
OCITOCINA, RECOMPENSA E A PSICOBIOLOGIA DAS DECISÕES SOCIAIS

OXYTOCIN, REWARD AND THE PSYCHOBIOLOGY OF SOCIAL DECISIONS

Kamilla Krasinski Caron Santos¹
Uliana Fernanda Pozzobon²
Lilian Caron³
Mara Cristiane Rodrigues Aguila⁴
Hélio Anderson Tonelli⁵

RESUMO

Introdução: tomadas de decisão em contextos sociais são processos cognitivos complexos envolvendo múltiplos circuitos neurais associados ao processamento de emoções, motivações e pensamentos. Estes processos envolvem diferentes sistemas de neurotransmissão, em que o papel da ocitocina tem sido destacado. A ocitocina é um neuropeptídeo produzido pelo hipotálamo cujas funções cognitivas sociais têm sido amplamente abordadas em estudos de vínculos sociais em animais experimentais. É possível que a ocitocina participe de tomadas de decisão social através de interações em sistemas centrais de recompensa, facilitando o aprendizado social modulado pela recompensa. Objetivo: revisar sistematicamente a literatura a respeito do papel da ocitocina com circuitos de recompensa em processos de tomada de decisão social. Metodologia: uma busca foi realizada na base de dados Medline, por artigos originais publicados em português ou inglês, utilizando os termos *oxytocin*, *decision making*, *reward* e *social cognition*. Critérios rejeitados, 5 eram revisões da literatura, 1 estava redigido em francês, e 5 não tratavam especificamente do tema de interesse. Entre os selecionados, havia 7 estudos animais e 4 estudos em humanos. Todos os estudos com humanos eram estudos aleatórios duplo-cego. Os principais temas abordados abrangeram a influência da ocitocina na regulação da amígdala e de regiões cerebrais relacionadas à recompensa, tomadas de decisão e cognição social, utilizando diferentes paradigmas experimentais. Conclusão: diversas evidências apontam para o papel da ocitocina em decisões sociais,

¹ Pós-graduanda do curso de pós-graduação em Neuropsicologia da FAE Centro Universitário. Curitiba-PR, Brasil. Pesquisador(a) do grupo de pesquisa em Neurociência do Comportamento da FAE Centro Universitário. Curitiba-PR, Brasil. *E-mail*: kamicaron@hotmail.com

² Pós-graduanda do curso de pós-graduação em Neuropsicologia da FAE Centro Universitário. *E-mail*: ulianafernanda@gmail.com

³ Pesquisador(a) do grupo de pesquisa em Neurociência do Comportamento da FAE Centro Universitário. Curitiba-PR, Brasil. Docente dos cursos de graduação em Psicologia e do curso de pós-graduação em Neuropsicologia da FAE Centro Universitário. Especialista em Neuropsicologia. Psicóloga. Curitiba-PR, Brasil. *E-mail*: lilian.caron@fae.edu

⁴ Pesquisador(a) do grupo de pesquisa em Neurociência do Comportamento da FAE Centro Universitário. Curitiba-PR, Brasil. Docente dos cursos de graduação em Psicologia e do curso de pós-graduação em Neuropsicologia da FAE Centro Universitário. Especialista em Neuropsicologia. Psicóloga. Curitiba-PR, Brasil. *E-mail*: mara.aguila@fae.edu

⁵ Pesquisador(a) do grupo de pesquisa em Neurociência do Comportamento da FAE Centro Universitário. Curitiba-PR, Brasil. Docente dos cursos de graduação em Psicologia e do curso de pós-graduação em Neuropsicologia da FAE Centro Universitário. Mestre em Farmacologia. Médico Psiquiatra. Curitiba-PR, Brasil. *E-mail*: helio.toneli@fae.edu

por exemplo, a expressão de seus receptores em regiões associadas à recompensa e cognição social de animais. Em seres humanos, a administração intranasal de ocitocina parece aumentar a recompensa associada a cooperação, além da criação e reforço de normas de cooperação intragrupo.

Palavras-chave: Ocitocina; Recompensa; Tomada de Decisão; Cognição Social; Cooperação.

ABSTRACT

Introduction: Decision making in social contexts comprises complex cognitive processes involving multiple neural circuits associated with the processing of emotions, motivational states, memories and reasoning. Such processes involve different neurotransmitter systems, in which the role of oxytocin has been recently highlighted. Oxytocin is a neuropeptide produced by the hypothalamus, whose cognitive functions have been widely discussed, particularly in animal studies of social bonding. It is possible that oxytocin acts in social decision making through its actions in central reward systems, favoring reward modulated social learning. **Objective:** To systematically review the literature regarding oxytocin interactions with reward circuits related to social decision-making processes in animal and human studies. **Methodology:** an electronic search was performed on Medline database for original articles published in Portuguese or English, using the terms oxytocin, decision making, reward and social cognition. **Results:** The search retrieved 22 articles, out of which 11 were selected. The rejected manuscripts included 5 literature reviews, 1 article written in French, and 5 papers that did not address specifically the topics of interest. Among those selected, 8 were animal studies and 4 were human studies. All human studies consisted of randomized, double-blind studies. The main topics covered included the influence of oxytocin on the regulation of the amygdala and reward-related brain regions, as well as decision making and social cognition areas, through different experimental paradigms. **Conclusion:** several evidences indicate that oxytocin plays an important role in social decision-making processes, for instance, the expression of oxytocinergic receptors within brain areas associated with reward and social cognition. In humans, intranasal administration of oxytocin appears not only to increase the reward associated with cooperation, but also the creation and strengthening of intra-group cooperation rules.

Keywords: Oxytocin; Reward; Decision Making; Social Cognition; Cooperation.

INTRODUÇÃO

A ocitocina (OT) é um peptídeo sintetizado e secretado por neurônios dos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo. A palavra *ocitocina* origina-se do grego *okytokine*, que quer dizer “nascimento rápido”, uma referência aos seus efeitos na indução do trabalho de parto e nas contrações uterinas (Bethlehem, van Honk, Auyeung, & Baron-Cohen, 2013). Todavia, o papel deste hormônio em comportamentos sociais tem recebido cada vez mais atenção científica. As pesquisas preliminares focalizaram predominantemente a formação de vínculos

sociais e as principais regiões cerebrais recrutadas no processamento dos comportamentos sociais em questão, tanto em animais quanto em humanos (Striepens, Kendrick, Maier, & Hurlmann, 2011), mostrando a existência de receptores ocitocinérgicos distribuídos por diversas regiões cerebrais, incluindo regiões límbicas, como o estriado ventral e a amígdala, sendo que estes receptores medeiam comportamentos sociais variados. Tais achados influenciaram a pesquisa pelos efeitos da OT em comportamentos humanos, particularmente em processos psicológicos complexos como a confiança, a moralidade e o altruísmo. Ressalta-se que o papel da OT também é reconhecido como um regulador da comunicação entre diversas áreas cerebrais envolvidas no processamento do comportamento social (Bethlehem et al., 2013).

A OT tem propriedades farmacodinâmicas similares às do hormônio arginina-vasopressina (AVP), cuja participação em comportamentos sociais é estudada conjuntamente com a OT (Bethlehem et al., 2013). Todavia, pela complexidade do tema, os mecanismos pelos quais OT e AVP exercem seus efeitos e o mapeamento da distribuição de seus receptores no sistema nervoso central ainda estão longe da total compreensão. As ações centrais da OT ocorrem através de influências sobre os sistemas de neurotransmissão dopaminérgico e serotoninérgico, apesar de não ser considerada um neurotransmissor. Por exemplo, muitos comportamentos sociais em espécies humanas e não humanas são modulados por vias dopaminérgicas de recompensa, onde há receptores de OT (Skuse & Gallagher, 2009), além disso, os efeitos ansiolíticos da OT parecem ser exercidos por interações com vias serotoninérgicas (Dölen, Darvishzadeh, Huang, & Malenka, 2013).

Em seres humanos a ação deste peptídeo ocorre em estruturas cerebrais que compreendem o córtex pré-frontal ventromedial, a amígdala, o precuneus, o giro fusiforme e o sulco temporal superior (Adolphs, 2009), justificando tal interesse em compreender suas respectivas influências no cérebro e no comportamento social, uma vez que esta reflete direta e indiretamente em circuitos relacionados ao processamento da informação social. Regiões cerebrais de sinalização de recompensa e punição, como o estriado ventral, a amígdala e o córtex orbitofrontal, também parecem ser modulados pela OT, e, indiretamente podem interferir em processos de tomada de decisão social (Zhao et al., 2017).

Em outros vertebrados que não os seres humanos e nos primatas antropóides (os quais possuem um volume neocortical maior em razão da complexidade de seus ambientes sociais) uma rede anatomicamente estável tem sido associada ao processamento da informação social, razão pela qual é denominada rede de comportamento social (RCS). Esta rede abrange estruturas como a amígdala, o leito da estria terminal, o septo, a área pré-óptica, o hipotálamo anterior, o hipotálamo ventromedial e o mesencéfalo (Zheng, Larsson, Phelps, & Ophir, 2013). Nestas espécies, estruturas de processamento da recompensa representadas por regiões mesencefálicas, estriado ventral, amígdala basolateral e septo lateral participam da criação de saliência aos eventos sociais e, pelo fato de algumas destas estruturas participarem tanto da RCS quanto do processamento da recompensa e da punição, elas são conjuntamente chamadas de rede de decisão social (RDS) (Newman, 1999).

Existe uma ampla expressão de receptores de OT (e de AVP) nas estruturas da RCS e da RDS, o que sugere que estes peptídeos façam parte de processos regulatórios da conectividade entre elas, determinando comportamentos sociais distintos tanto intra quanto interespecificamente. Por exemplo, comportamentos sóciossexuais de espécies cujas sociedades são poligâmicas, como os macacos rhesus, são distintos dos observados em espécies monogâmicas, como as ratazanas das pradarias, além disso, nestes roedores os comportamentos sociais parecem ser distintos na juventude e na fase adulta (Smith et al., 2017).

Os processos neurais de gestão da informação social são assuntos de interesse da cognição social, um ramo da psicologia social voltado à compreensão dos domínios emocionais, motivacionais e cognitivos subjacentes à presença de outras pessoas e ao convívio em grupo, cujas linhas de pesquisa variam desde o estudo da neuropsicologia do reconhecimento e identificação de emoções e da percepção de traços de personalidade, até a pesquisa de fenômenos mentais mais complexos e exclusivamente humanos como a empatia, o altruísmo e a moralidade.

Neste contexto, a interação entre o cérebro social (ou de estruturas da RCS) e centros de processamento da recompensa e da punição (ou de estruturas da RDS) é fundamental, uma vez que eles garantem o reforço/saliência positiva ou a esquivas/saliência negativa frente a diferentes estímulos sociais, permitindo, respectivamente, a aproximação ou o distanciamento deles. Esta interação parece sofrer uma influência significativa da OT.

O presente estudo tem como objetivo revisar sistematicamente a literatura sobre a ação central da OT, confirmando estas possíveis influências e apresentando os respectivos reflexos nas tomadas de decisão em contextos sociais tanto em seres humanos quanto em animais experimentais, levando em conta ações deste peptídeo sobre estruturas componentes dos circuitos RCS e RDS.

METODOLOGIA

Uma busca eletrônica foi realizada na base de dados Medline no dia 22/3/2017, por artigos originais publicados em português ou inglês nos últimos 10 anos, utilizando uma combinação dos termos *oxytocin*, *decision making*, *reward*, todos incluídos no *Medical Subject Headings (Mesh)* da base Medline/Pubmed (a qual normatiza a indexação do vocabulário científico) e *social cognition*, que, embora não seja um descritor *Mesh*, foi utilizado para contextualizar a pesquisa no âmbito da cognição social. A busca resultou em 22 artigos, dos quais inicialmente foram selecionados 12. Dos manuscritos rejeitados, 5 eram revisões da literatura, 1 estava redigido em francês, e 4 não tratavam especificamente do tema de interesse. Entre os inicialmente selecionados, havia 8 estudos animais (Baracz et al., 2012; Chang et al., 2012, 2015; Johnson et al., 2016, 2017; Kent, Arientyl, Khachatryan, & Wood, 2013; Smith et al., 2017; Zheng et al., 2013) e 4 estudos em humanos (Bhandari et al., 2014; Daughters, Manstead, Ten Velden, & De Dreu, 2016; Marsh et al., 2012; Rilling et al., 2012). Após a leitura de todos os manuscritos, um estudo com animais foi descartado por não tratar especificamente do tema de interesse (Baracz et al., 2012).

RESULTADOS

Dos 7 estudos animais, 2 foram realizados com macacos rhesus (Chang et al., 2012, 2015), 3 com ratazanas das pradarias (Zheng et al., 2013; Johnson et al., 2016, 2017) e 2 com ratos (Kent et al., 2013; Smith et al., 2017), tendo como focos de interesse: o papel da OT na regulação da sensibilidade à recompensa recebida pelo sujeito experimental ou por um coespecífico (Chang et al., 2012); as diferenças e o papel da expressão de receptores ocitocinérgicos e de AVP em cérebros de animais de comportamento monogâmico (ratazanas das pradarias) na decisão por um acasalamento com e sem um parceiro (Zheng et al., 2013); os efeitos reforçadores da OT em ratas utilizando paradigmas de preferência condicionada por lugar e por ambiente social (Kent et al., 2013); os efeitos da OT sobre comportamentos pró-sociais em macacos rhesus (Chang et al., 2015); o papel central da OT na configuração de comportamentos de preferência por parceiras em ratazanas das pradarias machos (Johnson et al., 2016) e na interação sóciosexual de machos com fêmeas desta espécie (Johnson et al., 2017); e as diferenças entre sexo e idade na expressão de receptores de OT e de AVP de cérebros de ratos (Smith et al., 2017). Os detalhes de cada estudo são mostrados no Quadro 1.

Quadro 1

Principais características dos estudos com animais

Continua

Autores e ano da publicação	Espécie Estudada	Objetivos	Metodologia	Principais achados
Chang et al., 2012.	Macacos Rhesus	Avaliar o papel da OT na sensibilidade à recompensa recebida pelo próprio animal ou por um coespecífico.	Registro dos efeitos da inalação de OT sobre o desempenho em uma tarefa consistindo da observação de recompensas oferecidas ao indivíduo ou a um coespecífico em diferentes cenários.	A OT aumentou a sensibilidade a recompensas recebidas por coespecíficos em cenários onde não havia competição pela recompensa.
Kent et al., 2013.	Ratos (Fêmeas)	Avaliar se os efeitos reforçadores de comportamento da OT dependem da presença de outros animais daquela espécie.	A influência da OT foi estudada através de paradigmas de preferência condicionada por lugar ou por ambiente social.	O tratamento com OT induziu a preferência condicionada por ambiente social, com um fraco efeito sobre a preferência por lugar.

Quadro 1

Principais características dos estudos com animais

Continua

Autores e ano da publicação	Espécie Estudada	Objetivos	Metodologia	Principais achados
Zheng et al., 2013.	Ratazanas das pradarias (Fêmeas)	Avaliar o papel da OT na decisão pelo acasalamento com ou sem um parceiro.	Os autores estudaram as diferenças na expressão de receptores de OT e AVP em estruturas da RDS e RCS em fêmeas vivendo em condições naturais.	As tomadas de decisão reprodutivas dos animais estudados têm relação com as diferenças nas expressões dos receptores de OT e AVP nas regiões estudadas.
Chang et al., 2015.	Macacos Rhesus	Avaliar o papel da OT na sensibilidade à recompensa recebida pelo animal ou por um coespecífico.	Registro da atividade de neurônios da amígdala basolateral após injeção local de OT, frente a um cenário de observação de recompensas em condições competitivas e não-competitivas.	A OT aumentou a sinalização espelho dos neurônios estudados, que disparavam tanto quando o animal recebia uma recompensa quanto quando observava outro animal a recebê-la.
Johnson et al., 2016.	Ratazanas das pradarias (Machos)	Estudar o papel da OT na configuração de comportamentos sóciossexuais daquela espécie.	Observar as ações do bloqueio à ação da OT em uma interação sexual naturalística.	O bloqueio da ação da OT sugeriu que este peptídeo pode modular a interação entre o núcleo accumbens e outras redes neurais de saliência social.
Johnson et al., 2017.	Ratazanas das pradarias (Machos)	Estudar o papel da OT na configuração de comportamentos sóciossexuais daquela espécie.	Observar as ações do bloqueio à ação da OT sobre a preferência por parceiras.	O bloqueio ocitocinérgico suprimiu a preferência por parceiras com quem os animais estudados já tinham acasalado anteriormente.

Quadro 1

Principais características dos estudos com animais

Conclusão

Autores e ano da publicação	Espécie Estudada	Objetivos	Metodologia	Principais achados
Smith et al., 2017.	Ratos	Mapear e comparar a expressão de receptores de OT e de AVP em diferentes momentos do ciclo de vida.	A expressão de receptores foi estudada através de autor- radiografia, a técnica utilizada para avaliar a distribuição de uma substância marcada radioativamente.	As diferenças nas expressões de receptores de OT em diferentes regiões do cérebro da espécie estudada explicam não só as peculiaridades dos comportamentos sociais de ratos juvenis, mas também o dimorfismo sexual do comportamento social em ambas as fases do ciclo estudadas.

Dos 4 estudos realizados em humanos, todos tinham desenho aleatório/duplo-cego e avaliaram os efeitos da administração intranasal de OT sobre diferentes tarefas, que incluíram: a avaliação da preferência por faces infantis e adultas e do efeito de diferentes alelos relacionados à expressão de receptores ocitocinérgicos nesta preferência (Marsh et al., 2012); no comportamento e na atividade cerebral de homens interagindo através do dilema do prisioneiro (Rilling et al., 2012); na memória de mulheres acerca de traços temperamentais infantis (Bhandari et al., 2014); e nas reações de indivíduos de ambos os sexos a comportamentos egoístas e generosos de indivíduos do mesmo e de outros grupos sociais (Daughters et al., 2016). Os detalhes de cada estudo são mostrados no Quadro 2.

Quadro 2

Principais características dos estudos com humanos

Continua

Autores e ano da publicação	População estudada	Objetivos	Metodologia	Principais achados
Marsh et al., 2012.	57 voluntários (39 homens e 17 mulheres), com idade média de 25, 9 anos.	Avaliar a resposta de adultos saudáveis a faces infantis após administração de OT intranasal, bem como avaliar se estas respostas variam de acordo com polimorfismos do gene que codifica o receptor da ocitocina.	Estudo duplo-cego e aleatório, em que os participantes foram selecionados para usar OT ou placebo, sendo posteriormente expostos à avaliação de faces infantis e adultas emocionalmente neutras.	Houve aumento da preferência por faces infantis e diminuição da preferência por faces adultas após indução por OT, um efeito mediado pelos polimorfismos genéticos.

Quadro 2

Principais características dos estudos com humanos

Conclusão

Autores e ano da publicação	População estudada	Objetivos	Metodologia	Principais achados
Rilling et al., 2012.	91 homens de uma comunidade universitária, com idade média de 20,2 anos.	Investigar o efeito da administração intranasal de OT e de AVP em um modelo sequencial de dilema do prisioneiro.	Estudo duplo-cego e aleatório, em que os participantes foram selecionados para usar OT, AVP ou placebo cujos processos de tomada de decisão foram estudados por neuroimagem.	O núcleo caudado parece atuar guiando decisões sociais baseadas em reciprocidade. A OT pode ter atuado aumentando a atividade do núcleo caudado mediante a cooperação e aumentando a resposta da amígdala à cooperação recíproca.
Bhandari et al., 2014.	102 estudantes universitárias com idade média de 19,86 anos). Todas nulíparas.	Investigar os efeitos da OT intranasal sobre a memória de pistas temperamentais infantis auditivas e visuais/faciais.	Estudo duplo-cego e aleatório, em que os participantes avaliavam faces infantis neutras com relação a suas características fisionômicas e temperamentais. Os participantes também foram avaliados quanto a experiências de abuso e negligência até os 16 anos de idade.	Participantes com mais relatos de maus tratos emocionais na infância tiveram pior performance no reconhecimento de crianças mais tristes e mais alegres após tratamento com OT.
Daughters et al., 2016.	100 voluntários, 36 homens e 64 mulheres, com idade média de 21,83 anos	Investigar o papel da OT em julgamentos de comportamentos justos, generosos ou egoístas de outros indivíduos interagindo através de um jogo do ultimato.	Estudo duplo-cego e aleatório, em que os participantes tinham de avaliar as trocas entre investidores e administradores de seu time e de outro time, em um jogo do ultimato, podendo recompensá-las ou puni-las.	A administração de OT aumentou a atenção a comportamentos generosos e egoístas de indivíduos do mesmo time, e favoreceu punições e recompensas custosas aos participantes.

DISCUSSÃO

O meio social é uma importante fonte de oportunidades, mas também de ameaças. Um indivíduo pode ali encontrar uma boa parceria para procriar e para cuidar da prole, para buscar alimento ou para receber auxílio em um momento de necessidade, mas também corre o risco de ser trapaceado por um coespecífico (Adolphs, 2001). Para que as relações sociais sejam adequadamente interpretadas e desfrutadas é necessário um equipamento neural apropriado para a leitura social que, em última análise, permite uma razoável porcentagem de acerto a respeito de quais pistas sociais antecedem certos comportamentos. Este equipamento costuma abranger heurísticas favorecendo rápidas conclusões diante de algumas pistas, como por exemplo, o processo de apreciação de faces humanas, já demonstrado pela ciência cognitiva social, nos quais três atributos despertam mais atenção de um observador: a atratividade, as características faciais de bebês e as características faciais de dominância, porque elas permitem conclusões instantâneas a respeito de traços físicos e/ou temperamentais dos indivíduos que as possuem. Estas conclusões incluem, respectivamente, vantagem reprodutiva, submissão e dominância (Hugenberg & Wilson, 2013).

Contudo, a cognição social não é feita apenas de heurísticas e automatismos, mas inclui processos reflexivos, mais custosos do ponto de vista do trabalho da mente, e que estão presentes, por exemplo, em inferências de estados mentais de terceiros, também chamados de “empatia cognitiva” (apesar de muitos processos de inferência de estados mentais de terceiros serem, de certa forma, também automáticos e espontâneos). A “empatia afetiva”, por sua vez, caracterizaria processos mentais de sincronização emocional resultando em compreensão das emoções de outra pessoa através de um processo de ativação neural compartilhada (Singer & Decety, 2015), favorecendo comportamentos pró-sociais como o altruísmo.

Embora a empatia seja considerada um fenômeno psicológico exclusivamente humano (para um argumento de que a empatia não é um atributo mental restrito aos seres humanos, ver Decety, 2013), outras atitudes mentais presentes em espécies não humanas parecem favorecer comportamentos pró-sociais. É o caso da atenção à recompensa, obtida experimentalmente através do registro da atividade neural de macacos rhesus, na qual ao observarem uma recompensa (uma dose de uma bebida açucarada) sendo oferecida a um coespecífico ou a um agente não-vivo qualquer (por exemplo, uma garrafa), estes animais preferem que ela seja oferecida ao primeiro (Chang et al., 2015), um processo mediado por centros de processamento de recompensa. Este tipo de comportamento pode ter sido selecionado evolutivamente porque favorece o grupo social em que vivem aqueles animais.

É possível que regiões cerebrais de processamento da recompensa tenham sido cooptadas por outros centros de processamento da informação social de modo que um caráter de saliência pudesse ser conferido a eventos sociais, reforçando-os ou tornando-os aversivos. Peptídeos como a OT e a AVP expressam seus receptores em diversas regiões RCS e RDS, razão pela qual seu papel no processamento de diferentes formas de tomadas de decisão social mediadas pela recompensa tem sido amplamente estudado.

A presente revisão teve como interesse principal a influência da OT no planejamento de comportamentos e decisões sociais mediados pela recompensa. Todos os estudos incluídos

demonstraram a importância das ações deste peptídeo nas escolhas e nos comportamentos sociais, as quais variaram desde a escolha de um parceiro para acasalamento em ratazanas das pradarias (Johnson et al., 2017) até à saliência atribuída a comportamentos cooperativos e egoístas em seres humanos pertencentes ao mesmo grupo social (Daughters et al., 2016).

Smith et al. (2017) fizeram um extenso mapeamento dos receptores de OT e AVP em cérebros de ratos machos e fêmeas em dois momentos distintos de seu ciclo de vida, correspondendo a um período que equivaleria ao início da adolescência (cerca de 35 dias de vida) e outro à fase adulta. Estes autores argumentaram que existem diferenças não apenas nos comportamentos sociais observados nestas duas fases da vida, mas também nos comportamentos sociais de machos e de fêmeas. Adicionalmente, pontuaram que estas diferenças poderiam estar relacionadas à distribuição dos receptores daqueles peptídeos no cérebro. De fato, o jogo social, um comportamento tipicamente adolescente observado em ratos jovens, é altamente recompensador e poderia ser explicado pela maior expressão de receptores de OT em animais jovens, no núcleo accumbens e putamen/caudado dorsal, do que em relação aos animais adultos, para quem comportamentos sociais não seriam mais tão gratificantes.

Quanto ao dimorfismo sexual na expressão de receptores de OT, subjacente às diferenças em atitudes sociais em machos e fêmeas, os achados de Smith et al. (2017) confirmam que ele já está presente na juventude, explicando as diferenças no jogo social entre ratos e ratas juvenis.

Outros desenhos experimentais também exploram o papel da ocitocina e seus receptores na regulação de comportamentos sociais: Johnson et al. (2016, 2017) utilizaram um antagonista ocitocinérgico (uma substância que bloqueia os receptores da OT impedindo-a de deflagrar seus efeitos) para estudar os comportamentos sóciosexuais de ratazanas das pradarias machos. Estes autores concentraram-se na hipótese da OT regular uma rede de saliência social e tiveram como foco principal os efeitos do bloqueio de receptores de OT no núcleo accumbens em uma interação sóciosexual naturalística entre um macho e uma fêmea sexualmente madura. Neste estudo os autores não conseguiram demonstrar alterações dos comportamentos examinados (incluindo a exploração dirigida ao ambiente ou à fêmea, frequências de monta, e penetrações) após a supressão da OT naquela região, ao contrário de suas expectativas, de que ela inibiria a formação de vínculos na espécie estudada. Eles argumentam, com base no achado de alteração na expressão de genes precoces (c-Fos, um marcador de atividade neural) entre o accumbens e estruturas da RCS após tratamento com o antagonista de OT, que a sinalização ocitocinérgica modula a plasticidade sináptica entre aquelas regiões durante a interação sexual e o acasalamento na espécie estudada.

Johnson et al. (2017) também utilizaram um antagonista ocitocinérgico para examinar o papel tradicionalmente atribuído à OT na formação de preferência por parceiras em ratazanas das pradarias machos, uma espécie sabidamente monogâmica, definindo tal preferência como a escolha pela parceira de acasalamento a outra fêmea qualquer. Os autores mostraram que o bloqueio ocitocinérgico no accumbens e no córtex pré-frontal suprime a preferência por parceiras, destacando a importância da OT na sinalização da recompensa associada a comportamentos sóciosexuais, que, ao menos nas ratazanas das pradarias, faz com que a fidelidade seja gratificante.

Kent et al. (2013) compararam os efeitos reforçadores da OT em testes de comportamentos sociais e não sociais, a fim de averiguar se eles dependeriam da presença de outros indivíduos

daquela espécie ou se o hormônio teria propriedades intrinsecamente gratificante. Neste estudo, ratas ooforectomizadas (cujo ovários foram cirurgicamente retirados) e submetidas a reposição de estrógeno (para evitar comportamentos deflagrados por flutuações hormonais) foram testadas quanto à preferência condicionada por lugar (no qual o animal prefere permanecer em um local onde recebeu uma recompensa) e por ambiente social, sob o efeito da OT. Nestes animais, a OT induziu a preferência social condicionada, mas também provocou um efeito discreto sobre a preferência condicionada por lugar, que foi interpretada como um efeito recompensador ocitocinérgico intrínseco.

A recompensa também ocupa um lugar de destaque na regulação de comportamentos pró-sociais em macacos rhesus, uma espécie cujos grupos sociais caracterizam-se por acasalamento promíscuo, cuidado uniparental feminino da prole e conseqüente baixa expectativa de cooperação (Chang et al., 2012). Este mesmo estudo demonstrou que, em determinadas circunstâncias, a OT exógena pode aumentar a sensibilidade às recompensas recebidas por outros indivíduos daquela espécie, através da ampliação da orientação, do tempo de atenção e deliberação em relação a coespecíficos. Neste trabalho, os autores descrevem um processo chamado de reforço vicariante, o qual seria amplificado pela OT, em que um animal prefere que outro indivíduo receba uma recompensa quando a alternativa é “nenhum recebe a recompensa”. No entanto, quando o cenário é “eu ou o outro recebe a recompensa”, a OT favorece o comportamento egoísta. Aqui, é possível afirmar que a OT sinaliza a recompensa priorizando a gratificação autocentrada em cenários competitivos (eu versus o outro), mas sinaliza o reforço vicariante em cenários não competitivos (o outro versus ninguém), em uma equação comportamental que, na dependência das circunstâncias, favorece o indivíduo ou o grupo em que ele está inserido.

Mais recentemente Chang et al. (2015) registraram as atividades de neurônios do núcleo basolateral da amígdala de macacos rhesus enquanto eles tomavam decisões que poderiam resultar em recompensas para o próprio animal, para um coespecífico, para ambos ou para nenhum dos dois (no último caso, um agente “não vivo”, uma garrafa, receberia a recompensa). O registro celular obtido revelou que quando a recompensa é oferecida “para mim” ou “para nós”, a decisão é egocêntrica, mas quando as alternativas são “para o outro” ou “para nenhum ser vivo”, os animais optam pela primeira alternativa. Os autores sugerem que neste caso existiu uma “sinalização espelho” do valor de uma recompensa, isto é, em determinados contextos, os neurônios da amígdala basolateral disparam tanto diante da possibilidade da autogratificação quanto da alogratificação, um fenômeno que foi amplificado pela injeção local de OT, mas não pela injeção deste peptídeo no córtex pré-frontal dorsolateral, reforçando o papel exercido pela OT em centros processadores da emoção.

Em humanos também há fortes evidências de que exista uma atividade ocitocinérgica por trás da atribuição de saliência a diferentes estímulos sociais. Por exemplo, a OT parece ter algum efeito sobre o caráter neutro, aversivo ou recompensador de diferentes estímulos sociais que variam desde faces humanas até a observação de comportamentos pró e antissociais em outros seres humanos, como por exemplo: faces infantis costumam despertar saliência positiva, enquanto o desrespeito a regras sociais habitualmente é experimentado como aversivo, sob a forma de emoções complexas, tais como a indignação e o desprezo (Zahn, Oliveira-Souza, &

Moll, 2015; Fontenelle, de Oliveira-Souza, & Moll, 2015), particularmente quando praticados por um indivíduo do mesmo grupo social. Se por um lado o caráter recompensador facilita a aproximação a determinados estímulos sociais, a aversão despertada por outros tende a desencorajá-los. Portanto, a capacidade de reagir positiva ou negativamente a diferentes cenários sociais pode ter sido favorecida evolutivamente, facilitando o convívio em grupo e regulando possíveis conflitos relacionados à competição e a escassez de recursos, de forma que grupos teriam mais vantagens evolutivas quando os indivíduos são recompensados pelo altruísmo ou quando se indignam com a sabotagem, desejando puni-la.

Marsh et al. (2012) mostraram que adultos saudáveis tratados com OT intranasal preferem faces infantis a faces adultas, um efeito possivelmente modulado pela interferência do peptídeo sobre a regulação do prazer e da aversão associados a tais estímulos, a qual é exercida em regiões córticolímbicas. Além disso, estes autores sugerem um caráter genético para tais efeitos, na medida em que polimorfismos do gene que codifica o receptor da OT estariam relacionados a diferentes respostas às faces infantis e adultas, caracterizando endofenótipos de respostas a faces infantis e adultas. É possível especular a partir destes achados, que diferenças na elaboração de percepções ou representações mentais sociais determinadas geneticamente, possam estar por trás de comportamentos sociais desviantes como na violência cometida por sociopatas emocionalmente frios, nos quais haveria diminuição da habilidade de interpretar sinais de submissão em suas vítimas amedrontadas (faces com medo costumam ter características expressivas transitoriamente infantis e possivelmente veiculam sinais de submissão importantes para a proteção contra agressões cometidas por outros coespecíficos [Hugenberg & Wilson, 2013]).

Argumenta-se que fatores de risco para o desenvolvimento de traços antissociais de personalidade incluiriam história de maus tratos na infância, acarretando até mesmo alterações em estruturas cerebrais (Fairchild, van Goozen, Calder, & Goodyer, 2013). Um dos manuscritos revisados examinou a relação entre estes relatos e a capacidade de reconhecimento de pistas temperamentais infantis auditivas e visuais mediadas pela OT (Bhandari et al., 2014). Os autores concluíram que indivíduos com história de maus tratos na infância tiveram pior desempenho no reconhecimento do afeto facial em imagens de rostos infantis após a administração de OT, argumentando que a atuação da OT em sistemas cerebrais de processamento da recompensa relacionada à exposição a faces infantis também se estende sobre a formação de memórias correlatas, um processo que poderia estar avariado em indivíduos negligenciados na infância e, de certa forma, confirmando que experiências adversas acontecendo precocemente podem comprometer processos cognitivos, predispondo a problemas psicopatológicos.

As relações da OT em decisões sociais também foram estudadas através do emprego de jogos econômicos como o dilema do prisioneiro e jogos do ultimato, muito utilizados em estudos dos aspectos subjetivos e não racionais dos processos de tomada de decisão em geral. O dilema do prisioneiro propõe um cenário em que dois prisioneiros, A e B, encontram-se presos, sem possibilidade de se comunicarem e a ambos é oferecida a possibilidade de delatar o outro com diminuição do tempo de permanência na prisão, mas nas seguintes condições: em caso de

delação mútua, ambos permanecem dois anos na prisão; se A delata B, mas B permanece em silêncio, A é libertado e B permanece três anos na prisão (e vice-versa) e se ambos permanecem em silêncio, ambos ficam apenas um ano na prisão. Em jogos do ultimato, o cenário consiste em um jogador A recebendo uma soma em dinheiro, a qual pode dividir com outro jogador, B, que, por sua vez, pode aceitar ou rejeitar a divisão. Em caso de rejeição, nenhum dos dois recebe o dinheiro. Estes jogos demonstram que aspectos subjetivos como sentimentos de (in)justiça exercem um papel definitivo nas decisões. Por exemplo, do ponto de vista racional, é de se esperar que o jogador B de um jogo do ultimato deveria aceitar qualquer oferta de A, já que qualquer quantia é melhor do que zero. No entanto, estudos têm mostrado que quantias menores do que 30 % da quantia que A dispõe para dividir costumam ser rejeitadas por B, em razão de sentimentos de injustiça (Gospic et al., 2011), que fazem com que B puna A pela rejeição.

Rilling et al. (2012) estudaram os efeitos da OT e da AVP no desempenho em um modelo sequencial do dilema do prisioneiro, baseado em altruísmo recíproco, utilizando neuroimagem funcional. Neste modelo, jogadores A e B jogam, mas o jogador B pode observar a escolha de A antes de fazer a sua e vice-versa, de forma que as possíveis interações entre eles consistem de colaboração (C) seguida de traição (T), C seguida de C, T seguida de C e T seguida de T, em um cenário desenhado para propiciar reciprocidade. Os autores destacam o papel da ação da OT em duas estruturas cerebrais nas tomadas de decisão dos participantes de seu estudo: o núcleo caudado e a amígdala, onde a OT aumentou a atividade frente à cooperação, em ambos os jogadores, fazendo com que houvesse aumento das chances da escolha pela colaboração ao invés da retaliação. Também neste estudo merece destaque a mediação de tais comportamentos pela recompensa, uma vez que tanto o núcleo caudado quanto a amígdala recebem extensa inervação dopaminérgica.

Em linha com os achados de Chang et al. (2012, 2015) a respeito de comportamentos pró-sociais em macacos rhesus, Daughters et al. (2016), utilizando um jogo do ultimato para verificar se a OT também poderia influenciar a propensão a recompensar ou a punir outro indivíduo em razão de um comportamento justo ou egocêntrico, sugerem que ela estimula e reforça normas de cooperação e confiança em indivíduos do mesmo grupo social. No jogo utilizado por estes pesquisadores, um indivíduo observava a interação entre outros dois participantes jogando nos papéis de investidor ou administrador. O investidor transferia uma quantia ao administrador de forma generosa, justa ou egoísta e o administrador a receberia de forma triplicada, podendo, também, fazer uma devolução generosa, justa ou egoísta. Neste estudo, seria possível ao observador gratificar um investidor generoso ou punir um investidor egoísta, contudo, tendo que pagar por isso. Além disso, observadores, investidores e administradores poderiam ou não fazer parte de um mesmo time. A administração intranasal de OT fez com que houvesse maiores punições aos egoístas e maiores recompensas aos generosos – a despeito das punições e recompensas serem dispendiosas – quando eles eram do mesmo time do observador, reforçando a hipótese de que a OT atua em circuitos cerebrais reforçadores da boa convivência social. Portanto, não só em grupos humanos, mas também em espécies não essencialmente cooperativas, como os macacos

rhesus, é possível que a OT mude o foco egocêntrico para os interesses do grupo social através da preferência que um coespecífico receba uma recompensa a outro agente não vivo (como parece acontecer em macacos rhesus) ou do reforço da vigilância do comportamento pró-social de outros indivíduos (como ocorre com seres humanos).

CONCLUSÕES

Comportamentos cooperativos como o altruísmo podem ter sido favorecidos na espécie humana porque eles representam uma solução ao problema de disputas sociais em sociedades onde existe escassez de recursos. Estes comportamentos atingiram um alto nível de sofisticação em nossa espécie, embora esboços de atitudes ou de posturas pró-sociais como as discutidas acima já existam em outras espécies. Diversas estruturas cerebrais parecem ser recrutadas na configuração de comportamentos pró-sociais, particularmente a RDS e a RCS, cuja atividade é regulada por peptídeos como a OT e a AVP. Esta regulação parece ser exercida, pelo menos em parte, através de ações sobre sistemas de recompensa e aversão, que envolvem preponderantemente a transmissão dopaminérgica. A importância da compreensão das ações de substâncias como a OT não se restringe à apreensão de sua fisiologia, mas se estende à aplicabilidade terapêutica em potencial, particularmente em condições em que decisões sociais estão severamente comprometidas, assim como na regulação de comportamentos humanos, envolvendo aspectos estudados pela neuroeconomia a respeito das tomadas de decisão de investidores e consumidores, e até mesmo tratando-se de aplicabilidade jurídica, favorecendo o entendimento da necessidade de normas e leis na punição e preservação de uma sociedade integrada, a fim de estimular a aproximação ou aversão de determinados grupos, e na punição e/ou recompensa de indivíduos que possam prejudicar ou favorecer respectivos grupos sociais.

REFERÊNCIAS

- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 231 – 239. doi: 10.1016/S0959-4388(00)00202-6
- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annual Review of Psychology*, 60, 693-716. doi: 10.1146/annurev.psych.60.110707.163514
- Baracz, S. J., Rourke, P. I., Pardey, M. C., Hunt, G. E., McGregor, I. S., & Cornish, J. L. (2012). Oxytocin directly administered into the nucleus accumbens core or subthalamic nucleus attenuates methamphetamine-induced conditioned place preference. *Behavioural Brain Research*, 228(1), 185-193. doi: 10.1016/j.bbr.2011.11.038
- Bethlehem, R. A. I., van Honk, J., Auyeung, B., & Baron-Cohen, S. (2013). Oxytocin, brain physiology, and functional connectivity: a review of intranasal oxytocin fMRI studies. *Psychoneuroendocrinology*, 38(7), 962-974. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.10.011

- Bhandari, R., van der Veen, R., Parsons, C. E., Young, K. S., Voorthuis, A., Bakermans-Kranenburg, M. J., Stein, A., Kringelbach, M. L., & van Ijzendoorn, M. H. (2014). Effects of intranasal oxytocin administration on memory for infant cues: moderation by childhood emotional maltreatment. *Social Neurosciences*, 9(5), 536-547. doi: 10.1080/17470919.2014.932307
- Chang, S. W., Barter, J. W., Ebitz, R. B., Watson, K. K., & Platt, M. L. (2012). Inhaled oxytocin amplifies both vicarious reinforcement and self-reinforcement in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*, 109(3), 959-64. doi: 10.1073/pnas.1114621109
- Chang, S. W., Fagan, N. A., Toda, K., Utevsky, A. V., Pearson, J. M., & Platt, M. L. (2015). Neural mechanisms of social decision-making in the primate amygdala. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*, 112(52), 16012-16017. doi: 10.1073/pnas.1514761112
- Daughters, K., Manstead, A. S., Ten Velden, F. S., & De Dreu, C. K. (2017). Oxytocin modulates third-party sanctioning of selfish and generous behavior within and between groups. *Psychoneuroendocrinology ISPNE*, 77, 18-24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.039
- Decety, J. (2013). The Neuroevolution of empathy and caring for others: why it matters for morality. In: J. Decety & Y. Christen (Ed.). *New Frontiers in Social Neuroscience, Research and Perspective in Neuroscience*, 21, 127-151. doi: 10.1007/978-3-319-02904-7_8.
- Dölen, G., Darvishzadeh, A., Huang, K.W., & Malenka, R.C. (2013). Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature*, 501(7466), 179-84. doi: 10.1038/nature12518
- Fairchild, G., van Goozen, S. H., Calder, A. J., & Goodyer, I. M. (2013). Research review: evaluating and reformulating the developmental taxonomic theory of antisocial behaviour. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(9), 924-940. doi: 10.1111/jcpp.12102.
- Fontenelle, L.F., de Oliveira-Souza, R., & Moll, J. (2015). The rise of moral emotions in neuropsychiatry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(4), 411-42. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734879/>
- Gospic, K., Mohlin, E., Fransson, P., Petrovic, P., Johannesson, M., & Ingvar, M. (2011). Limbic justice-amygdala involvement in immediate rejection in the Ultimatum Game. *PLoS Biology*, 9(5). doi: 10.1371/journal.pbio.1001054
- Hugenberg, K., & Wilson, J.P. (2013). Faces are central to social cognition. In D.E. Carlston (Eds.), *The Oxford Handbook of Social Cognition*. (pp. 167-193). New York: OUP USA.
- Johnson, Z. V., Walum, H., Jamal, Y. A., Xiao, Y., Keebaugh, A. C., Inoue, K., & Young, L. J. (2016). Central oxytocin receptors mediate mating-induced partner preferences and enhance correlated activation across forebrain nuclei in male prairie voles. *Hormones and Behavior*, 79, 08-17. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.11.011
- Johnson, Z. V., Walum, H., Xiao, Y., Riefkohl, P. C., & Young, L. J. (2017). Oxytocin receptors modulate a social salience neural network in male prairie voles. *Hormones and Behavior*, 87, 16-24. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.10.009

- Kent, K., Arientyl, V., Khachatryan, M. M., & Wood, R. I. (2013). Oxytocin induces a conditioned social preference in female mice. *Journal Neuroendocrinology*, 25(9), 803-810. doi: 10.1111/jne.12075
- Marsh, A. A., Yu, H. H., Pine, D. S., Gorodetsky, E. K., Goldman, D., & Blair, R. J. (2012). The influence of oxytocin administration on responses to infant faces and potential moderation by OXTR genotype. *Psychopharmacology*, 224(4), 469-476. doi: 10.1007/s00213-012-2775-0
- Newman, S.W. (1999). The medial extended amygdala in male reproductive behavior: a node in the mammalian social behavior network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877(1), 242–257. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09271
- Rilling, J. K., DeMarco, A. C., Hackett, P. D., Thompson, R., Ditzen, B., Patel, R., & Pagnoni, G. (2012). Effects of intranasal oxytocin and vasopressin on cooperative behavior and associated brain activity in men. *Psychoneuroendocrinology* *ISPNE*, 37(4), 447-461. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.07.013
- Singer, T., & Decety, J. Social Neuroscience of Empathy. (2015). In: Jean D. & John T.C. (Eds.). *The Oxford Handbook of Social Neuroscience*. (2^aed.). (pp. 551 – 564). New York: OUP USA.
- Skuse, D.H., & Gallagher, L. (2009). Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends in Cognitive Science*, 13(1), 27 – 35. doi: 10.1016/j.tics.2008.09.007
- Smith, C. J., Poehlmann, M. L., Li, S., Ratnaseelan, A. M., Bredewold, R., & Veenema, A. H. (2017). Age and sex differences in oxytocin and vasopressin V1a receptor binding densities in the rat brain: focus on the social decision-making network. *Brain Structure and Function*, 222(2), 981-1006. doi: 10.1007/s00429-016-1260-7.
- Striepens, N., Kendrick, K. M., Maier, W., & Hurlmann, R. (2011). Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(4), 426 – 450. doi: 10.1016/j.yfrne.2011.07.001
- Zahn, R., Oliveira-Souza, R., & Moll, J. (2015). The Neuroscience of moral cognition and emotion. In: J. Decety & J.T. Cacioppo (Eds.). *The Oxford Handbook of Social Neurosciences*, 477-490. doi:10.1093/oxfordhb/9780195342161.013.0032
- Zhao, W., Geng, Y., Luo, L., Zhao, Z., Ma, X., Xu, L., Yao, S., & Kendrick, K. M. (2017). Oxytocin increases the perceived value of both self- and other-owned items and alters medial prefrontal cortex activity in an endowment task. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 272. doi: 10.3389/fnhum.2017.00272
- Zheng, D. J., Larsson, B., Phelps, S. M., & Ophir, A. G. (2013). Female alternative mating tactics, reproductive success and nonapeptide receptor expression in the social decision-making network. *Behavioral Brain Research*, 246, 139-147. doi: 10.1016/j.bbr.2013.02.024

Recebido em: 31-05-2017

Primeira decisão editorial: 13-06-2017

Aceito em: 26-06-2017