oxitocina leva a ações que promovem ainda mais a libertação de oxitocina (isto ocorre, por exemplo, durante o parto, no qual, a oxitocina estimula contrações uterinas e, por sua vez, estas contrações levam a maior libertação de oxitocina, permitindo a criação de um ciclo até à expulsão do feto). Posto isto, ao conhecermos o seu mecanismo de ação em alguns órgãos conseguimos também compreender alguns estímulos que provocam a sua libertação<sup>61</sup>. A sua libertação surge assim em contexto de estímulos nocivos e não nocivos, em resposta à ativação de nervos sensitivos durante o parto (trato urogenital), amamentação (mamilo) e atividade sexual, mas também com estimulação de baixa intensidade cutânea (toque, massagem no cabelo, temperatura tépida), segundo o sistema somatossensorial (mediado pela via espinotalâmica) e ainda da mucosa oral e do trato gastrointestinal. Independentemente da origem dos nervos sensitivos, o núcleo do trato solitário parece ter influência na transmissão dos impulsos aferentes.<sup>25,57,62</sup>

### 5.2. Mecanismo de ação e fisiopatologia

A oxitocina é frequentemente reconhecida pela sua atuação na amamentação e parto.<sup>23,28</sup> A nível uterino, estimula a contração miométrial, permitindo o parto por via vaginal e tem ainda uma função na involução uterina, facilitando contrações tónicas.<sup>23</sup>

Na amamentação, o estímulo de sucção induz a libertação de oxitocina na circulação periférica a partir da neurohipófise, com vista à obtenção do leite materno por parte do recém-nascido.<sup>23,24,61</sup>

Tem vindo a ser demonstrado que não só mecanismos periféricos desencadeiam os processos de contração miométrial e ejeção de leite durante a amamentação, verificando-se influência também da oxitocina a nível central.<sup>23</sup>

A oxitocina está relacionada com outras funções fisiológicas e fisiopatológicas a nível central, inclusive comportamentais, funcionando como neurotransmissor. No mecanismo que faz com que esta tenha influência na regulação neuronal, é de referir a importância do GABA e do óxido nítrico na associação à perpetuação da ação da oxitocina. Ainda assim, estes fenómenos são explicados sobretudo com base em estudos animais.<sup>24,25</sup>

A propriedade anti-nocetiva é demonstrada em modelos animais, sugerindo-se uma relação com o sistema opioide e a sua intervenção ao nível dos cornos posteriores ou gânglios das raízes posteriores da espinal medula. O sistema dopaminérgico poderá também intervir nesta propriedade.<sup>24,25,63</sup>

A atividade ansiolítica da oxitocina tem uma fisiopatologia complexa, com elevação dos seus níveis centrais perante situações de *stress*, sendo a interferência na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal reconhecida. O seu efeito está ainda relacionado com a transmissão noradrenérgica central e com neurónios presentes na amígdala, que atenuam a reação ao medo e *stress*. Por outro lado, é de realçar o papel do núcleo do trato solitário (NTS), importante estação de impulsos nervosos aferentes implicados posteriormente na libertação de oxitocina, independente da origem dos estímulos.<sup>24,28,57,59</sup> A atividade ansiolítica pode ser potenciada pelo tratamento com estrogénio. No pós-parto, níveis periféricos elevados desta hormona parecem estar relacionados com humor elevado e diminuição de ansiedade.<sup>24,28</sup>

A oxitocina exerce ainda controlo sob o tónus nervoso autonómico, pela sua relação com o *locus ceruleus* (LC) e NTS, áreas envolvidas no controlo do mesmo, geralmente inibindo a atividade simpática e estimulando a parassimpática.<sup>57</sup>

A oxitocina tem também efeito na satisfação materna com o parto, através da sua interação com o sistema de recompensa dopaminérgico, aumentando a libertação de dopamina no *nucleus accumbens*.<sup>23,57</sup> Além disto, a oxitocina pode contribuir para a formação de ligações entre indivíduos, especialmente no desenvolvimento de comportamento maternal (relação mãe-recém-nascido).<sup>23,28</sup>

A oxitocina tem vindo a ser estudada pelo seu papel na sinalização de saciedade, com estudos para a síndrome de *Prader Willi* e anorexia nervosa.<sup>24,64</sup> Pode ainda influenciar o balanço hidroeletrólítico, com efeitos antidiurético e vasodilatador, aumentando o fluxo cerebral, coronário e renal.<sup>24,61</sup>

Por fim, a oxitocina tem atuação nos comportamentos sociais, atuando a nível do reconhecimento social, necessário para o estabelecimento de relações. A amígdala através do processamento de aprendizagem e memória é fundamental neste mecanismo.<sup>24,28</sup> Deste modo, indivíduos com baixos níveis plasmáticos de oxitocina têm ligações interpessoais menos fortes, conduzindo a maiores níveis de ansiedade, depressão e *stress*, e ainda de dor e inflamação. Ainda se verifica que indivíduos com perturbações *borderline*, esquizofrenia e fibromialgia demonstram baixos níveis séricos desta hormona.<sup>57</sup>

### 5.3. Utilizações clínicas

A oxitocina é conhecida pela sua indicação e aprovação em obstetrícia antes do parto e no pós-parto.<sup>61</sup> Está indicada na indução de trabalho de parto por via vaginal, ou ainda em caso de ruptura prematura de membranas; podendo ainda ser indicada em situações de trabalho de parto estacionário. Neste caso a oxitocina é administrada por via endovenosa, com tempo de semivida plasmático bastante curto, de cerca de 3-6 minutos.<sup>58,61,65,66</sup>

No pós-parto, a oxitocina é utilizada na prevenção e controlo da hemorragia pós-parto, impedindo a atonia uterina. Nestes casos, a oxitocina pode ser administrada por via intramuscular ou endovenosa.<sup>58,61</sup>

Desde a descoberta da oxitocina, pouca evolução surgiu nas suas utilizações clínicas, apenas tendo sido desenvolvidos novos análogos e formas sintéticas, sendo o seu uso praticamente restrito à área da obstetrícia.<sup>58</sup>

Conforme proposto e explicado acima, a oxitocina no futuro pode vir a ser utilizada para induzir efeitos no cérebro materno para facilitar o parto, ao reduzir os níveis de dor, medo e *stress*.<sup>65</sup>

A utilização da oxitocina em perturbações de ansiedade e depressão pode vir a ser explorado, tendo alguns estudos evidenciado diminuição da ativação da amígdala quando o fármaco é administrado por via intranasal em resposta a situações de ameaça ou medo.<sup>28</sup>

### 5.4. Efeitos adversos, contraindicações e toxicidade

Efeitos adversos comuns da administração incluem eritema do local injeção intramuscular, náuseas, vômitos, dor abdominal e perda de apetite.<sup>61</sup>

Efeitos mais severos que requerem monitorização englobam arritmias cardíacas, convulsões, anafilaxia, confusão, alucinações, aumento severo da pressão arterial e visão turva.<sup>61</sup>

A oxitocina está contraindicada em casos de hipersensibilidade e ainda em casos em que o parto vaginal é contraindicado como infeção ativa por herpes genital, *vasa previa*, *placenta previa* e prolapso do cordão umbilical. Também está contraindicada quando o feto está em situação transversa, quando há incompatibilidade feto-pélvica e também quando o útero está hiperativo ou hipertónico antes do parto.<sup>61</sup>

Doses mais altas de oxitocina podem levar a efeitos cardiovasculares como taquicardia, arritmias, e isquemia do miocárdio. A nível uterino podem ainda causar hiperestimulação uterina com ruptura uterina. Existem riscos de hemorragia subaracnoideia, morte materna e morte fetal associadas à sua administração.<sup>61</sup> A nível hidroléctrolítico pelo seu efeito antidiurético (estruturalmente semelhante à vasopressina) pode conduzir a hiponatremia, coma, convulsões ou morte materna, sendo sempre importante monitorizar a diurese e controlar a fluidoterapia nestas grávidas.<sup>61,65,66</sup>

Não existe consenso em relação à passagem da oxitocina através da placenta ou barreira hematoencefálica, podendo afetar nestes casos o feto e o cérebro materno. No entanto, os níveis fetais de oxitocina revelaram a existência de produção fetal, sem evidência de passagem

placentária da mesma. Além disso, sendo a oxitocina um péptido polar não consegue atravessar facilmente as membranas biológicas, com passagem de apenas 0,1 a 1% através da barreira hematoencefálica após administração sistêmica da dose recomendada. No entanto, valores mais elevados de oxitocina podem passar a placenta e a barreira hematoencefálica, com potencialidade de causar efeitos maternos e fetais. Assim, dada a baixa probabilidade da oxitocina periférica ter efeitos no SNC, devem ser revistas com muita cautela todas as extrapolações sobre níveis desta hormona e resultados comportamentais.<sup>23,65</sup>

Por outro lado, para eventual aplicação clínica da oxitocina com efeitos a nível central, segundo os seus diversos mecanismos de ação, a via intranasal parece ser um método adequado, pois consegue passar a barreira hematoencefálica por esta via.<sup>23,67</sup>

## 6. Cognição social

### 6.1. Definição

As relações humanas envolvem interação social, e assim comportamentos e comunicação adequados em relação ao contexto social. Estas interações iniciam praticamente no início da vida, primeiramente manifestados pelo sorriso social ou imitação.<sup>9</sup>

Os estímulos sociais requerem processamento, reconhecimento, interpretação e resposta subsequente, sendo estes mecanismos treinados ao longo do desenvolvimento, contribuindo assim para a capacidade de interagir em diversos contextos sociais.<sup>9</sup>

Estas adaptações solicitadas pelas próprias interações sociais com recurso a funções cognitivas (perceção, atenção, linguagem, memória, funções executivas), assim como outras capacidades mentais mais específicas constituem o conceito de cognição social.<sup>9,10</sup> Assim, pode definir-se como um conjunto de processos neurocognitivos subjacentes à capacidade de um indivíduo “compreender o comportamento do outro”, sendo uma premissa essencial da integração social.<sup>68</sup>

Um exemplo da aplicação dos processos de cognição social é a categorização social e a estereotipagem, com ativação de processos cognitivos que percecionam características semelhantes entre um grupo de indivíduos e as diferenças entre os vários grupos.<sup>69</sup>

São conhecidas algumas redes neuronais envolvidas na cognição social, como as regiões da amígdala, córtex orbitofrontal, sulco temporal superior, junção temporoparietal e ínsula. Como se compreende quer o processamento emocional quer o cognitivo estão implicados no conceito de cognição social.<sup>9</sup>

A cognição social tem três domínios principais: a perceção social, a compreensão social e a capacidade de decisão social.<sup>68</sup>

Na categoria de perceção social, o sistema ocular constitui uma grande parcela, sendo uma estrutura dinâmica e informativa face aos estímulos sociais, capturando movimentos corporais como o olhar ou ainda contrações da musculatura facial na expressão de emoções, tendo a fala um

papel importante neste último aspeto também. As vias neuronais envolvidas no processamento dos estímulos visuais englobam o córtex occipitotemporal, com decomposição do cenário visual em categorias como faces e partes do corpo. A percepção social envolve ainda a noção de movimento, com maior papel do córtex temporal lateral, e em particular da porção posterior do sulco temporal superior (pSTS, implicado no movimento biológico). O pSTS faz ainda parte de outra rede neuronal que inclui a amígdala e o córtex orbitofrontal, ambos envolvidos no processamento do valor afetivo dos estímulos observados. A amígdala é uma região fundamental na componente social do cérebro, associada à perspetiva emocional, com funções no processamento de expressões faciais e ainda no julgamento de confiança. O córtex orbitofrontal está envolvido também no processamento da recompensa.<sup>68,70</sup>

No que diz respeito à compreensão social, esta baseia-se sobretudo na interpretação do comportamento do outro em relação ao estado mental, abrangendo convicções, desejos, intenções, objetivos, experiências, sensações e emoções, aspetos fundamentais nas suas futuras ações. No âmbito deste conceito é desenvolvida a teoria da mente, concentrando-se na consciência da existência de estados mentais, informação e motivações divergentes entre os vários indivíduos (mentalização). A teoria da mente tem uma dimensão afetiva e cognitiva, com a empatia a ter papel relevante na sua interação. A mentalização e a empatia permitem a compreensão entre indivíduos, através da representação dos seus estados mentais ou emocionais, em que na primeira ocorre uma compreensão de pensamentos, desejos, e emoções do outro e na segunda uma aprendizagem e uma partilha automática/identificação com o estado afetivo (empatia afetiva) ou pensamento (empatia cognitiva). A mentalização pode ainda ser implícita ou explícita, com a implícita presente desde a infância e através de comportamentos não verbais e a explícita a necessitar de competências socioculturais, adquiridas por instruções verbais. Na neurobiologia da compreensão social está implicada a pSTS, com influência no sistema de neurónios-espelho e mentalização. O sistema de neurónios-espelho inclui a região frontal inferior, pré-motora e parietal e é ativado durante a realização de uma tarefa, observando simultaneamente a mesma tarefa a ser realizada por outro, importante assim no reconhecimento de ações e aprendizagem através da imitação. O sistema da mentalização envolve outras regiões como o córtex pré-frontal medial e a junção temporoparietal.<sup>10,17,68,71</sup> Assim, na empatia e teoria da mente intervêm o córtex pré-frontal, temporal, sistema de neurónios-espelho (fundamental na imitação motora e contágio emocional) e gânglios da base, assim como córtex cingulado anterior e junção temporoparietal na distinção do estado mental próprio do dos outros.<sup>72</sup>

Na capacidade de decisão social é importante a compreensão do comportamento do outro para atuar nos mais diversos contextos sociais, com complexidade e dinâmicas diferentes. Em relação à neurobiologia da decisão, os impulsos afetivos podem influenciar a decisão e estarem ativas vias implicadas na emoção, durante as decisões. A ínsula é ativada em situações de injustiça, estando envolvida também na representação de estados do próprio corpo ou na empatia pelo outro, enquanto que o córtex pré-frontal dorsolateral é incumbido do controlo cognitivo e da inibição de resposta e o estriado ventral no sistema de recompensa.<sup>68,70</sup>

Em indivíduos normais, as expressões faciais geram alterações neuronais ao nível do córtex frontotemporal e parieto-occipital, enquanto na prosódia emocional estão envolvidas as áreas perisilvianas direitas. Adicionalmente, regiões temporais, pré-frontal (orbitofrontal) e cingulado

anterior, amígdala e gânglios da base estão implicadas no reconhecimento de emoções através da face. A via dopaminérgica pode estar então implicada nesta percepção de emoções. O reconhecimento das emoções é necessário para inibir o comportamento agressivo e défices no reconhecimento das emoções faciais podem ser um fator crucial na adaptação social.<sup>72</sup>

Disfunções na cognição social podem ser uma das facetas de diversas doenças neurodegenerativas (demência frontotemporal, variante comportamental), neuropsiquiátricas (esquizofrenia, perturbação depressiva major), do neurodesenvolvimento (como PEA e PHDA) ou ainda secundárias a dano cerebral agudo (AVC, trauma). Os défices que podem surgir como resultado destas patologias muitas vezes são responsáveis pela afetação das relações interpessoais nos indivíduos afetados, com impacto direto na sua vida quotidiana.<sup>68</sup>

## 6.2. Cognição social na PHDA

Os indivíduos com PHDA podem apresentar variações no processamento nos vários estádios do processamento da informação social, dificultando as suas relações interpessoais, com rejeição pelos pares e inclusive conflitos interpessoais. Esta dificuldade pode perpetuar-se durante a adolescência e configurar um problema severo durante a vida adulta.<sup>4,13</sup> Efetivamente, as aptidões de cognição social são consideradas pelo DSM-5 como um dos seis principais domínios neurocognitivos do funcionamento, constituindo um fator de prognóstico na perturbação.<sup>12,19,72</sup>

Na adolescência, a interação positiva com os pares é fundamental para o processo de desenvolvimento de identidade e bem-estar. Nesta fase, perturbações emocionais são mais suscetíveis de ocorrer, justificando a alta comorbilidade entre PHDA e sintomas depressivos que podem persistir na vida adulta. Os adolescentes com PHDA podem experienciar défices na compreensão social e na resolução de problemas, presentes desde a infância.<sup>73</sup> A prevalência desta disfunção em indivíduos com PHDA pode chegar aos 22%.<sup>12</sup>

Os défices de cognição social devem-se a disfunção em áreas cerebrais (também envolvidas na fisiopatologia da PHDA) que regulam este domínio: em estudos de imagem, doentes com PHDA demonstram disfunção cerebral em regiões ligadas à percepção emocional (através da face ou prosódia), como o córtex pré-frontal e os gânglios da base.<sup>13</sup> Lesões do córtex pré-frontal causam défices de concentração (córtex pré-frontal tem influência na atenção seletiva e sustentada<sup>5</sup>), organização e impulsividade, verificados em indivíduos com PHDA. Os défices no planeamento, memória de trabalho, mudança de cenário e inibição (funções executivas, requisitadas em situações que exigem concentração), que surgem na perturbação parecem ser atribuídas ao córtex pré-frontal medial e dorsolateral. Ainda assim, esta disfunção não é consistentemente observada em todos os doentes com a perturbação.<sup>4,13,74</sup>

No que diz respeito ao reconhecimento emocional, a raiva e o medo são as duas emoções mais disfuncionais na PHDA, podendo dever-se à disrupção da atividade do lobo temporal em resposta a faces de raiva, conforme descrevem alguns achados eletrofisiológicos.<sup>12,14</sup>

Outras dimensões da cognição social complexas como teoria da mente e empatia estão afetadas em crianças com PHDA, atribuindo-se também ao córtex pré-frontal, junção temporoparietal e polos temporais. A deteção de ironia pode ser outra vertente afetada decorrente do recurso deficitário à teoria da mente.<sup>13,15</sup> Há também evidência que as alterações cerebrais nestas vias e áreas diminuem com a idade.<sup>12,16</sup>

Um estudo recente aponta para a associação entre a espessura cortical e volume subcortical e as capacidades sociais em crianças e adolescentes com PHDA (entre os 6 e os 18 anos). O subdesenvolvimento de regiões envolvidas na mentalização (giro temporal superior, polos temporais, junção temporoparietal, córtex pré-frontal dorsomedial, córtex cingulado posterior e ínsula), assim como reduzidos volumes da amígdala e estriado são encontrados em indivíduos com maior déficit na interação social, avaliada pelos cuidadores através do *Social Communication Questionnaire*. Adicionalmente, uma pior performance na teoria da mente (avaliada pelo teste *Reading the Mind in the Eyes*) está associada a menores volumes da amígdala e hipocampo. Em estudos realizados em adultos, as diferenças morfológicas cerebrais entre os doentes com PHDA e indivíduos saudáveis atenuam-se, o que é compatível com a ausência de défices ou défices residuais na teoria da mente nesta população. Isto levou ao desenvolvimento da hipótese de que há um atraso no desenvolvimento cortical nos doentes com PHDA na adolescência (particularmente na região pré-frontal) que poderá explicar a disfunção na cognição social em crianças e a sua ausência em adultos com PHDA. Adultos que apresentam competências sobredesenvolvidas nos aspetos emocionais da teoria da mente (como inferência sobre estados afetivos) simultaneamente têm maiores volumes nas partes mediais do giro frontal superior, assim como no giro angular direito e regiões parietais inferiores, sugerindo mais uma relação entre este domínio da cognição social e a volumetria de certas estruturas cerebrais.<sup>16</sup>

O tipo de apresentação de PHDA pode condicionar os mecanismos subjacentes aos défices de cognição social, sendo que no caso de predomínio de falta de atenção, esta mesma pode condicionar os défices (pela passividade que apresentam e a necessidade da atenção em contexto social) e no predomínio de hiperatividade/impulsividade, os problemas na inibição e a agressividade podem comportar défices na cognição social (interrupção de conversas ou agressividade pode diminuir as oportunidades para interagir com os pares). Ainda assim, não se deve basear apenas nestes mecanismos para explicar estes défices.<sup>4,13,17</sup> Numa revisão recente estão descritos défices no comportamento pró-social, independentes da apresentação de PHDA, ou seja, apesar da interpretação de sinais emocionais e não verbais ser distinta, os défices no funcionamento social são semelhantes.<sup>18</sup>

É difícil construir um perfil das alterações nos mecanismos de processamento cognitivo social nas crianças com PHDA dadas as limitações dos estudos realizados, mas são observados défices no reconhecimento de emoções e em funções mais complexas que dependem deste reconhecimento, como na teoria da mente cognitiva, na empatia cognitiva e na linguagem pragmática (utilização da linguagem no contexto social para comunicação e compreensão da intenção social e emocional). A linguagem pragmática é por isso um bom preditor de dificuldades adaptativas e comportamentais, pelo seu papel no comportamento pró-social (como a liderança). É também compreendido que os défices são maiores nas componentes cognitivas que nas afetivas (empatia e teoria da mente afetivas), o que se pode dever à associação entre as funções executivas e os aspetos cognitivos da cognição social (por exemplo, a disfunção na inibição, pode levar a condutas imaturas e narcisísticas socialmente, com limitada retrospectiva e previsão dos acontecimentos e menos probabilidade das ações serem orientadas por eventos do passado ou futuro).<sup>13,17,18</sup> Ainda assim, a empatia afetiva está bastante relacionada com o controlo inibitório.<sup>72</sup>

Portanto, tendo em conta a dificuldade de compreender o ponto de vista do outro (teoria da mente cognitiva), as crianças podem ter menos capacidade de enquadrar-se a si mesmas noutra perspetiva (empatia cognitiva). Os défices revelados (teoria da mente, perceção e reconhecimento emocional e empatia) levam a dificuldade em estabelecer relações, pela inapropriada resposta aos sinais do ambiente social. A incapacidade de compreensão do outro pode conduzir a esta desregulação emocional, com sintomas disruptivos externalizantes (expressão de raiva) ou sintomas internalizantes (alterações do humor ou ansiedade). Deste modo, estes constituem um alvo de potenciais intervenções.<sup>17,18</sup>

Em adultos com PHDA, existem poucos estudos em relação às várias vertentes da cognição social sendo ainda mais difícil delinear um perfil para as suas alterações, apesar de os défices serem menos evidentes que em crianças.<sup>16</sup> Surgem limitações no processamento de emoções faciais, relacionadas com anormalidades funcionais das vias límbicas, que, no entanto, podem ser compensadas pela apresentação audiovisual dos estímulos.<sup>11</sup> A capacidade de decisão, por outro lado parece ser uma componente preservada na maioria dos adultos com a perturbação.<sup>11</sup>

Recentemente os fármacos utilizados no tratamento dos sintomas major da PHDA (como o metilfenidato) têm sido investigados quanto à sua potencial ação nas competências sociais.<sup>18,72</sup> Os estimulantes de forma crónica atenuam as anomalias estruturais em crianças e adolescentes com PHDA, em regiões frontoestriatais, cerebelares e corpo caloso, através do aumento da atividade dopaminérgica e noradrenérgica central.<sup>55,72</sup> O efeito nestes circuitos pode resultar em melhoria leve-moderada das funções executivas (inibição de resposta, memória de trabalho, atenção sustentada), por sua vez, com ação positiva sobre as habilidades sociais nestes indivíduos, como teoria da mente, empatia e reconhecimento emocional.<sup>72,75</sup> A ação indireta em neuropéptidos como a oxitocina pode contribuir para esta melhoria, pela sua influência na empatia afetiva.<sup>72</sup>

A utilização de metilfenidato por um período de 12 semanas demonstra melhoria reconhecimento de emoções negativas como tristeza e raiva (os mais afetados nestas crianças).<sup>18</sup>

De salientar que o sexo e outras comorbilidades como a perturbação da conduta podem ter influência na eficácia do tratamento.<sup>13</sup>

### 6.3. Relação com a oxitocina

Durante a infância e adolescência, ocorrem variações na expressão da oxitocina e vasopressina e seus recetores, em topografia e quantidade, à medida que se vão desenvolvendo aptidões sociais, tais como empatia e reconhecimento emocional. Nestas etapas, a manipulação da exposição a estas neurohormonas pode provocar alterações em áreas cerebrais implicadas na cognição social.  
22,32

Alguns polimorfismos genéticos nos genes relacionados com a oxitocina e vasopressina traduzem-se em modificações em vias neuronais relacionadas com o comportamento social. Estes podem contribuir para uma maior suscetibilidade de desenvolver perturbações com défices nas competências sociais ou, por outro lado, estar associados a maior capacidade de mentalização, com predisposição para interação social (como acontece com polimorfismos do OXTR).<sup>20-22</sup> O LNPEP é outro dos genes que pode ter correlação com fenótipos sociais: este codifica para uma peptidase

que metaboliza a oxitocina e vasopressina; já o CD38 é um mediador da libertação de oxitocina, influenciando também a vertente social.<sup>21,22</sup>

Os mecanismos epigenéticos como a hipermetilação são igualmente fundamentais para a expressão destes genes. Um exemplo é a influência da abstinência de amor materno na infância, que torna os indivíduos mais suscetíveis a variações de metilação em eventos de *stress* agudo (hipermetilação causa diminuição da expressão do OXTR).<sup>60</sup>

Variações entre sexos podem também comportar diferenças nas aptidões sociais, por alterações na densidade de ligação ao OXTR. Maior densidade de ligação ao OXTR, conduz a maior interesse social, sucedendo o inverso quando a densidade é menor. Os estrogénios podem estimular a densidade de ligação ao OXTR na amígdala, promovendo, deste modo, melhorias no comportamento social no sexo feminino.<sup>60</sup>

Os níveis plasmáticos basais de oxitocina estão geralmente reduzidos em crianças que cresceram em condições adversas<sup>76</sup>, podendo afetar por sua vez os fenótipos comportamentais. Também níveis baixos no líquido cefalorraquidiano (LCR) podem ter relação com disfunção na cognição social.<sup>77</sup> Deste modo, surge a ideia de que os níveis periféricos da hormona têm potencial conexão com a atividade oxitocinérgica central. Todavia, esta relação é complexa e pode traduzir-se mais como tónus cerebral oxitocinérgico e não como libertação coordenada.<sup>78</sup> As diferenças de concentração da hormona em líquidos periféricos podem estar relacionadas com a sua fisiologia - valores urinários podem representar valores de base, enquanto valores salivares podem refletir variações na sequência de certos eventos.<sup>22</sup>

Os efeitos da oxitocina na cognição social são variados, destacando-se a memória social, o reconhecimento emocional, teoria da mente e empatia. Pode ainda ter impacto no comportamento pró-social, com efeitos na confiança, generosidade, cooperação, bem como na regulação da inveja e aversão social.<sup>31,32</sup> O comportamento parental, ligação entre os pares e comportamento vincutivo são outras áreas sob influência da neurohormona. O comportamento materno evidenciado desde o parto é um exemplo da ação da oxitocina na manutenção de interações sociais; já o comportamento paterno requer sinais adicionais do ambiente e da descendência para que se estabeleça. Outros exemplos práticos do impacto da oxitocina nas interações social são o seu efeito em atividades que envolvem sincronia interpessoal como a dança ou na manutenção de relações românticas positivas.<sup>76</sup> Recentemente, este efeito de curto prazo na cognição social foi confirmado para a administração oxitocina por via intranasal numa posologia de 24-40 UI.<sup>20</sup>

Um mecanismo que pode explicar os efeitos sociais da oxitocina pode estar relacionado com a sua atividade ansiolítica, através da sua atuação na amígdala e suas projeções.<sup>20,79</sup> Lesões na amígdala ou diminuição da sua ativação dificultam o reconhecimento de expressões faciais de medo, aumentando a confiança, desinibição social e agressividade instrumental, sucedendo o inverso na ativação excessiva desta área cerebral (desconfiança, fobia e isolamento social). O papel da oxitocina em situações de *stress* relaciona-se com a amígdala, diminuindo o fluxo excitatório da mesma para regiões do tronco cerebral responsáveis pela resposta ao medo. Desta forma, a neurohormona parece diminuir o medo e controlar a agressividade, conforme verificado em modelos animais.<sup>79</sup> Estudos em seres humanos revelam que a administração intranasal desta hormona tem um efeito ansiolítico em resposta ao medo, diminuindo ainda a agressividade reativa e aumentando a confiança, contribuindo para uma atuação em conformidade com o contexto social.<sup>79,80</sup>

Outro mecanismo que pode justificar os efeitos da oxitocina na cognição social é a forma como esta afeta os estados motivacionais relacionados com a vinculação, ou seja, com a recompensa social. Este efeito está novamente relacionado com a amígdala e com a atividade seletiva da oxitocina em subregiões desta estrutura subcortical consoante a valência do estímulo social: a oxitocina atenua a atividade nas regiões lateral e dorsal da amígdala anterior após exposição a estímulos negativos, mas aumenta a atividade nestas regiões para estímulos sociais positivos. Desta forma, em indivíduos com menor interesse no mundo social, motivações vinculativas podem melhorar a memória social e reconhecimento de emoções nos mesmos.<sup>31,80</sup>

Adicionalmente, outro mecanismo que pode fundamentar os efeitos sociais da oxitocina é a forma como esta altera a saliência e o processamento dos estímulos. A administração intranasal de oxitocina aumenta o desvio do olhar para a região do olho (uma das áreas mais comunicativas da face), com demonstração em RMf de aumento da ligação da amígdala posterior e colículos superiores, suportando a ideia de que a oxitocina salienta a informação visual social.<sup>20,22,31,80</sup> Uma outra maneira de avaliar esta capacidade é através do *Reading the Mind in the Eyes Test* (RMET), um teste que requer a inferência dos estados mentais a partir de fotografias da região do olho, aplicado sobretudo para distinguir indivíduos saudáveis de indivíduos com perturbações na cognição social. Durante esta tarefa, a oxitocina intranasal parece influenciar a ativação de áreas cerebrais envolvidas na teoria da mente, empatia, reconhecimento emocional e processamento de emoções faciais, nomeadamente expressões de medo.<sup>32,81</sup>

Sugere-se assim uma inter-relação entre os vários mecanismos para explicar os efeitos sociais da oxitocina, o que poderá ser útil numa oportunidade terapêutica.<sup>31</sup> O modelo proposto é com base na função oxitocinérgica de indicar e quantificar a certas regiões cerebrais relevantes que algum evento social pode acontecer, está a acontecer ou já aconteceu e que se devem focar nesse evento, ativando a memória para o evento e planeando futuras intervenções sociais que se espera que sejam influenciadas positiva ou negativamente por esse evento (ativar o “cérebro social”). Assim, situações sociais positivas vão mediar os seus efeitos por vias neuronais de recompensa e redução de ansiedade, facilitando e reforçando as relações; e em situações negativas onde a atividade da oxitocina é potenciada, esta atua a nível motivacional como forma de lidar com situações sociais deletérias (mecanismos de *coping* sociais), com ações nas vias da ansiedade e do stress, na tentativa de encontrar soluções.<sup>80</sup>

Geralmente estes processos requerem algum grau de mentalização, fundamental na cognição social. A desregulação destas vias pode potenciar patologias no sentido de hipermentalização (quando há excessivo recurso à teoria da mente), dando origem a interpretações erradas e estereotipadas, mas também a estados depressivos, e sentimentos de culpa ou vergonha.<sup>80</sup>

A oxitocina endógena constitui então um biomarcador da sensibilidade aos estímulos sociais e/ou motivação social, com níveis periféricos mais baixos a serem associados a perturbações como as do espectro do autismo e esquizofrenia e níveis mais elevados a serem correlacionados a confiança e comunicação de apoio. Estes níveis endógenos podem regular os efeitos da oxitocina administrada exogenamente (pelo mecanismo de feedback positivo), justificando assim as diferenças individuais na resposta à oxitocina exógena.<sup>31,81,82</sup>

Além dos níveis basais de oxitocina endógena, outros fatores podem ter influência na atuação da oxitocina em contexto das interações sociais, destacando-se o tempo de avaliação (possível efeito curto prazo), as características individuais (incluindo o sexo, traços de insensibilidade emocional), o contexto social, o tipo de expressão facial (positiva ou negativa), o grupo social a que pertencem os indivíduos, exposição a trauma na infância ou concomitância de outras perturbações psiquiátricas.<sup>31,32,60,81</sup> Em indivíduos mais alerta para estímulos, a saliência de estímulos pode ser prejudicial, assim como para com pessoas fora do seu grupo, a oxitocina pode causar em alguns indivíduos posturas mais defensivas e não tanto de confiança. Em indivíduos com perturbação de personalidade *borderline* ou antecedentes de trauma, a oxitocina pode ter mesmo efeitos negativos na pró-socialidade.<sup>20,22,31,80,81</sup> Já em jovens institucionalizados, com elevados traços de insensibilidade emocional, a oxitocina intranasal parece ter benefício nas competências de empatia e reconhecimento do medo.<sup>32</sup>

A abstinência de amor materno pode funcionar não só como mecanismo epigenético na expressão de OXTR<sup>60</sup>, mas também como condicionante da resposta da oxitocina em tarefas de cognição social, como o RMET. Assim, em indivíduos com maior nível de abstinência amorosa na infância e, com isso, menos aptidões no reconhecimento de emoções e teoria da mente, a oxitocina tem uma ação positiva, tendo menor efeito em indivíduos com menos défices; já no comportamento pró-social (generosidade, cooperação) tem um papel inverso, com menor impacto em indivíduos com baixo suporte familiar.<sup>81</sup>

Diferenças entre sexos podem também explicar as diferentes respostas da oxitocina intranasal entre indivíduos. Os estrogénios e androgénios podem regular os efeitos no comportamento social veiculados pela oxitocina e vasopressina, respetivamente. Deste modo, a oxitocina parece ter um maior efeito no comportamento social no sexo feminino, sucedendo o mesmo para a vasopressina no sexo masculino.<sup>76,83</sup>

Por outro lado, é conhecida uma relação de oposição entre os efeitos da oxitocina e da testosterona nos fenótipos cognitivos e comportamentais. Um dos exemplos é a diminuição da conectividade do córtex orbitofrontal com a amígdala que surge com a testosterona, com o oposto a ocorrer com a oxitocina. Isto culmina em comportamentos agressivos no primeiro caso (por ausência de deliberação) e decisões deliberadas e controladas no segundo. A confiança, ativação da amígdala, generosidade são outros fenótipos com ações distintas das duas hormonas.<sup>80</sup>

A vasopressina tem assim efeitos concordantes com a testosterona, mediando agressividade e união em comportamentos competitivos e no egocentrismo, por oposição à cooperação e foco, mediados pela oxitocina.<sup>80</sup>

Dada a existência destes efeitos moderadores, reforça-se a cautela na administração e avaliação de reposta da neurohormona, considerando-se sempre os défices sociais existentes e o doente que está a ser tratado.<sup>32</sup>

A atuação da oxitocina nas áreas da cognição social depende igualmente da ação do sistema dopaminérgico, com os comportamentos de afiliação e dirigidos a objetivos (através da recompensa) a estarem relacionados com o tónus dopaminérgico no *nucleus accumbens*. Nesta região do estriado, surgem vários recetores oxitocinérgicos, sujeitos à ação dos neurónios dopaminérgicos D1 e D2 que reforçam a memória ao estabelecer padrões repetitivos de

parentalidade e cuidados. A dopamina cria fenómenos de desinibição, ao inibir neurónios GABAérgicos inibitórios e sobreexcitando as projeções da amígdala basolateral para o globo pálido, permitindo ações focadas na vinculação. Por outro lado, estabelecem-se ligações entre o estriado e outras regiões do sistema de recompensa como o córtex cingulado anterior, ou pré-frontal medial e ainda estruturas envolvidas na mentalização como o STS e a junção temporoparietal, revelando assim o efeito da oxitocina nestas funções cerebrais.<sup>67,84-86</sup>

Da mesma forma que os neurónios oxitocinérgicos podem ser ativados por estimulação somatosensitiva e não somatosensitiva para mecanismos de ação conhecidos como a ejeção de leite ou a contração uterina, pensa-se que também os estímulos sociais podem ativar células oxitocinérgicas a mediar efeitos a nível da interação social.<sup>87</sup> Posto isto, outra maneira de influenciar estes efeitos é através de fármacos ou psicoterapia com impacto no sistema oxitocinérgico.<sup>20</sup> O recetor da melanocortina 4 surge como um dos potenciais alvos farmacológicos, podendo estimular a libertação de oxitocina endógena e constituir uma opção mais semelhante à fisiológica.<sup>21</sup> Não obstante, é de ressaltar o papel de neuromodulação da oxitocina em vias cerebrais ligadas à cognição social, com destaque para os fenómenos de desinibição. Estes últimos são fundamentais na neuroplasticidade, permitindo o reforço e manutenção de representação de estímulos decorrentes das interações sociais, com respostas adequadas aquando de uma nova exposição ao mesmo estímulo, sem necessidade de oxitocina adicional. Assim, quando presentes défices sociais, estas vias podem ser um potencial alvo terapêutico.<sup>87</sup>

### 6.3.1. Exemplo da utilização na PEA

A Perturbação do Espectro do Autismo tem elevada heritabilidade, tendo sido proposto que fatores genéticos envolvidos nas vias da oxitocina e vasopressina podem ter impacto na etiologia dos sintomas major da perturbação.<sup>29,88</sup> Polimorfismos do recetor da oxitocina e mecanismos epigenéticos podem constituir dois desses fatores implicados na fisiopatologia da PEA.<sup>22,29,60,78</sup> Também polimorfismos do CD38 podem contribuir para esta perturbação, pela sua relação com a oxitocina e por sua vez com a cognição social (já anteriormente descrita), estando por vezes a expressão deste marcador diminuída em indivíduos com PEA.<sup>78</sup>

Os aspetos de dimorfismo sexual, (com intervenção da testosterona)<sup>80</sup> ao nível da cognição social e comportamental são outras características em comum entre as vias da oxitocina e a patogénese da PEA, apontando para esta associação entre as duas.<sup>22,27</sup> Ocorrem diferentes expressões de OXTR e diferenças a nível comportamental entre os sexos e, além disto, diferenças nos níveis plasmáticos de oxitocina (mais elevados no sexo feminino), podendo explicar a menor probabilidade de ocorrência de PEA na população feminina.<sup>76</sup>

Nos indivíduos com PEA os níveis plasmáticos e salivares de oxitocina são mais baixos que crianças normais, sugerindo mais uma vez que anomalias na síntese desta hormona podem contribuir para a fisiopatologia da perturbação.<sup>21,89,90</sup> No entanto, estes doentes também podem apresentar níveis elevados desta hormona como reação secundária a estímulos negativos e de *stress*, com propósito ansiolítico.<sup>29</sup> Assim, as medições hormonais realizadas podem refletir não um traço de personalidade da pessoa, mas sim o estado da pessoa em determinado momento.<sup>90</sup> Logo, na PEA

o mecanismo afetado poderá ser a sinalização mediada pela oxitocina e seu recetor, e não propriamente os níveis plasmáticos.<sup>76</sup>

Indivíduos com PEA evitam interações sociais, diminuindo o contacto visual e reconhecendo e processando com dificuldade as emoções através da face (evidenciado pelas piores performances na tarefa RMET)<sup>26,81,88</sup>. Além de défices nestas áreas há também dificuldades empáticas com desregulação da resposta emocional, sobretudo com défices na empatia cognitiva (dificuldade de inferirem sobre o estado mental dos outros).<sup>88</sup>

No cerne destes défices está uma dificuldade em atenuar os sinais interoceptivos e de os confrontar com os exteroceptivos, não selecionando a informação social relevante. Esta sobrecarga de estímulos não atenuada dificulta o foco e a aprendizagem (baseada na imitação) de modelos de atuação a nível social, com discurso, movimentos e linguagem deficitários nesse contexto.<sup>88</sup> A interação entre os sistemas *top-down* (teste de hipóteses) e *bottom-up* (evidência sensorial) é fundamental para a criação de previsões para interpretar o mundo sensorial, atuando no sentido de atenuar progressivamente os erros cometidos entre a hipótese e a evidência.<sup>88</sup> A desregulação destes sistemas- já proposta como explicação da fisiopatologia da PHDA<sup>34</sup> - pode estar relacionada com a oxitocina, pela capacidade desta última regular mecanismos *top-down*, influenciar a aprendizagem (memória) através da neuroplasticidade e atuar ao nível da saliência de estímulos. Na PEA, disfunção nas vias da oxitocina e locais onde ela atua ao nível da atenuação de sinais interoceptivos como insula, córtex pré-frontal medial e giro frontal inferior, podem estar na etiologia dos distúrbios ao nível da cognição social como empatia ou teoria da mente.<sup>31,88,91</sup>

Não existem atualmente fármacos aprovados para os sintomas principais da perturbação do espectro do autismo, apesar da sua prevalência.<sup>92</sup> Neste sentido, a oxitocina tem vindo a ser estudada no tratamento desta perturbação neuropsiquiátrica e de outras com défices na cognição social, com destaque para dois tipos principais de formulações: em *spray* intranasal e por via endovenosa.<sup>26-28</sup>

A sua utilização tem vindo a demonstrar efeito nos domínios da cognição social nestes indivíduos: aumentando a memória social para faces, o tempo dedicado à perceção de estímulos como o olhar, com posterior melhoria do reconhecimento e processamento emocional através da face, bem como reconhecimento de discurso afetivo.<sup>26,27,89,93</sup> Como verificação da resposta é aplicado o teste RMET, demonstrando a anteriormente explicada atenuação seletiva de sinais interoceptivos e neuroplasticidade induzidas pela hormona, com melhores *scores* no mesmo.<sup>31,88</sup>

Têm ainda efeito no outro sintoma major da perturbação, ainda que moderado, diminuindo o comportamento repetitivo estereotipado, sobretudo quando administrado por via endovenosa.<sup>26-28,91</sup>

O impacto da neurohormona traduz-se igualmente no comportamento pró-social, com estabelecimento de interações sociais mais fortes, desenvolvimento de atitudes de cooperação e esboçando confiança e preferência nestes indivíduos. Estes efeitos vinculativos podem dever-se à sua ação ansiolítica, com diminuição da atividade da amígdala e conseqüente supressão do medo e desconfiança. É fundamental o efeito do *feedback* proporcionado pelos pares na melhoria desta interação a longo prazo, tendo por base um processo de aprendizagem reforçado pela inclusão social.<sup>29,31,89,93</sup>

O efeito da oxitocina intranasal pode ainda ser amplificado por massagens terapêuticas. A estimulação cutânea pode aumentar a atividade de regiões cerebrais ligadas ao sistema de recompensa (como o córtex orbitofrontal) e ao processamento socioafetivo (como o STS), conduzindo também à libertação hipotalâmica de oxitocina (ação potenciada igualmente pela própria oxitocina intranasal, segundo um mecanismo de *feedback* positivo). Os resultados são redução de ansiedade e melhor processamento afetivo, pois ao favorecer a saliência dos estímulos, verifica-se uma melhor autopercepção da sensação agradável proporcionada pela massagem.<sup>94</sup>

A reposta ao tratamento pode ocorrer em fase aguda ou após as 6 semanas de terapêutica<sup>88</sup>, sendo que o tratamento de curta duração parece ter grande eficácia a curto prazo nas funções de cognição social- reconhecimento emocional, vinculação e atenção social, conforme corroborado por estudos de RMf, quando a oxitocina é administrada em dose única por via intranasal.<sup>27</sup>

Nos tratamentos contínuos, com intervalos de em média 6 semanas de duração, geralmente a oxitocina é bem tolerada, sem grandes efeitos adversos, mas os resultados não são tão consistentes. Observam-se melhorias no *score* RMET apenas em alguns estudos, inclusive em adultos, mas sem redução de comportamentos repetitivos, outro sintoma principal da PEA onde se pretende atuar.<sup>27,95</sup>

Estudos mais recentes apontam para uma diminuição de eficácia com a administração repetitiva, podendo inclusive causar desinteresse no ambiente social.<sup>92,96</sup> As causas relacionadas com esta diminuição de eficácia podem dever-se à interação com outros sistemas moleculares como o do GABA, glutamato, dopamina e serotonina.<sup>92</sup> Uma solução para evitar este desfecho poderá passar pela utilização da hormona de forma crónica, mas em dias alternados.<sup>92</sup>

A resposta da oxitocina na cognição social depende de algumas condicionantes, conforme já visto anteriormente, sendo que nos indivíduos com PEA, há fatores a ter em consideração que podem influenciar a reposta à neurohormona. Entre estes estão a variabilidade individual e o contexto que podem provocar em alguns doentes comportamentos antissociais ou ausência de resposta após administração da oxitocina.<sup>21,29,95,97</sup>

Como exemplo temos os polimorfismos genéticos do recetor de oxitocina, que além de terem importância na fisiopatologia da PEA podem também condicionar a resposta à neurohormona.<sup>27</sup>

Outro gene implicado na etiopatogénese da PEA, o *SHANK3*, pode influenciar esta resposta: este, quando deficitário em modelos animais, manifesta-se com comportamentos repetitivos ou comportamento social anormal. Nestes modelos, a administração de oxitocina diária durante 2 semanas revela aumentar o interesse no parceiro social e diminuir parcialmente o comportamento repetitivo após 4 semanas de tratamento. Apenas cerca de 1% dos doentes com PEA apresenta mutação no *SHANK3*, que pode ser uma potencial especificidade na resposta à terapêutica com oxitocina. Isto é, provavelmente nem todos os doentes com a perturbação vão ter resposta à terapêutica, sendo que só indivíduos com determinadas mutações é que poderão beneficiar.<sup>96</sup>

Portanto, o uso da neurohormona no tratamento dos indivíduos com PEA ainda não está convenientemente fundamentado, com dados incertos quanto a absorção, penetração cerebral, tempo de duração dos efeitos e *timing* de início de tratamento.<sup>21,27,95,97</sup> Quanto a este último ponto, a intervenção em idade precoce parece ter melhores resultados funcionais a longo prazo, mas pode ter efeitos adversos na sexualidade (diminuindo a preferência por um parceiro sexual), sendo por isso ainda objeto de estudo.<sup>26,27</sup>

Outros fármacos com influência no sistema oxitocinérgico são tópicos de análise, nomeadamente os retinóides (derivados da vitamina A) que podem condicionar a transcrição de CD38 no cérebro, potenciando a libertação de oxitocina, melhorando desta forma a aprendizagem social e memória no sistema límbico.<sup>78</sup> Além destes, os agonistas dos recetores da melanocortina 4 são outros eventuais agentes terapêuticos a utilizar na PEA.<sup>21</sup>

## 7. Relação entre PEA, PHDA, oxitocina e cognição social

É importante realçar a comorbilidade entre a PHDA e a PEA, havendo sobreposição dos défices de cognição social nos dois grupos. Um dos exemplos é na teoria da mente, uma capacidade essencial para interpretar e inferir acerca de estados mentais subjacentes ao comportamento do outro, incluindo compreensão de falsas crenças, pistas, intenção, humor e metáfora. Esta é uma competência desde há muitos anos estudada em crianças com PEA, tendo vindo a ser igualmente evidenciada a sua disfunção em indivíduos com PHDA. Logo, sugere uma relação etiológica semelhante no que aos comportamentos sociais diz respeito.<sup>12,14</sup>

Além da disfunção na teoria da mente, também falhas no reconhecimento emocional (através da face), são mais prevalentes nestas perturbações que na população com neurodesenvolvimento adequado. Ainda assim, os défices são menos severos na PHDA comparativamente à PEA, com menor preponderância na idade adulta, transmitindo a ideia de melhoria com a idade.<sup>12,14</sup>

Por esta sobreposição de défices sociais entre as perturbações, e pelo já mencionado impacto da oxitocina na cognição social, tem vindo a ser investigada uma eventual ligação genética baseada na oxitocina para explicar esta disfunção na PHDA.<sup>29,30,75,87</sup>

Conforme descrito para a Perturbação do Espectro do Autismo<sup>60</sup>, também na Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção se propõe que polimorfismos do gene OXTR estejam envolvidos nos défices de cognição social verificados nestes doentes.<sup>30,98</sup> Alguns haplótipos deste gene estão relacionados uma maior capacidade social e outros com pior capacidade social,<sup>99</sup> com diferenças nas dimensões cognitiva e afetiva da empatia e na severidade dos sintomas de PHDA.<sup>98</sup>

Além dos polimorfismos no gene OXTR e à semelhança do que acontece com a PEA, também a via do CD38 tem vindo a ser investigada na etiologia da PHDA em crianças, pela relação estabelecida entre os níveis periféricos da expressão deste gene e as competências sociais em crianças com autismo.<sup>100</sup>

Modelos animais *knockout* para o gene da oxitocina apresentam défices compatíveis com sintomas de PHDA, nomeadamente diminuída investigação social, aumento de agressividade e memória social subdesenvolvida. Adicionalmente, os níveis séricos de oxitocina nestes doentes correlacionam-se negativamente com os *scores* de falta de atenção, *scores* de avaliação de PHDA, agressividade e défices de reconhecimento emocional, correlacionando-se positivamente com *scores* de empatia.<sup>101,102</sup> Desta forma, levanta-se a hipótese que os níveis séricos de oxitocina nos doentes com PHDA são inferiores aos de indivíduos com desenvolvimento normal, hipótese que tem vindo a ser verificada em estudos noutras perturbações do neurodesenvolvimento, presumindo-se um papel na fisiopatologia das mesmas<sup>22,29,89,101</sup>.

A interpretação do valor da oxitocina na fisiopatologia dos défices de cognição social na PHDA requer a consideração de vários fatores inerentes à própria perturbação, mas não só, justificando a controvérsia em alguns artigos na literatura.<sup>30,103-105</sup> O sexo, o tipo de apresentação de PHDA, coexistência de perturbação da conduta, tipo de população em causa, não concordância entre níveis periféricos e centrais, avaliação inadequada dos níveis centrais e a epigenética podem contribuir para as diferenças observadas entre as vias da oxitocina e sua tradução no comportamento social entre os vários estudos.<sup>98-100,102,104,106,107</sup> No que diz respeito aos níveis de oxitocina, há dificuldade em compreender se os níveis periféricos (salivares ou plasmáticos) predizem os níveis no SNC, podendo assim o comportamento social ser condicionado por estas diferentes correlações e medições nos estudos.<sup>105,106</sup>

Portanto, quando abordamos os níveis periféricos de oxitocina não podemos apenas considerar o seu basal, pois há subidas na concentração (por aumento da secreção) em contexto de interação social, refletindo o processo dinâmico das relações sociais. A diferente reatividade do sistema de oxitocina às interações sociais pode assim ser uma adicional explicação das dificuldades sociais experienciadas nos indivíduos com PHDA.<sup>75,103</sup> Tendo em conta alguns dados anteriores, os níveis salivares de oxitocina são níveis que podem variar em certos contextos e, portanto, podem melhor prever esta dinâmica nas interações sociais.<sup>22</sup> Logo, os doentes com PHDA podem ter esta reatividade disfuncional e ao invés de apresentarem níveis periféricos de oxitocina elevados durante uma interação social, revelarem níveis reduzidos.<sup>75</sup>

Esta diferente reatividade oxitocinérgica pode dever-se a uma disfunção dopaminérgica, já descrita na fisiopatologia da PHDA, com recetores de dopamina e oxitocina a serem expressos nas mesmas áreas cerebrais como o córtex pré-frontal medial e o *nucleus accumbens*. Estas são descritas como potenciais zonas de integração das vias dopaminérgicas e oxitocinérgicas relacionadas com os circuitos de recompensa e comportamento social vincutivo.<sup>75</sup> Estudos em animais apontam para a hipótese de recetores dopaminérgicos poderem intervir na regulação das células hipotalâmicas produtoras de oxitocina. Estas células são inervadas por fibras dopaminérgicas e reguladas por recetores *D2-like* dopaminérgicos. Desta forma, alterações nos genes dos recetores da dopamina podem condicionar variações nos níveis de oxitocina (centrais e periféricos) e contribuir desta forma para a fisiopatologia da PHDA e dos défices sociais associados.<sup>22,75,102,103</sup> O facto de doentes medicados com metilfenidato elevarem os seus níveis de dopamina<sup>46</sup> e também apresentarem níveis séricos mais elevados de oxitocina comparativamente com os doentes com PHDA não medicados, corrobora esta hipótese.<sup>101,102</sup>

A administração de oxitocina exógena pode melhorar os sintomas de indivíduos com PHDA, nomeadamente aumentando a inibição comportamental e diminuindo a impulsividade. Os polimorfismos do gene OXTR podem não só estar envolvidos na fisiopatologia da PHDA e défices de cognição social, mas também condicionar esta resposta à administração intranasal da neurohormona.<sup>100,108</sup>

O efeito da neurohormona na PHDA poderá estender-se também ao reconhecimento emocional ou memória social, no entanto pode cingir-se apenas a determinadas emoções, podendo depender de eventuais condicionantes como idade, sexo, contexto social, assim como alterações na sensibilidade dopaminérgica e no sistema da oxitocina (potencialmente desregulados por mecanismos genéticos).<sup>87,105</sup>

## 8. Discussão do efeito terapêutico da oxitocina na PHDA

A discussão do potencial terapêutico da oxitocina na PHDA fundamenta-se na partilha de fatores etiológicos, fisiopatológicos entre esta e a PEA, sobretudo no que aos défices de cognição social diz respeito, bem como pela existência de estudos clínicos que verificam resposta a estes défices quando a neurohormona é utilizada em doentes com PEA. Os défices sociais associam-se a disfunção oxitocinérgica e são semelhantes entre as duas perturbações, promovendo a utilização de oxitocina na PHDA, tal como na PEA.<sup>102</sup>

Na PEA, a oxitocina traduz-se por exemplo em melhorias no reconhecimento emocional e interação social.<sup>101,102</sup> Este domínio, igualmente afetada na PHDA<sup>18</sup>, pode então ser alvo de terapêutica com oxitocina, supondo-se efeitos semelhantes aos que se verificam na PEA.<sup>102</sup>

A resposta à administração intranasal de oxitocina na PEA pode ser avaliada por aumento da atividade pré-frontal medial,<sup>101</sup> área disfuncional na PHDA que pode levar à persistência de sintomas na adolescência<sup>33</sup>. Portanto, a atuação da neurohormona nesta área em doentes com PHDA pode eventualmente torná-los mais funcionais socialmente com uma comunicação mais eficaz.<sup>101</sup>

Os psicoestimulantes como o metilfenidato demonstram ter efeito na cognição social nestes doentes, diminuindo as interações negativas e melhorando os *scores* de empatia e teoria da mente. Estes podem aumentar a reatividade do sistema oxitocinérgico, estabilizando os níveis periféricos de oxitocina no contexto de interação social.<sup>46,75</sup> Este efeito de neuromodulação é da responsabilidade da dopamina, não funcionando como neurotransmissor, pois os níveis de oxitocina só são aumentados em contexto de interação social. O papel da dopamina é, então, facilitar esta libertação e não de a induzir diretamente.<sup>75,102</sup> O metilfenidato pode ainda, por atuação nas vias dopaminérgicas, ter uma propriedade anti-nocicetiva em indivíduos com PHDA (que revelam maior sensibilidade à dor, por eventual disfunção dopaminérgica).<sup>109</sup> A oxitocina tem potencial terapêutico neste contexto, já que se evidencia uma relação entre a DA e a oxitocina na modulação da dor.<sup>63</sup>

Além do metilfenidato, também a vitamina D pode ser importante no tratamento dos doentes com PHDA, intervindo como cofator das vias oxitocinérgicas, conforme demonstrado para a PEA. Recetores da vitamina D surgem nos mesmos locais que recetores de oxitocina e vasopressina, podendo igualmente estar presentes nos genes que codificam para as proteínas precursoras da oxitocina, sugerindo uma ação na transcrição destas mesmas.<sup>110</sup>

Deste modo, o uso terapêutico da oxitocina nas áreas do neurodesenvolvimento está ainda em estudo, sendo de explorar o seu potencial de combinação com outros fármacos ou psicoterapia.<sup>101</sup>

Adicionalmente, para a aplicação terapêutica na PHDA é necessário compreender as vias de administração adequadas aos efeitos centrais da oxitocina, sendo a intranasal uma das estudadas. A administração da oxitocina por via intranasal prevê que esta atinja o cérebro fazendo um *bypass* à barreira hematoencefálica, o que constitui uma vantagem, dado ser um péptido hidrofílico e os estudos serem controversos em relação à possibilidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Os mecanismos propostos para este *bypass* são dois: a internalização através dos neurónios

trigeminais ou olfativos que inervam as áreas posteriores da cavidade nasal, com posterior transporte axonal e exocitose nas respectivas áreas cerebrais. Este mecanismo é, contudo, lento e, por isso, não justifica os efeitos de 15-60 min após administração. Um segundo mecanismo baseia-se na possibilidade da oxitocina atingir o LCR e o parênquima cerebral através de uma difusão passiva ao nível das fendas perineurais no epitélio nasal. Este segundo mecanismo verifica-se em modelos animais, havendo poucos estudos em humanos para confirmar o mesmo. <sup>111</sup>

Por outro lado, tem-se verificado que níveis plasmáticos de oxitocina podem também levar a efeitos comportamentais, sugerindo-se passagem de uma pequena quantidade de oxitocina periférica pela barreira hematoencefálica, possivelmente estimulando autorreceptores de oxitocina nos neurónios hipotalâmicos a sintetizar mais oxitocina endógena. <sup>111</sup>

A comparação dos efeitos da oxitocina por via endovenosa e intranasal (quer por nebulizador quer por *spray* nasal) pode ser feita tendo em conta o fluxo sanguíneo cerebral regional, um marcador da sua farmacodinâmica, traduzindo alterações na atividade neuronal. <sup>111</sup> Demonstra-se que o nebulizador em relação ao *spray* nasal permite uma melhor deposição ao nível do epitélio nasal olfativo e respiratório, o que facilita a passagem direta da cavidade nasal ao cérebro. <sup>111</sup>

A administração de oxitocina por qualquer uma das vias permite diminuir o fluxo sanguíneo cerebral regional na amígdala esquerda e córtex cingulado anterior no mesmo intervalo de tempo. <sup>111</sup> Estas duas áreas estão envolvidas na cognição social (como na mentalização, memória social e reconhecimento emocional) <sup>72</sup>, explicando um potencial mecanismo terapêutico pelo qual a oxitocina pode atuar a nível central, mas também apontando para a hipótese dos efeitos da oxitocina serem mediados pelos seus níveis plasmáticos e não só por uma passagem direta entre o nariz e cérebro. Desta forma, é proposto que pequenas quantidades atravessam a barreira hematoencefálica causando libertação endógena de mais oxitocina e mediando os efeitos centrais em zonas com maior densidade de recetores. <sup>111</sup>

Por outro lado, por si só a via endovenosa não provoca subida do fluxo cerebral regional em zonas em que a oxitocina intranasal provoca, demonstrando assim que há um efeito mediado pela passagem direta cavidade nasal-cérebro. <sup>111</sup>

Integrando os conhecimentos, não há um único modelo farmacodinâmico que descreva os efeitos da oxitocina sintética no fluxo cerebral regional, podendo ser resultado da interação de mecanismos. Consequentemente, dependendo da área e da respetiva alteração no fluxo em que queremos atuar, a via de administração pode ser diferente. <sup>111</sup>

Desde já, no caso da PHDA, a via intranasal, através de *spray* ou nebulizador parece ser tão adequada como a endovenosa, dado que grande parte dos efeitos que queremos são a nível da amígdala e do córtex cingulado anterior. A vantagem de utilização da via intranasal é a capacidade de atuação em áreas específicas cerebrais, <sup>111</sup> além de, sobretudo sob a forma de *spray* nasal, ser mais prático, menos invasivo e não necessitar de doses tão elevadas como a via endovenosa. <sup>112,113</sup>

Conforme discutido e evidenciado anteriormente para a PEA, os efeitos da oxitocina no domínio da cognição social parecem ser de curto prazo<sup>27</sup>, sendo evidenciado um pico plasmático 15 minutos após a administração intranasal da neurohormona, com decréscimo aos 75 minutos. As alterações no fluxo cerebral regional ocorrem com um pico entre os 39 e os 51 minutos, remetendo mais uma vez para a ação em curto espaço de tempo. O efeito nas competências sociais medido aos 40-60 min parece dever-se à produção endógena da hormona, dado que a semivida no LCR é de cerca de 19 min. A ação a longo prazo pode depender da administração repetida, de forma crónica, em dias

alternados para evitar a diminuição da eficácia.<sup>92,112,113</sup> O papel de neuroplasticidade da oxitocina pode ser fundamental na continuidade do efeito terapêutico nas interações sociais.<sup>87</sup>

É fundamental discutir a população-alvo em que o efeito da oxitocina na PHDA se pode verificar, podendo haver inclusive uma distinção entre indivíduos capazes de responder ao tratamento e outros sem essa capacidade.<sup>21</sup> Neste sentido, já várias condicionantes foram anteriormente relatadas como influenciadoras da resposta: os fatores genéticos e epigenéticos contribuem para uma variabilidade individual no sistema oxitocinérgico endógeno e diferentes endofenótipos de cognição social.<sup>21</sup> Entre estas condicionantes estão a idade (e respetiva fase de desenvolvimento em que é administrada), o sexo (com intervenção das hormonas sexuais), contexto social, grupo social, níveis endógenos de oxitocina, a concomitância de perturbações da conduta e tipo de população em estudo.<sup>21,22,104,107,112</sup> No que diz respeito à idade, dado esta ser uma perturbação do neurodesenvolvimento, a administração de oxitocina exógena poderá ter menor efeito numa população adulta, onde se supõe que os seus níveis plasmáticos não se correlacionem tanto com as características de PHDA.<sup>106</sup>

A dose a administrar é outro dos pontos a considerar: esta deve ser individualizada de acordo com as condicionantes propostas (que alteram as vias de sinalização endógenas de oxitocina), podendo variar desde 8-50 UI na via intranasal.<sup>21,76</sup>

Existem dois estudos realizados que utilizam a oxitocina em *spray* nasal para estudar os efeitos nos aspetos cognitivos da PHDA em adultos e os aspetos sociais e afetivos da PHDA em crianças, mas até à data sem publicações reportadas.<sup>114</sup> Os resultados destes dois estudos e de outros que irão certamente surgir poderão proporcionar luzes na eventual utilização de oxitocina intranasal no tratamento dos défices sociais na PHDA, assim como os fatores intervenientes na terapêutica (características dos pacientes, dose, via de administração, segurança, biomarcadores endógenos, efeito comportamental e neurobiológico).<sup>21</sup>

## 9. Conclusão

Esta dissertação explora detalhadamente a interação entre as vias oxitocinérgicas e a cognição social na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA), evidenciando que a oxitocina periférica pode estar deficitária nestes doentes. É demonstrado que potenciais intervenções na modulação dos níveis de oxitocina (quer a nível periférico, quer a nível central) podem influenciar positivamente as interações sociais e resposta emocional dos indivíduos afetados.

O potencial terapêutico da neurohormona, justificado pelos mecanismos subjacentes descritos, sugere uma aplicação prática não só na PHDA como noutras perturbações neuropsiquiátricas.

Para futuras linhas de investigação, é essencial analisar a complexidade da variabilidade individual na resposta a esta terapêutica, visando maximizar o benefício para um maior número de indivíduos, minimizando, ao mesmo tempo, os efeitos adversos.

## 10.Apêndice

Tabela I: Características principais dos artigos que correlacionam o sistema da oxitocina com os défices de cognição social na Perturbação do Espectro do Autismo

Artigo	Autor e ano	Tipo de estudo	Tempo do estudo/ follow-up (se aplicável)	Nº participantes	Características dos participantes	Tipo de Perturbação Estudada	Limitações/Pontos a esclarecer	Conclusões principais
<i>Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition for Youth with Autism Spectrum Disorders</i>	Guastella A., et al; 2010	ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo	-	16	Jovens do sexo masculino com idades entre 12-19 anos diagnosticados com Perturbação do Espectro do Autismo	PEA	Amostra de dimensão reduzida; Necessários estudos com maiores amostras e perfis diferentes (diferentes comorbidades, com outra medicação em simultâneo)	Primeira evidência de que a oxitocina em spray nasal melhora o reconhecimento emocional em jovens diagnosticados com PEA
<i>Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders</i>	Andari E., et al; 2010	ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo	-	13	Adultos (11 do sexo masculino e 2 do sexo feminino) com diagnóstico clínico de Síndrome de Asperger ou Autismo de Alto funcionamento, segundo a classificação DSM-IV	PEA	Necessidade de compreender melhor a relação entre as alterações no comportamento social promovidas pela oxitocina e as alterações no metabolismo da oxitocina cerebral em indivíduos com PEA. Efeitos transitórios neste estudo, necessidade de estudos com administração a longo prazo	Oxitocina pode promover o contacto social e compreensão social em doentes com PEA; Evidencia o potencial terapêutico da oxitocina em défices nucleares dos doentes com PEA como a afiliação e o comportamento cooperativo
<i>Oxytocin plasma concentrations in children and adolescents with autism spectrum disorder: correlation with autistic symptomatology</i>	Taurines R. et al; 2014	estudo caso-controlo	-	55 (19 com PEA, 19 com PHDA e 17 controlos)	Crianças e adolescentes do sexo masculino; Diagnóstico de PEA feito com base nos critérios ICD-10, ADI-R e ADOS; Diagnóstico de PHDA feito com base em DSM-IV Média idades: PEA 10,7 ; PHDA 10,4 controlos 13,6; Média QI:97; 98; 114 (respetivamente)	PEA e PHDA	Dimensão reduzida da amostra, diferenças de idade, medicação concomitante;  Necessidade de compreender se os níveis de oxitocina periféricos refletem alterações primárias nas estruturas do SNC relevantes para as perturbações	Diferenças significativas entre os grupos nos níveis plasmáticos de oxitocina;  Correlação entre os níveis periféricos de oxitocina e a sintomatologia de PEA em indivíduos com PEA;  Resultados preliminares apontam também para alterações periféricas nos níveis de oxitocina em crianças com PHDA.
<i>Saliva oxytocin, cortisol, and testosterone levels in adolescent boys with autism spectrum disorder, oppositional defiant disorder/conduct disorder and typically developing individuals</i>	Bakker-Huvenaars M.J., et al; 2020	estudo caso-controlo	abril 2011-março 2015	114 (49 com PEA, 37 com perturbação conduta/oposição e desafio e 28 saudáveis)	Indivíduos do sexo masculino com idades entre 12-19 anos com QI $\geq$ 80; diagnósticos com base nos critérios de DSM-5; 81% de origem não europeia	PEA	Não pode ser extrapolado para indivíduos do sexo feminino; A colheita hormonal não ser realizada no mesmo tempo para todos os pacientes; Menor número de doentes no grupo controlo face aos outros	Indivíduos com PEA têm menores níveis de oxitocina comparativamente aos outros grupos;  As diferenças hormonais verificadas entre grupos podem dever-se a diferenças na severidade de agressividade e traços de insensibilidade emocional entre grupos
<i>The Effects of Intranasal Oxytocin on Neural and Behavioral Responses to Social Touch in the Form of Massage</i>	Chen Y., et al; 2020	ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo	-	46	indivíduos do sexo masculino saudáveis (média de idade 21,22 anos)	PEA	A oxitocina pode ter efeitos dependentes do sexo e só foram incluídos indivíduos do sexo masculino; Não é possível especificar que fibras nervosas são ativadas pela massagem	Oxitocina intranasal pode facilitar os efeitos positivos neurais e comportamentais de mensagens reais e imaginadas administradas manualmente e influenciar muitas regiões cerebrais e circuitos disfuncionais na PEA;  Possível combinação terapêutica de oxitocina intranasal e massagem em indivíduos com PEA.
<i>Intranasal Oxytocin in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder</i>	Sikich L., et al; 2021	ensaio clínico randomizado duplo cego de fase 2 controlado por placebo;	24 semanas	290 (146 no grupo oxitocina; 144 placebo)	Crianças e adolescentes com idades entre 3-17 anos com PEA (diagnóstico DSM-5) sem tratamento prévio com oxitocina intranasal	PEA	O score de avaliação de interação social não está validado; A estratégia de dose flexível de oxitocina difere das realizadas em ensaios clínicos anteriores; O período de 24 semanas de tratamento pode atenuar a resposta inicial precoce à oxitocina	O tratamento diário com oxitocina intranasal durante 24 semanas não melhorou a interação social em indivíduos com PEA comparativamente ao placebo

Tabela II: Características principais dos artigos que correlacionam o sistema da oxitocina com os défices de cognição social na Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção parte 1

Artigo	Autor e ano	Tipo de estudo	Tempo do estudo/ follow-up (se aplicável)	Nº participantes	Características dos participantes	Tipo de Perturbação Estudada	Limitações/Pontos a esclarecer	Conclusões principais
<i>Evidence that genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene influences social cognition in ADHD</i>	Park J. et al; 2010	estudo transversal	-	450	Crianças com idades entre 4-16 anos, predomínio do sexo masculino (90,1%) provenientes de clínicas psiquiátricas do Reino Unido e Irlanda predomínio de apresentação combinada (82,3%)	PHDA	Necessidade de incluir maiores amostras de indivíduos com PHDA com mais informação fenotípica social.	Suporta a evidência anterior de que o gene OXTR está envolvido na cognição social.
<i>Oxytocin System Social Function Impacts in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i>	Ayaz AB. Et al; 2015	estudo caso-controlo	-	198 (99 PHDA, 99 controlos)	Crianças de uma escola primária e secundária da província de Sakarya, na Turquia	PHDA	Necessária análise de relação entre os polimorfismos do gene OXTR e sintomatologia autística; Utilização dos critérios diagnósticos de DSM-IV, não seguindo o DSM-V, mais atualizado.	Não demonstra diferenças entre o grupo com PHDA e os controlos em três polimorfismos do gene OXTR (rs53576, rs13316193 e rs2268493). O polimorfismo rs2268493 demonstra uma diferença estatisticamente significativa no grupo da PHDA, podendo ter implicação no funcionamento social.
<i>Decreased levels of serum oxytocin in pediatric patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder</i>	Sasaki T. et al; 2015	estudo caso-controlo	-	58 (36 com PHDA, 22 controlos)	PHDA- Doentes pediátricos ambulatório Hospital Universitário Chiba Controlos- Voluntários residentes na cidade de Chiba com neurodesenvolvimento normal	PHDA	Baixa dimensão da amostra; Controlos não submetidos a avaliação neuropsicológica para determinar o QI; Ausência de comparação dos níveis de oxitocina em doentes com PEA; Necessários estudos com maiores amostras de coortes de indivíduos com PEA.	Sugere que níveis baixos de oxitocina podem ter um papel na fisiopatologia dos doentes com PHDA e a sua inerente falta de atenção.
<i>The relationship between aggression, empathy skills and serum oxytocin levels in male children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder</i>	Demirci E., et al, 2016	estudo caso-controlo	novembro 2012- abril 2013	80 (40 PHDA, 40 controlos)	Crianças e adolescentes do sexo masculino com idades entre os 7-18 anos, predomínio de apresentação combinada (40%) no grupo com PHDA  Excluída a presença de comorbilidades psiquiátricas de forma rigorosa em todos os participantes	PHDA	Amostra de reduzida dimensão; Não avaliados os efeitos do tratamento nos níveis de oxitocina; Níveis séricos de oxitocina podem não refletir a libertação central.	Sugere que níveis baixos de oxitocina podem ter um papel na fisiopatologia da PHDA, sobretudo na apresentação hiperatividade/impulsividade.  A oxitocina pode influenciar as limitações sociais, agressividade, empatia e reconhecimento emocional em doentes com PHDA.
<i>Oxytocin Receptor Polymorphisms are Differentially Associated with Social Abilities across Neurodevelopmental Disorders</i>	Baribeau DA., et al; 2017	estudo transversal	-	617	Participantes com PEA ou PHDA de idades entre 4-21 anos pertencentes à rede de perturbações do neurodesenvolvimento de Ontário	PHDA e PEA	Ausência de comparação entre perfis epigenéticos de OXTR em doentes com PEA e PHDA Análise com um grupo com PEA comórbida com PHDA ou um grupo controlo permite comparações interessantes.	Polimorfismos do gene OXTR atuam especificamente como alelos modificadores de acordo com o fenótipo social em crianças com perturbações do neurodesenvolvimento, com efeitos que variam de acordo com o diagnóstico.
<i>Serum levels of cortisol, dehydroepiandrosterone, and oxytocin in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder combined presentation with and without comorbid conduct disorder</i>	Işık Ü., et al; 2018	estudo caso-controlo	-	148 (74 com PHDA apenas, 32 com PHDA e perturbação da conduta e 42 controlos saudáveis)	Crianças e adolescentes dos 8-16 anos nunca tratadas com PHDA de apresentação combinada isoladamente e outras com PHDA apresentação combinada e perturbação da conduta coexistente	PHDA	Existência de apenas 3 grupos, sem existência de um grupo com perturbação da conduta isoladamente, que permitiria relacionar os resultados com a PHDA, perturbação de conduta ou a concomitância de perturbações; Afetação dos resultados pela presença de comorbilidades psiquiátricas.	Baixos níveis de oxitocina em crianças não tratadas e com PHDA de apresentação combinada + perturbação da conduta comparativamente com os com PHDA isoladamente e controlos saudáveis;  Parece sugerir um efeito da oxitocina na fisiopatologia da perturbação da conduta, pelo menos na presença de PHDA.

Tabela III: Características principais dos artigos que correlacionam o sistema da oxitocina com os défices de cognição social na Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção parte 2

Artigo	Autor e ano	Tipo de estudo	Tempo do estudo/ follow-up (se aplicável)	Nº participantes	Características dos participantes	Tipo de Perturbação Estudada	Limitações/Pontos a esclarecer	Conclusões principais
<i>Variation in the Oxytocin Receptor Gene Is Associated With Social Cognition and ADHD</i>	Kalyoncu T., et al; 2019	estudo caso-controlo	novembro 2013- janeiro 2015	251 (151 PHDA, 100 controlos)	Crianças com idades entre 11-18 anos (51 com apresentação combinada PHDA, 50 com predomínio de falta de atenção e 50 com PHDA apresentação combinada+ perturbação da conduta) + 100 controlos	PHDA	Dimensão da amostra reduzida para estudos de associação genética, limitando a deteção de pequenos efeitos; Falsos positivos são comuns em estudos de genes candidatos; Média de idade da amostra elevada.	O polimorfismo rs4686302 do gene OXTR demonstrou ser um marcador genético na modificação da severidade da perturbação. O gene OXTR é responsável por diferenças individuais no comportamento social das crianças e variações do mesmo estão associadas a diferentes categorias de crianças com PHDA.
<i>Social cognitive deficits in male children with attention deficit hyperactivity disorder in relation to salivary oxytocin level</i>	Dessoki HH. et al; 2020	estudo transversal	maio 2017- dezembro 2017	40	Crianças do sexo masculino com idades entre 6-12 anos com diagnóstico de PHDA de acordo com os critérios da DSM-5 em regime de ambulatório pertencentes à clínica psiquiátrica do Hospital Universitário Fayoum	PHDA	Necessidade de avaliar diferentes grupos de idade, sexo e estudos intervencionais com maior dimensão da amostra para estudar melhor a relação da oxitocina com a melhoria dos défices de PHDA; Os estudos transversais impedem conclusões acerca de relações causais.	Oxitocina pode ter um papel nos défices cognitivos sociais; O tipo de apresentação de PHDA pode afetar o reconhecimento emocional: Os com apresentação combinada podem ter mais dificuldades no reconhecimento de raiva e medo; Ausência de diferença entre as apresentações de PHDA e os níveis de oxitocina salivar.
<i>Blood oxytocin levels are not associated with ADHD tendencies and emotionality in healthy adults</i>	Wernicke J., et al; 2020	estudo transversal	-	110	Indivíduos de nacionalidade chinesa do sexo masculino saudáveis	PHDA	Um grupo de doentes com PHDA seria útil para avaliar se os resultados podem ser aplicados a este grupo; Apenas o sexo masculino foi investigado.	Em adultos chineses saudáveis os níveis séricos de oxitocina não se correlacionaram a características de PHDA, nem a traços emocionais primários; No entanto, características de PHDA foram associadas a maior afetividade negativa e menor positiva.
<i>The effect of methylphenidate on social cognition and oxytocin in children with attention deficit hyperactivity disorder</i>	Levi-Shachar O., et al; 2020	ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo	-	90 (50 PHDA, 40 controlos)	Crianças com idades entre 6-12 anos com PHDA (28 sexo masculino e 22 feminino) da clínica Shalvata e da Escola Médica de Tel-Aviv e nos controlos 22 do sexo masculino e 18 feminino	PHDA	Estudo foi realizado em casa das crianças, afetando as condições em que são feitos os testes; Níveis de oxitocina podem ter sido afetados por alimentos consumidos antes dos testes; Níveis de oxitocina foram medidos na saliva e não no SNC.	As crianças com PHDA têm pior <i>performance</i> nos testes de cognição social. Todavia, após administração de metilfenidato a <i>performance</i> normaliza; Sugere que o efeito benéfico do metilfenidato na cognição social na PHDA pode ser mediado parcialmente pela sua ação na reatividade do sistema oxitocinérgico, provavelmente através de circuitos dopaminérgicos; Conclui que a oxitocina pode ter um papel mediador nos défices cognitivos sociais na PHDA e que a reatividade do sistema oxitocinérgico às interações sociais pode ser disfuncional nestas crianças.
<i>Lack of association between severity of ADHD symptoms and salivary oxytocin levels</i>	Boyle D., et al; 2021	ensaio clínico randomizado	-	50	Crianças com PHDA incluídas no estudo de Levi-Schachar et al., 2020	PHDA	Estudo foi realizado em casa das crianças, afetando as condições em que são feitos os testes; Níveis de oxitocina podem ter sido afetados por alimentos consumidos antes dos testes; Níveis de oxitocina foram medidos na saliva e não no SNC	Demonstrou não haver correlação significativa entre a severidade dos sintomas e os níveis salivares de oxitocina, quer a nível basal quer após interação social positiva; Ainda assim, revela que é provável que a disfunção no sistema oxitocinérgico tenha influência na fisiopatologia da PHDA, sobretudo ao nível da disfunção social.
<i>Genetic Variations in Elements of the Oxytocinergic Pathway are Associated with Attention/Hyperactivity Problems and Anxiety Problems in Childhood</i>	Camerini L., et al; 2022	estudo transversal	2009-2011	292	Crianças de idades entre 4-5 anos e 11 meses incluídas num estudo que acompanha adolescentes grávidas para avaliar a saúde materna e o desenvolvimento da criança	PHDA	Amostra de reduzida dimensão; Ausência de escala de problemas sociais e informação comportamental da criança ser fornecido pelo cuidador.	Enfatiza a importância da oxitocina, OXTR e via do CD38 na etiologia da PHDA. Polimorfismos rs2254298 do gene OXTR e rs6449182 do gene CD38 podem aumentar o risco de desenvolvimento de problemas de hiperatividade/ falta de atenção na infância.

Tabela IV: Metodologia utilizada nos artigos que correlacionam o sistema da oxitocina com os défices de cognição social na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção parte 1

Artigo	Autor e ano	Diagnóstico de PHDA	Instrumentos aplicados no estudo	Instrumentos para avaliar cognição social/comportamento social	Medição de oxitocina
<i>Evidence that genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene influences social cognition in ADHD</i>	Park J. et al; 2010	Entrevista clínica: cumprimento de critérios diagnósticos do DSM-IV	<i>Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA)</i> <i>Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS)</i> <i>Conners Teacher Rating Scale (CTRS)</i>	Social and Communication Disorders Checklist (SCDC)	Genotipagem a partir de DNA do sangue total, mucosa jugal e saliva para avaliar polimorfismos do gene OXTR
<i>Oxytocin System Social Function Impacts in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i>	Ayaz AB. Et al; 2015	Entrevista clínica: critérios diagnósticos do DSM-IV	Formulário de informação sociodemográfica <i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children: Present and Lifetime Versions (Kiddie-SADS-PL)</i> <i>Turgay DSM-IV-based child and adolescent behavior disorders screening and rating scale: Parents form (T-DSM-IV-S)</i> <i>Wechsler intelligence scale for children-revised—WISC-R</i>	<i>Children Behavior Checklist (CBCL)</i> <i>Social reciprocity scale (SRS)</i>	Genotipagem dos polimorfismos do gene OXTR a partir de DNA total isolado da mucosa bucal
<i>Decreased levels of serum oxytocin in pediatric patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder</i>	Sasaki T. et al; 2015	Entrevista clínica: critérios diagnósticos do DSM-IV	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID)</i> <i>ADHD-Rating Scale IV Japanese parents' version (ADHD-RS)</i> <i>Wechsler Intelligence Scale for Children – Third Edition (WISC-III) or Fourth Edition (WISC-IV)</i>	-	Oxitocina sérica
<i>The relationship between aggression, empathy skills and serum oxytocin levels in male children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder</i>	Demirci E., et al, 2016	Entrevista clínica: critérios diagnósticos do DSM-IV-TR e <i>Conners Parent Rating Scale</i>	<i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children – Present and Life time Version (K-SADS-PL)</i> <i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i>	Versão espanhola da escala <i>Bryant Empathy Scale for Children and Adolescents</i> <i>Reading the Mind in the Eyes Test (RMET)</i> <i>The Buss–Perry Aggression Questionnaire</i>	Oxitocina sérica
<i>Oxytocin Receptor Polymorphisms are Differentially Associated with Social Abilities across Neurodevelopmental Disorders</i>	Baribeau DA., et al; 2017	<i>Autism Diagnostic Observation Schedule – 2 (ADOS)</i> e <i>Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R)</i> - PEA <i>Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS)</i> e <i>Parent Interview for Child Symptoms (PICS)</i> - PHDA	<i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI-I or -II)</i> <i>Wechsler Intelligence Scale for Children – IV (WISC)</i> <i>Wechsler Preschool Primary Scale of Intelligence (WPPSI)</i> <i>Stanford Binet Intelligence Scales (SB)</i> <i>Revised Children Anxiety and Depression Scale (RCADS)</i>	<i>Reading the Mind in the Eyes Test (RMET)</i> <i>Social Communication Questionnaire (SCQ)</i> <i>Child Behavior Checklist (CBCL)</i>	Genotipagem dos polimorfismos do gene OXTR
<i>Serum levels of cortisol, dehydroepiandrosterone, and oxytocin in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder combined presentation with and without comorbid conduct disorder</i>	Işık Ü., et al; 2018	Crítérios do DSM-5 (com modificações devido ao facto do K-SADS-PL não estar adaptado à DSM-5)	<i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children, Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)</i> <i>Children’s Depression Inventory (CDI)</i> <i>Screen for Child Anxiety-Related Emotional Disorders (SCARED)</i> <i>Turgay DSM-IV-Based Child and Adolescent Behavioral Disorders Screening and Rating Scale (T-DSM-IV-S)</i> <i>Conners’ Parent Rating Scale-Revised Short (CPRS-RS)</i> <i>Wechsler Intelligence Scale for Children Revised (WISC-R)</i>	<i>Reactive-Proactive Aggression Questionnaire (RPAQ)</i>	Oxitocina sérica

Tabela V: Metodologia utilizada nos artigos que correlacionam o sistema da oxitocina com os défices de cognição social na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção parte 2

Artigo	Autor e ano	Diagnóstico de PHDA	Instrumentos aplicados no estudo	Instrumentos para avaliar cognição social/comportamento social	Medição de oxitocina
<i>Variation in the Oxytocin Receptor Gene Is Associated With Social Cognition and ADHD</i>	Kalyoncu T., et al; 2019	Entrevista clínica: critérios diagnósticos do DSM-IV	<i>DSM-IV Disruptive Behavior Disorders Rating Scale- ADHD-Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV)</i> <i>Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)</i> <i>teacher's report forms (TRF)</i> <i>Youth Self Report (YSR)</i> <i>Wechsler intelligence scale for children-revised (WISC-R)</i> <i>General Assessment of Functioning Scale (GAS)</i>	<i>Child Behavior Checklist (CBCL)</i> <i>Reading the Mind in the Eyes Test (RMET)</i> <i>Facial Emotion Recognition Task (FERT)</i> <i>Unexpected Outcomes Test (UOT)</i>	Genotipagem a partir de DNA do sangue para avaliar polimorfismos do gene OXTR
<i>Social cognitive deficits in male children with attention deficit hyperactivity disorder in relation to salivary oxytocin level</i>	Dessoki HH. et al; 2020	Entrevista clínica: Critérios do DSM-5	<i>Conner's parent rating scale-revised long version (CPRS-R-L)</i> <i>Stanford-Binet Intelligence Scales, 5th edition</i>	<i>Cambridge cognition CANTAB® Emotion Recognition Task (ERT)</i>	Níveis salivares de oxitocina
<i>Blood oxytocin levels are not associated with ADHD tendencies and emotionality in healthy adults</i>	Wernicke J., et al; 2020	Não aplicável; só inclui adultos saudáveis	<i>Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist (ASRS)</i> <i>Affective Neuroscience Personality Scales (ANPS)</i>	-	Oxitocina sérica
<i>The effect of methylphenidate on social cognition and oxytocin in children with attention deficit hyperactivity disorder</i>	Levi-Shachar O., et al; 2020	Entrevista clínica: critérios do DSM-IV ou DSM-5	Formulário demográfico, de informação geral e de funcionamento social, académico <i>Swanson, Nolan and Pelham Questionnaire-IV (SNAP-IV)</i> <i>Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)</i> <i>Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)</i> <i>State-Trait Anxiety Inventory (STAI)</i> NIH Toolbox for the Assessment of Neurological and Behavioral Function (NIH-TB) <i>Dimensional Change Card Sort Test (DCCS)</i> <i>Flanker Inhibitory Control and Attention Test</i>	<i>ToM test</i> <i>Faux Pas Recognition task (FPR)</i>	Níveis salivares de oxitocina
<i>Lack of association between severity of ADHD symptoms and salivary oxytocin levels</i>	Boyle D. , et al; 2021	Entrevista clínica: critérios do DSM-IV ou DSM-5	Formulário demográfico, de informação geral e de funcionamento social, académico <i>Swanson, Nolan and Pelham Questionnaire-IV (SNAP-IV)</i> <i>Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)</i>	-	Níveis salivares de oxitocina
<i>Genetic Variations in Elements of the Oxytocinergic Pathway are Associated with Attention/Hyperactivity Problems and Anxiety Problems in Childhood</i>	Camerini L. , et al; 2022	Entrevista clínica: critérios do DSM-IV e CID-10	classificação socioeconómica da <i>Brazilian Association of Research Companies (ABEP) criteria</i> <i>Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. 5.0., Brazilian version/</i> <i>DSM IV, Medical Outcome Systems Inc., Jacksonville, FL, USA)</i>	<i>Child Behavior Checklist (CBCL)</i>	Genotipagem a partir de DNA de células da mucosa jugal para avaliar polimorfismos nas vias da oxitocina

## 11. Bibliografia

1. American Psychiatric Association, eds. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th ed.; 2013.
2. Magnus W, Nazir S, Anilkumar AC, Shaban K. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441838/> consultado pela última vez a 2024/01/10
3. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Tenth edition, 50th anniversary edition. Wolters Kluwer; 2017.
4. Nijmeijer JS, Minderaa RB, Buitelaar JK, Mulligan A, Hartman CA, Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. *Clin Psychol Rev*. 2008;28(4):692-708. doi:10.1016/j.cpr.2007.10.003
5. Epstein JN. A pathophysiology of attention deficit/hyperactivity disorder: clues from neuroimaging. In: Rumsey JM, Ernst M, eds. *Neuroimaging in Developmental Clinical Neuroscience*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009:113-129. doi:10.1017/CBO9780511757402.011
6. da Silva BS, Grevet EH, Silva LCF, Ramos JKN, Rovaris DL, Bau CHD. An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Discover Mental Health*. 2023;3(1). doi:10.1007/s44192-022-00030-1
7. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12). doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.036
8. Albrecht B, Uebel-Von Sandersleben H, Gevensleben H, Rothenberger A. Pathophysiology of ADHD and associated problems—starting points for NF interventions? *Front Hum Neurosci*. 2015;9(JUNE). doi:10.3389/fnhum.2015.00359
9. Beaudoin C, Beauchamp MH. Social cognition. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 173. Elsevier B.V.; 2020:255-264. doi:10.1016/B978-0-444-64150-2.00022-8
10. Frith CD. Review. Social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2008;363(1499):2033-2039. doi:10.1098/rstb.2008.0005
11. Morellini L, Ceroni M, Rossi S, et al. Social Cognition in Adult ADHD: A Systematic Review. *Front Psychol*. 2022;13. doi:10.3389/fpsyg.2022.940445
12. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of social cognition in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Comparison with healthy controls and autistic spectrum disorder. *Psychol Med*. 2016;46(4):699-716. doi:10.1017/S0033291715002573
13. Uekermann J, Kraemer M, Abdel-Hamid M, et al. Social cognition in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(5):734-743. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.10.009
14. Dagdelen F. Comparison of social cognition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Dusunen Adam - The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2020;33(3):289-295. doi:10.14744/DAJPNS.2020.00093
15. Caillies S, Bertot V, Motte J, Raynaud C, Abely M. Social cognition in ADHD: Irony understanding and recursive theory of mind. *Res Dev Disabil*. 2014;35(11):3191-3198. doi:10.1016/j.ridd.2014.08.002
16. Mehren A, Thiel CM, Bruns S, Philipsen A, Özyurt J. Unimpaired social cognition in adult patients with ADHD: Brain volumetric and behavioral results. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2021;16(11):1160-1169. doi:10.1093/scan/nsab060
17. Parke EM, Becker ML, Graves SJ, et al. Social Cognition in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2021;25(4):519-529. doi:10.1177/1087054718816157

18. Arango-Tobón OE, Guevara Solórzano A, Orejarena Serrano SJ, Olivera-La Rosa A. Social Cognition and Prosocial Behavior in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *Healthcare (Switzerland)*. 2023;11(10). doi:10.3390/healthcare11101366
19. Sacco L, Morellini L, Cerami C. Editorial: The diagnosis and the therapy of social cognition deficits in adults affected by ADHD and MCI. *Front Neurol*. 2023;14. doi:10.3389/fneur.2023.1162510
20. Ebert A, Brüne M. Oxytocin and social cognition. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Vol 35. Springer Verlag; 2018:375-388. doi:10.1007/7854\_2017\_21
21. Erdozain AM, Peñagarikano O. Oxytocin as Treatment for Social Cognition, Not There Yet. *Front Psychiatry*. 2020;10. doi:10.3389/fpsyt.2019.00930
22. Torres N, Martins D, Santos AJ, Prata D, Veríssimo M. How do hypothalamic nonapeptides shape youth's sociality? A systematic review on oxytocin, vasopressin and human socio-emotional development. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:309-331. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.05.004
23. Walter MH, Abele H, Plappert CF. The Role of Oxytocin and the Effect of Stress During Childbirth: Neurobiological Basics and Implications for Mother and Child. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.742236
24. Hashimoto H, Uezono Y, Ueta Y. Pathophysiological function of oxytocin secreted by neuropeptides: A mini review. *Pathophysiology*. 2012;19(4):283-298. doi:10.1016/j.pathophys.2012.07.005
25. Ito E, Shima R, Yoshioka T. A novel role of oxytocin: Oxytocin-induced well-being in humans. *Biophys Physicobiol*. 2019;16:132-139. doi:10.2142/biophysico.16.0\_132
26. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, et al. Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition for Youth with Autism Spectrum Disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;67(7):692-694. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.020
27. Yamasue H, Domes G. Oxytocin and autism spectrum disorders. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Vol 35. Springer Verlag; 2018:449-465. doi:10.1007/7854\_2017\_24
28. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Scott Young W. Oxytocin: The great facilitator of life. *Prog Neurobiol*. 2009;88(2):127-151. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.04.001
29. Taurines R, Schwenck C, Lyttwin B, et al. Oxytocin plasma concentrations in children and adolescents with autism spectrum disorder: Correlation with autistic symptomatology. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2014;6(3):231-239. doi:10.1007/s12402-014-0145-y
30. Baribeau DA, Dupuis A, Paton TA, et al. Oxytocin Receptor Polymorphisms are Differentially Associated with Social Abilities across Neurodevelopmental Disorders. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-10821-0
31. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN. Social effects of oxytocin in humans: Context and person matter. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(7):301-309. doi:10.1016/j.tics.2011.05.002
32. Fragkaki I, Cima M. The effect of oxytocin administration on empathy and emotion recognition in residential youth: A randomized, within-subjects trial. *Horm Behav*. 2019;114. doi:10.1016/j.yhbeh.2019.104561
33. Vaidya CJ, Stollstorff M. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder: Current status and working hypotheses. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(4):261-267. doi:10.1002/ddrr.40
34. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;16:235-266. doi:10.1007/7854\_2013\_249
35. Kranz TM, Grimm O. Update on genetics of attention deficit/hyperactivity disorder: current status 2023. *Curr Opin Psychiatry*. 2023;36(3):257-262. doi:10.1097/YCO.0000000000000852

36. Cabral MDI, Liu S, Soares N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth. *Transl Pediatr.* 2020;9:S104-S113. doi:10.21037/TP.2019.09.08
37. Prakash J, Chatterjee K, Guha S, Srivastava K, Chauhan V. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: From clinical reality toward conceptual clarity. *Ind Psychiatry J.* 2021;30(1):23. doi:10.4103/ipj.ipj\_7\_21
38. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet.* 2016;387(10024):1240-1250. doi:10.1016/S0140-6736(15)00238-X
39. Bélanger SA, Andrews D, Gray C, Korczak D. ADHD in children and youth: Part 1- Etiology, diagnosis, and comorbidity. *Paediatrics and Child Health (Canada).* 2018;23(7):447-453. doi:10.1093/pch/pxy109
40. Patino LR, DelBello MP. Irritability, Anger, and Aggression in the Context of Pediatric Bipolar Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2021;30(3):561-571. doi:https://doi.org/10.1016/j.chc.2021.04.007
41. Hours C, Recasens C, Baleyte JM. ASD and ADHD Comorbidity: What Are We Talking About? *Front Psychiatry.* 2022;13. doi:10.3389/fpsy.2022.837424
42. Clark B, Bélanger SA. ADHD in children and youth: Part 3-Assessment and treatment with comorbid ASD, ID, or prematurity. *Paediatrics and Child Health (Canada).* 2018;23(7):485-490. doi:10.1093/pch/pxy111
43. Nazarova VA, Sokolov A V., Chubarev VN, Tarasov V V., Schiöth HB. Treatment of ADHD: Drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials. *Front Pharmacol.* 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.1066988
44. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One.* 2017;12(7). doi:10.1371/journal.pone.0180355
45. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current concepts and treatments in children and adolescents. *Neuropediatrics.* 2020;51(5):315-335. doi:10.1055/s-0040-1701658
46. Mckenzie A, Meshkat S, Lui LMW, et al. The effects of psychostimulants on cognitive functions in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2022;149:252-259. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.018
47. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European Psychiatry.* 2019;56:14-34. doi:10.1016/j.eurpsy.2018.11.001
48. Filipe AM. Situating attention deficit and hyperactivity in Portugal: Social, historical, and ethical dimensions of an emerging global health issue. *Cad Saude Publica.* 2021;36(12). doi:10.1590/0102-311X00056420
49. Wolraich ML, Chan E, Froehlich T, et al. ADHD diagnosis and treatment guidelines: A historical perspective. *Pediatrics.* 2019;144(4). doi:10.1542/peds.2019-1682
50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NICE Guideline 87). 2018 Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>. Consultado pela última vez em 2024/01/10
51. Young S, Cocallis K. ADHD and offending. *J Neural Transm.* 2021;128(7):1009-1019. doi:10.1007/s00702-021-02308-0
52. Chang Z, Quinn PD, O'Reilly L, et al. Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Suicide Attempts. *Biol Psychiatry.* 2020;88(6):452-458. doi:10.1016/j.biopsych.2019.12.003
53. Krishnadas R, Jubrail J, Chetcuti B. Assessment and treatment of ADHD in adults . *Prescriber.* 2022;33(3-4):11-19. doi:10.1002/psb.1975

54. Geffen J, Forster K. Treatment of adult ADHD: a clinical perspective. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(1):25-32. doi:10.1177/2045125317734977
55. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(2):114-126. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x
56. Erbaş O, Altuntaş İ. Oxytocin and Neuroprotective Effects. In: *Oxytocin and Health*. IntechOpen; 2021. doi:10.5772/intechopen.96527
57. Uvnäs-Moberg K, Handlin L, Petersson M. Self-soothing behaviors with particular reference to oxytocin release induced by non-noxious sensory stimulation. *Front Psychol*. 2014;5(OCT). doi:10.3389/fpsyg.2014.01529
58. Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: Its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(6):356-369. doi:10.1111/jne.12154
59. Gimpl G, Fahrenholz F. *The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation*.; 2001. <http://physrev.physiology.org>
60. Tops S, Habel U, Radke S. Genetic and epigenetic regulatory mechanisms of the oxytocin receptor gene (OXTR) and the (clinical) implications for social behavior. *Horm Behav*. 2019;108:84-93. doi:10.1016/j.yhbeh.2018.03.002
61. Osilla EV, Sharma S. Oxytocin. In: *StatPearls* [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls*. 2024 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507848/>; consultado pela última vez em 2024/01/10
62. Takahashi T. Sensory Stimulation of Oxytocin Release Is Associated With Stress Management and Maternal Care. *Front Psychol*. 2021;11. doi:10.3389/fpsyg.2020.588068
63. Gamal-Eltrabily M, Manzano-García A. Role of central oxytocin and dopamine systems in nociception and their possible interactions: suggested hypotheses. *Rev Neurosci*. 2018;29(4):377-386. doi:10.1515/revneuro-2017-0068
64. Giel K, Zipfel S, Hallschmid M. Oxytocin and Eating Disorders: A Narrative Review on Emerging Findings and Perspectives. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018;16(8):1111-1121. doi:10.2174/1570159x15666171128143158
65. Uvnäs-Moberg K. The physiology and pharmacology of oxytocin in labor and in the peripartum period. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2023. doi:10.1016/j.ajog.2023.04.011
66. Hermes AC, Kernberg AS, Layoun VR, Caughey AB. Oxytocin: physiology, pharmacology, and clinical application for labor management. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2023. doi:10.1016/j.ajog.2023.06.041
67. Baskerville TA, Douglas AJ. Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors: Potential contributions to behavioral disorders. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(3). doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00154.x
68. Arioli M, Crespi C, Canessa N. Social Cognition through the Lens of Cognitive and Clinical Neuroscience. *Biomed Res Int*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/4283427
69. Quinn KA, Macrae CN, Bodenhausen GV. Social Cognition. *Encyclopedia of Cognitive Science*. 2006. doi:<https://doi.org/10.1002/0470018860.s00619>
70. Adolphs R. The social brain: Neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:693-716. doi:10.1146/annurev.psych.60.110707.163514
71. Cerniglia L, Bartolomeo L, Capobianco M, et al. Intersections and Divergences Between Empathizing and Mentalizing: Development, Recent Advancements by Neuroimaging and the Future of Animal Modeling. *Front Behav Neurosci*. 2019;13. doi:10.3389/fnbeh.2019.00212
72. Fantozzi P, Sesso G, Muratori P, Milone A, Masi G. Biological bases of empathy and social cognition in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: A focus on

- treatment with psychostimulants. *Brain Sci.* 2021;11(11). doi:10.3390/brainsci11111399
73. Sibley MH, Evans SW, Serpell ZN. Social cognition and interpersonal impairment in young adolescents with ADHD. *J Psychopathol Behav Assess.* 2010;32(2):193-202. doi:10.1007/s10862-009-9152-2
  74. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:135-168. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750
  75. Levi-Shachar O, Gvirts HZ, Goldwin Y, et al. The effect of methylphenidate on social cognition and oxytocin in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(2):367-373. doi:10.1038/s41386-019-0522-5
  76. Wang P, Wang SC, Liu X, et al. Neural Functions of Hypothalamic Oxytocin and its Regulation. *ASN Neuro.* 2022;14. doi:10.1177/17590914221100706
  77. Hellem MNN, Cheong RY, Tonetto S, et al. Decreased CSF oxytocin relates to measures of social cognitive impairment in Huntington's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;99:23-29. doi:10.1016/j.parkreldis.2022.05.003
  78. Ebstein RP, Knafo A, Mankuta D, Chew SH, Lai PS. The contributions of oxytocin and vasopressin pathway genes to human behavior. *Horm Behav.* 2012;61(3):359-379. doi:10.1016/j.yhbeh.2011.12.014
  79. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *Journal of Neuroscience.* 2005;25(49):11489-11493. doi:10.1523/JNEUROSCI.3984-05.2005
  80. Crespi BJ. Oxytocin, testosterone, and human social cognition. *Biological Reviews.* 2016;91(2):390-408. doi:10.1111/brv.12175
  81. Riem MME, Bakermans-Kranenburg MJ, Voorthuis A, van IJzendoorn MH. Oxytocin effects on mind-reading are moderated by experiences of maternal love withdrawal: An fMRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;51:105-112. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.01.014
  82. Fragkaki I, Verhagen M, van Herwaarden AE, Cima M. Daily oxytocin patterns in relation to psychopathy and childhood trauma in residential youth. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;102:105-113. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.11.040
  83. Skuse D. OXYTOCIN AND SOCIAL COGNITION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):e3-e3. doi:10.1136/jnnp-2014-308883.1
  84. Skuse DH, Gallagher L. Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends Cogn Sci.* 2009;13(1):27-35. doi:10.1016/j.tics.2008.09.007
  85. Feldman R. The Neurobiology of Human Attachments. *Trends Cogn Sci.* 2017;21(2):80-99. doi:10.1016/j.tics.2016.11.007
  86. Estes MK, Freels TG, Prater WT, Lester DB. Systemic oxytocin administration alters mesolimbic dopamine release in mice. *Neuroscience.* 2019;408:226-238. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.04.006
  87. Froemke RC, Young LJ. Oxytocin, Neural Plasticity, and Social Behavior. *Annu Rev Neurosci.* 2021;44:359-381. doi:10.1146/annurev-neuro-102320-102847
  88. Quattrocki E, Friston K. Autism, oxytocin and interoception. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;47:410-430. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.09.012
  89. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(9):4389-4394. doi:10.1073/pnas.0910249107
  90. Bakker-Huvenaars MJ, Greven CU, Herpers P, et al. Saliva oxytocin, cortisol, and testosterone levels in adolescent boys with autism spectrum disorder, oppositional defiant disorder/conduct disorder and typically developing individuals. *European Neuropsychopharmacology.* 2020;30:87-101. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.07.097

91. Hu L, Du X, Jiang Z, Song C, Liu D. Oxytocin treatment for core symptoms in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(10):1357-1363. doi:10.1007/s00228-023-03545-w
92. Yamasue H. Is the efficacy of oxytocin for autism diminished at higher dosages or repeated doses?: Potential mechanisms and candidate solutions. *Peptides (NY).* 2024;171:171133. doi:10.1016/J.PEPTIDES.2023.171133
93. Jones C, Barrera I, Brothers S, Ring R, Wahlestedt C. Oxytocin and social functioning. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):193-201. doi:10.31887/DCNS.2017.19.2/cjones
94. Chen Y, Li Q, Zhang Q, et al. The Effects of Intranasal Oxytocin on Neural and Behavioral Responses to Social Touch in the Form of Massage. *Front Neurosci.* 2020;14. doi:10.3389/fnins.2020.589878
95. Griffiths JL, Mishaal RA, Nabetani M, Goldman RD. Oxytocin for the treatment of autism spectrum disorder in children. *Canadian Family Physician.* 2022;68(2):103-105. doi:10.46747/cfp.6802103
96. Szabó J, Mlynár M, Feješ A, et al. Intranasal oxytocin in a genetic animal model of autism. *Mol Psychiatry.* Published online 2023. doi:10.1038/s41380-023-02330-6
97. Sikich L, Kolevzon A, King BH, et al. Intranasal Oxytocin in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(16):1462-1473. doi:10.1056/nejmoa2103583
98. Kalyoncu T, Özbaran B, Köse S, Onay H. Variation in the Oxytocin Receptor Gene Is Associated With Social Cognition and ADHD. *J Atten Disord.* 2019;23(7):702-711. doi:10.1177/1087054717706757
99. Park J, Willmott M, Vetuz G, et al. Evidence that genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene influences social cognition in ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(4):697-702. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.03.029
100. Camerini L, Zurchimitten G, Bock B, et al. Genetic Variations in Elements of the Oxytocinergic Pathway are Associated with Attention/Hyperactivity Problems and Anxiety Problems in Childhood. *Child Psychiatry Hum Dev.* Published online 2022. doi:10.1007/s10578-022-01419-3
101. Sasaki T, Hashimoto K, Oda Y, et al. Decreased levels of serum oxytocin in pediatric patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):746-751. doi:10.1016/j.psychres.2015.05.029
102. Demirci E, Ozmen S, Kilic E, Oztop DB. The relationship between aggression, empathy skills and serum oxytocin levels in male children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Behavioural Pharmacology.* 2016;27(8):681-688. doi:10.1097/FBP.0000000000000234
103. Boyle D, Levi-Shachar O, Gvirts HZ, et al. Lack of association between severity of ADHD symptoms and salivary oxytocin levels. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;131. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105293
104. Işık Ü, Bilgiç A, Toker A, Kılınç I. Serum levels of cortisol, dehydroepiandrosterone, and oxytocin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder combined presentation with and without comorbid conduct disorder. *Psychiatry Res.* 2018;261:212-219. doi:10.1016/j.psychres.2017.12.076
105. Dessoki HH, Amin OR, Soltan MR, Abbas MM, Dawoud ME. Social cognitive deficits in male children with attention deficit hyperactivity disorder in relation to salivary oxytocin level. *Middle East Current Psychiatry.* 2020;27(1). doi:10.1186/s43045-020-00020-5
106. Wernicke J, Zhang Y, Felten A, et al. Blood oxytocin levels are not associated with ADHD tendencies and emotionality in healthy adults. *Neurosci Lett.* 2020;738. doi:10.1016/j.neulet.2020.135312

107. Ayaz AB, Karkucak M, Ayaz M, et al. Oxytocin system social function impacts in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2015;168(7):609-616. doi:10.1002/ajmg.b.32343
108. Bozorgmehr A, Moayedi R, Sadeghi B, Ghadirivasfi M, Joghataei MT, Shahbazi A. A Novel Link between the Oxytocin Receptor Gene and Impulsivity. *Neuroscience*. 2020;444:196-208. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.07.033
109. Treister R, Eisenberg E, Demeter N, Pud D. Alterations in pain response are partially reversed by methylphenidate (Ritalin) in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Pain Pract*. 2015;15(1):4-11. doi:10.1111/papr.12129
110. Ye X, Zhou Q, Ren P, Xiang W, Xiao L. The Synaptic and Circuit Functions of Vitamin D in Neurodevelopment Disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:1515-1530. doi:10.2147/NDT.S407731
111. Martins DA, Mazibuko N, Zelaya F, et al. Effects of route of administration on oxytocin-induced changes in regional cerebral blood flow in humans. *Nat Commun*. 2020;11(1). doi:10.1038/s41467-020-14845-5
112. Horta M, Pehlivanoglu D, Ebner NC. The Role of Intranasal Oxytocin on Social Cognition: an Integrative Human Lifespan Approach. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2020;7(4):175-192. doi:10.1007/s40473-020-00214-5
113. Quintana DS, Lischke A, Grace S, Scheele D, Ma Y, Becker B. Advances in the field of intranasal oxytocin research: lessons learned and future directions for clinical research. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):80-91. doi:10.1038/s41380-020-00864-7
114. Pozzi M, Bertella S, Gatti E, et al. Emerging drugs for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020;25(4):395-407. doi:10.1080/14728214.2020.1820481

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

