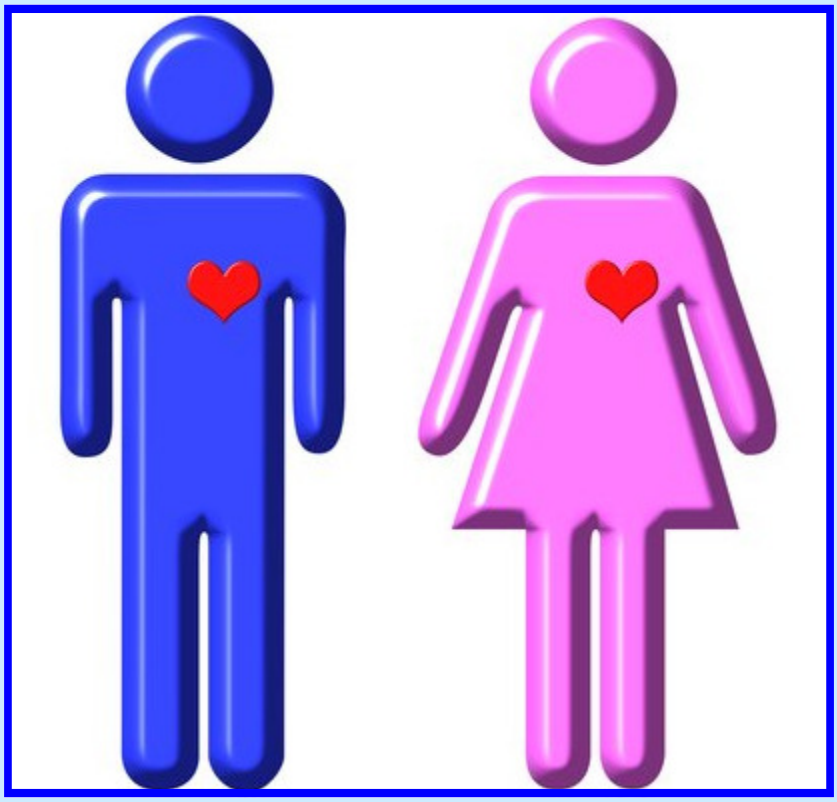
OCITOCINA

OXYTOCIN USP > 400 UI/MG



BENEFÍCIOS NA MELHORA DAS INTERAÇÕES SOCIAIS

BENEFÍCIOS NA MELHORA DOS VÍNCULOS AFETIVOS

COADJUVANTE NO TRATAMENTO ANSIEDADE

COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

PHD COMÉRCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA
RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL – ZIP CODE 04624-002
CNPJ. 55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-3
WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 - 5542.4000 - (55) 11 – 5542.9000

OCITOCINA

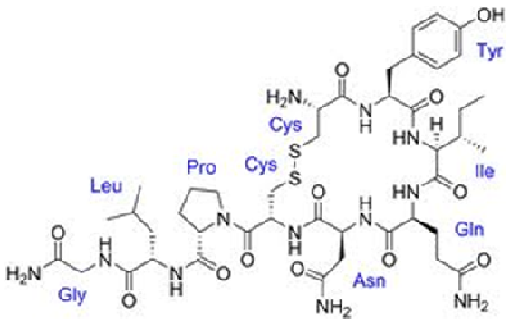
OXYTOCIN USP > 400 UI/MG

NOME QUÍMICO: (2S)-1-[(4R,7S,10S,13S,16S,19R)-19-amino-7-(2-amino-2- oxoethyl)-10-(3-amino-3-oxopropyl)-13-[(2S)-butan-2-yl]-16-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-6,9,12,15,18-pentaoxo-1,2-dithia-5,8,11,14,17pentazacycloicosane-4-carbonyl]-N-[(2S)-1-[(2-amino-2-oxoethyl)amino]-4-methyl-1-oxopentan-2yl]pyrrolidine-2-carboxamide

FÓRMULA MOLECULAR: C43H66N12O12S2

PESO MOLECULAR: 1007,19

FÓRMULA ESTRUTURAL:



DOSAGEM USUAL: 5 UI a 10 UI, de 1 a 4 vezes ao dia ou conforme orientação médica.

1) INTRODUÇÃO

No homem, a hipófise apresenta-se dividida em, basicamente, duas porções: hipófise anterior ou adeno-hipófise e (ii) hipófise posterior ou neuro-hipófise. As células da adeno-hipófise são responsáveis pela síntese e secreção do ACTH, hormônio tireotrófico (TSH), gonadotrofinas (hormônio luteinizante – LH – e folículo estimulante – FSH), hormônio do crescimento (GH) e prolactina (Prl). A neuro-hipófise armazena e libera os dois hormônios que são produzidos pelo hipotálamo (HP), a vasopressina (VP) e a ocitocina (OT). [1]

OCITOCINA

OXYTOCIN USP > 400 UI/MG

1.1 OCITOCINA

É um peptídeo cíclico contendo 9 resíduos de ácidos aminados. Em sua molécula, encontramos diversos grupos amida (-CONH), que foram formados através das ligações peptídicas entre os ácidos aminados. Visto que o plasma sanguíneo é em grande parte composto por água, a ocitocina pode fazer ligações de hidrogênio através dos átomos de N, O e H e desta forma ser carreada. No entanto, ela não é exclusivamente carreada por solvatação no sangue, pois existem proteínas carreadoras que também transportam a ocitocina no plasma sanguíneo.

A ocitocina é um hormônio produzido apenas em mamíferos e também age como um neurotransmissor.

Ela é produzida nos núcleos paraventriculares do hipotálamo (PVC) pelos neurônios magnocelulares, mas é liberada somente na neurohipófise.

Ela tem receptores em diversos locais do corpo, incluindo o sistema cardiovascular. A ocitocina possui importância fundamental no trabalho de parto e na ejeção do leite. A ocitocina atua no trabalho de parto estimulando as contrações uterinas, bem como promove a dilatação do canal vaginal e afastamento da sínfise púbica. A sucção promovida pelos bebê na auréola do seio da mãe também promove a liberação da ocitocina, que tem como função ajudar na secreção do leite.

A ocitocina foi o primeiro hormônio polipeptídico a ser sequenciado e sintetizado. Ela foi sintetizada por *Vincent du Vigneaud* e colaboradores nos anos de 1950, que também sintetizaram a vasopressina (ou hormônio antidiurético - ADH). Ela difere da vasopressina por dois resíduos de ácidos aminados. Por seus trabalhos, *Vincent du Vigneaud* recebeu o Prêmio Nobel de Química em 1955.

A ocitocina é preparada sinteticamente para evitar uma possível contaminação com vasopressina e outros pequenos polipeptídeos com atividade biológica, que estariam presentes caso ela fosse obtida de origem biológica. A ocitocina sintética é amplamente utilizada na prática obstétrica para induzir o parto. [2], [3], [4], [5], [6]

1.1.1 OCITOCINA NAS RELAÇÕES SOCIAIS

A ocitocina é também muito conhecida como o "hormônio do amor" e "hormônio da ligação". Estudos mostram que o hormônio está relacionado ao comportamento social de diversos mamíferos, e pesquisadores sugerem que ele também nos influencia de modo semelhante. Parceiros estáveis e que são satisfeitos têm níveis de ocitocina mais alto. Este hormônio é liberado quando ocorre orgasmo durante o ato sexual em homens e mulheres. Existem também estudos de ele facilita o vínculo emocional entre mãe e filho e estudos que descrevem que houve aumento de pares de união em 5 % dos mamíferos estudados monogâmicos, pois quando se está apaixonado e o contato torna-se gratificante é porque vias do cérebro estão ativadas pela ocitocina. [7]

1.1.2 OCITOCINA E ANSIEDADE

Foram encontradas, em regiões cerebrais envolvidas no circuito da ansiedade, vias e receptores ocitocinérgicos, o que fundamentou a hipótese de que estas podem estar relacionadas com a modulação da ansiedade. As regiões identificadas incluem o núcleo leito da estria terminal (BNST) , núcleos central e medial da amígdala (AM), septo, hipotálamo e hipocampo. Existem poucos estudos sobre os efeitos da OT em modelos que envolvem comportamento, mas parece que há a produção de OT durante situações estressantes que induzem ansiedade. Recentemente, investigações da ação da ocitocina sob o ponto de vista fisiológico e comportamental do estresse e da ansiedade em animais têm sido realizadas. Estímulos estressantes com um componente psicológico, tais como o nado forçado, andar em plataformas submetidas a agitação e isolamento social induzem a liberação da secreção periférica e central da ocitocina em roedores.

Estudos em humanos ainda são escassos e relativamente limitados devido à dificuldade de administração de neuropeptídeos como a ocitocina, uma vez que em roedores é realizada central ou intravenosamente.

Uma alternativa prática e viável é a administração intranasal de neuropeptídeos, os quais através desta técnica são encontrados no líquor de humanos e ainda em uma variedade de regiões cerebrais em ratos. Dados iniciais utilizando a administração intranasal de ocitocina em humanos sugerem que este neuropeptídeo pode reduzir respostas hormonais e subjetivas ao estresse psicossocial.
[8], [9], [10].

1.1.3 OCITOCINA E REGULAÇÃO NEUROENDÓCRINA

Vias que são ativadas durante o estresse e que se projetam para o núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo são provenientes do tronco cerebral e do sistema límbico, sendo que parecem ser ativados durante o estresse físico e psicológico, respectivamente. Sabe-se que existem estruturas provenientes do sistema límbico que inervam diretamente a parte medial parvocelular do NPV, o que indica que esta região do cérebro está envolvida com a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). A ativação da amígdala medial (AM), parte importante para o processamento da ansiedade, está associada com a liberação de corticosterona e sua lesão impede a resposta ao estresse. No entanto, os fatores que controlam a regulação dos glicocorticóides (corticosterona em roedores) em resposta ao estresse psicológico são ainda desconhecidos. Sabe-se que vários neurotransmissores e neuropeptídeos influenciam o eixo HPA, sendo que a ocitocina também parece estar envolvida na sua modulação, como sugerido por estudos recentes. Observações feitas durante a amamentação em ratas, as quais liberam maiores concentrações de ocitocina neste período, mostraram uma resposta neuroendócrina menor a situações estressantes, como, por exemplo, atenuação da secreção de ACTH , corticosterona e catecolaminas. A maior parte dos estudos sugere que a administração de ocitocina diminui a secreção de glicocorticóides e atenua a ansiedade.
Pesquisas recentes sugerem que a ocitocina está relacionada com a redução dos

níveis de ACTH em macacos e de cortisol em humanos quando submetidos a estímulos estressantes. Dessa forma, acredita-se que a liberação central de ocitocina diminui a ansiedade e atenua a resposta do eixo HPA a estímulos psicologicamente estressantes. [11], [12]

1.1.4 OCITOCINA E AUTISMO

Os níveis de ocitocina é deprimido em indivíduos autistas. Um dos sintomas característicos do autismo é o isolamento social e capacidade de resposta diferenciada, um comportamento marcado pelo contato visual diminuído.

Pesquisa realizada no Centro de Neurociência Cognitiva em Bron, na França, demonstrou que adultos com síndrome de *Asperger*, ou autismo, ao serem submetidos à inalação de ocitocina obtiveram melhora em suas funções. Sob o efeito da ocitocina, os pacientes responderam mais fortemente aos outros e exibiram afeto e comportamento social mais adequado, o que sugere um potencial terapêutico da ocitocina. [13]

2) ESTUDOS CIENTÍFICOS

2.1 Melhoria dramática na Função Sexual Induzida pela ocitocina intranasal.

Pesquisadores americanos realizaram estudo in vivo e observaram que a ocitocina tem efeitos benéficos sobre vários componentes da sexualidade.

Métodos: um homem obteve melhora da função sexual durante um curso de tratamento de ocitocina intranasal para a ansiedade social.

O paciente estava em tratamento individual para uma variedade de dificuldades, incluindo fobia social e problemas de relacionamento. A avaliação biopsicossocial excluiu condições médicas e substâncias relacionadas com questões como causa de dificuldades sexuais. Após obtenção do consentimento informado, doses de

ocitocina intranasal foram administradas visando sua fobia social e problemas de relacionamento.

Resultados: a ocitocina impactou positivamente nos aspectos relacionados à função sexual, incluindo a libido, ereção e orgasmo, e foi bem tolerada.

Conclusão: houve benefícios de amplo espectro referente ao uso da ocitocina intranasal crônico sobre a função sexual masculina. Futuros ensaios clínicos de ocitocina para indicações psiquiátricas devem especificamente monitorar seus efeitos sobre a sexualidade. [14]

2.2 Oxitocina durante os estágios iniciais de apego romântico: Relações de reciprocidade dos casais

Relações românticas pode ter um efeito profundo sobre a saúde dos adultos e bem-estar, considerando que a incapacidade de manter a ligação íntima tem sido associada com desconforto físico e emocional.

Para avaliar o papel da ocitocina na ligação romântica, foram examinados plasma de ocitocina de 163 adultos jovens: 120 novos amantes (60 casais), três meses após o início de seu relacionamento romântico e 43 solteiros não-inscritos. Vinte e cinco dos 36 casais que permaneceram juntos foram vistos novamente seis meses depois. Os casais foram observados e entrevistados sobre cada ponto relacionados com pensamentos e comportamentos. Ocitocina foi significativamente maior nos novos amantes em comparação com os solteiro, (1152) = 109,33, p <.001, o que pode sugerir aumento da atividade do sistema ocitoninérgico durante as fases iniciais de apego romântico. Estes elevados níveis de ocitocina entre amantes novos não diminuiu seis meses depois e mostrou estabilidade individual em alta. Ocitocina foi correlacionada com a reciprocidade do casal, incluindo o foco social, afeto, toque carinhoso, ansiedades e preocupações em relação ao parceiro e a união e os resultados paralelos obtidos remetem aos descritos para uma ligação mãe-bebê.

Os resultados sugerem que ocitocina pode desempenhar um papel importante nos primeiros estágios de apego romântico e dão suporte a novos modelos, sugerindo que a participação dos pais e o apego romântico sejam de suma importância nos mecanismos bio-comportamentais. [15]

2.2 Mecanismos dos efeitos anti-obesidade da ocitocina em ratos obesos induzidos por dieta.

O objetivo do presente estudo foi desvendar os mecanismos do efeito da ocitocina na perda de peso em ratos obesos induzido por dieta rica em gordura. Foram determinados o seu impacto no peso corporal, no seu metabolismo lipídico e a resistência insulínica. Observou-se uma diminuição dependente da dose no ganho de peso corporal, na lipólise do tecido adiposo e houve aumento de ácido gordo β-oxidação, bem como houve diminuição da resistência à insulina. A observação adicional que os níveis plasmáticos de ocitocina aumentaram após infusão central, sugeriu que o hormônio pode afetar o metabolismo do tecido adiposo por ação direta. Isto foi demonstrado usando *in vitro, ex vivo,* bem como em experiências *in vivo*. No que diz respeito ao seu mecanismo de ação no tecido adiposo, a oxitocina aumentou a expressão de estearoil-coenzima A dessaturase 1, bem como o teor de tecido do precursor de fosfolípido, N-oleoil-fosfatidiletanolamina, o precursor biossintético do PPAR-ácido oleico derivada - alfa ativador, oleoletanolamina.

Devido ao fato de PPAR-alfa regular ácidos graxos β-oxidação, tem-se a hipótese de que este fator de transcrição pode mediar os efeitos da oxitocina. Este foi fundamentada pela observação de que, em contraste com os seus efeitos em ratinhos de tipo selvagem, a infusão de oxitocina falhou na indução de perda de peso e oxidação de gordura em animais deficientes do regulador PPAR-alfa.

OCITOCINA

OXYTOCIN USP > 400 UI/MG

No conjunto, estes resultados sugerem que a administração de ocitocina pode representar uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento da obesidade humana e diabetes do tipo 2. [16]

Revisão No: 01

Data: Abril/2012

Elaborado por: Maria Eugenia Ayres - CRF/SC 11337

OCITOCINA

OXYTOCIN USP > 400 UI/MG

3) REFERÊNCIAS:

1. AIRES M. M., 3º ed, Guanabara Koogan, 2007; 553 p.

2. Blaustein, Jeff. (2007) Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology: Behavioral neurochemistry, neuroendocrinology, and molecular neurobiology.

3. http://books.google.com.br

4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134819

5. http://www.scientificamerican.com

6. http://nihrecord.od.nih.gov/newsletters/2006/02_24_2006/story03.htm

7. http://www.oxytocin.org/oxytoc/index.html

8. WOTJAK CT, NARUO T, MURAOKA S, SIMCHEN R, LANDGRAF R, ENGELMANN M.; Forced swimming stimulates the expression of vasopressin and oxytocin in magnocellular neurons of the rat hypothalamic paraventricular nucleus.; Eur J Neurosci. 2001 Jun;13(12):2273-81; Germany

9. WIGGER A, NEUMANN ID.; Endogenous opioid regulation of stress-induced oxytocin release within the hypothalamic paraventricular nucleus is reversed in late pregnancy: a microdialysis study.Neuroscience. 2002;112(1):121-9.; Germany

10. HASHIGUCHI H, YE SH, MORRIS M, ALEXANDER N; Single and repeated environmental stress: effect on plasma oxytocin, corticosterone, catecholamines, and behavior; Physiol Behav. 1997 May;61(5):731-6, Los Angeles

11. WINDLE RJ, SHANKS N, LIGHTMAN SL, INGRAM CD; Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats.; Endocrinology. 1997 Jul;138(7):2829-34.; United Kingdom

12. HEINRICHS M, BAUMGARTNER T, KIRSCHBAUM C, EHLERT U.; Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress; Biol Psychiatry. 2003 Dec 15;54 (12):1389-98; Switzerland

13. 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 Mar 2;107 (9):4389-94; France

14. MACDONALD K, FEIFEL D.; Dramatic Improvement in Sexual Function Induced by Intranasal Oxytocin; J Sex Med. 2012 Mar 28; USA

15. SCHNEIDERMAN I, ZAGOORY-SHARON O, LECKMAN JF, FELDMAN R; Oxytocin during the initial stages of romantic attachment: Relations to couples' interactive reciprocity. Psychoneuroendocrinology. 2012 Jan 24; Israel

16. DEBLON N, VEYRAT-DUREBEX C, BOURGOIN L, CAILLON A, BUSSIER AL, PETROSINO S, PISCITELLI F, LEGROS JJ, GEENEN V, FOTI M, WAHLI W, DI MARZO V, ROHNER-JEANRENAUD F; Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats; PLoS One. 2011;6(9):e25565; Switzerland