

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina de Lisboa



**EFEITO DA OXITOCINA SOBRE O COMPORTAMENTO  
ALTRUÍSTA NA PSICOPATIA**

Vanessa Alexandra Marques Pires

Orientadora: Professora Doutora Maria Luísa Figueira

Co-Orientador: Professor Doutor Fernando Barbosa

Mestrado em Neurociências

Lisboa, 2015

**Todas as afirmações efetuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.**

**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 26 de Maio de 2015.**

## **DEDICATÓRIA**

A todos os meus Familiares, em especial aos meus Pais  
Pelo amor, apoio, confiança e motivação  
Incondicional.

## AGRADECIMENTOS

Quero começar por agradecer ao meu orientador, o Professor Doutor Fernando Barbosa, pela constante disponibilidade, pelos sábios conselhos e indicações de ordem técnica e pelo incansável apoio durante a elaboração desta dissertação.

À minha orientadora, a Professora Doutora Luísa Figueira, pelo apoio, a disponibilidade e a confiança depositada que contribuíram decisivamente para que este trabalho tenha chegado a bom termo.

Ao Diretor do Laboratório de Neuropsicofisiologia, o Professor Doutor Marques Teixeira, por me conceder as instalações do laboratório para a elaboração do meu projeto, sem o qual não teria sido possível realizar este trabalho.

Ao Professor Doutor Fernando Santos, com quem tive o prazer de trabalhar, pela revisão científica e supervisão do trabalho meta-analítico aqui apresentado e pela enorme disponibilidade com que sempre o fez.

À Doutora Celeste Silveira, pelo despiste médico efetuado a todos os participantes, uma colaboração assídua essencial à realização deste projeto.

Ao Professor Doutor Pedro Barata, que contribuiu generosamente com os frascos de oxitocina usados neste trabalho experimental.

Aos meus colegas de Laboratório, Marisa, Mariana, Diana, Rita e em especial ao Tiago, por me terem acolhido de braços abertos, pelo apoio, pelas correções e indicações técnicas e pelos valiosos conselhos, foram incansáveis comigo e tenho-lhes muito a agradecer por isso.

Aos meus pais pelo esforço e sacrifício que fizeram para que eu conseguisse ficar no Porto, realizar o meu projeto e estar a mais um passo de concretizar os meus sonhos. O vosso apoio e a confiança incondicional que depositam em mim é o que me faz acreditar que todo este esforço será um dia recompensado, mesmo quando a esperança de um futuro promissor esteja cada vez menos presente pela situação político-económica que estamos a viver hoje.

A todos os meus familiares e amigos que direta ou indiretamente contribuíram para a imensa felicidade que sinto neste momento.

A todos, o meu muito obrigado.

Vanessa Pires

## RESUMO

Ao longo dos anos, a oxitocina tem sido conhecida pelo seu papel central na regulação de comportamentos sociais como o comportamento de afiliação e de formação de laços sociais. Atualmente, o principal tema de interesse que surgiu na investigação dos efeitos centrais da oxitocina é o papel desta no comportamento pró-social. Os comportamentos pró-sociais são definidos como atos voluntários destinados a beneficiar os outros. A falta deste tipo de comportamento é uma característica fulcral da psicopatia, que por sua vez pode ser definida como uma constelação de traços de personalidade que incluem a insensibilidade, o egocentrismo, e o comportamento antissocial. O presente trabalho é composto por dois estudos: 1) Uma revisão sistemática e meta-análise dos efeitos da oxitocina sobre os vários domínios do comportamento pró-social, 2) Um estudo empírico sobre o efeito da administração intranasal de oxitocina no comportamento altruísta em indivíduos com menores e maiores traços de psicopatia. Na meta-análise, vinte ensaios clínicos randomizados e seis estudos observacionais (com um total de 3.037 indivíduos) preencheram os critérios do estudo. No estudo empírico, com um desenho experimental intersujeitos, trinta e dois adultos saudáveis recrutados a partir da comunidade jogaram seis iterações do jogo socioeconómico do ditador após a administração de uma substância placebo ou 24 UI de oxitocina. O estudo meta-analítico revelou um efeito positivo a favor da oxitocina em todos os domínios pró-sociais, no entanto, apenas dois foram estatisticamente significativas (cooperação,  $d = 0.17$ , e confiança,  $d = 0.45$ ). O que sugere que a oxitocina é um promotor de vários domínios do comportamento pró-social. O estudo empírico revelou que os indivíduos que receberam oxitocina tiveram o mesmo comportamento altruísta que os indivíduos que receberam placebo, independentemente do nível de psicopatia. Análises de correlação revelaram uma associação negativa significativa entre o score total da TriPM (Modelo Triárquico de Psicopatia) e das subescalas *Desinibição* e *Maldade* e o comportamento altruísta. Estes achados sugerem que a oxitocina não teve influência sobre o comportamento altruísta na psicopatia, e que os indivíduos com maiores traços psicopáticos têm um comportamento menos altruísta que os indivíduos com menores traços psicopáticos.

Palavras-chave: psicopatia; oxitocina; administração intranasal; altruísmo; jogo do ditador

## ABSTRACT

Over the years, oxytocin has been shown to play a central role in the regulation of social behaviors like affiliative behavior and social attachment. The main topic of interest that has emerged in the investigation of oxytocin central effects is the role it plays in prosocial behavior. Prosocial behaviors are voluntary acts intended to benefit others. Lack of these behaviors is a core feature of psychopathy, a constellation of personality traits that includes callousness, egocentricity, and antisociality. The present work have two studies: 1) A systematic review and meta-analysis on the effects of oxytocin across all prosocial behaviors, 2) A empirical study on the effect of intranasal administration of oxytocin on the altruistic behavior in individuals with low and high psychopathy traits. In the meta-analysis, twenty randomized controlled trials and six observational studies (with a total of 3037 subjects) fulfilled the criteria of the study. In the empirical study, with a between subjects design, thirty-two adult participants recruited from the community played six rounds of dictator game following the administration of a placebo or 24 IU of oxytocin. The meta-analytic study revealed a positive effect of oxytocin on all prosocial domains, however only two were statistically significant (cooperation,  $d = 0.17$ , and trust,  $d = 0.45$ ). Which suggest that oxytocin is effective in promoting prosocial behaviors across a wide range of domains. The empirical study revealed that subjects who received oxytocin had the same altruistic behavior that the subjects that received placebo, regardless of psychopathy level. Also, correlation analysis revealed that total score at TriPM (Triarchic Model of Psychopathy) and Disinhibition and Meanness subscales were negatively associated with altruistic behavior. These findings suggest that oxytocin has no influence on altruistic behavior in psychopathy and that individuals with higher levels of psychopathic traits have less altruistic behavior than individuals with lower levels of psychopathic traits.

Keywords: psychopathy; oxytocin; intranasal administration; altruism; dictator game

# Índice

Resumo .....	vi
Abstract .....	vii
Índice de Figuras .....	x
Índice de Quadros .....	xii
Lista de Abreviaturas .....	xiii
Capítulo I: Introdução .....	14
Capítulo II: Revisão da literatura.....	19
1. Psicopatia.....	19
1.1 Conceptualização histórica da Psicopatia.....	19
1.2 Tipos de Psicopatia.....	23
1.3 Instrumentos para avaliação de traços psicopáticos.....	25
1.3.1 Avaliação de traços psicopáticos entre as populações forenses.....	25
1.3.2 Avaliação de traços psicopáticos em populações não forenses.....	28
1.4 Base neurobiológica da Psicopatia.....	30
1.4.1 Disfunção amigdalina .....	30
1.4.2 Disfunção do córtex pré-frontal.....	32
2. Ação e função da oxitocina.....	36
2.1 Sistema oxitonérgico.....	36
2.2 Regulação da libertação de oxitocina.....	37
2.3 Recetor da oxitocina.....	38
2.4 Distribuição de oxitocina e do seu recetor no cérebro.....	39
2.5 Fatores que influenciam a regulação da expressão do recetor da oxitocina no cérebro.....	40
2.6 Funções da oxitocina a nível central.....	42
Capítulo III: Efeito da oxitocina nos vários domínios do comportamento pró-social: revisão sistemática e meta-análise .....	45
1. Enquadramento.....	45
2. Metodologia .....	46
2.1 Identificação dos estudos.....	46
2.2 Seleção dos estudos.....	47
2.3 Extração de dados .....	48
2.4 Análise estatística .....	48
3. Resultados .....	49
3.1 Revisão sistemática.....	50
3.1.1 Ensaio clínico randomizado.....	50
3.1.2 Estudos observacionais.....	54
3.2 Estudo meta-analítico.....	56
3.2.1 Tamanho de efeito e heterogeneidade.....	56
3.2.2 Análise de moderadores.....	58

3.2.2.1 Moderadores categóricos e análise de subgrupo.....	58
3.2.3 Análises de meta-regressão.....	59
3.2.4 Risco de viés de publicação .....	60
4. Discussão.....	60
Capítulo IV: Estudo Empírico.....	64
1. Metodologia .....	64
1.1 Caracterização da amostra.....	64
1.2 Material e instrumentos de recolha de dados.....	66
1.3 Procedimento.....	68
1.4 Análise Estatística.....	69
2. Resultados.....	70
2.1 Avaliação de traços de psicopatia.....	70
2.2 Resultados do jogo do ditador em função do Grupo e da Psicopatia.....	70
2.3 Análise correlacional entre traços de personalidade psicopática e média de senhas doadas no jogo do ditador.....	73
2.4 Análises adicionais.....	74
2.4.1 Resultados no jogo do ditador em função do grupo, sexo dos participantes e NSE dos atores.....	74
2.4.2 Resultados do jogo do ditador em função do grupo, sexo dos participantes e sexo dos atores.....	76
3. Discussão.....	79
Capítulo V: Conclusão.....	84
<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>87</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>102</b>
Anexo I – Aprovação da comissão de ética .....	103
Anexo II – Termo de consentimento informado .....	105
Anexo III – Tabela de caracterização sociodemográfica e de carácter experimental .....	107
Anexo IV – Modelo triárquico de psicopatia de Patrick .....	109
Anexo V – Protocolo experimental do jogo do ditador .....	116
Anexo VI – Questionário de validação dos níveis socioeconómicos dos atores .....	120
Anexo VII – Fotografias dos atores .....	122
Anexo VIII – Despiste médico.....	125
Anexo IX – Termo de responsabilidade.....	127

## Índice de figuras

Figura 1. Modelo bifatorial da Psychopathy Checklist Revised (PCL-R) (N=6929).....	26
Figura 2. Modelo da Psychopathy Checklist Revised (PCL-R) com quatro variáveis dimensionais (N=6929).....	27
Figura 3. Representação esquemática das relações entre os componentes fenotípicos no modelo triárquico de psicopatia.....	29
Figura 4. Representação da amígdala e outras estruturas do sistema límbico, em vista lateral.....	31
Figura 5. Córtice pré-frontal dorsolateral e ventromedial/ orbitofrontal, em vista lateral esquerda e em corte sagital.....	33
Figura 6. Representação esquemática da síntese e distribuição da OXT no SNC.....	37
Figura 7. Representação do gráfico de floresta com os tamanhos do efeito das intervenções (OXT vs. PLC) combinados para cada domínio pró-social e para o comportamento pró-social geral.....	57
Figura 8. Representação gráfica dos efeitos dos moderadores contínuos sobre as diferenças de tamanho do efeito de OXT no comportamento pró-social entre indivíduos saudáveis .....	59
Figura 9. Esquema resumo do procedimento experimental.....	69
Figura 10. (A) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes com menor psicopatia em função do grupo (oxitocina e placebo) e do nível socioeconómico dos atores (baixo, médio e alto). (B) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes com maior psicopatia em função do grupo (oxitocina e placebo) e do nível socioeconómico dos atores (baixo, médio e alto).....	72
Figura 11. (A) Associação entre a média de senhas doadas e a pontuação total na TriPM. (B) Associação entre a média de senhas doadas e a subescala desinibição. (C) Associação entre a média de senhas doadas e a subescala ousadia. (D) Associação entre a média de senhas doadas e a subescala maldade.....	74
Figura 12. (A) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes do sexo masculino em função do Grupo (oxitocina e placebo) e do nível socioeconómico dos atores (baixo, médio e alto). (B) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes do sexo feminino em função do grupo (oxitocina e placebo) e do nível socioeconómico dos atores (baixo, médio e alto).....	76

Figura 13. (A) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes do sexo feminino em função do grupo e do sexo dos atores. (B) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes do sexo masculino em função do grupo e do sexo dos atores.....78

## Índice de quadros

Quadro 1. Critérios de diagnóstico de Cleckley para a psicopatia.....	22
Quadro 2. Principais características dos vinte ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática e meta-análise.....	52
Quadro 3. Principais características dos seis estudos que medem os níveis plasmáticos de oxitocina incluídos na revisão sistemática e meta-análise.....	55
Quadro 4. Avaliação da heterogeneidade entre os moderadores categóricos.....	58
Quadro 5. Caracterização sociodemográfica da amostra.....	65
Quadro 6. Resultados médios (e DP) da escala TriPM, totais e por subescala, para cada um dos grupos.....	70
Quadro 7. Estatísticas descritivas dos resultados da escala TriPM por grupos (total vs. menor psicopatia vs. maior psicopatia) .....	71
Quadro 8. Estatísticas descritivas de doações no jogo do ditador no total e para os três níveis socioeconómicos .....	73
Quadro 9. Média e desvios-padrão (entre parêntesis) das doações no jogo do ditador em função do grupo e do sexo dos participantes e do nível socioeconómico dos atores.....	75
Quadro 10. Estatísticas descritivas de doações no jogo do ditador para os atores do sexo feminino e do sexo masculino.....	77

## Lista de abreviaturas

AC - Adenilato ciclase  
AMPC - Monofosfato cíclico de adenosina  
ATP - Trifosfato de adenosina  
CCQ-8 - Colecistoquinina-8  
DAG - Diacilglicerol  
ECR's - Ensaios clínicos randomizados  
fMRI - Ressonância magnética funcional  
GABA - Ácido gama-aminobutírico  
GDP - Guanosina difosfato  
GTP - Guanosina trifosfato  
IP3 - Trifosfato de inositol  
MRI - Ressonância magnética  
NPV - Núcleo paraventricular  
NSE - Nível socioeconómico  
NSO - Núcleo supraóptico  
OXT - Oxitocina  
OXTR - Recetor oxitocina  
PCL - Psychopathy Checklist  
PCL-R - Psychopathy Checklist revised  
PCL-SV - Psychopathy Checklist Screening Version  
PCL-YV - Psychopathy Checklist Youth Version  
PLC - Placebo  
PPI - Psychopathic Personality Inventory–Revised  
PVI - Polipéptido vasoativo intestinal  
SNC - Sistema Nervoso Central  
TriPM - Modelo triárquico de psicopatia de Patrick  
UI - Unidades Internacionais  
VBM - Morfometria baseada em voxel  
vmPFC - Córtex pré-frontal ventromedial

# Capítulo I

## Introdução

Apesar de o termo psicopatia derivar do grego e significar “psiquicamente doente”<sup>125</sup>, hoje a psicopatia não se encaixa na visão tradicional de doença mental. A definição deste conceito foi alvo de varias influências, quer em termos clínicos, como no âmbito forense, continuando a ser fonte de equívocos e de discussão para muitos<sup>125, 148</sup>.

Atualmente, em termos de investigação, tende-se a abandonar a visão taxonómica da psicopatia em favor de uma visão dimensional, que a concebe como uma constelação de diferentes traços ou dimensões da personalidade que, por terem uma distribuição normal, estão presentes de forma mais ou menos vincada em qualquer pessoa. A distribuição contínua destas características permite aos investigadores correlacioná-las com certas manifestações comportamentais, como é o caso do comportamento antissocial, ou constituir subgrupos, por exemplo os que pontuam mais alto vs. os que pontuam mais baixo em escalas em que aquelas características se operacionalizam, podendo contrastar-se esses subgrupos quanto àquelas ou outras manifestações comportamentais<sup>120, 142</sup>.

A conduta psicopática é um fenómeno complexo que suscita grande perplexidade, sobretudo ao nível da linguagem de senso comum, onde este conceito surgiu como sinónimo de “louco” ou “criminoso”<sup>104</sup>. O que muitos desconhecem é que mesmo as pessoas de traços psicopáticos mais marcados, na sua grande maioria, não são criminosos e, pelo contrário, vivem em comunidade, como pessoas comuns<sup>144</sup>. Às pessoas de elevada psicopatia que se encontram socialmente integradas e sem registo criminal, os investigadores designam de psicopatas bem-sucedidos ou psicopatas não criminosos<sup>73</sup>. Pessoas com estas características de personalidade encontram-se inseridas em todos os meios sociais e profissionais, como executivos bem-

sucedidos, líderes religiosos, trabalhadores, “pais e mães de família”, políticos, entre outros<sup>144</sup>. Segundo Hare<sup>66</sup> “estes indivíduos são egocêntricos, insensíveis e manipuladores [...] mas a sua inteligência, as suas competências, a sua família e as suas circunstâncias particulares permitem-lhes [...] obter o que desejam com relativa impunidade, habitualmente à custa dos outros”<sup>73</sup>.

Como se viu acima, apesar de o conceito de psicopatia não ser consensual, as características de personalidade que lhe estão associadas são abundantemente estudadas, muito devido às consequências nefastas dos comportamentos a que dão origem na sociedade<sup>73</sup>.

Atualmente o termo psicopatia refere-se a um conjunto de características afetivas, interpessoais, de estilo de vida e antissociais<sup>67</sup> mas que, como se referiu, estão presentes em qualquer indivíduo, em maior ou menor grau. É unânime na comunidade científica que as pessoas de elevada psicopatia se caracterizam por traços tais como a deficiente capacidade empática, a pobreza de afetos, o egocentrismo e a impulsividade<sup>73</sup>, independentemente da prática de atos ilícitos.

Recentemente, evidências de várias linhas de investigação destacam que alguns dos traços de personalidade psicopática podem ser potencialmente mediados pela oxitocina (OXT)<sup>89</sup>.

O primeiro exemplo são resultados obtidos através de paradigmas com jogos socioeconómicos. Apesar de ainda não se perceber qual o mecanismo neuronal pelo qual estes efeitos ocorrem, experiências com a administração intranasal de OXT em adultos saudáveis, demonstram um aumento significativo de comportamentos pró-sociais, quando se compara com indivíduos tratados com placebo. São exemplo desse efeito os estudos realizados por Baumgartner e colaboradores<sup>12</sup>, De Dreu e colaboradores<sup>37</sup>, Israel e colaboradores<sup>74</sup>, Kosfeld e colaboradores<sup>90</sup>, Mikolajczak e colaboradores<sup>118</sup>, Rilling e colaboradores<sup>135</sup> e Zak e colaboradores<sup>175</sup>.

O segundo exemplo são os estudos de indivíduos diagnosticados com autismo. Em ambas as perturbações neuropsiquiátricas (autismo e psicopatia) os indivíduos são insensíveis ou, pelo menos, menos sensíveis aos sinais emocionais dos outros. Em participantes diagnosticados com autismo, a administração exógena de OXT causa uma forte interação entre estes e os parceiros, um aumento da confiança e do contacto visual, aumento da leitura de emoções nos olhos e aumento da compreensão da linguagem afetiva. São exemplo deste tipo de evidências as que provêm dos estudos realizados por Andari e colaboradores<sup>3</sup>, Guastella e colaboradores<sup>61</sup> e Hollander e colaboradores<sup>71</sup>.

Uma estrutura cerebral com responsabilidade no controlo do comportamento emocional, bem como do comportamento agressivo, é a amígdala, que faz parte do sistema límbico. Esta estrutura límbica tem um papel crucial na da psicopatia, pois estes indivíduos apresentam redução do volume dos complexos amigdalinos e diminuição da ativação da amígdala enquanto processam estímulos afetivos, o que contribui para as características emocionais e comportamentais da psicopatia<sup>171</sup>. Segundo Lukas e Neumann<sup>107</sup> “os recetores da OXT localizados nos núcleos da amígdala central e medial exercem efeitos neuronais que regulam a atividade eletrofisiológica dos neurónios da amígdala, o que possibilita o envolvimento da OXT na regulação do comportamento social e respostas emocionais, tanto em condições saudáveis como patológicas” (p. 199).

São vários os estudos que sugerem que o forte papel da OXT na mediação do comportamento social depende dos seus efeitos na amígdala. São exemplo disso os estudos que demonstram que a administração exógena de OXT reduz o medo<sup>43,55,84</sup>, a ansiedade<sup>93</sup> e modula comportamentos agressivos<sup>23</sup>.

Em sùmula, há evidências de que os níveis de OXT na circulação sanguínea estão associados a comportamentos de filiação/pró-sociais; que a administração exógena de OXT

aumenta a percepção da emoção e os níveis de confiança e generosidade; e que esta regula comportamentos controlados pela amígdala. O facto de todos estes comportamentos serem conhecidos por estarem comprometidos na psicopatia, sugere que a OXT pode interagir de forma relevante na neurobiologia da psicopatia.

O presente trabalho de investigação tem como objetivo avaliar o efeito da administração exógena de 24 UI ( $\approx 40.8 \mu\text{g}$ ) de OXT, por via intranasal, em interação com traços de psicopatia de intensidade variável, avaliados pela medida triárquica de psicopatia de Patrick (TriPM), e verificar se a OXT modula igualmente o comportamento altruísta nos indivíduos de elevada e baixa psicopatia, através do desempenho dos mesmos no jogo socioeconómico do ditador.

De acordo com o objetivo a cima enunciado, pretende-se testar as seguintes hipóteses:

1) Existe uma interação entre os traços de personalidade psicopática e a intervenção farmacológica no comportamento altruísta no jogo do ditador:

a) Os indivíduos com baixos traços de psicopatia tratados com OXT revelam um comportamento mais altruísta no jogo do ditador do que os indivíduos com baixos traços de psicopatia tratados com PLC.

b) Os indivíduos com altos traços de psicopatia tratados com OXT têm o mesmo comportamento altruísta no jogo do ditador que os indivíduos com altos traços de psicopatia tratados com PLC.

2) Os participantes do sexo masculino tratados com OXT têm um comportamento mais altruísta no jogo do ditador que os participantes do sexo feminino tratadas com OXT.

Este trabalho encontra-se dividido em três partes: (1) enquadramento teórico e conceptual; (2) trabalho experimental; e (3) discussão dos resultados e conclusões. Na primeira parte é apresentada uma breve contextualização sobre a condição (psicopatia) e sobre a manipulação neuroendócrina em estudo (OXT), bem como um estudo meta-analítico da

evidência científica da OXT como modulador do comportamento pró-social. Na segunda parte é descrito todo o procedimento metodológico deste trabalho de investigação e são apresentados os resultados do mesmo. Por último, são discutidos os resultados obtidos e apresentadas as principais conclusões.

## Capítulo II

### Revisão da literatura

#### 1. Psicopatia

##### 1. 1 Conceptualização histórica da Psicopatia

O termo psicopata foi introduzido na literatura psiquiátrica no Séc. XIX pelo psiquiatra alemão J. L. Koch, que utiliza pela primeira vez o termo “inferioridade psicopática” para descrever um grupo de criminosos que cometiam atos antissociais, argumentando tratar-se de um transtorno de natureza crónica, de causa biológica ou orgânica<sup>115</sup>.

No entanto, já no final do Séc. XVIII médicos e filósofos envolvidos em matérias como o “livre arbítrio” discutiam se certos transgressores morais eram capazes de entender as consequências dos seus atos<sup>121</sup>. Em 1801, Phillippe Pinel (1801/1962), líder da Revolução Francesa e fundador da psiquiatria moderna, desenvolveu o termo clínico “mania sem delírio” (“*manie sans délire*”) para descrever um grupo de indivíduos de comportamento impulsivo e socialmente inaceitável, mesmo que conscientes da natureza irracional e autodestrutiva das suas ações<sup>73,115</sup>. Segundo Millon, Simonsen e Birket-Smith<sup>121</sup> “Pinel foi um dos primeiros médicos a reconhecer que a loucura não significa a presença de um défice na capacidade de raciocínio” (p.4).

Em 1812, Benjamin Rush (1745-1826), psiquiatra americano, no seguimento do trabalho de Pinel, descreveu casos semelhantes marcados pela presença de comportamentos manipuladores, enganosos e socialmente perturbadores, realizados sem remorso ou culpa, que agrupou sob a definição de “perturbação moral” ou “anomia”<sup>115</sup>.

Mais tarde, James Prichard (1786-1848), médico britânico, introduziu o conceito “insanidade moral”<sup>26</sup>. Tal como Pinel e Rush, Prichard observou que estes indivíduos tinham

uma capacidade intelectual intacta, mas ausência de senso de decência, justiça ou responsabilidade<sup>115</sup>. Segundo Medina e McCranie<sup>115</sup> “Prichard argumentou que os indivíduos com esta condição se encontravam altamente propensos à atividade criminosa, uma vez que estes não tinham a capacidade de aprender com os erros, não podendo ser reabilitados através de punição” (p. 145).

De acordo com Millon, Simonsen e Birket-Smith<sup>121</sup> “Prichard foi o primeiro teórico a diferenciar o prognóstico de traços clínicos de longa data daqueles que surgem em resposta a situações transitórias” (p. 6), contribuição que acabou por ter uma grande relevância na classificação de doenças do foro mental<sup>26</sup>.

No final do séc. XIX, o conceito de “insanidade moral” introduzido por Prichard foi substituído pelo conceito “inferioridade psicopática” introduzido pelo psiquiatra alemão J. L. Koch (1891)<sup>26</sup>. Até às últimas décadas, o conceito de “inferioridade psicopática” foi utilizado como um rótulo genérico para todos os transtornos da personalidade, que segundo Millon, Simonsen e Birket-Smith<sup>121</sup> eram classificados por Koch como “irregularidades mentais, congénitas ou adquiridas, que tinham influência na vida pessoal do Homem, cansando-lhes, mesmo nos casos mais favoráveis, incapacidade para um funcionamento mental normal” (p. 8). Koch<sup>70</sup> acreditava que este se tratava de um transtorno anormal da personalidade com uma base fisiológica, que não correspondia a insanidade.

Raffaele Garofalo<sup>26</sup>, fundador do positivismo criminológico, introduziu o conceito “inferioridade psicopática constitucional”, atribuindo-se a responsabilidade a fatores biológicos. Garofalo descreveu como principais características desta condição a inteligência e o “instinto feroz” com que estas pessoas nascem (p. 135).

Entre 1887 e 1915, Emil Kraepelin, médico psiquiatra alemão, no seguimento do seu trabalho, introduziu o conceito “personalidade psicopática”. Segundo Buzina<sup>26</sup> “Kraepelin sob

a noção de personalidade psicopática considerou formas não desenvolvidas de psicose, formas frustradas, ressaltando como causa fatores hereditários ou alterações orgânicas cerebrais” (p. 135).

Em 1909, Karl Birnbaum, psiquiatra alemão, introduziu o conceito “sociopata”, que classificou como a designação mais apropriada para a maioria destes casos<sup>26</sup>. Segundo Millon, Simonsen e Birket-Smith<sup>121</sup> “Birnbaum afirmou que o comportamento anti-social raramente resulta de traços imorais inerentes ao caráter (...) mas de forças sociais que tornam os comportamentos aceitáveis e de adaptação mais difíceis de adquirir” (p. 12). Este conceito veio dar ênfase a fatores sociais na gênese da psicopatia, enfraquecendo a ideia, em curso até à data, de degeneração da estrutura moral<sup>26,73</sup>.

Pela mesma altura, George Partridge (1930), um psiquiatra americano, utiliza o termo “sociopata” para descrever um conjunto de indivíduos que tinham como característica comum a violação das normas sociais do comportamento<sup>73</sup>. Segundo Buzina<sup>26</sup> “Partridge enfatizava como principal causa para esta condição a falta de socialização e inadaptação do indivíduo ao processo de desenvolvimento” (p.135).

Onze anos após o artigo de revisão de Partridge que deu origem à confusão à volta do termo “psicopata”, Hervey Cleckley (1941), psiquiatra americano, publicou a obra que exerceu a maior influência sobre as futuras definições de psicopatia<sup>70,115</sup>. *The mask of sanity*, um livro sobre a personalidade psicopática, apresenta extensos estudos de caso de indivíduos psicopatas realizados durante a residência de Cleckley num hospital neuropsiquiátrico<sup>70,115</sup>. Na sua obra, Cleckley formulou uma lista de 16 características principais da psicopatia (ver Quadro 1) que ainda hoje é amplamente aceite como a melhor definição de psicopata<sup>70</sup>.

## Quadro 1.

### *Critérios de diagnóstico de Cleckley para a psicopatia.*

Critérios
1. Ter encanto superficial e boa inteligência.
2. Não ter alucinações ou outros sinais de pensamento irracional.
3. Ausência de nervosismo ou de manifestações neuróticas.
4. Ser indigo de confiança.
5. Ser mentiroso e insincero.
6. Ausência de sentimentos de culpa ou de vergonha.
7. Exibição de comportamentos anti-sociais sem escrúpulos aparentes.
8. Raciocínio pobre e incapacidade de aprender com a experiência.
9. Egocentrismo patológico e incapacidade de amar.
10. Pobreza geral nas principais relações afetivas.
11. Perda específica da intuição ( <i>insight</i> ).
12. Incapacidade para responder na generalidade das relações interpessoais.
13. Comportamento fantasioso e pouco recomendável com ou sem ingestão de bebidas alcoólicas.
14. Ameaças de suicídio raramente cumpridas.
15. Vida sexual impessoal, trivial e pouco integrada.
16. Incapacidade para seguir qualquer plano de vida.

Nota: adaptado de Iria e Barbosa (2008).

Na concepção de Cleckley, a característica fulcral da psicopatia não era o comportamento anti-social, mas sim a pobreza afetiva que se manifestava de forma grave em emoções como o amor e a empatia<sup>73</sup>. Cleckley fez outra grande contribuição, distinguindo psicopatia de criminalidade. No seu trabalho, este enfatizou que nem todos os psicopatas eram criminosos e que, na verdade, estes indivíduos são encontrados não só em estabelecimentos prisionais, como também nos mais diversos cargos de alto nível da sociedade<sup>121</sup>.

## 1.2 Tipos de Psicopatia

Dada a grande heterogeneidade de indivíduos a que o termo psicopata tem sido aplicado, foram-se identificando diferentes subcategorias de psicopatia, em função dos mais diversos critérios.

A primeira subcategorização de psicopatia foi feita por Karpman (1941, 1948) que traçou dois perfis: a psicopatia primária e secundária, com base na ausência ou presença de ansiedade<sup>98,146</sup>. O perfil primário inclui indivíduos geralmente inteligentes, com um nível de ansiedade baixo, encantadores e com fortes aptidões sociais, apresentando um défice afetivo-emocional hereditário. O perfil secundário, pelo contrário, inclui indivíduos com maior tendência para a impulsividade, competências sociais mais reduzidas, níveis de ansiedade mais elevados e uma educação geralmente mais pobre, atribuível a uma perturbação afetiva de base essencialmente social<sup>146</sup>. Segundo Carvalho<sup>32</sup> “ao contrário dos psicopatas primários, os psicopatas secundários manifestam um nível mais acentuado de emoções humanas, como a empatia ou o desejo em ser aceite” (p. 5). A intervenção junto destes é vista como mais favorável do que a intervenção em psicopatas primários, pois o comportamento insensível e hostil dos secundários pode ser entendido como uma adaptação emocional a fatores sociais como rejeição e abuso parental<sup>146</sup>.

Recentemente, tem sido adotada outra tipologia baseada na abordagem que aponta para que os traços que descrevem a psicopatia sejam partilhados, com maior ou menor intensidade, pela população em geral. É o caso de Yang e colaboradores<sup>170</sup> e Raine e colaboradores<sup>132</sup> que classificam como psicopatas “mal-sucedidos” os que cometem atos criminosos e como psicopatas “bem-sucedidos” aqueles com valores elevados em traços de psicopatia, mas que não apresentam registo criminal ou cadastro. Na obra “*Cara a cara con el psicopata*” Garrido<sup>56</sup> classifica os psicopatas “mal-sucedidos” como infratores multi-reincidentes, com uma intensa

e longa “carreira criminal”; e classifica os psicopatas “bem-sucedidos” como, na sua maioria, pessoas socialmente integradas, dividindo-se em dois subgrupos distintos. Um deles refere-se ao indivíduo que esconde a sua personalidade psicopática e leva uma vida aparentemente normal, mas que viola a lei e é um criminoso oculto. Para o autor dentro deste subgrupo estão os assassinos em série que permanecem desconhecidos, os agressores de mulheres e filhos, os violadores, polícias que dirigem redes de prostituição, banqueiros e líderes de seitas que abusam sexualmente e exploram os seus seguidores. A outra subcategoria do psicopata “bem-sucedido” ou socialmente integrado compreende aqueles indivíduos que, embora não sejam criminosos ou delinquentes, são uma fonte de amargura e desespero para quem os tenta ajudar, sejam familiares, amigos ou colegas de trabalho. Para o autor dentro deste subgrupo estão inseridos os maridos que traem e humilham as mulheres, os filhos cujo comportamento de risco põe em causa a sanidade mental dos seus pais e, ainda, colegas de trabalho que se aproveitam do esforço dos outros para o seu próprio benefício. Hare<sup>73</sup> classificava estas pessoas como “indivíduos egocêntricos, insensíveis e manipuladores, como os outros psicopatas, mas a sua inteligência, as suas competências, a sua família e as suas circunstâncias particulares permitem-lhes construir uma fachada de normalidade e obter o que desejam com relativa impunidade” (p. 28).

Hall e Benning<sup>63</sup>, por outro lado, adotaram o termo psicopatas “criminosos” em vez de psicopatas “mal-sucedidos” e o termo psicopatas “não-criminosos” em vez de psicopatas “bem-sucedidos”. Apesar de, na sua definição, ambos os conceitos serem sinónimos, estes autores defendem que o termo “bem-sucedido” não deve ser utilizado para definir psicopatas cujo sucesso profissional e pessoal é atingido pela grande habilidade que estes têm para seduzir, manipular e enganar os outros.

Em resumo estas diferenças devem-se essencialmente à intensidade com que estão presentes os traços de personalidade psicopática (quanto maior o grau de psicopatia de um

indivíduo maior a probabilidade deste se envolver em atos violentos, anti-sociais ou criminosos) e a aspetos como as oportunidades educativas, a inteligência, o estatuto socioeconómico e o grau de socialização.

### **1.3 Instrumentos para avaliação de traços psicopáticos**

#### **1.3.1 Avaliação de traços psicopáticos entre as populações forenses**

Baseado no diagnóstico clínico de psicopatia de Cleckley, Hare desenvolveu, em 1991, a *Psychopathy Checklist revised* (PCL-R), que se mantém até hoje como a ferramenta de avaliação mais utilizada. A PCL, inicialmente desenvolvida na década de 1980 e revista na década de 1990 para dar origem à PCL-R, é um instrumento válido e fidedigno de avaliação de traços de psicopatia entre as populações forenses<sup>115</sup>. A escala é composta por 20 itens, originalmente dividida em dois fatores (ver figura 1): (1) estilo de vida interpessoal/afetivo; e (2) estilo de vida impulsivo/anti-social<sup>64</sup>.

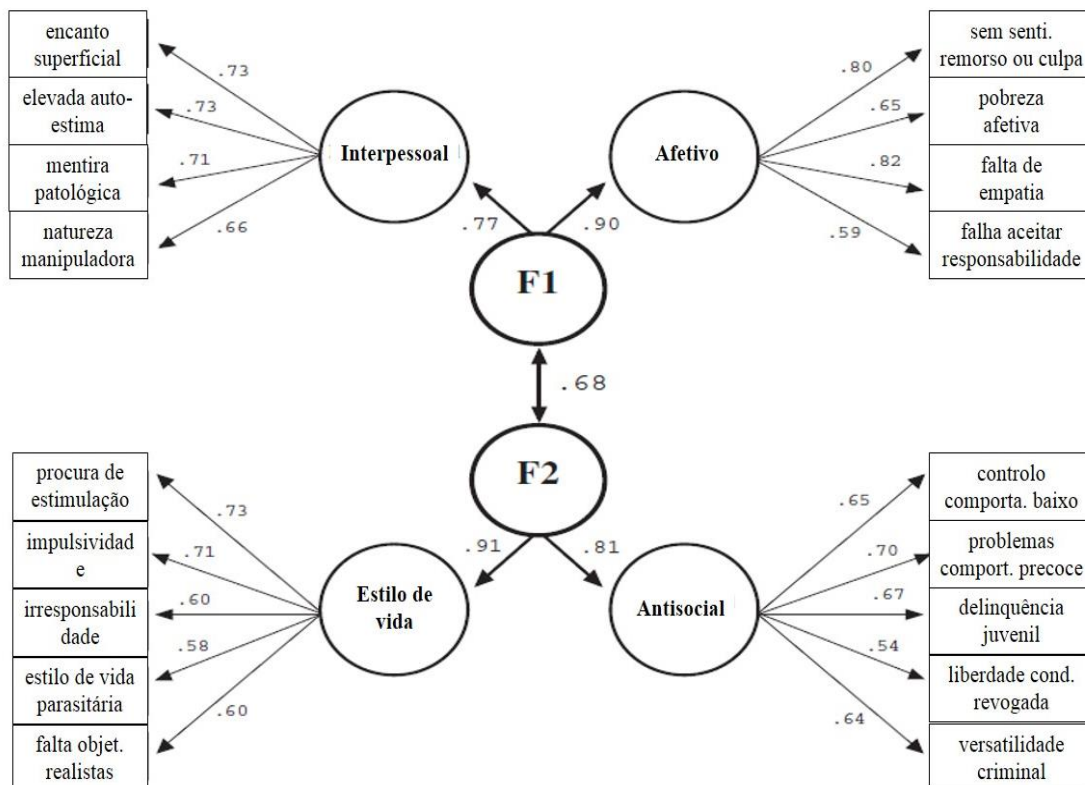


Figura 1. Modelo bifatorial da *Psychopathy Checklist revised* (PCL-R) ( $N = 6929$ ). Adaptado de Hare e Neumann<sup>64</sup>.

O primeiro fator mede características interpessoais e afetivas e é dividido em duas facetas. A primeira faceta (interpessoal) consiste na avaliação de itens como o encanto superficial, elevada autoestima, mentira patológica e natureza manipuladora. A segunda faceta avalia os défices afetivos que se caracterizam pela pobreza afetiva, ausência de sentimentos de culpa ou remorsos, falta de empatia e incapacidade de aceitar a responsabilidade pelas ações<sup>64</sup>.

O segundo fator foca o comportamento social desviante e, tal como o fator 1, é dividido em duas facetas: (a) estilo de vida; e (b) comportamento anti-social. O estilo de vida avalia a propensão para o tédio, impulsividade, irresponsabilidade, falta de objetivos realistas e estilo de vida parasitária. Por último, o comportamento anti-social compreende itens que refletem problemas de comportamento precoce, controlo comportamental, delinquência juvenil, revogação da liberdade condicional e versatilidade criminal<sup>64</sup>.

Recentemente, foi apresentado e testado um modelo da PCL-R com quatro dimensões:

(1) fator interpessoal; (2) fator afetivo; (3) fator estilo de vida; e, (4) fator anti-social (ver Figura 2).

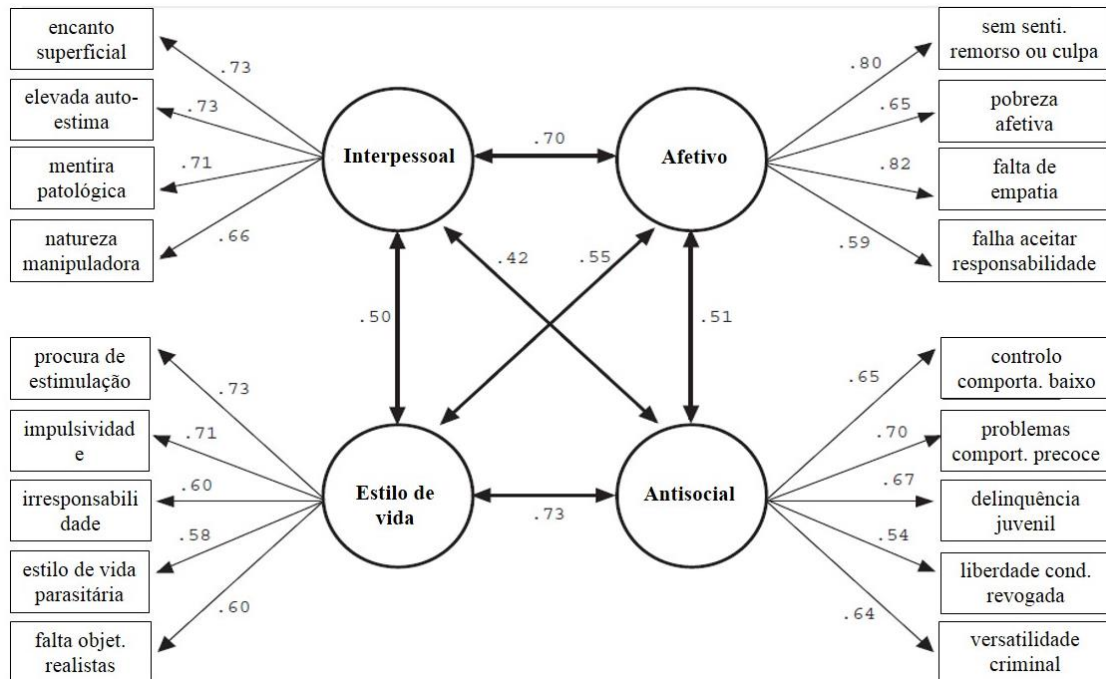


Figura 2. Modelo da *Psychopathy Checklist revised* (PCL-R) com quatro variáveis dimensionais ( $N = 6929$ ). Adaptado de Hare e Neumann<sup>64</sup>.

Estudos analíticos dos fatores sugerem que a pontuação de psicopatia encontra-se distribuída na população de forma fundamentalmente contínua. Como os quatro fatores refletem variáveis latentes contínuas da psicopatia, a PCL-R pode ser convertida para a estrutura de dois fatores (ver Figura 1), sem perder a estrutura e os elementos constituintes do modelo de quatro fatores<sup>65</sup>.

Tal como esta, foi também criada uma versão reduzida da escala (PCL-SV), assim como uma escala de 20 itens de avaliação de traços psicopáticos em delinquentes juvenis, a que foi dado o nome de *Psychopathy Checklist Youth Version* (PCL-YV). Ambas as escalas (PCL-SV

e PCL-YV) têm as mesmas propriedades conceituais, psicométricas, estruturais e preditivas que a PCL-R<sup>65</sup>.

### 1.3.2 Avaliação de traços psicopáticos em populações não forenses

Como já referido, a abordagem dimensional da psicopatia, que tem vindo a prevalecer sobre a taxonómica, assume que os traços psicopáticos se encontram distribuídos de forma contínua na população geral.

Embora a PCL-R seja a ferramenta de avaliação de eleição até aos dias de hoje, outras escalas de autoavaliação foram desenvolvidas e validadas para utilização na população em geral. É o caso da *Levenson's Self-Report Psychopathy Scale*<sup>99</sup>, do *Psychopathic Personality Inventory-Revised* (PPI)<sup>102</sup> e, mais recentemente, da *Triarchic Psychopathy Measure* (TriPM)<sup>129</sup>. Nesta revisão teórica será apenas focada a escala de autoavaliação utilizada para operacionalizar traços psicopáticos no presente trabalho: *Triarchic Psychopathy Measure*<sup>129</sup>.

A TriPM é um instrumento de autoavaliação composto por 58 itens, conceptualmente baseado no modelo triárquico de psicopatia de Patrick<sup>128</sup>. A TriPM mede traços psicopáticos de uma forma dimensional, de acordo com a ideia de que a psicopatia pode ser avaliada com mais precisão de forma contínua do que de forma categórica<sup>147</sup>. O modelo triárquico descreve o fenótipo psicopático através de três constructos: (1) *Desinibição*; (2) *Ousadia*; e (3) *Maldade* (ver Figura 3). Cada constructo é avaliado por uma das três subescalas da TriPM: 20 itens para a desinibição; 19 itens para a ousadia; e 19 itens para a maldade<sup>165</sup>.

A *Desinibição* descreve comportamentos impulsivos, desregulação emocional e insistência na procura de gratificação imediata. Fazem parte das manifestações comportamentais da desinibição a irresponsabilidade, a desconfiança, a impaciência, as ações impulsivas com consequências negativas, as manifestações emocionais voláteis (incluindo

agressão reativa), o descrédito, a propensão ao abuso de substâncias e a violação de normas<sup>128, 147</sup>.

A *Ousadia* engloba a capacidade de manter a calma e o foco em situações estranhas ou ameaçadoras, a capacidade de recuperar rapidamente de eventos stressantes, a elevada autoconfiança e a eficácia social. Do ponto de vista comportamental esta manifesta-se em comportamentos como a imperturbabilidade, a estabilidade social, a assertividade e a capacidade de persuasão, a bravura e a propensão para envolvimento em atividades de risco<sup>128, 147</sup>.

Por último, a *Maldade* esta associada à falta de empatia, à falta de vinculação com os outros, à rebeldia, à procura de adrenalina e à exploração e aumento de poder através da crueldade. Esta manifesta-se em comportamentos como a arrogância, o desafio da autoridade, a ausência de relações pessoais próximas, a agressão predatória e a exploração estratégica dos outros, a crueldade física para com pessoas e animais, e a competitividade agressiva<sup>128, 147</sup>.

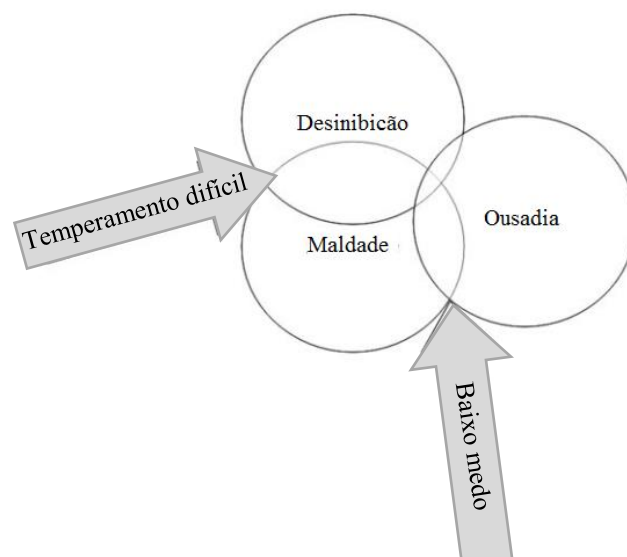


Figura 3. Representação esquemática das relações entre os componentes fenotípicos no modelo triárquico de psicopatia (adaptado de Patrick, Fowles, & Krueger<sup>128</sup>).

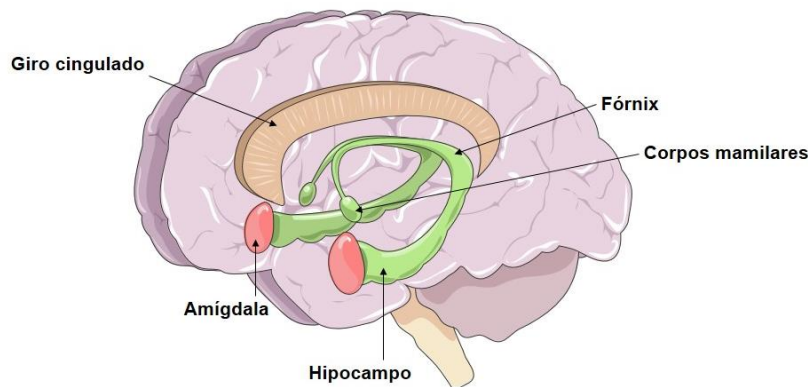
## **1.4 Base neurobiológica da Psicopatia**

De acordo com Blair<sup>17</sup> de forma a entender uma condição neuropsiquiátrica “é necessário especificar o seu perfil comportamental (descrição clínica), as deficiências funcionais que dão origem a esse perfil comportamental (psicologia cognitiva), os sistemas neuronais que medeiam estas funções (sistemas neurológicos), os fatores a nível molecular que causam um impacto sobre os sistemas neuronais (neurociência molecular), e a base genética destes fatores a nível molecular” (p. 181).

Vários estudos sugerem que existe uma contribuição genética para a psicopatia (e.g.,<sup>20,162</sup>). Como é referido por Blair<sup>18</sup> “o risco genético para a psicopatia pode emergir se um indivíduo possuir um número suficiente de polimorfismos predispostos para reduzir a capacidade de resposta emocional” (p.389). A forma como esta base genética da psicopatia se manifesta a nível molecular é ainda desconhecida. No entanto, a nível dos sistemas neuronais, esta manifesta-se em alterações em, pelo menos, sistemas que envolvem a amígdala e o córtice pré-frontal ventromedial/orbitofrontal<sup>15</sup>.

### **1.4.1 Disfunção amigdalina**

A amígdala é uma estrutura em forma de amêndoa localizada bilateralmente nos lobos temporais mediais. Esta encontra-se dividida em três subáreas ou núcleos principais: (1) núcleo lateral (basolateral); (2) núcleo central; e (3) núcleo medial (corticomedial). Em conjunto com outras estruturas cerebrais (hipocampo, giro cingulado, corpos mamilares), a amígdala faz parte do sistema límbico (ver Figura 4), que intervém na regulação da memória e da expressão emocional<sup>41</sup>. A amígdala é responsável por diversas respostas fisiológicas a estímulos emocionais, tais como as associadas ao medo e à tristeza, e é responsável pela aprendizagem instrumental e condicionamento operante<sup>94</sup>.



*Figura 4.* Representação da amígdala e outras estruturas do sistema límbico, em corte sagital.

Estudos com ressonância magnética funcional (fMRI) evidenciam uma disfunção da atividade da amígdala na psicopatia. Na mesma linha, Tiihonen e colaboradores<sup>156</sup> exploraram a relação entre o volume da amígdala e o grau de psicopatia em criminosos violentos através da ressonância magnética (MRI), e concluíram que níveis elevados de psicopatia estão associados a uma redução do volume da amígdala. Kiehl e colaboradores<sup>80</sup>, através da fMRI, avaliaram as respostas neuronais de indivíduos com elevado e baixo nível de psicopatia, durante uma tarefa de memória emocional, em que os participantes processavam palavras de valência emocional neutra e negativa. Concluíram que os participantes com elevado nível de psicopatia tinham uma redução da ativação da amígdala, comparativamente com os participantes com baixo nível de psicopatia, durante o processamento de palavras de valência negativa. Birbaumer e colaboradores<sup>14</sup> através de um paradigma fMRI de condicionamento operante com estímulos aversivos, comparou indivíduos com elevados níveis de psicopatia com um grupo controle recrutado a partir da comunidade e concluiu que os participantes com elevados níveis de psicopatia tinham uma redução da ativação da amígdala durante o condicionamento do medo e

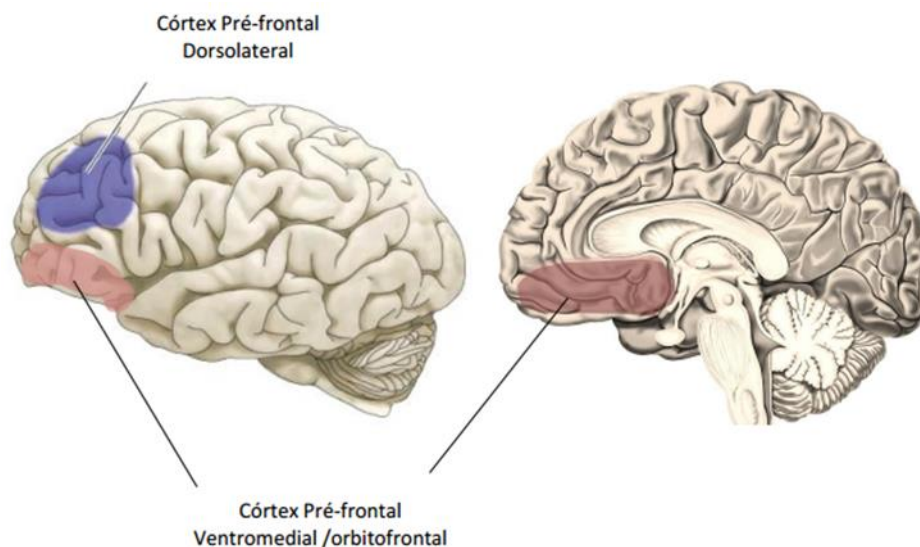
não eram capazes de classificar corretamente as valências emocionais. Estes são apenas alguns exemplos de estudos realizados até à data, mas a literatura é bastante vasta, existindo outros estudos que apontam a disfunção da amígdala como uma das causas da disfunção emocional observada na psicopatia. São exemplos os estudos de Adolphs e colaboradores<sup>1</sup>, Kiehl<sup>83</sup>, Kiehl e colaboradores<sup>80</sup>, Kiehl e colaboradores<sup>82</sup>, Ly e colaboradores<sup>108</sup>, Marsh e colaboradores<sup>112</sup>, Yang e colaboradores<sup>169</sup> e Yang e colaboradores<sup>171</sup>.

Em síntese, os indivíduos com traços mais vinculados de psicopatia apresentam uma redução do nível de ativação da amígdala em resposta ao condicionamento por medo, à aprendizagem por punição (estimulação aversiva) e ao reconhecimento de expressões emocionais de medo e tristeza. Esta disfunção na resposta da amígdala parece contribuir de forma negativa para o processo de socialização das pessoas de elevada psicopatia. Por exemplo, aprender que magoar fisicamente outra pessoa é errado, é preciso infligir dor em alguém e, em seguida, detetar o sofrimento dessa pessoa (reconhecimento de expressões de medo e tristeza) e ser negativamente afetado por ele (criar um estado emocional interno desagradável que atua como resposta aversiva). Segundo Blair<sup>16</sup> os indivíduos de estrutura psicopática não aprendem a evitar comportamentos antissociais, porque falha o processo acima descrito.

#### **1.4.2 Disfunção do córtice pré-frontal.**

No cérebro humano o lobo frontal representa cerca de  $\frac{1}{3}$  do neocórtice, e é composto funcionalmente por várias regiões distintas que podem ser agrupadas em três grandes áreas: (1) córtice motor; (2) pré-motor; e (3) pré-frontal. O córtice pré-frontal, suscetível de desempenhar um papel importante na psicopatia, pode, também, ser dividido em três grandes regiões: (1) córtice pré-frontal dorsolateral; (2) córtice pré-frontal orbitofrontal e (3) córtex pré-frontal ventromedial (ver Figura 5). O córtice pré-frontal dorsolateral tem conexões (aférentes e

eferentes) com as áreas parietais posteriores e o sulco temporal superior, e é responsável por processos espaciais e conceituais de raciocínio, planejamento, memória de trabalho e atenção sustentada. O córtex pré-frontal ventromedial, que abrange os córtices medial e orbitofrontal, possui extensas conexões com circuitos corticais e subcorticais envolvidos no processamento emocional. Este recebe projeções do lobo temporal (área auditiva do giro temporal superior e área visual do sulco temporal superior) e da amígdala. Recebe projeções do córtex somatossensorial, córtex gustativo (ínsula) e área olfativa do córtex piriforme e projeta-se subcorticalmente para a amígdala e hipotálamo. Esta é uma das áreas do cérebro mais estudadas na psicopatia, pois intervém na gestão dos processos de tomada de decisão, na regulação emocional e no comportamento social<sup>8, 88</sup>.



*Figura 5.* Córtex pré-frontal dorsolateral e ventromedial/orbitofrontal, em vista lateral esquerda e em corte sagital (Mesquita<sup>116</sup>).

São vários os estudos de caso que comprovam que lesões no córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) estão fortemente associadas a mudanças de personalidade. O mais conhecido é o famoso caso de Phineas Gage, relatado por Damásio no livro “O Erro de

Descartes”<sup>36</sup>. Phineas Gage era um jovem supervisor de construção de ferrovias que sofreu um acidente de trabalho, em que uma barra de ferro lhe atravessou o crânio. Esta entrou-lhe pela bochecha esquerda, fazendo com que Gage perdesse um olho, perfurou em sequência o córtice pré-frontal e saiu pelo topo do crânio. Gage sobreviveu ao acidente, mas a sua personalidade sofreu graves e permanentes mudanças. Enquanto antes do acidente era considerado por familiares e amigos uma pessoa fidedigna e confiável, após o acidente, Gage tornou-se desrespeitoso, profano, impulsivo e não confiável – traços de personalidade psicopática. Segundo Koenigs<sup>86</sup> “Blumer e Benson, em 1975, adotaram o termo “pseudopsicopatia” para acondicionar as mudanças de personalidade observadas num subgrupo de doentes neurológicos com danos cerebrais no córtice pré-frontal ventromedial” (p. 254).

Todas estas evidências deram luz à investigação do vmPFC na psicopatia. Por exemplo, Yang e colaboradores<sup>170</sup> demonstraram pela primeira vez um défice estrutural pré-frontal na psicopatia. Num estudo com MRI estes verificaram que psicopatas criminosos e não criminosos apresentavam uma redução significativa do volume de substância cinzenta pré-frontal, em comparação com um grupo controlo. Demonstraram, ainda, que os psicopatas criminosos tinham uma redução de volume de substância cinzenta pré-frontal maior (22.3%) que os psicopatas não criminosos. Num estudo de *follow-up*, Yang e colaboradores<sup>169</sup> encontraram uma redução significativa de volume e espessura cortical no córtice frontal medial, no córtice orbitofrontal e na amígdala em psicopatas criminosos, mas não em psicopatas não criminosos, em comparação controlos. Também Ermer e colaboradores<sup>53</sup>, no maior estudo realizado até à data, analisaram um grupo de 254 prisioneiros para investigar anormalidades estruturais de substância cinzenta na psicopatia, através da técnica de morfometria baseada em voxel (VBM). Verificaram que a psicopatia está associada a uma diminuição regional de substância cinzenta em diversas estruturas límbicas e paralímbicas, incluindo a região bilateral parahipocampal,

hipocampal e amígdala, bem como o pólo temporal bilateral, córtice cingulado posterior e córtice orbitofrontal.

Foram, também, realizados estudos neuropsicológicos com o objetivo de explorar a relação entre a psicopatia e a função do córtice pré-frontal ventromedial quanto ao comportamento social. É o caso do estudo realizado por Koenigs, Kruepke e Newman<sup>86</sup>, que compararam psicopatas primários ( $n = 6$ ), psicopatas secundários ( $n = 6$ ) e não-psicopatas ( $n = 22$ ), quanto ao desempenho em dois jogos socioeconómicos (jogo do ditador e jogo do ultimato), tendo verificado que os psicopatas primários tinham menor taxa de aceitação quando as ofertas no jogo do ultimato eram injustas e quantidades menores de oferta no jogo do ditador do que os outros dois grupos (psicopatas secundários e não psicopatas). Por último, verificaram também que os padrões de resposta dos psicopatas primários eram quantitativamente semelhantes aos padrões de resposta de doentes com lesão no córtice pré-frontal ventromedial. Também Vieira e colaboradores<sup>164</sup> investigaram como é que a psicopatia afetava os mecanismos neurais que são necessários para tomar decisões no jogo do ultimato, e verificaram que as respostas em cada grupo (menor e maior psicopatia) estavam associadas a padrões distintos de ativação cerebral, o que indicava mecanismos de decisão divergentes. Estes reportaram que a aceitação de ofertas injustas estava associada com a atividade do córtice pré-frontal dorsolateral em menores níveis de psicopatia, e com a atividade do córtice pré-frontal ventromedial em maiores níveis de psicopatia.

Em suma, estes dados sugerem que disfunções no córtice pré-frontal ventromedial podem configurar fatores críticos na neurobiologia da psicopatia.

## 2. Ação e função da oxitocina

### 2.1 Sistema oxitonérgico

A OXT (formula química  $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ ) é um neuropeptídeo composto por nove aminoácidos dispostos numa estrutura circular<sup>24</sup>. Os nove aminoácidos encontram-se organizados na seguinte sequência: cisteína - tirosina - isoleucina - glutamina - asparagina - cisteína - prolina - leucina – glicina<sup>45</sup>. Esta hormona foi funcionalmente identificada por Sir Henry Dale, em 1906, quando este descobriu que extratos da hipófise posterior humana contraíam o útero de uma gata grávida. Foi também Dale quem cunhou este neuropeptídeo de OXT, expressão de origem grega que significa “nascimento rápido”<sup>166</sup>.

A OXT foi o primeiro neuropeptídeo a ser sequenciado e sintetizado em laboratório. Este feito teve autoria de Vincent Du Vigneaud, em 1950, que posteriormente lhe concedeu o Prémio Nobel de Química em 1955<sup>24</sup>.

A síntese de OXT é feita principalmente ao nível dos neurónios magnocelulares do núcleo supraóptico (NSO) do hipotálamo e é processada ao longo das projeções axonais para o lobo posterior da hipófise (neuro-hipófise), onde é armazenada em vesículas secretoras e posteriormente lançada na circulação sanguínea, por exocitose<sup>107</sup>. Esta é também produzida por neurónios parvocelulares do núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo, que projetam para zonas do sistema límbico como a amígdala, hipocampo, corpo estriado, núcleo supraquiasmático, núcleo accumbens, núcleo do trato solitário, núcleo do leito da estria terminal e tronco cerebral<sup>117</sup>. Por último, a OXT é também libertada para o meio extracelular pelas dendrites neuronais, o que leva, para além da ação local, a uma ação extensa capaz de atingir zonas cerebrais mais longínquas (ver Figura 6)<sup>117</sup>. A nível central, a OXT atua como neurotransmissor e/ou neuromodulador (ver ponto 6, sobre as funções da OXT a nível central). A OXT é também sintetizada em vários tecidos e órgãos periféricos, incluindo o epitélio

uterino, ovários, testículos, células endoteliais vasculares e coração, onde exerce as funções como hormona<sup>24</sup>.

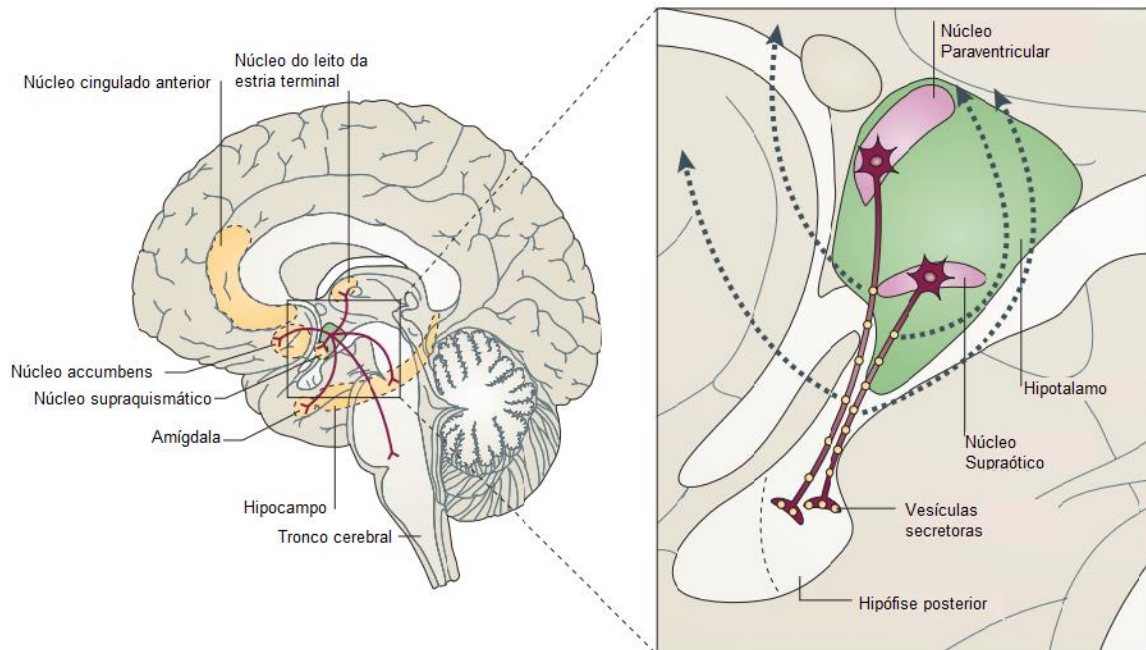


Figura 6. Representação esquemática da síntese e distribuição da OXT no SNC (adaptado de Meyer-Lindenberg, Domes, Kirsch, & Heinrichs<sup>117</sup>).

## 2.2 Regulação da liberação de oxitocina

Como mencionado anteriormente, a OXT exerce um papel duplo, a nível central como neurotransmissor/ neuromodulador e a nível periférico como hormona<sup>109</sup>. A liberação da OXT a nível central e periférico ocorre em resposta a estímulos fisiológicos específicos. Por exemplo, por estimulação vaginocervical durante a relação sexual ou durante o parto, ou por estimulação sensorial durante o aleitamento materno<sup>59</sup>.

A inervação da região paraventricular hipotalâmica responsável pela síntese da OXT é complexa e a liberação de OXT é, por exemplo, estimulada pela acetilcolina, noradrenalina (.-1-adrenérgicos), dopamina (recetores D2 e D3), serotonina (recetores 5-HT1A), polipéptido vasoativo intestinal (PVI) e colecistoquinina-8 (CCQ-8)<sup>159</sup>. Os opiáceos e o ácido gama-

aminobutírico (GABA), inibem a libertação de OXT<sup>159</sup>. As catecolaminas e a acetilcolina induzem a libertação de OXT, embora este efeito possa ser específico do recetor<sup>31</sup>. A OXT pode também, através de um mecanismo de feedback positivo, estimular a sua própria libertação. Em adição, a libertação deste neuropeptídeo pode ser mediada por vários tipos de estimulação sensorial não-nociceptiva, como por exemplo o toque, calor, assim como por determinados tipos de sons e luzes. Pode, igualmente, ser mediada por ingestão de alimentos através da ativação dos aferentes vagais e também por estimulação de outros órgãos dos sentidos, tais como o olfato<sup>159</sup>.

É, ainda, de referir que mecanismos psicológicos peculiares podem desencadear a secreção de OXT. É o caso de vários tipos de psicoterapia que envolvem transferência de apoio, carinho e empatia<sup>159</sup>.

### **2.3 Recetor da oxitocina**

Atualmente, a OXT é conhecida por ter apenas um recetor: o recetor OXT (OXTR)<sup>24</sup>. O gene do OXTR, localizado no cromossoma 3p25, contém quatro exões e três intrões, e codifica um polipeptídeo constituído por 389 aminoácidos com sete domínios transmembranares, que pertence à família dos recetores acoplados à proteína G<sup>117,152</sup>.

As Proteínas G são compostos de alto peso molecular e ditos heterotriméricos, pois são formadas por três polipeptídeos distintos:  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . Estas interagem com grupos guanosina difosfato (GDP) e guanosina trifosfato (GTP) e são classificadas de acordo com a estrutura e sequência da subunidade  $\alpha$ , sendo que as três principais isoformas são a Gs, a Gq e a Gi<sup>123</sup>.

A proteína Gs (estimulatória), ativa a adenilato ciclase (AC) - enzima intracelular que catalisa a formação de monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico) a partir do trifosfato de adenosina (ATP) - está relacionada com o aumento da resposta celular. A proteína Gi

(inibitória) inibe a atividade da enzima adenilato ciclase. Esta isoforma está relacionada com a diminuição da resposta celular. Por último, a proteína Gq está envolvida na ativação da enzima fosfolipase C, que assim como a adenilato ciclase, participa na formação de segundos mensageiros<sup>123</sup>.

Embora a OXT se ligue apenas a um recetor (OXTR), o recetor estabelece ligação a dois tipos de proteínas G: a Gq/11 e a Gi/o<sup>24</sup>. Os domínios de ligação mais importantes para a OXT são o terminal N extracelular e os *loops* E2 e E3 extracelulares<sup>152</sup>. A ativação do OXTR, por ligação da OXT ao seu domínio extracelular, ativa a subunidade  $\alpha$  da proteína G, que por sua vez ativa a produção de fosfolipase C responsável pela formação de dois segundos mensageiros – o trifosfato de inositol (IP3) e o diacilglicerol (DAG). O IP3, dada a sua estrutura hidrossolúvel, migra pelo citosol e liga-se a recetores específicos de IP3 no retículo endoplasmático, promovendo a libertação de  $\text{Ca}^{2+}$  no citosol e aumentando a concentração do mesmo na célula<sup>24, 123</sup>. Segundo Strunecká, Hynie e Klenerová<sup>152</sup> “a ligação do OXTR à proteína Gq induz a contração em células do miométrio, enquanto a ligação do OXTR à proteína Gi atrasa o trabalho de parto prematuro” (p. 160). Por fim, o OXTR atua também sobre os canais iónicos dependentes de voltagem, conduzindo à despolarização da membrana e à entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular para as células, promovendo a contractilidade do músculo liso<sup>167</sup>.

## **2.4 Distribuição de oxitocina e do seu recetor no cérebro**

Experiências com culturas de células primárias demonstraram que os recetores de OXT estão localizados tanto em neurónios do hipotálamo como em astrócitos<sup>42</sup>. No entanto, entre espécies têm sido observadas diferenças na distribuição dos locais de ligação de OXT no cérebro. Por exemplo, no rato uma das estruturas com elevada densidade de recetores de OXT

é o subículo ventral no hipocampo. Já no porquinho-da-índia, no hamster, no coelho e no macaco marmoset não foram detetados recetores de OXT nesta estrutura cerebral<sup>158</sup>.

Em ratos, os recetores de OXT encontram-se amplamente distribuídos em diferentes áreas do SNC, incluindo o sistema olfativo, os gânglios basais, o sistema límbico, o tálamo, o hipotálamo, algumas regiões corticais, o tronco cerebral e a medula espinhal. Encontram-se presentes em maior densidade nas seguintes estruturas cerebrais: núcleo olfativo anterior, ilhas de calleja e outros grupos de células do tubérculo olfatório pertencentes ao globo pálido ventral, núcleo hipotalâmico ventromedial, núcleo central da amígdala e subículo ventral<sup>158</sup>.

Em seres humanos, segundo o trabalho desenvolvido por Loup e colaboradores<sup>105,106</sup> através da técnica de auto-radiografia, foram demonstrados recetores de OXT no cérebro e na medula espinhal. No cérebro os mais proeminentes foram o núcleo basal de Meynert, o núcleo do membro vertical da banda diagonal de Broca, a parte ventral do núcleo lateral do septo, a área pré-ótica hipotalâmica anterior, a região posterior do hipotálamo e a substância negra compacta e gelatinosa. Na medula espinhal os sítios de ligação mais salientes foram a substância do núcleo trigeminal espinal caudal e do corno dorsal da medula espinal superior e a região médio-dorsal do núcleo do trato solitário.

## **2.5 Fatores que influenciam a regulação da expressão do recetor da oxitocina no cérebro**

O sistema nervoso oxitonérgico é igualmente desenvolvido nos homens e nas mulheres. No entanto, é muito influenciado por hormonas esteróides femininas, o que explica as diferenças entre homens e mulheres no que concerne aos efeitos da OXT<sup>28</sup>. A distribuição dos OXTR e, conseqüentemente, dos níveis de OXT no cérebro é regulada por duas hormonas sexuais femininas: o estrogénio e a progesterona<sup>103</sup>. Segundo Lee e colaboradores<sup>97</sup> “os níveis de OXT e a expressão dos recetores OXT são, geralmente, maiores no sexo feminino” (p.129),

sendo que “o número de células imunomarcadas de OXT e a quantidade de OXT encontrada em mulheres excede em muito o número e a quantidade encontrada em homens” (p. 129).

O estrogénio estimula a síntese e libertação de OXT, e aumenta o número de OXTR em determinadas áreas do cérebro. O recetor de estrogénio  $\beta$  medeia a libertação de OXT. O recetor de estrogénio  $\alpha$  induz o aumento de OXTR no interior da amígdala<sup>159</sup>. Por exemplo, segundo MacDonald e MacDonald<sup>109</sup> “na gravidez, quando os níveis de estrogénio aumentam, aumenta a expressão dos recetores da OXT no útero e nas células mioepiteliais mamárias, como também a ligação de OXT ao recetor em regiões do cérebro como o hipotálamo ventromedial” (p. 2).

Tribollet, Audigier, Dubois e Dreifuss<sup>157</sup> num estudo com ratos macho verificaram que quando estes eram castrados e quando a atividade da aromatase era diminuída, a ligação de OXT ao seu recetor era reduzida. Já quando os níveis de estradiol e testosterona eram aumentados, os investigadores verificaram um aumento da ligação de OXT ao seu recetor, especialmente em regiões do cérebro que se pensa estarem envolvidas em funções reprodutoras, como é o caso do hipotálamo ventromedial, ilhas de Calleja e grupos de células vizinhas. Coirini, Schumacher, Flanagan e McEwen<sup>34</sup> verificaram que o tratamento com estrogénio em ratos aumentava tanto a densidade como a área de ligação de OXT ao seu recetor não só nos núcleos do hipotálamo ventromedial, como também na zona lateral para os núcleos. Também Caldwell e colaboradores<sup>27</sup> reportaram que nos ratos tratados com estrogénio se verificava um aumento da afinidade de ligação de OXT ao seu recetor na área pré-ótica medial anterior do hipotálamo.

Por outro lado, o papel da progesterona na regulação da ligação de OXT é variável consoante a região cerebral estudada. Por exemplo, Schumacher, Coirini, Pfaff, McEwen<sup>34</sup> verificaram que ratos tratados com progesterona (versus os ratinhos tratados com estrogénio) tinham um aumento mais pronunciado na ligação da OXT ao recetor, indispensável para a

extensão máxima da área coberta por recetores de OXT. No entanto, Patchev, Schlosser, Hassan e Almeida<sup>127</sup> num estudo com ratos tratados com progesterona de forma crónica observaram que o aumento dos níveis da mesma levava a um aumento da densidade do recetor OXT nas estruturas límbicas, a uma diminuição no núcleo ventromedial e a um bloqueio do aumento induzido pelo estrogénio na ligação de OXT em todas as áreas estudadas, com exceção da área pré-ótica medial.

Em suma, estes resultados demonstram que os locais de ligação de OXT ao seu recetor dependem não só da espécie, como a sua regulação é altamente influenciada por hormonas esteróides.

## **2.6 Funções da oxitocina a nível central**

A OXT sintetizada a nível central tem um amplo espectro de efeitos comportamentais e fisiológicos<sup>58</sup>. No entanto, a função da mesma é afetada por variações dos níveis de OXT no cérebro, como também por variações na densidade, localização e função dos seus recetores<sup>109</sup>.

A nível central, a OXT exerce um papel significativo na redução da ansiedade e da resposta neuroendócrina ao stress, designadamente em interações sociais. Este efeito, caracterizado como sendo ansiolítico, é mediado pelos OXTR presentes na amígdala<sup>28,103</sup>. Em conjunto com estes efeitos comportamentais, a OXT exerce também ações fisiológicas ansiolíticas mediadas pelo hipotálamo e núcleos vagais. Por exemplo, segundo Gimpl e Fahrenholz<sup>58</sup> “a OXT diminui a frequência cardíaca, pressão arterial e níveis plasmáticos de hormonas do stress, e aumenta a atividade do trato gastrointestinal e pâncreas” (p. 659).

A OXT tem também um papel na ativação do comportamento sexual por ação em zonas cerebrais como o hipotálamo e a medula espinhal. Em ratos, quando injetada OXT no líquido cefalorraquidiano, esta provoca ereções espontâneas<sup>58</sup>. Em humanos, foi documentado um

aumento dos níveis plasmáticos de oxitocina durante a estimulação sexual e durante o orgasmo, tanto em homens como em mulheres<sup>30,31,124</sup>. Ainda, no estudo realizado por Anderson e Dennerstein<sup>4</sup> foi reportado um aumento da ativação sexual e intensidade do orgasmo em uma mulher durante a administração intranasal de OXT.

A OXT é, também, responsável pela regulação de uma grande variedade de comportamentos sociais que envolvem a formação de laços afetivos. Por exemplo, numa espécie de ratazanas denominadas “Arganz do campo” a libertação de oxitocina no cérebro da fêmea durante a atividade sexual é importante para a formação de uma relação monogâmica com o seu parceiro sexual<sup>110,172</sup>. O comportamento maternal e a ligação mãe-filho também são mediados pela ligação da OXT aos seus recetores na área pré-ótica medial e ventral tegmental<sup>151,166</sup>. Por exemplo, após o parto, quando administrado um antagonista de OXT a ovelhas e ratos fêmea não são observados comportamentos maternais típicos. Em contrapartida, quando é administrada OXT na fêmea ovelha virgem esta apresenta comportamento maternal com cordeiros alheios, que numa situação normal não apresentaria (para revisão, ver<sup>137,77,78</sup>).

Em adultos saudáveis tem sido demonstrado um melhor desempenho de indivíduos tratados com OXT em atividades que envolvem comportamentos pró-sociais, quando comparados com grupos placebo (ver Capítulo III). É o caso do trabalho desenvolvido por Kosfeld e colaboradores<sup>90</sup> que revela um aumento da confiança no jogo neuroeconómico intitulado como o jogo da confiança, em pessoas que receberam OXT comparativamente com participantes que receberam placebo. Também o estudo de Zak e colaboradores<sup>175</sup>, através do jogo neuroeconómico do ultimato, revela que os participantes tratados com OXT foram 80% mais generosos do que os tratados com placebo.

Ainda de acordo com alguns estudos em animais, a OXT pode ter um papel importante no desenvolvimento de tolerância e redução dos sintomas de abstinência a várias drogas que causam dependência<sup>92,139,153</sup>, como os opiáceos, a cocaína e o álcool (para ver revisão, ver<sup>91</sup>).

Por fim, a OXT desempenha, também, um papel na modulação da memória, percepção e cognição social, incluindo no reconhecimento de emoções<sup>28,103</sup>. Veja-se, a título de exemplo, o trabalho desenvolvido por Domes e colaboradores<sup>44</sup> que revela um melhor desempenho de participantes que receberam OXT, comparativamente com controlos placebo, quanto à capacidade de inferir o estado mental afetivo dos outros.

## Capítulo III

### **Efeito da oxitocina nos vários domínios do comportamento pró-social: uma revisão sistemática e meta-análise**

#### **1. Enquadramento**

A neurociência social é um ramo das neurociências que tem como objetivo estudar a base biológica de todo o comportamento social. Todo o comportamento (incluindo o social) é influenciado por fatores biológicos e ambientais, que, por sua vez, se encontram ligados a processos cognitivos, afetivos e motivacionais, naturalmente regulados pelo cérebro<sup>133</sup>. Dentro do comportamento social estão inseridos os designados comportamentos pró-sociais. Este subgrupo de comportamento social pode ser definido como todo um conjunto de ações voluntárias que se destinam a ajudar ou beneficiar um outro indivíduo ou grupo de indivíduos<sup>2</sup>. São classificados como comportamentos pró-sociais aqueles que configuram manifestações de empatia, confiança, generosidade, cooperação e altruísmo. Estes comportamentos fazem parte da integração social de um indivíduo, pois desempenham um papel crucial em interações sociais de sucesso e na aceitação social<sup>47</sup>.

Como referido anteriormente (ver Capítulo II, número 1 sobre sistema oxitonérgico) a OXT foi originalmente reportada pelo seu papel na periferia, no sistema reprodutor feminino, como a hormona responsável pelas contrações uterinas na gravidez e pela produção de leite materno<sup>107</sup>. No entanto, a literatura recente indica que a OXT desempenha também um papel na regulação de uma grande variedade de comportamentos, através da sua ação a nível central como neurotransmissor e/ou neuromodulador<sup>109</sup>. Por exemplo, como demonstrado por modelos animais, a OXT regula comportamentos de filiação, apego social e resposta ao stress<sup>103</sup>. Entre os vários efeitos comportamentais da OXT encontram-se as ações pró-sociais, tais como a

promoção de cuidados maternos, a criação de laços, o comportamento sexual, a cognição social e a memória social<sup>107</sup>.

Recentemente, estudos experimentais em seres humanos que receberam OXT por via intranasal têm demonstrado uma melhoria significativa no reconhecimento de rostos<sup>140</sup>, no reconhecimento de expressões faciais emocionais<sup>113</sup>, na empatia cognitiva<sup>43</sup>, na empatia emocional<sup>72</sup>, na generosidade<sup>174</sup>, e no comportamento de confiança<sup>90</sup>. Estes efeitos foram, também, relatados em estudos observacionais que correlacionam os níveis plasmáticos de OXT com o comportamento pró-social (e.g., <sup>10,79,172,173</sup>).

O presente trabalho tem por base, e estende-se além, dos achados da meta-análise conduzida por Van IJzendoorn e Bakermans – Kranenburg<sup>161</sup> sobre os efeitos da administração intranasal de OXT na confiança e no processamento emocional em humanos. Especificamente, este estudo avalia os efeitos da OXT nos vários domínios do comportamento pró-social, como o altruísmo, a cooperação, a empatia e a generosidade. Neste estudo é feita uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com administração intranasal de OXT, bem como de estudos observacionais que correlacionam os níveis plasmáticos de OXT com o comportamento pró-social. A análise conjunta destes dois tipos de estudos é justificada por preocupações metodológicas recentes sobre os efeitos da administração intranasal de OXT e da medição dos níveis plasmáticos da mesma<sup>33,115</sup>.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Identificação dos estudos**

Foi realizada uma pesquisa de estudos científicos na base de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), com a expressão de pesquisa "OXT" AND "Social" OR "Pro-social" sem quaisquer restrições de tempo, limitado a estudos realizados em seres

humanos. Listas de referências de artigos identificados foram também analisadas para inclusão de estudos adicionais relevantes. A pesquisa incluiu artigos publicados em Inglês, Português, Francês e Espanhol. Após uma análise subsequente, foram identificados 26 artigos completos com 52 tamanhos do efeito individuais para análise à luz dos critérios de inclusão.

## 2.2 Seleção dos estudos

Os estudos foram incluídos para a revisão e meta-análise caso preenchessem os seguintes critérios de inclusão: 1) Estudos com adultos saudáveis como população alvo, 2) Ensaios clínicos randomizados cuja intervenção fora a administração intranasal de OXT e / ou estudos que medissem níveis plasmáticos de OXT, 3) Estudos que avaliassem um ou mais dos seguintes comportamentos pró-sociais: altruísmo, comportamento cooperativo, confiança, empatia e generosidade, 4) Estudos com dados quantitativos suficientes para o cálculo do tamanho do efeito de contrastes estatísticos relevantes, 5) Estudos disponíveis em texto completo.

A definição de comportamento pró-social considerado para todos os estudos foi "comportamento voluntário destinado a beneficiar o outro". Dos 26 estudos considerados para inclusão nesta revisão sistemática estão incluídos 3 estudos que avaliam o comportamento altruísta<sup>37,131,174</sup>, 7 estudos que avaliam o comportamento cooperativo<sup>6,11,39,38,37,74,136</sup>, 15 estudos que avaliam o comportamento de confiança<sup>11,12,29,38,37,79,85,90,119,120,123,156,173,174,176</sup>, 2 estudos que avaliam o comportamento empático<sup>10,72</sup>, 3 estudos que avaliam o comportamento generoso<sup>9,132,175</sup> e 2 estudos que avaliam o comportamento pró-social sem outra especificação<sup>43,135</sup>. Cinquenta e dois tamanhos do efeito foram extraídos dos 26 artigos, fornecendo dados meta-analíticos sobre o efeito da OXT no comportamento altruísta (três tamanhos do efeito,  $N = 141$ ), no comportamento cooperativo (16 tamanhos do efeito,  $N = 612$ ), no comportamento de confiança (22 tamanhos do efeito,  $N = 2088$ ), no comportamento

empático (nove tamanhos do efeito,  $N = 189$ ), no comportamento generoso (três tamanhos do efeito,  $N = 221$ ) e no comportamento pro-social (três tamanhos do efeito,  $N = 84$ ).

### 2.3 Extração de dados

Os dados extraídos incluíram dados demográficos dos participantes (tamanho da amostra, idade, género), características, incluindo critérios relevantes de inclusão e exclusão, desenho do estudo, a dose de OXT administrada, período de tempo entre a administração intranasal de OXT e a tarefa comportamental, domínio do comportamento pró-social estudado (ou seja, altruísmo, empatia, etc.), tarefas e resultados.

### 2.4 Análise Estatística

Os dados foram introduzidos e analisados através do pacote METAFOR (versão 1.9-4, Viechtbauer<sup>163</sup>) para R (versão 3.1.1, R Development Core Team<sup>131</sup>). Os tamanhos do efeito foram individualmente calculados pela diferença média padronizada ( $d$  de Cohen), através da correção de Hedge (1981) para amostras pequenas. Estes foram posteriormente combinados utilizando um modelo de efeitos aleatórios, produzindo estimativas de significância estatística e intervalos de confiança de 95% (IC). A heterogeneidade entre estudos foi avaliada através da estatística  $Q$  de Cochran e quantificada através da estatística  $I^2$  de Higgin. O  $I^2$  de Higgin é a percentagem de variância atribuída à heterogeneidade. Valores de  $I^2$  superiores a 50 % foram considerados indicativos de heterogeneidade<sup>69</sup>.

Analisou-se a influência de moderadores categóricos (tipo de estudo e domínio pró-social), utilizando a estatística  $Q_B$ , a fim de avaliar a variabilidade geral entre estudos. A estatística  $Q_B$  segue uma distribuição  $\chi^2$  com (número de níveis do moderador - 1) graus de liberdade, permitindo um cálculo simples do valor  $p$  para o teste de significância estatística.

Valores significativamente grandes de  $Q_B$  indicam que o moderador em análise explica a heterogeneidade presente nos tamanhos do efeito.

Adicionalmente, os tamanhos do efeito foram combinados separadamente para o tipo de estudo (ECR's vs. níveis plasmáticos OXT) e para os seis domínios pró-sociais (altruísmo, comportamento cooperativo, confiança, empatia, generosidade e comportamento pró-social), utilizando modelos meta-analíticos de efeitos aleatórios. Realizou-se, também, análises de meta-regressão para avaliar os efeitos dos seguintes moderadores contínuos: proporção de participantes do sexo feminino, média de idade dos participantes, dose de OXT administrada por via intranasal e tempo em minutos entre a administração OXT e a tarefa comportamental. As estimativas do tamanho do efeito pelos moderadores contínuos foram calculadas através de regressões lineares ponderadas (o peso de cada moderador é dado pelo inverso da variância do tamanho do efeito estimado). Os valores de  $z$  corrigidos para os testes de significância dos coeficientes de regressão ( $b$ ) foram obtidos através dos métodos descritos no Decoster<sup>40</sup> para modelos de efeitos aleatórios.

O risco de viés de publicação foi avaliado pelo teste de regressão linear de Egger para o gráfico de funil (em inglês, *funnel plot*), uma representação estimada da precisão do estudo em termos de erro padrão e valor do tamanho do efeito de cada um dos estudos<sup>50</sup>.

### **3. Resultados**

A combinação das diferentes estratégias de pesquisa resultaram num total de 1307 artigos, dos quais, após uma análise cuidadosa dos resumos, 598 artigos completos foram triados e considerados para inclusão na revisão atual. Duzentos e trinta e um estudos foram excluídos por serem revisões, 46 por avaliarem o gene recetor de OXT e 295 por não serem considerados relevantes para o tema principal. Perfazendo um total de 572 artigos completos excluídos. Para

esta revisão sistemática e meta-análise foram incluídos 20 ECR's e 6 estudos observacionais com medição dos níveis plasmáticos de OXT, perfazendo um total de 3037 participantes.

### **3.1 Revisão sistemática**

#### **3.1.1 Ensaios Clínicos Randomizados**

Baumgartner e colaboradores<sup>12</sup>, Cardoso e colaboradores<sup>29</sup>, Kosfeld e colaboradores<sup>90</sup>, Mikolajczak e colaboradores<sup>119,120</sup> e Theodoridou e colaboradores<sup>156</sup> compararam 24 e 32 UI (Unidades Internacionais) de OXT com uma substância placebo em grupos de 49 a 120 participantes saudáveis (50% do sexo feminino nos estudos<sup>29,156</sup>). Todos os estudos reportaram um aumento substancial no comportamento de confiança nos participantes dos grupos de OXT quando comparados com grupos PLC. Em contraste, no ensaio clínico realizado por Klackl e colaboradores<sup>85</sup> com uma amostra de 40 indivíduos saudáveis do sexo masculino a quem foram administradas 24 UI de OXT, não foi reportada nenhuma diferença no comportamento de confiança comparativamente com um grupo PLC. Adicionalmente, o ensaio realizado por Mikolajczak e colaboradores<sup>119</sup> revelou que a OXT não aumentou o comportamento de confiança dos indivíduos cujo parceiro de jogo era percebido como pouco confiável.

Bartz e colaboradores<sup>11</sup>, De Dreu e colaboradores<sup>37</sup> e De Dreu<sup>38</sup> utilizaram uma tarefa que avaliava tanto o comportamento cooperativo como o comportamento de confiança em 13 (6 do sexo feminino), 77, e 116 indivíduos saudáveis e doses de 40, 24 e 24 UI de OXT respectivamente. Os três estudos indicaram um aumento do comportamento cooperativo e do comportamento de confiança nos grupos de OXT comparativamente com grupos PLC. O estudo de De Dreu<sup>38</sup> permitiu ainda especificar que o efeito era mais pronunciado em participantes com altos níveis de evitamento afetivo (por contraste com os participantes de baixo nível de evitamento).

Arueti e colaboradores<sup>6</sup>, Israel e colaboradores<sup>74</sup> e Rilling e colaboradores<sup>136</sup>, administrando 24 UI de OXT a amostras de 42 a 90 indivíduos saudáveis do sexo masculino, reportaram um aumento do comportamento cooperativo nesses participantes por comparação com outros a quem foi administrado um PLC. No entanto, Declerck e colaboradores<sup>39</sup>, administrando a mesma dose de OXT a uma amostra de 259 participantes (140 do sexo feminino) reportaram que o comportamento cooperativo só melhora quando a informação social sobre o parceiro está presente.

De Dreu e colaboradores<sup>37</sup> numa tarefa de comportamento altruísta envolvendo administração de 24 UI de OXT a 116 indivíduos saudáveis do sexo masculino reportaram um efeito significativo a favor da OXT quando comparado ao PLC. Contrariamente, Radke e Bruijn<sup>132</sup> e Zak e colaboradores<sup>175</sup> com uma amostra de 24 e 68 homens saudáveis a quem foram administradas 24 e 40 UI de OXT, respetivamente, não observaram efeitos significativos da OXT no comportamento altruísta. Por outro lado, Zak e colaboradores<sup>175</sup>, no mesmo estudo mas numa tarefa de comportamento generoso, reportaram um efeito significativo a favor da OXT em comparação com a substância PLC. Os indivíduos do grupo que recebeu OXT foram 80% mais generosos do que os do grupo PLC. No entanto, no estudo posterior de Radke e Bruijn<sup>132</sup> não foram encontrados efeitos da OXT numa tarefa de comportamento generoso. Barraza e colaboradores<sup>9</sup> também avaliaram o comportamento generoso através de uma tarefa de doação de dinheiro a associações de caridade ( $N = 129$ , 40 UI). Não encontraram efeitos da OXT na intenção de doar, mas entre os participantes que doaram, os participantes que receberam OXT doaram mais dinheiro às associações do grupo PLC.

Por último, Hurlemann e colaboradores<sup>72</sup> verificaram que a administração intranasal de OXT aumentava os níveis de empatia social ( $N = 48$  homens; 24 UI). Domes e colaboradores<sup>43</sup> reportaram um efeito significativo a favor da OXT numa tarefa de comportamento pró-social

( $N = 30$  homens; 24 IU) em relação a uma substância PLC. Também Riem e colaboradores<sup>135</sup> numa tarefa de comportamento pró-social ( $N = 54$  mulheres; 16 UI) reportaram um efeito a favor da OXT, mas apenas em participantes com baixos níveis de abstinência de amor maternal. O resumo das principais características dos 20 ensaios analisados encontram-se presentes no Quadro 2.

Quadro 2.

*Principais características dos vinte ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática e meta-análise.*

<b>Referência</b>	<b>Desenho de estudo</b>	<b>Domínio pró-social</b>	<b>Tarefa</b>	<b>Sujeitos (N) e gênero</b>	<b>Dose de OXT (UI)</b>
Kosfeld et al., 2005	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Confiança	Jogo de confiança	58 M	24
Zak et al., 2007	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Generosidade e altruísmo	Jogo do ultimato e do ditador	68 M	40
Domes et al., 2007	Intrasujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Pró-social	Teste de leitura dos olhos	30 M	24
Baumgartner et al., 2008	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Confiança	Jogo de confiança	49 M	24
Theodoridou et al., 2009	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Confiança	Estimulação facial com expressão neutra	96 (48 F)	24
Mikolajczak et al., 2010	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Confiança	Jogo de confiança	60 M	32

Declerck et al., 2010	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Comportamento cooperativo	Dilema do prisioneiro na forma iterada	259 (140 F)	24
De Dreu et al., 2010	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Altruísmo, confiança e comportamento cooperativo	Dilema do prisioneiro intergrupo	116 M	24
Mikolajczak et al., 2010	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Confiança	Questionário sobre práticas sexuais e fantasias	60 M	32
Hurlemann et al., 2010	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Empatia	Teste de empatia Multifacetado	48 M	48
Bartz et al., 2011	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Confiança e comportamento cooperativo	Jogo de ganho certo	13 (6 F)	40
Barraza et al., 2011	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Generosidade	Doações para a caridade	129 M	40
De Dreu 2011	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Confiança e comportamento cooperativo	Jogo de cooperação	77 M	24
Rilling et al., 2012	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Comportamento cooperativo	Dilema do prisioneiro na forma iterada	90 M	24
Radke and Bruijn 2012	Intrasujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Altruísmo e generosidade	Jogo do ultimato e do ditador	24 M	24
Israel et al., 2012	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Comportamento cooperativo	Nested social dilemma	64 M	24

Arueti et al., 2013	Intrasujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Comportamento cooperativo	Etch a sketch	42 M	24
Klackl et al., 2013	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Confiança	Jogo de confiança	40 M	24
Cardoso et al., 2013	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Confiança	Paradigma de rejeição social	100 (50 F)	24
Riem et al., 2013	Intersujeitos, duplamente cego e controlado com placebo	Pró-social	Cyberball	54 F	16

### 3.1.2 Estudos Observacionais

Kéri e Kiss<sup>79</sup> e Zak e colaboradores<sup>172,173</sup> avaliaram o comportamento de confiança através de um jogo económico e descobriram que os níveis plasmáticos de OXT eram substancialmente maiores nos indivíduos que tinham recebido uma transferência monetária que refletia uma intenção ou sinal de confiança em comparação com os indivíduos que tinham recebido uma transferência monetária não intencional ou aleatória do mesmo montante. Também o estudo realizado por Zhong e colaboradores<sup>176</sup> envolvendo uma amostra de grande dimensão ( $N = 1158$  participantes, 584 do sexo feminino), demonstrou que os indivíduos com níveis plasmáticos de OXT mais elevados eram mais propensos a confiar, bem como de maior confiança, do que os de menores níveis plasmáticos de OXT. Morhenn e colaboradores<sup>123</sup> avaliaram a relação entre contato físico através de uma massagem, níveis de OXT e sacrifício num jogo económico. Encontraram níveis plasmáticos de OXT mais altos nos indivíduos que tinham recebido uma massagem e uma transferência monetária que refletia uma intenção de confiança no jogo económico do que nos indivíduos que não tinham recebido massagem, bem

como nos que tinham recebido uma massagem e uma transferência monetária do mesmo valor, mas não intencional. Estes autores também reportaram que as mulheres, em comparação com os homens, eram mais suscetíveis a libertar OXT e ao sacrifício monetário após o toque.

Por último, Barraza e Zak<sup>10</sup> investigaram se a experiência empática aumenta os níveis periféricos de OXT através da visualização de um vídeo com conteúdo emocional versus um vídeo com conteúdo neutro. Os autores reportaram que os níveis periféricos de OXT aumentaram 47% sobre a linha de base no grupo de indivíduos que assistiram ao vídeo com conteúdo emocional, ao contrário do que observaram no grupo de indivíduos que assistiram ao vídeo com conteúdo neutro. Reportaram, também, que esta relação é mais forte nas mulheres que nos homens. O resumo das principais características dos seis estudos observacionais encontra-se no Quadro 3.

Quadro 3.

*Principais características dos seis estudos que medem os níveis plasmáticos de OXT incluídos na revisão sistemática e meta-análise.*

<b>Referência</b>	<b>Domínio pró-social</b>	<b>Tarefa</b>	<b>Sujeitos (N) e gênero</b>	<b>Colheita de sangue (mL)</b>
Zak et al., 2004	Confiança	Jogo de confiança	38 M	28
Zak et al., 2005	Confiança	Jogo de confiança	134 (68 F)	28
Morhenn et al., 2008	Confiança	Jogo de confiança	96 (51 F)	Não reportado
Barraza & Zak, 2009	Empatia	Vídeo emocional	141 (73 F)	40
Kéri & Kiss, 2011	Confiança	Jogo de confiança	60 (25 F)	Não reportado
Zhong et al., 2012	Confiança	Jogo de confiança	1158 (584 F)	10 a 20

## 3.2 Estudo meta-analítico

### 3.2.1 Tamanho de efeito e heterogeneidade

A combinação dos vinte ensaios clínicos randomizados ( $N = 1410$ , 682 tratados com OXT e 669 com PLC) e dos seis estudos observacionais ( $N = 1627$ ) mostraram um efeito estatisticamente significativo a favor da OXT ( $d = 0.31$ , 95% CI = [0.18, 0.44],  $p < .0001$ ). A representação gráfica da força relativa de cada estudo é apresentada pelo gráfico floresta (em inglês, *forest plot*) (ver Figura 7). Foi encontrada uma heterogeneidade significativa entre os estudos:  $Q$  (df = 55) = 529.79,  $p < .0001$ ;  $I^2 = 99.97\%$ , 95% CI = [99.90%, 99.98%].

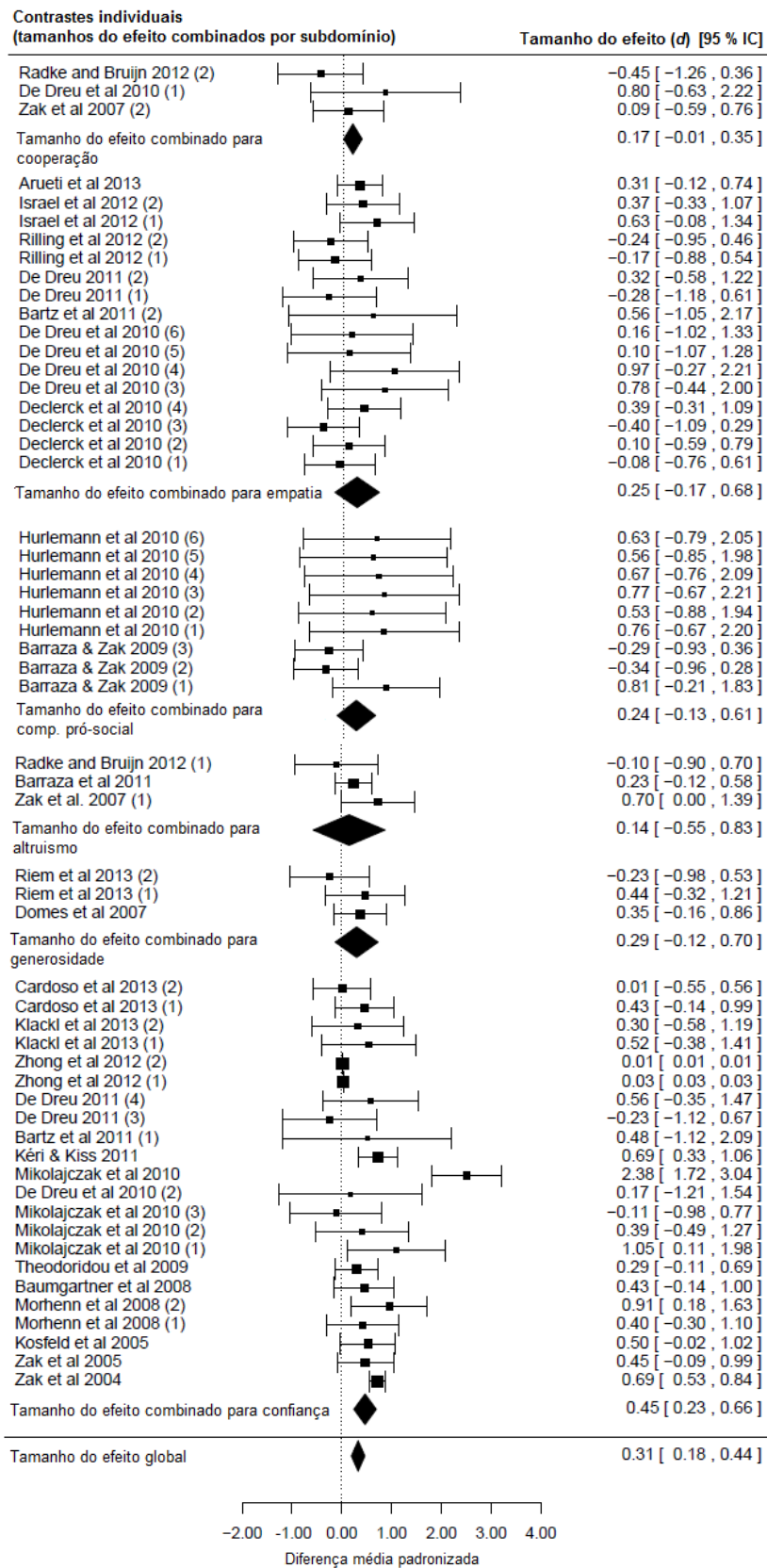


Figura 7. Representação do gráfico de floresta com os tamanhos do efeito das intervenções (OXT vs. PLC) combinados para cada domínio pró-social e para o comportamento pró-social geral (as linhas horizontais representam 95 % de intervalo de confiança para o tamanho do efeito e os diamantes representam o tamanho do efeito combinado e o respetivo intervalo de confiança de 95 %).

### 3.2.2 Análise de moderadores

#### 3.2.2.1 Moderadores categóricos e análise de subgrupo

A análise da heterogeneidade para o moderador “tipo de estudo” (ECR’s vs. níveis plasmáticos de OXT) indica uma heterogeneidade praticamente inexistente entre os níveis ( $Q_B = 0.005$ ,  $pQ_B = .945$ ), dada a similaridade nos tamanhos de efeito computados separadamente para cada nível: ECR,  $d = 0.32$ ,  $p < .0001$ ; níveis plasmáticos de OXT,  $d = 0.31$ ,  $p = .023$ . A heterogeneidade entre grupos ( $Q_B$ ) para o moderador “domínio pró-social” não foi estatisticamente significativa ( $Q_B = 4.426$ ,  $pQ_B = .4898$ ). Os tamanhos de efeito para os diferentes domínios pró-sociais foram todos positivos, mas apenas dois foram estatisticamente significativos (comportamento cooperativo,  $d = 0.17$ ,  $p = .0596$  e confiança,  $d = 0.45$ ,  $p < .0001$ ) (ver Quadro 4).

Quadro 4.

*Avaliação da heterogeneidade entre os moderadores categóricos.*

Moderador Categórico									$Q_B$	$pQ_B$
Nível	$Q_{nível}$	$k$	$d$	95% IC	$p_d$	$I^2$ (%)	95 % IC (%)			
Tipo de Estudo								0.005	0.945	
Plasma	0.003	10	<b>0.31</b>	[0.04-0.57]	0.0233	99.9	[99.9-100]			
ECR	0.002	46	<b>0.32</b>	[0.16-0.47]	< .0001	41.8	[4.9-57.8]			
Domínio pró-social								4.426	0.4898	
Altruismo	0.2393	3	0.14	[-0.55-0.83]	0.6866	79.3	[19.7-99.5]			
Confiança	1.4566	22	<b>0.45</b>	[0.23-0.66]	< .0001	99.9	[99.9-100]			
Cooperação	2.4712	16	<b>0.17</b>	[-0.01-0.35]	0.0596	0.0	[0.0-59.8]			
Empatia	0.0763	9	0.25	[-0.17-0.68]	0.2456	28.7	[0.0-65.6]			
Generosidade	0.0181	3	0.29	[-0.13-0.70]	0.173	57.8	[0.0-99.1]			
Pró-social	0.1645	3	0.24	[-0.13-0.61]	0.2099	0.0	[0.0-97.7]			

Nota.  $Q_B$  = componente de Q entre amostras;  $pQ_B$  = significância de  $Q_B$ ;  $Q_{nível}$  = Q por nível do moderador;  $k$  = número de tamanhos do efeito;  $p_d$  = significância de  $d$ ;  $I^2$  = percentagem do tamanho do efeito explicada pela heterogeneidade entre as amostras;  $IC$  = Intervalos de confiança. Os moderadores com tamanhos de efeito significativos estão marcados a negrito.

### 3.2.3 Análises de meta-regressão

Foi encontrada uma relação linear significativa entre a idade média dos participantes e o tamanho do efeito OXT ( $z = 2.027, p = .043$ ). Isto indica que o efeito da OXT é tanto maior quanto maior a idade média dos participantes. A dose de OXT foi marginalmente significativa ( $z = 1.785, p = .074$ ) e o tempo em minutos entre a administração de OXT e a tarefa comportamental não influenciou significativamente o tamanho do efeito da OXT ( $z = 0.278, p = .781$ ). A proporção de mulheres teve uma relação linear inversa significativa com o tamanho do efeito da OXT ( $z = -5.658, p < .001$ ), o que indica que, quando a proporção de mulheres aumenta o efeito da OXT diminui (ver Figura 8).

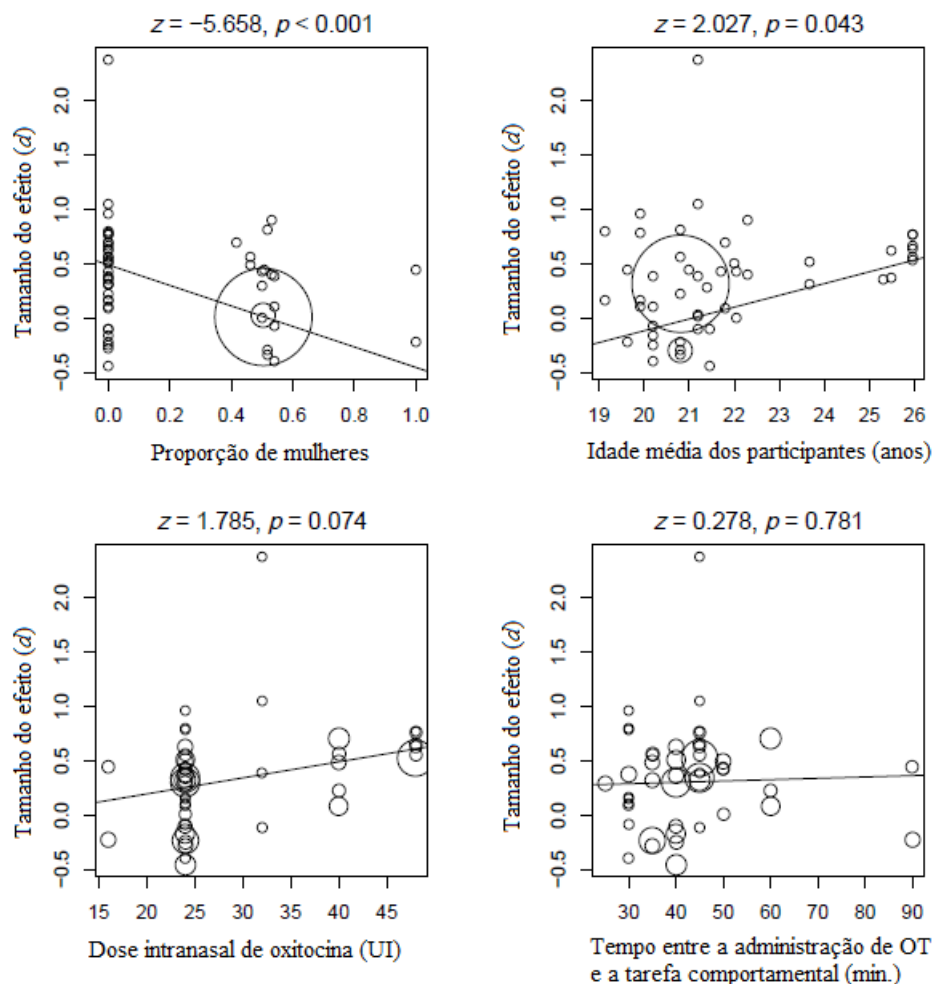


Figura 8. Representação gráfica dos efeitos dos moderadores contínuos sobre as diferenças de tamanho do efeito de OXT no comportamento pró-social entre indivíduos saudáveis (os círculos indicam estudos individuais). Para cada gráfico de dispersão é indicado o valor de  $z$  corrigido e o valor de  $p$ .

### 3.2.4 Risco de viés de publicação

A inspeção visual do gráfico de funil e o resultado do teste de Egger não mostraram qualquer evidência de assimetrias ( $z = 0.9673$ ,  $p = .333$ ). Este achado sugere que o viés de publicação não afeta a validade da presente meta-análise.

## 4. Discussão

Esta revisão sistemática e meta-análise avaliou o efeito da oxitocina no comportamento pró-social. De acordo com as melhores práticas, foi feita uma pesquisa que incluiu uma base de dados (Pubmed) e as listas de referências bibliográficas dos artigos identificados como relevantes, que fez um total de 26 estudos selecionados, incluindo um total de 3.037 participantes. Destes vinte e seis estudos faziam parte 20 ensaios clínicos randomizados reportados entre 2005-2013 e 6 estudos observacionais reportados entre 2004-2012. A evidência disponível mostra efeitos estatisticamente significativos a favor da oxitocina sobre o comportamento pró-social, quando comparado com placebo ( $d = 0.31$ ,  $p < .001$ ). Para os 20 ensaios clínicos randomizados, os resultados mostram um aumento do comportamento pró-social em participantes tratados com oxitocina quando comparado com participantes tratados com placebo ( $d = 0.32$ ,  $p < .001$ ). O mesmo efeito foi observado para os 6 estudos observacionais que medem a associação entre os níveis plasmáticos de oxitocina e as ações pró-sociais ( $d = 0.31$ ,  $p = .02$ ), o que indica que quanto mais empática e mais confiável a pessoa é, maior é a concentração plasmática de oxitocina. Embora haja um debate na literatura em saber se os níveis periféricos de oxitocina estão correlacionados com os níveis de oxitocina a nível central<sup>114</sup>, esta descoberta pode ser indicativo desta correlação, como também adiciona evidências de que a medição dos níveis plasmáticos de oxitocina podem ser utilizados como

um biomarcador para a função central. No entanto, é necessária a realização de mais estudos com o intuito de providenciar mais evidências científicas para esta associação.

Entre os domínios pró-sociais aqui revistos, verifica-se que a confiança é o domínio pró-social mais estudado em ensaios clínicos e estudos observacionais (15 estudos), seguido da cooperação (7), do altruísmo (3), da generosidade (3), da prosocialidade (2) e da empatia (2). Ao analisar cada domínio separadamente, verifica-se que todos os domínios pró-sociais mostram efeitos positivos a favor da intervenção experimental (oxitocina), apesar de apenas dois destes terem resultados estatisticamente significativos (confiança,  $d = 0.45$  e cooperação,  $d = 0.17$ ). No entanto, a consistência na direção dos tamanhos do efeito entre os domínios pró-sociais e o facto de que os dois domínios com resultados estatisticamente significativos serem os domínios com maior número de estudos, sugere que os resultados não significativos para os restantes domínios possa ser devido ao pequeno número de estudos disponíveis para meta-análise. Este achado sugere que a oxitocina não só influencia o comportamento de confiança como também todos os domínios do comportamento pró-social, o que é indicativo de que todo o comportamento pró-social é influenciado por variações dos níveis de oxitocina no cérebro.

As análises de meta regressão revelaram que o efeito de oxitocina aumenta com a idade dos participantes, com a dose usada (marginalmente), e diminui com o aumento da proporção de mulheres. Uma explicação para o aumento dos efeitos da oxitocina sobre o comportamento pró-social com a idade dos participantes baseia-se nas teorias do desenvolvimento adulto. As teorias do desenvolvimento adulto sugerem que há uma tendência para o desenvolvimento sociocognitivo (por exemplo, na compreensão e na decodificação dos estados mentais dos outros) e sócio-emocional (por exemplo, nas emoções morais e nas capacidades regulamentais) ao longo da vida adulta<sup>155</sup>. Adicionalmente, uma outra meta-análise conduzida por Eisenberg e Fabes<sup>51</sup> reporta que o comportamento pró-social aumenta com a idade, dando suporte a este

achado. No que concerne aos efeitos do sexo, a literatura sugere que as condições sob as quais a ação pró-social é medida pode influenciar o grau em que as diferenças sexuais no comportamento pró-social são encontradas<sup>51</sup>. Por exemplo, a meta-análise conduzida por Eagly e Crowley<sup>48</sup> sobre as diferenças sexuais no comportamento de ajuda dos adultos, mostrou que os homens ajudam mais do que as mulheres, particularmente em situações que envolvam assistência instrumental. Por outro lado, a meta-análise de Eisenberg e Fabes<sup>51</sup> mostra que quando medido em contextos naturais, as mulheres eram mais pró-sociais que os homens, no entanto quando as características do estudo eram controladas (contextos experimentais) este efeito não era evidente. Nesta meta-análise, todos os estudos que avaliam o comportamento pró-social foram realizados em contextos experimentais, o que poderá explicar os efeitos diminuídos de oxitocina quando a proporção de mulheres é maior.

Foi encontrado também um efeito marginalmente significativo no comportamento pró-social com o aumento da dose de oxitocina usada. Porém, a maioria dos estudos utilizou uma dose de 24 UI ou menos (20 estudos) e apenas uma minoria utilizou doses acima de 24 UI (6 estudos), seriam necessários mais estudos que avaliassem o efeito da oxitocina consoante a dose usada sobre o comportamento pró-social de forma a aprofundar mais este feito.

Foi observada uma heterogeneidade substancial entre os vinte e seis estudos selecionados para esta meta-análise. Embora tenham sido analisados dois moderadores categóricas relevantes (tipo de estudo - ECR vs. níveis plasmáticos de oxitocina - e domínio pró-social), estes não explicam a heterogeneidade dos tamanhos de efeito. Uma hipótese que pode estar na base deste achado prende-se às diferentes tarefas comportamentais utilizadas entre estudos. A maioria dos estudos tinha um poder limitado para tirar uma conclusão definitiva sobre os efeitos da oxitocina sobre o comportamento pró-social. Como descrito acima, alguns

dos domínios pró-sociais estão sub-representados na literatura e mais estudos dos efeitos da oxitocina no comportamento pró-social, para além da confiança, são necessários.

A meta-análise publicada anteriormente por Van IJzendoorn & Bakermans-Kranenburg<sup>161</sup> reporta que a administração intranasal de oxitocina melhora o reconhecimento de expressões faciais de emoções ( $d = 0.21$ ) e o nível de confiança no grupo ( $d = 0.43$ ) em participantes saudáveis. Adicionalmente, os mesmos autores, com outra revisão meta-analítica sobre os efeitos da administração intranasal de oxitocina em grupos clínicos, reportam um efeito significativo a favor da oxitocina ( $d = 0.32$ ), porém a única perturbação com um tamanho de efeito estatisticamente significativo foi a perturbação do espectro do autismo<sup>7</sup>.

Em resumo, estes resultados sugerem que, apesar das limitações nas análises, a oxitocina parece ser eficaz como promotor do comportamento pró-social, e que a magnitude deste efeito é comparável com os efeitos reportados por meta-análises anteriormente publicadas. No futuro, mais estudos sobre os efeitos da oxitocina no comportamento pró-social, principalmente nos domínios menos estudados (como o altruísmo, a empatia e a generosidade) são necessários de forma a estabelecer resultados mais precisos.

## Capítulo IV

### Estudo Empírico

#### 1. Metodologia

##### 1.1 Caracterização da amostra

Este estudo foi realizado no Laboratório de Neuropsicofisiologia da Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade do Porto, em adultos saudáveis recrutados a partir da comunidade, na cidade do Porto. Os participantes eram de ambos os sexos, diferentes idades e diferentes níveis socioeconómicos, e foram recrutados entre Outubro de 2014 e Janeiro de 2015.

A amostra de estudo foi composta por 32 participantes com uma média de idade de 23.9 anos (min. = 18 e máx. = 30,  $DP = 3.5$ ), dos quais 20 do sexo feminino. Os critérios de inclusão foram: idade compreendida entre os 18 e os 45 anos. Os critérios de exclusão foram: histórico de doenças neurológicas, mentais ou cardiovasculares (incluindo hipertensão); gravidez ou amamentação (no caso das mulheres); consumo de fármacos; consumo de álcool ou outras substâncias.

Todos os participantes foram aleatoriamente designados para o grupo de OXT ou placebo (PLC) e a administração da substância foi duplamente cega (nem o investigador, nem o participante sabiam qual das duas substâncias estava a ser administrada). A distribuição dos participantes por grupos foi igual, 16 indivíduos (11 do sexo feminino) com uma média de idade de 24.6 anos (min. = 18 e máx. = 28,  $DP = 3.38$ ) receberam OXT e 16 indivíduos (9 do sexo feminino) com uma média de idade de 24.6 anos receberam PLC (min. = 18 e máx. = 30,  $DP = 3.54$ ). Os grupos estavam estatisticamente emparelhados quanto ao sexo ( $\chi^2 = 0.533$ ,  $p = .465$ ), idade ( $t(30) = -1.02$ ,  $p = .315$ ) e, ainda, quanto à média de anos de escolaridade ( $t(30) = -.581$ ,

$p = .566$ ), que foi de 16.8 anos ( $DP = 2.65$ ) no grupo OXT e 17.3 anos ( $DP = 2.21$ ) no grupo PLC.

Este estudo foi aprovado, em reunião do dia 14 de Março de 2014, pela comissão de ética do Hospital Santa Maria (ver Anexo I). Todos os participantes deram o seu consentimento informado por escrito antes de qualquer procedimento (ver Anexo II).

O Quadro 5 apresenta um resumo das principais características sociodemográficas da população estudada.

Quadro 5.

*Caracterização sociodemográfica da amostra.*

<b>Características</b>	<b>Grupo oxitocina Média (DP)</b>	<b>Grupo placebo Média (DP)</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
<b>Género</b>			0.465 <sup>a</sup>
<b>Homens</b>	5	7	
<b>Mulheres</b>	11	9	
<b>Total</b>	16	16	
<b>Idade</b>	23.3 (3.38)	24.6 (3.54)	0.315 <sup>b</sup>
<b>Estado civil</b>			
<b>Casados</b>	2	0	
<b>Solteiros</b>	14	16	
<b>Divorciados</b>	0	0	
<b>Atividade profissional</b>			
<b>Estudantes</b>	12	8	
<b>Empregados</b>	4	6	
<b>Desempregados</b>	0	2	
<b>Habilitações<sup>1</sup></b>	16.8 (2.65)	17.3 (2.21)	0.566 <sup>b</sup>

<sup>1</sup>(anos de escolaridade)

<sup>a</sup> Teste Qui-Quadrado

<sup>b</sup> Teste t de student para amostras independentes

## 1.2 Material e instrumentos de recolha de dados

Foi utilizado um protocolo de entrevista para a recolha de dados sociodemográficos e clínicos, contendo elementos relativos à idade, sexo, estado civil, habilitações, e no caso dos participantes do sexo feminino, informação quanto à toma da pílula contracetiva e a fase do ciclo menstrual (ver Anexo III).

Para a avaliação dos traços de personalidade psicopática recorreu-se à versão em português da *Triarchic Psychopathy Measure* (TriPM) (Patrick<sup>130</sup>, versão portuguesa de Vieira et al<sup>165</sup>). A TriPM é uma escala de auto-relato desenvolvida para medir a psicopatia em termos de três fenótipos elementares: (a) *Desinibição*; (b) *Ousadia*; e (c) *Maldade* (ver Anexo IV). A *Desinibição* reflete as tendências para a impulsividade, irresponsabilidade, atos antissociais e raiva/hostilidade; a *Ousadia* reflete a tendência para comportamentos dominantes, baixa ansiedade e disposição para realizar atividades de risco ou perigosas; e a *Maldade* reflete a insensibilidade, crueldade, agressão predatória e procura de emoção. A escala tem um total de 58 itens, divididos pelos três fenótipos diferentes: desinibição com 20 itens e ousadia e maldade com 19 itens cada um. O nível de psicopatia resulta da soma da pontuação nos três fenótipos diferentes. Esta escala mostrou índices adequados de validade em estudos anteriores<sup>150</sup>.

Como paradigma experimental de medida do comportamento altruísta foi usado o jogo socioeconómico do Ditador. Neste jogo é pedido ao participante que tome decisões éticas que necessariamente afetam outra pessoa. Ao denominado *ditador* é oferecido um determinado montante em dinheiro (ou fichas que simbolizam determinado valor), cabendo-lhe decidir se fica integralmente com essa oferta ou se a divide, na proporção que entender, com um segundo jogador (conhecido como destinatário). A proporção da partilha é considerada uma medida do altruísmo, logo de comportamento pró-social, dado que representa beneficiar outrem sem

expectativa de retribuição<sup>21</sup>. A validade externa desta tarefa para a avaliação do comportamento pró-social foi demonstrada em estudos anteriores<sup>54</sup>.

No caso do protocolo implementado (ver Anexo V), ao *ditador* - o participante no estudo - foram dadas 10 senhas numeradas que, no final da investigação, permitiam concorrer a um prémio real. Ao participante foi dada a informação que podia manter as 10 senhas para si, ou oferecer uma parte a outra pessoa (o *destinatário*) cuja fotografia se apresentava no ecrã de um computador. Foi realizada uma série de seis jogos por participante, sendo que em metade dos casos o destinatário era do sexo masculino e de nível socioeconómico baixo, médio e alto, e na outra metade do sexo feminino e de nível socioeconómico baixo, médio e alto, de modo a controlar o efeito do sexo e do nível socioeconómico. Os níveis socioeconómicos foram previamente validados através de um questionário aplicado à comunidade estudante da FPCEUP (ver Anexo VI). Foram, também, utilizadas três faces femininas e três faces masculinas caucasianas de expressão neutra, retiradas da base de dados *Rabound Faces Database*<sup>96</sup>. As fotografias utilizadas eram a cores e tinham de dimensão 18 x 27 cm (681 x 1024 px) (ver Anexo VII).

Para administração do jogo do ditador utilizou-se o software do programa E-Prime® 2.0 instalado num computador Dell, (processador Intel Core 2 Duo E7500) com Windows 7. Os estímulos foram apresentados num monitor de 19 polegadas, posicionado a 84 cm em frente do participante, que respondeu utilizando a caixa de respostas nativa do sistema de estimulação.

### 1.3 Procedimento

Pediu-se aos participantes que 2 horas antes da experiência se abstivessem de cafeína e tabaco. Após o consentimento informado, fez-se o despiste médico de eventuais contraindicações, por um profissional de saúde especializado, o qual consistiu numa entrevista clínica e medição dos níveis de pressão arterial (ver Anexo VIII). No caso dos participantes do sexo feminino, foi-lhes também pedido que assinassem uma declaração em como não se encontravam grávidas ou com intenção de engravidar (ver Anexo IX).

Após o despiste médico, os participantes autoadministraram uma dose única por via intranasal de 24 UI (40.8 µg) de OXT (Syntocinon - Spray, Sigma-tau; 3 puffs por narina, cada um com 4 UI de OXT) ou PLC (Wet - Spray, Fidia Farmaceutici), 35 minutos antes do início do jogo do ditador. A OXT foi administrada por via intranasal, por ser uma via de administração menos evasiva que as outras vias de administração (intravenosa e intramuscular), e de forma a garantir que esta atravessasse a barreira hematoencefálica exercendo efeitos a nível central. O tempo de espera entre a administração intranasal de OXT e a tarefa foi de aproximadamente 35 minutos. Isto porque segundo a literatura, o pico máximo de concentração no sangue ocorre 15-40 minutos após a administração e o seu tempo de semivida é de 45 minutos<sup>25,60,127</sup>. A dose usada foi de 24 UI, uma vez que não foram relatados quaisquer efeitos colaterais negativos quando administradas doses entre 18-40 IU de OXT, por via intranasal<sup>11,61,62,68,76,95,112,146</sup>.

De seguida, os participantes completaram uma escala que permitia avaliar traços de personalidade psicopática e, 35 minutos após a administração da OXT ou do PLC, realizaram o jogo do ditador. As escolhas no jogo do ditador foram feitas por computador. No final do jogo, os participantes receberam o número de senhas que acumularam no jogo do ditador (ver Figura 9).

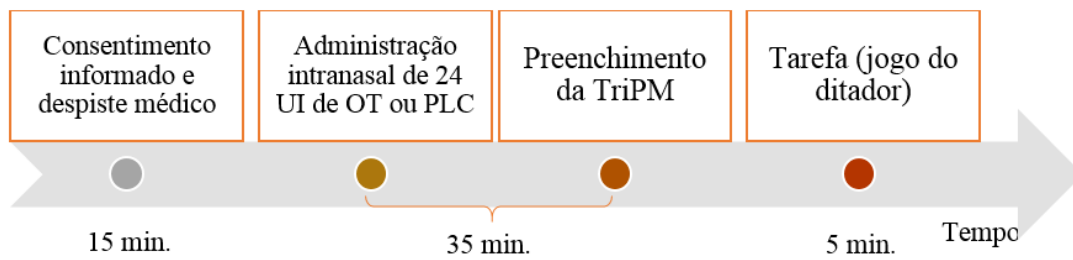


Figura 9. Esquema resumo do procedimento experimental.

#### 1.4 Análise Estatística

Após a recolha de informação, foi elaborada uma base de dados para o tratamento estatístico dos dados. Para este efeito foi utilizado o programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows (versão 21, FPCEUP, 2014).

Realizou-se uma análise descritiva em que as variáveis foram classificadas em numéricas e categóricas. Para cada variável numérica calcularam-se indicadores de estatística descritiva, nomeadamente a média e o desvio-padrão. Para as variáveis categóricas foi feita uma análise de frequências.

Para análise das ofertas no jogo do ditador em função do grupo (OXT vs. PLC), sexo dos participantes e NSE (nível socioeconómico) dos atores foi utilizada uma ANOVA (análise de variância) para medidas repetidas com três fatores – NSE (baixo, médio e alto) como fator intragrupo e grupo (OXT vs. PLC)\*Sexo dos participantes como fatores intergrupo. O mesmo procedimento foi feito para a análise das ofertas no jogo do ditador em função do grupo (OXT vs. PLC), psicopatía (menor vs. maior) e NSE dos atores. A normalidade das amostras foi testada através do teste de Shapiro-Wilk's. Em todas as análises, a significância estatística foi aceite para um valor de  $p$  menor ou igual que 0.05.

## 2. Resultados

### 2.1 Avaliação de traços de psicopatia

A TriPM foi usada como instrumento de avaliação dos traços personalidade psicopática na amostra. A pontuação média total dos participantes do grupo OXT foi de 51.9 valores (min. = 25 e máx. = 92,  $DP = 17.7$ ), enquanto a dos participantes do grupo PLC foi de 47.3 valores (min. = 29 e máx. = 74,  $DP = 10.2$ ), podendo consultar-se as pontuações médias por subescala no Quadro 6.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos na pontuação global da escala TriPM,  $t(30) = .904$ ,  $p = .373$ , na pontuação da subescala *Desinibição*,  $t(30) = 1.69$ ,  $p = .102$ , da subescala *Ousadia*,  $t(30) = .021$ ,  $p = .983$ , nem da subescala *Maldade*,  $t(30) = .556$ ,  $p = .582$ .

Quadro 6.

*Resultados médios (e DP) da escala TriPM, totais e por subescala, para cada um dos grupos.*

Escala	Grupo oxitocina ( $n = 16, 11 F$ )		Grupo placebo ( $n = 16, 9 F$ )		Valor $p$
	Min-Max	Média (DP)	Min-Max	Média (DP)	
<b>TriPM total</b>	<b>25-92</b>	<b>51.9 (17.7)</b>	<b>29-74</b>	<b>47.3 (10.2)</b>	<b>0.373</b>
<b>Subescala Desinibição</b>	2-30	13.9 (6.57)	1-20	10.4 (4.80)	0.102
<b>Subescala Ousadia</b>	12-47	30.6 (9.74)	22-41	30.6 (6.46)	0.983
<b>Subescala Maldade</b>	1-21	7.44 (5.72)	1-22	6.31 (5.74)	0.582

### 2.2. Resultados do jogo do ditador em função do Grupo e da Psicopatia

Para análise do comportamento dos participantes no jogo do ditador por traços de personalidade psicopática, os sujeitos foram divididos em dois grupos em função da *Psicopatia* (menor, maior) pela mediana da pontuação total da TriPM.

Os grupos diferem entre si quanto à pontuação total da TriPM,  $t(30) = -5.87, p < .001$ , bem como na subescala *Ousadia*,  $t(30) = -4.81, p < .001$ , e *Maldade*,  $t(30) = -4.05, p < .001$ , obtendo-se uma diferença quase significativa quanto à *Desinibição*,  $t(30) = -1.76, p = .089$ . A diferença quanto à idade é também quase significativa,  $t(30) = 1.797, p = .082$ .

O Quadro 7 apresenta as estatísticas descritivas das pontuações totais e das subescalas TriPM, para o conjunto dos participantes ( $N = 32$ ) e por grupos (menor e maior psicopatia).

Quadro 7.

*Estatísticas descritivas dos resultados da escala TriPM por grupos (total vs. menor psicopatia vs. maior psicopatia).*

Características	Total ( $n = 32$ )		Menor psicopatia ( $n = 16, 12 F$ )		Maior psicopatia ( $n = 16, 8 F$ )	
	Min-Max	Média (DP)	Min-Max	Média (DP)	Min-Max	Média (DP)
<b>Idade</b>	18-30	23.9 (3.46)	18-30	25.0 (3.81)	18-27	22.9 (2.80)
<b>TriPM</b>						
<b>Total</b>	<b>92-25</b>	<b>49.6 (14.4)</b>	<b>25-46</b>	<b>39.3 (6.19)</b>	<b>49-92</b>	<b>60.0 (12.7)</b>
<b>Desinibição</b>	1-30	12.2 (5.93)	1-20	10.4 (5.03)	6-30	13.9 (6.36)
<b>Ousadia</b>	12-47	30.6 (8.13)	12-41	25.3 (6.65)	27-47	35.9 (5.74)
<b>Maldade</b>	1-22	6.88 (5.66)	1-9	3.56 (2.61)	2-22	10.2 (6.00)

Realizou-se uma ANOVA para o número total de senhas doadas com o Grupo (OXT, PLC) e Psicopatia (menor, maior) como fatores intersujeitos. O teste não revela efeito principal de Grupo,  $F(1, 28) = .033, p = .857$ , nem de Psicopatia,  $F(1, 28) = 2.27, p = .143$ . A interação Grupo\*Psicopatia também não evidenciou efeitos significativos na doação de senhas,  $F(1, 28) = .038, p = .848$ .

Realizou-se, também, uma ANOVA mista de medidas repetidas, entrando com o NSE (baixo, médio, alto) como fator intragrupo e com o Grupo (OXT, PLC) e Psicopatia (menor, maior) como fatores intergrupo. Encontrou-se um efeito principal do NSE,  $F(1.17, 32.8) = 27.5, p < .001, \eta^2 = .495, \varepsilon = .586$ , com análises post-hoc (Bonferroni) a revelar que os participantes

doaram mais senhas aos atores de NSE baixo ( $M = 5.08$ ;  $DP = 2.66$ ) quando comparado com o NSE médio ( $M = 3.22$ ,  $DP = 1.84$ ,  $p = .002$ ) e com o NSE alto ( $M = 1.95$ ;  $DP = 1.73$ ,  $p = .000$ ). Os participantes também doam mais senhas ao nível socioeconómico médio quando comparado com o nível socioeconómico alto ( $p = .002$ ). Como se esperava a partir da ANOVA a dois factores antes realizada, o teste não revelou efeito principal de *Grupo*,  $F(1,28) = .016$ ,  $p = .901$ , nem de *Psicopatia*,  $F(1, 28) = 2.46$ ,  $p = .128$ . Não se encontraram interações significativas *Grupo*\*NSE,  $F(2,56) = 1.01$ ,  $p = .336$ , *Psicopatia*\*NSE,  $F(2,56) = .279$ ,  $p = .638$ , nem *Psicopatia*\**Grupo*,  $F(1,28) = .063$ ,  $p = .804$ . A interação *Grupo*\*NSE\**Psicopatia* também não evidenciou efeitos significativos na doação de senhas,  $F(2,56) = .057$ ,  $p = .850$  (ver Figura 10).

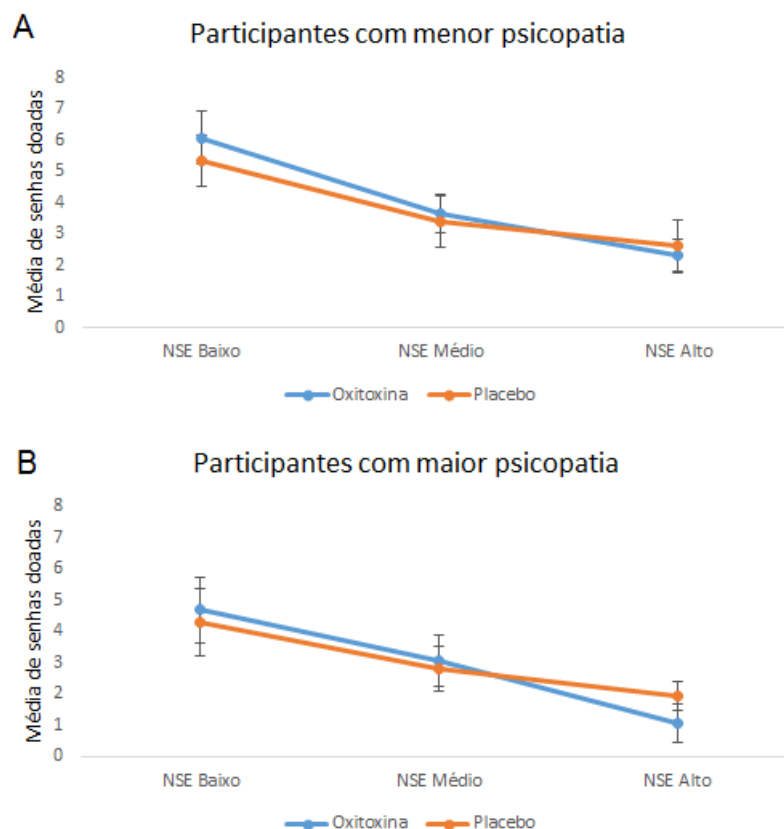


Figura 10. (A) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes com menor psicopatia em função do grupo (oxitocina e placebo) e do nível socioeconómico dos atores (baixo, médio e alto). (B) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes com maior psicopatia em função do grupo (oxitocina e placebo) e do nível socioeconómico dos atores (baixo, médio e alto).

O Quadro 8 apresenta as estatísticas descritivas do número de doações no jogo do ditador, no total e para os três níveis socioeconómicos.

Quadro 8.

*Estatísticas descritivas de doações no jogo do ditador no total e para os três níveis socioeconómicos.*

Grupo	Psicopatia	Total		NSE Baixo		NSE Médio		NSE Alto	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
OXT	Menor	4.00	1.05	6.07	2.13	3.64	0.900	2.29	1.91
	Maior	2.99	1.96	4.67	3.09	3.06	2.49	1.06	1.83
PLC	Menor	3.78	1.56	5.33	2.57	3.39	1.79	2.61	1.67
	Maior	3.00	1.84	4.29	2.89	2.79	1.87	1.93	1.27

### 2.3. Análise correlacional entre traços de personalidade psicopática e média de senhas doadas no jogo do ditador

Análises correlacionais ( $r$  de Pearson) revelam uma associação negativa estatisticamente significativa entre a pontuação total da TriPM e a média de senhas doadas,  $r = -.449$ ,  $p = .010$  (ver Figura 11A). Foram igualmente encontradas correlações significativas, na mesma direcção, para a subescala *Desinibição*,  $r = -.398$ ,  $p = .024$  (ver Figura 11B) e para a subescala *Maldade*,  $r = -.337$ ,  $p = .059$  (ver Figura 11C), mas a correlação entre a pontuação da subescala *Ousadia* e a média de senhas doadas não se revelou significativa,  $r = -0.271$ ,  $p = .133$  (ver Figura 11D).

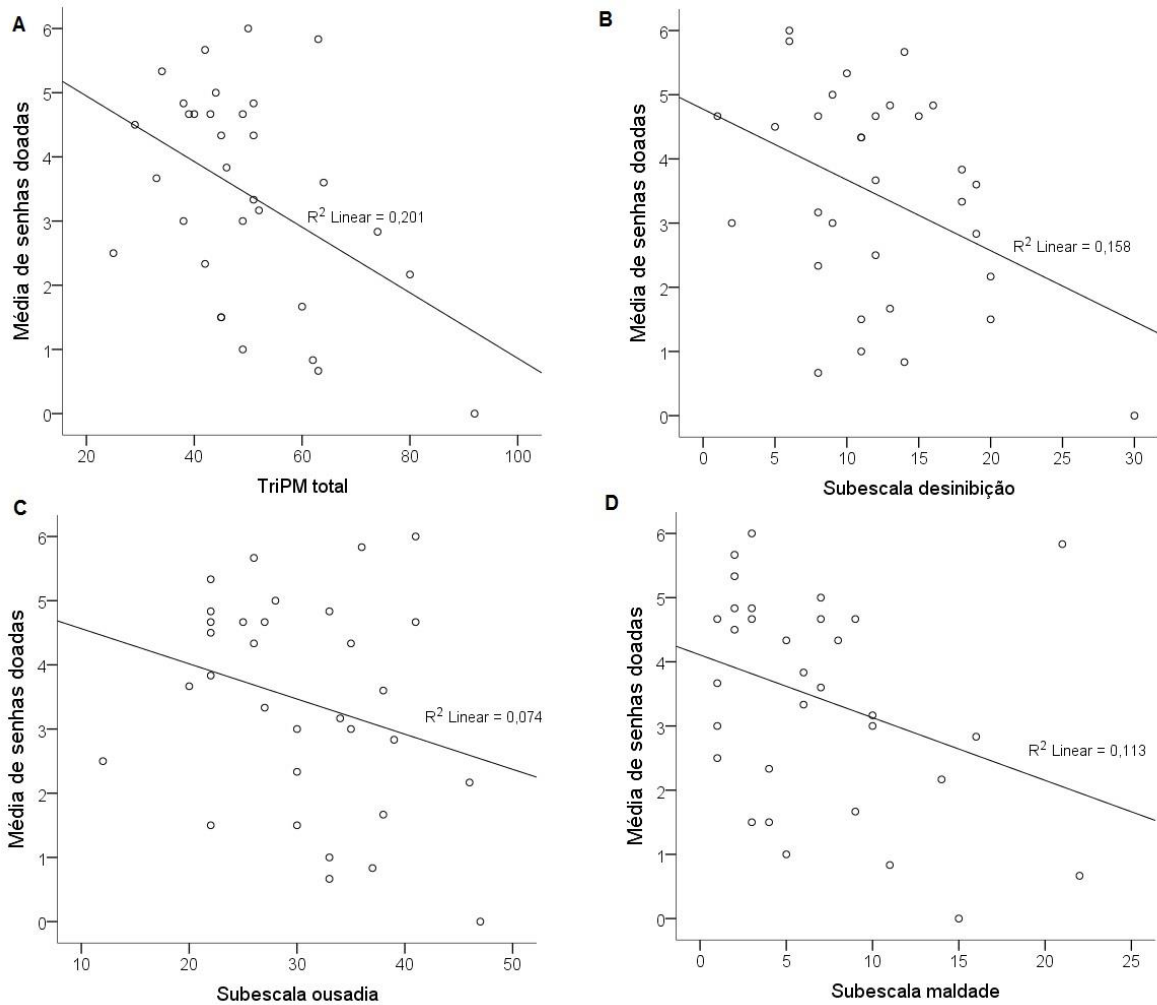


Figura 11. (A) Associação entre a média de senhas doadas e a pontuação total na TriPM. (B) Associação entre a média de senhas doadas e a subescala desinibição. (C) Associação entre a média de senhas doadas e a subescala ousadia. (D) Associação entre a média de senhas doadas e a subescala maldade.

## 2.4. Análises adicionais

### 2.4.1. Resultados no jogo do ditador em função do grupo, sexo dos participantes e NSE dos atores

Realizou-se, também, uma ANOVA medidas repetidas com o Nível Socioeconómico do ator (NSE) como fator intragrupo (NSE baixo, médio, alto) e o Grupo (OXT, PLC) e Sexo dos participantes (Masculino, Feminino) como fatores intergrupo, tomando o número de senhas doadas como medida de altruísmo. O quadro 9 apresenta as estatísticas descritivas das doações

no jogo do ditador em função do sexo dos participantes, no total e para cada nível socioeconómico (baixo, médio e alto).

Quadro 9.

*Média e desvios-padrão (entre parêntesis) das doações no jogo do ditador em função do grupo e do sexo dos participantes e do nível socioeconómico dos atores.*

Grupo	Sexo	Total		NSE Baixo		NSE Médio		NSE Alto	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
OXT	Masculino	3.73	2.13	4.40	2.51	4.30	2.68	2.50	2.57
	Feminino	3.29	1.51	5.68	2.84	2.86	1.42	1.18	1.49
PLC	Masculino	2.74	1.69	4.36	2.97	2.29	1.79	1.57	1.54
	Feminino	3.98	1.54	5.28	2.53	3.78	1.58	2.89	1.27

Encontrou-se um efeito principal do *NSE*,  $F(1,19, 33.3) = 24.1, p < .001, \eta^2 = 0.463, \epsilon = 0.594$ , com análises post-hoc (Bonferroni) a revelar que os participantes doaram mais senhas aos atores de *NSE* baixo ( $M = 5.08; DP = 2.66$ ) quando comparado com o *NSE* médio ( $M = 3.22, DP = 1.84, p = .002$ ) e com o *NSE* alto ( $M = 1.95; DP = 1.73, p = .000$ ). Os participantes também doam mais senhas ao nível socioeconómico médio quando comparados com o nível socioeconómico alto ( $p = .002$ ). O teste não revela efeito principal de *Sexo*,  $F(1,28) = .379, p = .543$ , nem de *Grupo*,  $F(1, 28) = .044, p = .836$ . Não se encontraram interações significativas *Grupo\*NSE*,  $F(2,56) = .652, p = .525$ , *Sexo\*NSE*,  $F(2,56) = 1.13, p = .330$ , nem *Sexo\*Grupo*,  $F(1,28) = 2.01, p = .167$ . A interação *Grupo\*NSE\*Sexo* também não evidenciou efeitos significativos na doação de senhas,  $F(2,56) = 2.38, p = .102$  (ver Figura 12).

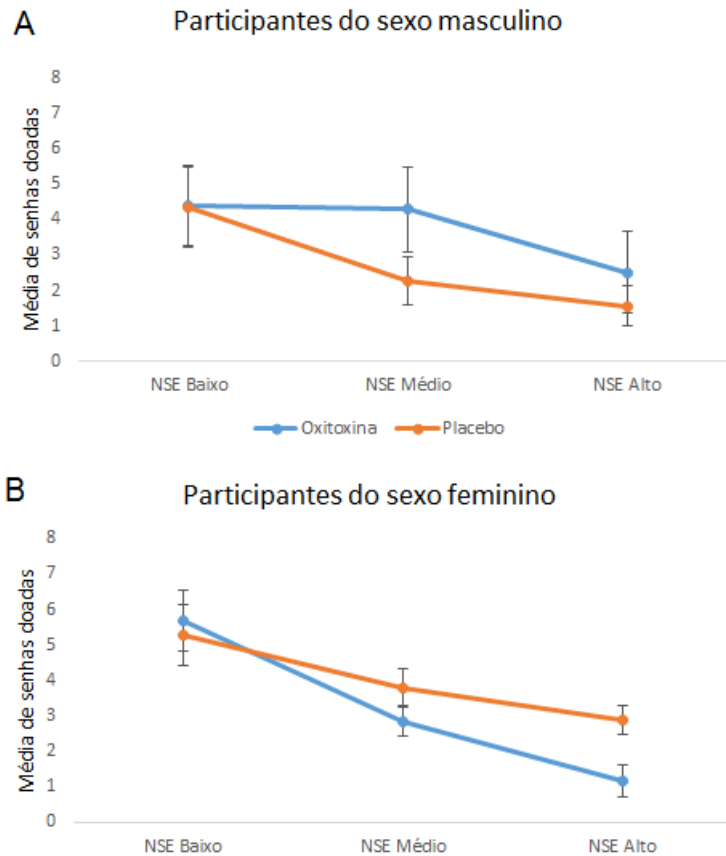


Figura 12. (A) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes do sexo masculino em função do Grupo (oxitocina e placebo) e do nível socioeconómico dos atores (baixo, médio e alto). (B) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes do sexo feminino em função do grupo (oxitocina e placebo) e do nível socioeconómico dos atores (baixo, médio e alto).

#### 2.4.2. Resultados do jogo do ditador em função do grupo, sexo dos participantes e sexo dos atores

Realizou-se uma ANOVA de medidas repetidas com o *Sexo dos Atores* (Masculino, Feminino) como fator intragrupo e o *Grupo* (OXT, PLC) e *Sexo dos Participantes* (Masculino, Feminino) como variáveis intergrupo.

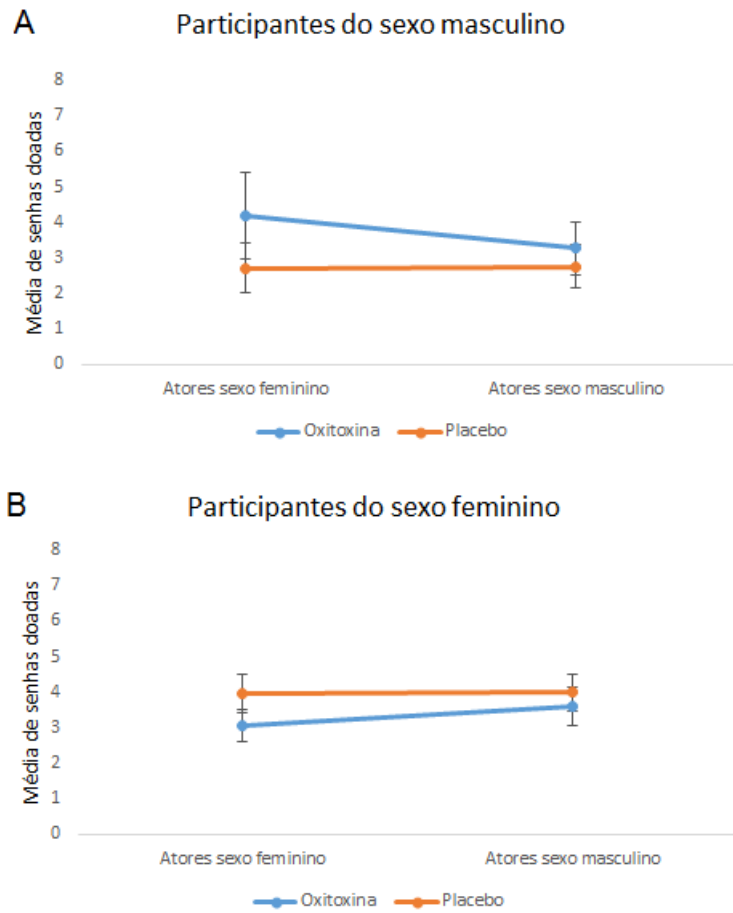
O Quadro 10 apresenta as estatísticas descritivas das doações no jogo do ditador para os atores do sexo feminino e para os atores do sexo masculino.

Quadro 10.

*Estatísticas descritivas de doações no jogo do ditador para os atores do sexo feminino e do sexo masculino.*

Grupo	Sexo	Atores Sexo Feminino		Atores Sexo Masculino	
		Média	DP	Média	DP
OXT	Masculino	4.20	2.74	3.27	1.69
	Feminino	3.06	1.47	3.61	1.79
PLC	Masculino	2.71	1.82	2.76	1.59
	Feminino	3.96	1.57	4.00	1.57

O teste não revelou efeito principal de *Sexo dos Atores*  $F(1,28) = .155, p = .697$ , *Grupo*,  $F(1,28) = .080, p = .779$ , nem de *Sexo dos Participantes*,  $F(1, 28) = .473, p = .497$ . Não se encontraram interações significativas *Grupo\*Sexo dos atores*,  $F(1,28) = .375, p = .545$ , nem *Sexo dos Participantes\*Grupo*,  $F(1,28) = 1.796, p = .191$ . A interação *Sexo dos participantes\*Sexo dos atores* é quase significativa,  $F(1,28) = 3.62, p = .067$ . A interação *Grupo\*Sexo dos Participantes\*Sexo dos Atores* também evidenciou efeitos quase significativos na doação de senhas,  $F(1,28) = 3.73, p = .064$  (ver Figura 13).



*Figura 13.* (A) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes do sexo feminino em função do grupo e do sexo dos atores. (B) Média de senhas doadas no jogo do ditador pelos participantes do sexo masculino em função do grupo e do sexo dos atores.

### 3. Discussão

O presente trabalho teve como objetivo estudar o efeito do neuropeptídeo oxitocina sobre o comportamento altruísta em indivíduos saudáveis, com maior e menor expressão de traços psicopáticos. Foi manipulada a oxitocina através da constituição de dois grupos de participantes (um ao qual se administrou oxitocina e outro uma substância placebo, ambas por via intranasal), que realizaram uma tarefa comportamental de avaliação do comportamento altruísta (jogo socioeconómico do ditador) e responderam a uma escala de avaliação de traços de psicopatia aplicada em contexto não forense (Triarquick Psychopathy Measure; TriPM).

A análise centrou-se nos efeitos da oxitocina (OXT vs. PLC) e dos níveis de psicopatia (maior vs. menor) sobre o comportamento altruísta no jogo do ditador, mas analisaram-se também os efeitos de outras variáveis no comportamento altruísta no jogo do ditador, designadamente do sexo dos participantes e do sexo dos atores, bem como do nível socioeconómico destes últimos.

Eram nossas hipóteses que (1) haveria um efeito de oxitocina nos participantes de menores traços de psicopatia, tornando o seu comportamento mais altruísta do que os que receberam a substância placebo e que (2) não haveria efeito de oxitocina nos participantes com maiores traços de psicopatia, com os que recebem esta substância a terem um desempenho no jogo do ditador idêntico aos do grupo placebo.

Considerando o efeito principal da oxitocina, os dados obtidos não evidenciam diferenças entre o grupo que recebeu oxitocina e o grupo placebo quanto ao número de senhas doadas, sugerindo a inexistência de efeitos da oxitocina no comportamento altruísta.

Considerando a psicopatia como variável principal, os participantes de maior nível de psicopatia não doaram um número de senhas significativamente diferente dos de menor

psicopatia no jogo do ditador. Este resultado não permite afirmar o efeito da psicopatia no comportamento altruísta.

Da análise da interação entre a oxitocina e a psicopatia, verificou-se que a oxitocina não teve qualquer efeito sobre a média de senhas doadas no jogo do ditador tanto pelos participantes com menor psicopatia como pelos participantes com maior psicopatia. Estes resultados sugerem que, neste estudo, a oxitocina não teve influência sobre o comportamento altruísta, uma vez que os indivíduos que a receberam tiveram o mesmo desempenho que os indivíduos receberam a substância placebo, independentemente do nível de psicopatia.

Estes resultados estão condicionados pelo baixo número de indivíduos que compõem a amostra em estudo, e pelo baixo número de participantes do sexo masculino que integraram os grupos. O grupo de oxitocina é composto por 16 indivíduos (sete com pontuações mais baixas na TriPM e nove com valores maiores) e o grupo placebo é constituído igualmente por 16 indivíduos (nove com pontuações mais baixas e sete com valores maiores na TriPM). Como a dimensão da amostra é reduzida e se encontra dividida por dois fatores (oxitocina/placebo e psicopatia menor/maior), é possível que os efeitos existam mas o seu tamanho seja pequeno, sendo necessário um número mais elevado de participantes para o capturar. Uma outra limitação, baseia-se no número de mulheres que compõem a amostra. No grupo oxitocina dos sete indivíduos com menores traços de psicopatia apenas um é do sexo masculino e dos nove indivíduos com maiores traços de psicopatia apenas quatro são do sexo masculino. No grupo PLC, dos nove indivíduos com menores traços de psicopatia quatro são do sexo masculino e dos sete indivíduos com maior psicopatia, quatro são do sexo masculino. Como se verifica na literatura, as mulheres tendem a pontuar mais baixo nas escalas de psicopatia quando comparadas com homens<sup>75,139</sup> e são menos sensíveis aos efeitos de determinadas manipulações experimentais em contexto laboratorial<sup>35,51</sup>.

Mesmo assim, o resultado do desempenho dos indivíduos no jogo socioeconómico do ditador é consistente com os resultados obtidos por Gillespie e colaboradores<sup>57</sup>, que avaliaram o comportamento altruísta de indivíduos com maiores e menores traços de psicopatia no jogo socioeconómico do ditador. O estudo não reporta diferenças nas ofertas atribuídas entre os participantes com menores e maiores traços de psicopatia primária. Contrariamente, Koenings e colaboradores<sup>86</sup> encontraram uma diferença nas ofertas feitas no jogo do ditador entre psicopatas primários, secundários e não psicopatas, com os psicopatas primários a oferecer quantidades significativamente menores no jogo do ditador quando comparados com os secundários e com não psicopatas. Contudo, a amostra em estudo era composta por ofensores do sexo masculino recrutados a partir de um estabelecimento prisional e com pontuações significativamente mais elevadas de psicopatia do que as pontuações encontradas em meios comunitários.

Adicionalmente, se as análises baseadas em testes de diferenças não revelam efeitos da psicopatia, as análises de base correlacional entre traços de personalidade psicopática e a medida de altruísmo revelam uma associação negativa significativa entre a pontuação total da TriPM, bem como a das subescalas Desinibição e Maldade, e a média de senhas doadas no jogo do ditador. Este achado sugere que quanto mais elevados forem os traços de psicopatia, menor é o comportamento altruísta do mesmo.

Como referido anteriormente (ver Capítulo II, ponto 1.3.1 sobre os instrumentos de avaliação de traços psicopáticos em populações não forenses), a Desinibição implica propensão para ações impulsivas com consequências negativas, manifestações emocionais voláteis (incluindo agressão reativa), insistência na gratificação imediata, abuso de substâncias e violação de normas. Em termos de personalidade, a Desinibição representa onexo entre impulsividade e emocionalidade negativa<sup>148</sup>. Por sua vez, a Maldade descreve um conjunto de

características como a capacidade empática deficitária, o desdém por e falta de relações de proximidade com os outros, a rebeldia, a procura por gratificação imediata, a exploração e procura de controlo através da crueldade. Em termos de personalidade, a Maldade representa o elevado comportamento dominante e a baixa capacidade para a criação de laços afetivos<sup>148</sup>. A evidência científica da literatura dá, portanto, suporte ao nosso achado. Segundo o estudo conduzido por White<sup>168</sup> e tendo por base no modelo da Levenson Self Report Psychopathy Measure (LSRP), a psicopatia primária encontra-se positivamente associada ao comportamento pró-social público e inversamente associada a comportamentos pró-sociais anónimos e altruístas. Ainda segundo White<sup>168</sup> a faceta insensibilidade afetiva e egocentrismo da psicopatia primária estão inversamente correlacionadas com o altruísmo. Também, Berg, Lilienfeld e Waldman<sup>13</sup> com base nas três dimensões da personalidade psicopática medidas pela Psychopathic Personality Inventory-Revised (PPI-R), reportam que a faceta Coldheartedness tem uma associação positiva significativa com decisões mais egoístas no jogo do ditador e que a faceta Coldheartedness e Self-Centered Impulsivity foram preditoras dessas mesmas decisões, o que vai de encontro com os resultados obtidos no presente estudo.

Embora não fosse uma variável principal da nossa investigação, verificou-se um efeito do nível socioeconómico dos atores no número de senhas doadas pelos participantes. Mais precisamente, quanto maior o nível socioeconómico dos atores, menor a quantidade de senhas doadas, independentemente da oxitocina e do nível de psicopatia. Este resultado já foi previamente descrito na literatura, por exemplo por Liebe e Tutic<sup>101</sup> que reportaram que quanto maior era o nível socioeconómico do destinatário, menor a quantia alocada pelo ditador.

Tendo em consideração o sexo dos participantes, verifica-se que a oxitocina não teve efeito sobre a média de senhas doadas no jogo do ditador tanto nos participantes do sexo feminino como nos participantes do sexo masculino. Isto sugere que, neste estudo, a oxitocina

não influenciou o comportamento altruísta no jogo do ditador, independentemente do sexo dos participantes. Este resultado infirma a hipótese formulada segundo a qual a oxitocina produz um maior efeito no comportamento altruísta dos indivíduos do sexo masculino do que dos indivíduos do sexo feminino. Contudo, nas análises para o nível socioeconómico médio e alto, verifica-se que as mulheres do grupo de oxitocina dão significativamente menos senhas enquanto os homens desse grupo dão significativamente mais. Este achado sugere que, neste estudo, a administração de oxitocina parece ter um maior potencial de incrementar o comportamento altruísta nos homens quando não há motivos sociais fortes para isso, enquanto as mulheres que receberam oxitocina parecem mais sensíveis ao facto de o destinatário das senhas ter nível socioeconómico médio ou alto, ajustando o seu comportamento altruísta a esse contexto.

Na literatura, os estudos apontam para uma heterogeneidade no comportamento altruísta entre homens e mulheres no jogo do ditador, sendo que as condições sociais do jogo têm grande influência sobre o comportamento da mulher mas não do homem<sup>5,46,144</sup>. Por exemplo, Eckel e Grossman<sup>49</sup> reportam que em condições de anonimato, as mulheres dão duas vezes mais ao destinatário que os homens. Já Bolton e Katok<sup>22</sup>, em condições de baixo anonimato, reportam que as mulheres dão ligeiramente mais que os homens, mas a diferença não é significativa. Tendo em conta os efeitos diferenciais da oxitocina no comportamento de homens e mulheres, ainda que na literatura não existam estudos que analisem este efeito em jogos económicos, Kubzansky e colaboradores<sup>93</sup> reportaram que a administração de OXT tem efeitos diferenciais no stress social em homens e mulheres. Especificamente, quando confrontados com situações de stress social as mulheres administradas com OXT reportam mais afetividade negativa do que os homens administrados com OXT.

## **Capítulo V**

### **Conclusão**

Esta dissertação de mestrado assumiu como objetivo compreender qual o efeito da oxitocina sobre o comportamento altruísta na psicopatia. Para tal, este trabalho apoiou-se numa revisão cuidada da literatura e num desenho experimental em que se aplicou uma tarefa comportamental derivada dos jogos económicos que permite avaliar o comportamento altruísta: o jogo do ditador.

Em primeiro lugar, realizou-se uma revisão de literatura sobre a condição de estudo e a substância estudada, a psicopatia e a oxitocina. Na secção em causa, abordaram-se perspetivas de diversos autores que defendem que a visão taxonómica da psicopatia deve ser abandonada em favor de uma visão dimensional da mesma, razão que nos levou a adotá-la, e apresentaram-se as principais funções a nível central da oxitocina.

Tendo em consideração o objeto de estudo, desenvolveu-se uma revisão sistemática e uma meta-análise sobre o efeito da oxitocina nos vários domínios do comportamento pró-social em indivíduos saudáveis. Os resultados obtidos neste estudo revelaram um efeito em favor da oxitocina nos vários domínios do comportamento pró-social (altruísmo, confiança, cooperação, empatia e generosidade). Apenas foram encontradas diferenças significativas entre grupos de oxitocina e de controlo em dois domínios do comportamento social (cooperação e confiança), apesar de o sentido do efeito ser positivo em todos os outros domínios. Deste trabalho concluiu-se que a oxitocina a nível central tem um papel importante como promotor do comportamento pró-social, principalmente no comportamento cooperativo e de confiança.

No estudo empírico, os resultados obtidos revelaram que a oxitocina não teve efeito sobre o comportamento altruísta, independentemente do nível de psicopatia. Contudo, também

revelaram associações negativas significativas a TriPM total e as subescalas *Desinibição* e *Maldade*, por um lado, e a média de senhas doadas no jogo do ditador, por outro. Portanto, este estudo sugere que o comportamento altruísta não parece ser influenciado por uma interação entre psicopatia e variações dos níveis de oxitocina a nível central, mas também indicia que quanto mais marcados são os traços psicopáticos menor tende a ser o comportamento altruísta.

Em suma, este trabalho contribui para clarificar os resultados descritos na literatura sobre os efeitos centrais da oxitocina no comportamento pró-social e, tanto quanto é do nosso conhecimento, inova ao aplicar uma abordagem empírica aos efeitos da oxitocina no comportamento altruísta em indivíduos com traços variáveis de psicopatia.

Este estudo apresenta algumas limitações. Para além do processo de amostragem ter sido não-probabilístico e por conveniência, a dimensão da amostra é pequena (16 por grupo), o que diminui o poder estatístico das análises efetuadas. Para além disso, os resultados relativos às diferenças de género devem ser atendidos com cautela, uma vez que o número de participantes do sexo masculino é bastante reduzido. Por último, a amostra foi composta, na sua maior parte, por estudantes universitários, reduzindo assim a porção de indivíduos com elevados traços de psicopatia e diminuindo a variância desses traços na amostra.

Futuras investigações, com amostras mais amplas, que incluam um maior número de participantes do sexo masculino, e que recrutem indivíduos com antecedentes criminais, são uma via a prosseguir para uma melhor compreensão dos efeitos da oxitocina na psicopatia. Investigações que incluam um maior número de tarefas experimentais, que avaliem outros domínios do comportamento pró-social (empatia, generosidade, cooperação e confiança), tanto em adultos saudáveis, como em diferentes condições neuropsiquiátricas que manifestam estes comportamentos comprometidos, são outras linhas de investigação futura. Prosseguindo com esse tipo de estudos, poder-se-á estabelecer um conhecimento mais amplo e suportado em

evidências empíricas sobre o papel que a oxitocina, a nível central, exerce sobre o comportamento pró-social. Por conseguinte, muito há ainda que percorrer no campo da investigação nesta área sendo, portanto, um campo fértil de trabalho para futuras investigações. Este estudo constitui um contributo, que julgamos relevante não só pelos resultados que se alcançaram, mas também pelas pistas que nos abre sobre essas futuras investigações.

## Referências bibliográficas

1. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*. 1994; 15:669 – 672.
2. Afolabi OA. Roles of personality types, emotional intelligence and gender differences on prosocial behavior. *Psychological Thought*. 2013; 6 (1):124-139.
3. Andari E, Duhamel J-R, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107:4389–4394.
4. Anderson HM, Dennerstein L. Increased female sexual response after oxytocin. *BMJ*. 1994; 309:929.
5. Andreoni J, Vesterlund L. Which Is the Fair Sex? Gender Differences in Altruism. *Quarterly Journal of Economics*. 2001; 116(1): 293–312.
6. Arueti M, Perach-Barzilay N, Tsoory MM, Berger B, Getter N, Shamay-Tsoory SG. When Two Become One: The Role of Oxytocin in Interpersonal Coordination and Cooperation. *Journal of cognitive neuroscience*. 2012; 25: 1418–1427.
7. Bakermans-Kranenburg MJ, Van IJzendoorn MH. Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Translational Psychiatry*. 2013; 3 e258.
8. Banfield J, Wyland CL, Macrae CN, Munte TF, Heatherton TF. The cognitive neuroscience of self-regulation. In: R.F. Baumeister RF, Vohs KD, editors. *The Handbook of Self-Regulation*. New York: Guilford Press; 2004.
9. Barraza JA, Mccullough ME, Ahmadi S, Zak PJ. Oxytocin infusion increases charitable donations regardless of monetary resources. *Horm. Behav*. 2011; 60: 148–151.
10. Barraza JA, Zak PJ. Empathy toward Strangers Triggers Oxytocin Release and Subsequent Generosity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009; 1167: 182–189.
11. Bartz J, Simeon D, Hamilton H, Kim S, Crystal S, Braun A, Vicens V, Hollander E. Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2011; 6: 556-563.

12. Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaption in humans. *Neuron*. 2008; 58:639–650.
13. Berg JM, Lilienfeld SO, Waldman ID. Bargaining with the devil: Using economic decision-making tasks to examine the heterogeneity of psychopathic traits. *Journal of Research in Personality*. 2013; 47:472–482.
14. Birbaumer N, Veit R, LOTze M, Erb M, Hermann C, Grodd W, Flor H. Deficient fear conditioning in psychopathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*. 2005; 62: 799– 805.
15. Blair KS, Marsh AA, Morton J, Vythilingham M, Jones M, Mondillo K, Pine DS, Drevets WC, Blair RJR. Choosing the lesser of two evils, the better of two goods: specifying the roles of ventromedial prefrontal cortex and dorsal anterior cingulate cortex in object choice. *J. Neurosci*. 2006; 26(11): 379-386.
16. Blair RJR. Neurobiological basis of psychopathy. *British Journal of Psychiatry*. 2003; 182: 5-7.
17. Blair RJR. Psychopathy: cognitive and neural dysfunction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2013; 15(2):181-190.
18. Blair RJR. The amygdala and ventromedial prefrontal cortex in morality and psychopathy. *Trends Cogn Sci*. 2007; 11:387–392.
19. Blair RJR. The amygdala and ventromedial prefrontal cortex: functional contributions and dysfunction in psychopathy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008; 363:2557–65.
20. Blonigen DM, Hicks BM, Krueger RF, Patrick CJ, Iacono WG. Psychopathic personality traits: heritability and genetic overlap with internalizing and externalizing psychopathology. *Psychological medicine*. 2005; 35(5):637-648.
21. Bolton G, Katok E, Zwick R. Dictator game giving: rules of fairness versus acts of kindness. *International Journal of Game Theory*. 1998; 27: 269–299.
22. Bolton GE, Katok E. An Experimental Test for Gender Differences in Beneficent Behavior. *Economics Letters*. 1995; 48(3–4): 287–92.
23. Bosch OJ, Meddle SL, Beiderbeck, DI, Douglas AJ, Neumann ID. Brain oxytocin correlates with maternal aggression: Link to anxiety. *J Neurosci*. 2005; 25: 6807-15.

24. Buisman-Pijlman FT, Sumracki NM, Gordon JJ, Hull PR, Carter CS, Tops M. Individual differences underlying susceptibility to addiction: role for the endogenous oxytocin system. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014; 119: 22–38.
25. Burri A, Henrichs M, Schedlowski M, Kruger TH. The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33:591-600.
26. Buzina N. Psychopathy-historical controversies and new diagnostic approach. *Psychiatria Danubina.* 2012; 24(2):134-142.
27. Caldwell JD, Walker CH, Pedersen CA, Barakat AS, Mason GA. Estrogen increases affinity of oxytocin receptors in the medial preoptic area-anterior hypothalamus. *Peptides.* 1994; 15:1079–1084.
28. Campos DCF, Graveto JMGL. Oxitocina e comportamento humano. *Rev. Enf. Ref.* [Internet]. 2010 Jul [cited 2015 Jan 27]; serIII(1): 125-130. Available from: <http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/ref/v3n1/v3n1a13>
29. Cardoso C, Ellenbogen MA, Serravalle L, Linnen AM. Stress-induced negative mood moderates the relation between oxytocin administration and trust: evidence for the tend-and-befriend response to stress?. *Psychoneuroendocrinology.* 2013 [Epub ahead of print].
30. Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64:27–31.
31. Carter CS. Oxytocin and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992; 16:131–144.
32. Carvalho FSB. O papel da ansiedade na relação entre psicopatia e comportamento antissocial [dissertação de mestrado]. Coimbra: Universidade de Coimbra Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação; 2013 [citado 10 Jan 2015]. Disponível em: [https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/25462/1/Tese%20de%20Mestrado\\_O%20papel%20da%20ansiedade%20na%20rela%C3%A7%C3%A3o%20entre%20psicopatia%20e%20comportamento%20antissocial.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/25462/1/Tese%20de%20Mestrado_O%20papel%20da%20ansiedade%20na%20rela%C3%A7%C3%A3o%20entre%20psicopatia%20e%20comportamento%20antissocial.pdf)
33. Churchland PS, Winkielman P. Modulating social behavior with oxytocin: how does it work? What does it mean?. *Hormones and Behavior.* 2012; 61: 392–399.
34. Coirini H, Schumacher M, Flanagan LM, McEwen BS. Transport of estrogen-induced oxytocin receptors in the ventromedial hypothalamus. *J Neurosci.* 1991; 11:3317–3324.

35. Croson R, Gneezy U. Gender Differences in Preferences. *Journal of Economic Literature*. 2009; 47(2):1–27.
36. Damasio AR. *Descartes' Error: Emotion, reason and the human brain*. New York: Putnam; 1994.
37. De Dreu CKW, Greer LL, Handgraaf MJJ, Shalvi S, Van Kleef GA, Baas M, Velden FST, Dijk EV, Feith SWW. The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. *Science*. 2010; 328:1408–1411.
38. De Dreu CKW. Oxytocin modulates the link between adult attachment and cooperation through reduced betrayal aversion. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 37: 871–880.
39. Declerck CH, Boone C, Kiyonari T. Oxytocin and cooperation under conditions of uncertainty: the modulating role of incentives and social information. *Hormones and Behavior*. 2010; 57:368–374.
40. DeCoster J. Meta-analysis notes. 2004. Retrieved from: <http://www.stat-help.com/notes.html>.
41. Delisi M, Umphress Z, Vaughn MG. The Criminology of the Amygdala. *Criminal Justice and Behavior* November. 2009; 36(11):1241-1252.
42. Di-Scala GD, Strosser MT. Downregulation of the oxytocin receptor on cultured astroglial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1995; 268:C413–C418.
43. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biological Psychiatry*. 2007a; 62:1187-1190.
44. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biol Psychiatry*. 2007b; 61:731–733.
45. Du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J. Biol. Chem*. 1953; 205:949-957.
46. Dufwenberg M, Muren A. Gender Composition in Teams. *Journal of Economic Behavior and Organization*. 2006; 61(1): 50–54.
47. Dunfield KA, Kuhlmeier VA, O’Connell LJ, Kelley EA. Examining the diversity of prosocial behavior: Helping, sharing, and comforting in infancy. *Infancy*. 2011; 16:227–247.
48. Eagly AH, Crowley M. Gender and helping behavior: A meta-analytic review of the social psychological literature. *Psychological Bulletin*. 1986; 100:283-308.

49. Eckel CC, Grossman PJ. Are Women Less Selfish than Men? Evidence from Dictator Experiments. *Economic Journal*. 1998; 108(448):726–35.
50. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*. 1997; 315: 629-634.
51. Eisenberg N, Fabes RA. Prosocial development. *Handbook of Child Psychology*. 1998; 3:701–778.
52. Eisenberg N, Guthrie IK, Murphy BC, Shepard SA, Cumberland A, Carlo G. Consistency and development of prosocial dispositions: A longitudinal study. *Child Development* 1999; 70:1360-1372.
53. Ermer E, Cope LM, Calhoun VD, Nyalakanti PK, Kiehl KA. Aberrant Paralimbic Gray Matter in Criminal Psychopathy. *Journal of abnormal psychology*. 2012; 121(3):649-658.
54. Franzen A, Pointner S. The external validity of giving in the dictator game. *Experimental Economics*. 2013; 16(2):155-169.
55. Gamer M, Zurowski B, Buechel C. Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(20):9400-5.
56. Garrido GV. *Cara a cara con el psicópata*. Ariel; 2004.
57. Gillespie SM, Mitchell IJ, Johnson I, Dawson E, Beech AR. Exaggerated Intergroup Bias in Economical Decision Making Games: Differential Effects of Primary and Secondary Psychopathic Traits. *PLoS ONE*. 2013; 8(8):e69565.
58. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiol Rev*. 2001; 81:629–83.
59. Gordon I, Martin C, Feldman R, Leckman JF. Oxytocin and social motivation. *Dev. Cogn. Neurosci*. 2011; 1:471–493.
60. Gossen A, Hahn A, Westphal L, Prinz S, Schultz RT, Grunder G, Spreckelmeyer KN. Oxytocin plasma concentrations after single intranasal oxytocin administration—A study in healthy men. *Neuropeptides*. 2012; 46:211–215.
61. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, Hickie IB. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biology Psychiatry*. 2010; 67:692- 694.

62. Guastella AJ, Howard AL, Dadds MR, Mitchell P, Carson DS. A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34:917-923.
63. Hall JR, Benning SD. The "successful" psychopath: Adaptive and subclinical manifestations of psychopathy in the general population. In: Patrick CJ (Ed.). *Handbook of psychopathy*. New York: Guilford Press; 2006.
64. Hare RD, Neumann CS. Psychopathy as a clinical and empirical construct. *The Annual Review of Clinical Psychology*. 2008; 4:217-246.
65. Hare RD, Neumann CS. The PCL-R assessment of psychopathy: Development, structural properties, and new directions. In: Patrick CJ (Ed.). *Handbook of psychopathy*. New York: Guilford Press; 2007.
66. Hare RD. *Hare Psychopathy Checklist-Revised (PCL-R)*. 2nd Ed. Toronto, Canada: Multi Health Systems; 2003
67. Hare RD. *The hare psychopathy checklist - revised*. Toronto, ON: Multi-Health Systems; 1991.
68. Heinrichs M, Meinlschmidt G, Wippich W, Ehlert U, Hellhammer DH. Selective amnesic effects of oxytocin on human memory. *Physiology & Behavior*. 2004; 83:31-38.
69. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2002; 21:1539-1558.
70. Hildebrand M. *Psychopathy in the treatment of forensic psychiatric patients: Assessment, prevalence, predictive validity and clinical implications*. Amsterdam: Dutch University Press; 2004.
71. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, Anagnostou E, Wasserman S. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry*. 2007; 61:498–503.
72. Hurlemann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, Baumgartner T, Metzler S, Dziobek I, Gallinat J, Wagner M, Maier W, Kendrick KM. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J. Neurosci*. 2010; 30:4999–5007.
73. Iria C, Barbosa F. *Psicopatas Criminosos e Não Criminosos – Uma abordagem neuropsicológica*. Porto: LivPsic; 2008.

74. Israel S, Ori W, Richard PE, Gary B. Oxytocin, but not Vasopressin, Increases both Parochial and Universal Altruism. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37(8):1341-4.
75. Jackson RL, Rogers R, Neumann CS, Lambert PL. Psychopathy in female offenders: an investigation of its underlying dimensions. *Crim Justice Behav*. 2002; 29:692–704.
76. Jesso S, Morlog D, Ross S, Pell MD, Pasternak SH, Mitchell DG, Kertesz A, Finger EC. The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134:2493– 2501.
77. Kendrick KM, Da Costa AP, Broad KD, Ohkura S, Guevara R, Lévy F, Keverne EB. Neural control of maternal behavior and olfactory recognition of offspring. *Brain Res. Bull*. 1997; 44:383–395.
78. Kendrick KM. The neurobiology of social bonds. *J Neuroendocrinol*. 2004; 16:1007–8.
79. Kéri S, Kiss I. Oxytocin response in a trust game and habituation of arousal. *Physiology & Behavior*. 2011; 102:221–224.
80. Kiehl KA, Bates AT, Laurens KR, Hare RDR, Liddle PF. Brain potentials implicate temporal lobe abnormalities in criminal psychopaths. *Journal of Abnormal Psychology*. 2006; 115:443-453.
81. Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Mendrek A, Forster BB, Brink J, Liddle PF. Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*. 2001; 50:677– 684.
82. Kiehl KA, Smith AM, Mendrek A, Forster BB, Hare RDR, Liddle PF. Temporal lobe abnormalities in semantic processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*. 2004; 130:27–42.
83. Kiehl KA. A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: Evidence for paralimbic system dysfunction. *Psychiatry Research*. 2006; 142:107-128.
84. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J. Neurosci*. 2005; 25:11489-11493.
85. Klackl J, Pfundmair M, Agroskin D, Jonas E. Who is to blame? Oxytocin promotes nonpersonalistic attributions in response to a trust betrayal. *Biological Psychology*. 2013; 92:387-394.

86. Koenigs M, Kruepke M, Newman JP. Economic decision-making in psychopathy: a comparison with ventromedial prefrontal lesion patients. *Neuropsychologia*. 2010; 48:2198–204.
87. Koenigs M. The role of prefrontal cortex in psychopathy. *Reviews in the neurosciences* 2012; 23(3):253-262.
88. Kolb B, Whishaw IQ. *Fundamentals of Human Neuropsychology*. 6th edition. New York, NY: Worth; 2009.
89. Kollberg LN. *Variation in the Oxytocin Receptor Gene and the Relation to Psychopathic Traits in Young Adults and Adolescents*. Stockholm: Karolinska Institut; 2010.
90. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature*. 2005; 435:673–676.
91. Kovács GL, Sarnyai Z, Szabo G. Oxytocin and addiction: A review. *Psychoneuroendocrinology*. 1998; 23:945-962.
92. Kovács GL, Szontágh L, Balásperi L, Hódi K, Bohus P, Telegdy G. On the mode of action of an oxytocin derivative (Z-Pro-D-Leu) on morphine dependence in mice. *Neuropharmacology*. 1981; 20:647–651.
93. Kubzansky LD, Mendes WB, Appleton A, Block J, Adler GK. Protocol for an experimental investigation of the roles of oxytocin and social support in neuroendocrine, cardiovascular, and subjective responses to stress across age and gender. *BMC Public Health*. 2009; 9:481.
94. LaBrode RT. *Etiology Of The Psychopathic Serial Killer: An Analysis Of Antisocial Personality Disorder, Psychopathy, And Serial Killer Personality And Crime Scene Characteristics*. *Brief Treatment and Crisis Intervention*. 2007; 7(2):151–160.
95. Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, Stout JC, Nathan PJ. Oxytocin Attenuates Amygdala Reactivity to Fear in Generalized Social Anxiety Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35:2403–2413.
96. Langner O, Dotsch R, Bijlstra G, Wigboldus DH, Hawk ST, van Knippenberg A. Presentation and validation of the Radboud Faces Database. *Cognition and Emotion*. 2010; 24(8):1377-1388.
97. Larry VH. Distribution theory for Glass' estimator of effect size and related estimators. *Journal of Educational Statistics*. 1981; 6:107–128.

98. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS 3rd. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol.* 2009; 88:127–151.
99. Lee Z, Salekin RT. Psychopathic traits in non-institutional sample: Differences in primary and secondary subtypes. *Personality Disorders: Treatment Research and Theory.* 2010; 1:153-169.
100. Levenson MR, Kiehl K, Fitzpatrick CM. Assessing psychopathic attributes in a non-institutionalized population. *J Pers Soc PsychoI.* 1995; 68:151-158.
101. Liebe U, Tutic A. Status groups and altruistic behaviour in dictator games. *Rationality and society.* 2010; 22.3:353-380.
102. Lieberman M. Social Cognitive Neuroscience: A Review of Core Processes. *Annu. Rev. Psychology.* 2007; 58:259–289.
103. Lilienfeld SO, Widows MR. *Psychopathy Personality Inventory Revised (PPI-R). Professional manual.* Lutz, FL: Psychological Assessment Resources; 2005.
104. Lim MM, Young LJ. Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Horm Behav.* 2006; 50:506–517.
105. Lobo CA. A P-Scan de Robert Hare na avaliação da Psicopatia: Estudo exploratório numa amostra de reclusos portugueses [dissertação de mestrado]. Minho, Instituto de Educação e Psicologia da Universidade do Minho; 2007 [citado 10 Jan 2015]. Disponível em: [https://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/7484/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Mestrado\\_Carla%20Lobo.pdf](https://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/7484/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Mestrado_Carla%20Lobo.pdf)
106. Loup F, Tribollet E, Dubois DM, Dreifuss JJ. Localization of high-affinity binding sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study. *Brain Res.* 1991; 555:220–232.
107. Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Pizzolato G, Dreifuss JJ. Localization of oxytocin binding sites in the human brainstem and upper spinal cord: an autoradiographic study. *Brain Res.* 1989; 500:223–230.
108. Lukas M, Neumann ID. Brain Oxytocin is A Main Regulator of Prosocial Behaviour: Link to Psychopathology. In: Eapen V, editor. *Autism - a neurodevelopmental journey from genes to behavior.* InTech; 2012. Chapter 11; p. 97-212.
109. Ly M, Motzkin JC, Philippi C, Kirk GR, Newman JP, Kiehl KA, Koenigs M. Cortical thinning in psychopathy. *Am. J. Psychiatry.* 2012; 169(7):743-9.

110. MacDonald K, MacDonald TM. The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2010; 18:1–21.
111. Magon N, Kalra S. The orgasmic history of oxytocin: Love, lust, and labor. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011; 15(Suppl3):S156-S161.
112. Mah BL, Van Ijzendoorn MH, Smith R, Bakermans-Kranenburg MJ. Oxytocin in postnatally depressed mothers: its influence on mood and expressed emotion. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2012; 40:267-272.
113. Marsh AA, Finger EC, Mitchell DG, Reid ME, Sims C, Kosson DS, Towbin KE, Leibenluft E, Pine D, Blair RJR. Reduced amygdala response to fearful expressions in children and adolescents with callous-unemotional traits and disruptive behavior disorders. *Am. J. Psychiatry*. 2008; 165:712–720.
114. Marsh AA, Yu HH, Pine DS, Blair RJR. Oxytocin improves specific recognition of positive facial expressions. *Psychopharmacology*. 2010; 209:225–232.
115. McCullough ME, Churchland PS, Mendez AJ. Problems with measuring peripheral oxytocin: Can the data on oxytocin and human behavior be trusted?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013; 37:1485-1492.
116. Medina T, McCranie A. Sick But Not Sick: A Sociological Look at Psychopathy. In: Pescosolido BA, Martin JK, McLeod JD, Rogers A, editors. *Handbook of the Sociology of Health, Illness, and Healing: A Blueprint for the 21st Century*. New York: Springer Publishing; 2010.
117. Mesquita MIQM. Avaliação das funções executivas em crianças: Estudos psicométricos, desenvolvimental e neuropsicológicos [PhD thesis]. Porto, Universidade Fernando Pessoa; 2011.
118. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat. Rev. Neurosci*. 2011; 12:524–538.
119. Mikolajczak M, Gross JJ, Lane A, Corneille O, de Timary P, Luminet O. Oxytocin makes people trusting, not gullible. *Psychol. Sci*. 2010; 21:1072–1074.
120. Mikolajczak M, Pinon N, Lane A, de Timary P, Luminet O. Oxytocin not only increases trust when money is at stake, but also when confidential information is in the balance. *Biol Psychol*. 2010; 85:182-184.

121. Miller JD, Lynam DR. Psychopathy and personality: Advances and debates. *Journal of personality*. 2014. Epub ahead of print. (Available online: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jopy.12145/pdf>)
122. Millon T, Simonsen E, Birket-Smith M. Historical Conceptions of Psychopathy in the United States and Europe. In: Millon T, Simonsen E, Birket-Smith M, Davis RD, editors. *Psychopathy: Antisocial, criminal and violent behavior*. New York: Guilford Press; 1998.
123. Morhenn VB, Park JW, Piper E, Zak P. Monetary sacrifice among strangers is mediated by endogenous oxytocin release after physical contact. *Evolution and Human Behavior*. 2008; 29:375–383.
124. Moura PR, Vidal FAP. Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G. *Scientia Medica*. 2011; 21(1):31-36.
125. Murphy MR, Checkley SA, Seckl JR, Lightman SL. Naloxone inhibits oxytocin release at orgasm in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71:1056–1058.
126. Nunes L. Crime- Psicopatia, Sociopatia e Personalidade Anti-Social. *Revista da Faculdade de Ciências Humanas e Sociais*. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa; 2009. ISSN 1646-0502; 6; 152-161.
127. Paloyelis Y, Doyle O M, Zelaya FO, Maltezos F, Williams SC, Fotopoulou A, Howard MA. A spatiotemporal profile of in vivo cerebral blood flow changes following intranasal oxytocin in humans. *Biol. Psychiatry*. 2014; [Epub ahead of print].
128. Patchev VK, Schlosser SF, Hassan AH, Almeida OF. Oxytocin binding sites in rat limbic and hypothalamic structures: site-specific modulation by adrenal and gonadal steroids. *Neuroscience*. 1993; 57:537–543.
129. Patrick CJ, Fowles DC, Krueger RF. Triarchic conceptualization of psychopathy: developmental origins of disinhibition, boldness, and meanness. *Developmental Psychopathology*. 2009; 21(3):913-938.
130. Patrick CJ. *Operationalizing the Triarchic Conceptualization of Psychopathy: Preliminary Description of Brief Scales for Assessment of Boldness, Meanness, and Disinhibition*. Florida State University; 2010.
131. R Development Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2011.

132. Radke S, Bruijn ERA. The other side of the coin: oxytocin decreases the adherence to fairness norms. *Front Hum Neurosci.* 2012; 6:193-199.
133. Raine A, Ishikawa SS, Arce E, Lencz T, Knuth KH, Bihrlé S, LaCasse L, Colletti P. Hippocampal structural asymmetry in unsuccessful psychopaths. *Biol Psychiatry.* 2004; 55(2):185-91.
134. Reuter M, Frenzel C, Walter NT, Markett S, Montag C. Investigating the genetic basis of altruism: the role of the COMT Val158Met polymorphism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2011; 6(5):662-668.
135. Riem MME, Bakermans-Kranenburg MJ, Huffmeijer R, Van IJzendoorn MH. Does intranasal oxytocin promote prosocial behavior to an excluded fellow player? A randomized controlled trial with Cyberball. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38:1418-1425.
136. Rilling JK, DeMarco AC, Hackett PD, Thompson R, Ditzen B, Patel R, Pagnoni G. Effects of intranasal oxytocin and vasopressin on cooperative behavior and associated brain activity in men. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 37:447-461.
137. Rilling JK, Sanfey AG. The neuroscience of social decision-making. *Annual Reviews of Psychology.* 2011; 62:23-48.
138. Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the Neural Mechanisms Regulating Social Cognition and Affiliative Behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2009; 30(4):534–547.
139. Salekin RT, Rogers R, Sewell KW. Construct validity of psychopathy in female offender sample: a multitrait-multimethod evaluation. *J Abnorm Psychol.* 1997; 106(4):576–585.
140. Sarnyai Z, Babarczy E, Kriván M, Szabó G, Kovács GL, Barth T, Telegdy G. Selective attenuation of cocaine-induced stereotyped behaviour by oxytocin: putative role of basal forebrain target sites. *Neuropeptides.* 1991; 19:51–56.
141. Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, Walter M, Schachinger H. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33:368–374.
142. Schumacher M, Coirini H, Pfaff DW, McEwen BS. Behavioral effects of progesterone associated with rapid modulation of oxytocin receptors. *Science* 1990; 250:691–694.

143. Seara-Cardoso A, Viding E. Functional neuroscience of psychopathic personality in adults. *Journal of personality*. 2014. E-Pub ahead of print. (Available online: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jopy.12113/full>).
144. Selten R, Ockenfels A. An Experimental Solidarity Game. *Journal of Economic Behavior and Organization*. 1998; 34(4):517–39.
145. Silva, Ana Beatriz. *Mentes perigosas – o psicopata mora ao lado*. Rio de Janeiro: Objectiva; 2008.
146. Simeon D, Bartz J, Hamilton H, Crystal S, Braun A, Ketay S, Hollander E. Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36:1418-1421.
147. Skeem JL, Johansson P, Andershed H, Kerr M, Louden JE. Two subtypes of psychopathic violent offenders that parallel primary and secondary variants. *Journal of Abnormal Psychology*. 2007; 116:395–409.
148. Skeem JL, Polaschek DLL, Patrick CJ, Lilienfeld SO. Psychopathic personality: Bridging the gap between scientific evidence and public policy. *Psychological Science in the Public Interest*. 2011; 12(3):95–162.
149. Soeiro C, Gonçalves R. O estado de arte do conceito de psicopatia. *Análise Psicológica*. 2010; 1(28):227-240.
150. Stanley JH, Wygant DB, Sellbom M. Elaborating on the construct validity of the Triarchic Psychopathy Measure in a criminal offender sample. *Journal of Personality Assessment*. 2012; 95(4):343-350.
151. Stevens FL, Weisman O, Feldman R, Hurley RA, Taber KH. Oxytocin and behavior: evidence for effects in the brain. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2013; 25:96-102.
152. Striepens N, Kendrick KM, Maier W, Hurlmann R. Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Front Neuroendocrinol.* 2011; 32:426–450.
153. Strunecká A, Hynie S, Klenerová V. Role of oxytocin/oxytocin receptor system in regulation of cell growth and neoplastic processes. *Folia Biol (Praha)*. 2009; 55(5):159-65.
154. Szabó G, Kovács GL, Telegdy G. Neurohypophyseal peptides and ethanol tolerance and dependence. *Frontiers in Hormone Research*. 1987; 15:128–137.

155. Sze JA, Gyurak A, Goodkind MS, Levenson RW. Greater emotional empathy and prosocial behavior in late life. *Emotion*. 2012; 12:1129-1140.
156. Theodoridou A, Rowe AC, Penton-Voak IS, Rogers PJ. Oxytocin and social perception: oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness. *Hormones and Behavior*. 2009; 56:128–132.
157. Tiihonen J, Hodgins S, Vaurio O, Laakso M, Repo E, Soininen H, Aronen HJ, Nieminen P, Savolainen L. Amygdaloid volume loss in psychopathy. *Society For Neuroscience Abstracts*. 2000; 26(1-2): Abstract No.-754.6.
158. Tribollet E, Audigier S, Dubois DM, Dreifuss JJ. Gonadal steroids regulate oxytocin receptors but not vasopressin receptors in the brain of male and female rats. An autoradiographical study. *Brain Res*. 1990; 511:129–140.
159. Tribollet E, Dubois DM, Dreifuss JJ, Barberis C, Jard S. Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. *Ann NY Acad Sci*. 1992; 652:29–38.
160. Uvnäs-Moberg K, Petersson M. [Oxytocin, a mediator of antistress, well-being, social interaction, growth and healing]. *Z. Psychosom. Med. Psychother*. 2005; 51:57–80.
161. Van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. A sniff of trust: meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin administration on face recognition, trust to in-group, and trust to out-group. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37:438–443.
162. Viding E, Blair RJR, Moffitt TE, Plomin R. Evidence for substantial genetic risk for psychopathy in 7-year-olds. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2005; 46:592–597.
163. Viechtbauer W. *Metafor: meta-analysis*. R package version 1.9-4; 2014. Available from: <http://www.CRAN.R-project.org/package=metaphor>.
164. Vieira JB, Almeida PR, Ferreira-Santos F, Barbosa F, Marques-Teixeira J, Marsh AA. Distinct neural activation patterns underlie economic decisions in high and low psychopathy scorers. 2014; 9(8):1099-107.
165. Vieira JB, Almeida PR, Ferreira-Santos F, Moreira PS, Barbosa F, Marques-Teixeira J. The Triarchic Psychopathy Measure (TriPM): Translation and adaptation to European Portuguese (LabReport No.6). Porto: Laboratory of Neuropsychophysiology (University of Porto); 2014. Available from: [http://www.fpce.up.pt/labpsi/data\\_files/09labreports/LabReport\\_6.pdf](http://www.fpce.up.pt/labpsi/data_files/09labreports/LabReport_6.pdf).

166. Viero C, Shibuya I, Kitamura N, Verkhatsky A, Fujihara H, Katoh A, Ueta Y, Zingg HH, Chvatal A, Sykova E, Dayanithi G. Oxytocin: Crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy. *CNS Neurosci Ther.* 2010; 16:e138-56.
167. Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, Deligeoroglou E, Iliodromiti A. The oxytocin-oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents. *Int. J. Endocrinol.* 2011; 2011:1–8.
168. White BA. Who cares when nobody is watching? Psychopathic traits and empathy in prosocial behaviors. *Personality and Individual Differences.* 2014 Jan; 56:116–121.
169. Yang Y, Raine A, Colletti P, Toga AW, Narr KL. Morphological alterations in the prefrontal cortex and the amygdala in unsuccessful psychopaths. *J Abnorm Psychol.* 2010; 119:546–54.
170. Yang Y, Raine A, Lencz T, Bihrlé S, LaCasse L, Colletti P. Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. *Biol Psychiatry.* 2005; 57:1103–8.
171. Yang Y, Raine A, Narr KL, Colletti P, Toga AW. Localization of deformations within the amygdala in individuals with psychopathy. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66:986–94.
172. Young KA, Gobrogge KL, Liu Y, Wang Z. The neurobiology of pair bonding: insights from a socially monogamous rodent. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2011; 32(1):53–69.
173. Zak PJ, Kurzban R, Matzner WT. The neurobiology of trust. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2004; 1032:224-227.
174. Zak PJ, Kurzban R, Matzner WT. Oxytocin is associated with human trustworthiness. *Hormones and Behavior.* 2005; 48:522-527.
175. Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S. Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS One.* 2007; 2(11):e1128.
176. Zhong S, Monakhov M, Mok HP, Tong T, Lai PS, Chew SH, Ebstein RP. U-shaped relation between plasma oxytocin levels and behavior in the trust game. *PLoS One.* 2012; 7(12):e51095.

## ANEXOS

## ANEXO I

Aprovação do estudo pela comissão de ética



**Presidente**

Prof. Doutor João Lobo Antunes (CHLN/FML)

**Vice-Presidente**

Prof. Doutora Maria Luísa Figueira (FMUL)

**Membros**

Dra. Ana Luísa Figueiras (CHLN)

Prof. Doutor Carlos Calhaz Jorge (CHLN)

Dra. Elisa Pedro (CHLN)

Padre Fernando Sampato (CHLN)

Dra. Graça Nogueira (CHLN)

Mestre Enf. Isabel Côrte-Real (CHLN)

Dr. Mário Miguel Rosa (CHLN)

Prof. Doutor António Barbosa (FMUL)

Prof. Doutor António Vaz Carneiro (FMUL)

Prof. Doutor João Lavinha (FMUL)

Prof. Doutor Manuel Villaverde Cabral (FMUL)

Prof. Doutor José Barata Moura (FMUL)

Prof. Doutora Maria Do Céu Rueff (FMUL)

Exma. Senhora

Dra. Vanessa Pires

Rua António Sérgio, Nº 6 - 4º Dtº

2780-186 OEIRAS

Lisboa, 2 de Abril de 2014

Nossa Ref.º. Nº 1136/13

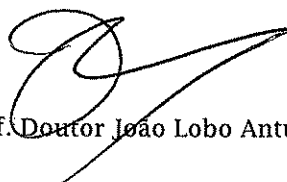
**Assunto:** Projecto de Investigação "Oxitocina como modulador do comportamento altruista na psicopatia"

**Relator** - *Dr. Mário Miguel Rosa*

Pela presente informamos que projecto citado em epígrafe, a realizar no âmbito do Curso de Mestrado em Neurociências da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, obteve, na reunião realizada em 12 de Março de 2014, parecer favorável da Comissão de Ética.

Com os melhores cumprimentos,

**O Presidente da Comissão de Ética para a Saúde**

  
Prof. Doutor João Lobo Antunes

**COMISSÃO DE  
ÉTICA CHLN/FML**

Secretariado: Ana Cristina Pimentel Neves e Patrícia Fernandes

Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90

Av. Professor Egas Moniz

1649-035 LISBOA

www.chln.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117

1769-001 LISBOA

Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 2

## ANEXO II

### Termo de consentimento informado

## TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Esta investigação tem como objetivo estudar o papel da oxitocina e da forma como interage com diferenças de personalidade na regulação do comportamento. Esta molécula é uma hormona que já existe no nosso corpo e não tem quaisquer efeitos adversos nas doses em que está a ser estudada. Sabe-se que está envolvida em fenómenos como a resposta ao stress, mas os seus efeitos no comportamento ainda estão a ser melhor investigados através de estudos como este. Por isso, a sua colaboração é muito importante.

A investigação encontra-se dividida em duas fases. Uma primeira fase consiste numa entrevista médica de despiste, que demorará 10 minutos e envolverá a medição da sua pressão arterial e no caso de ser do sexo feminino, a assinatura de um termo de responsabilidade em como a participante não se encontra grávida ou com a possibilidade de estar.

Após essa entrevista, terá lugar a experiência propriamente dita. Pelo início da manhã, ser-lhe-á pedido que administre, a si próprio/a, a Oxitocina ou uma substância placebo através de um spray nasal e, de seguida, ser-lhe-á pedido que responda a um questionário de personalidade. Após cerca de 35m iremos realizar uma tarefa experimental em que receberá vários conjuntos de senhas que o habilitam a um prémio no valor de 50 euros. A sua tarefa consistirá simplesmente em decidir quantas dessas senhas partilha com outras pessoas. A participação na experiência envolve um tOXTal aproximado de 1h30 min.

Nenhum dos procedimentos envolvidos é doloroso, nem implica qualquer risco para a sua saúde, mas poderá desistir da experiência se e quando entender.

Toda a informação recolhida é de **natureza confidencial** e apenas se utilizará para fins desta investigação, sendo **garantido o anonimato**. A sua participação é tOXTalmente voluntária e o seu consentimento ou recusa em participar não acarretará quaisquer consequências para si. No entanto, ao colaborar connosco está a contribuir para uma melhor compreensão do papel da oxitocina. É, por isso, muito importante a sua participação e grande o nosso agradecimento pela colaboração que possa prestar-nos.

*Eu, (nome completo do participante) \_\_\_\_\_, declaro que tomei conhecimento dos objetivos do estudo e das atividades que irão ser realizadas. Fui informado/ a de todos os aspetos que considero importantes e tive a oportunidade de esclarecer as minhas dúvidas sobre a investigação. Participo de forma voluntária e fui informado/ a de que é garantido o anonimato e que a minha participação, ou recusa em participar, não traria quaisquer prejuízos para mim.*

*Por isso, Consito participar na experiência proposta pela investigadora.*

X

Assinatura do Participante

X

Vanessa Pires  
Investigadora Responsável

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20\_\_

Data : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20\_\_

## ANEXO III

Tabela de caracterização sociodemográfica e de carácter experimental



## ANEXO IV

### Modelo Triárquico de Psicopatía

ID Estudo: \_\_\_\_\_  
ID Participante: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_

**Instruções:** Este questionário contém afirmações que diferentes pessoas poderiam usar para se descreverem a si próprias. Cada afirmação é seguida por 4 opções:

verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

Para cada afirmação, assinale com um X a opção que melhor o descreve. Não existem respostas corretas ou erradas; selecione apenas a que melhor o descreve. Por exemplo,

verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

**Lembre-se: Assinale apenas uma opção por item.** Se se enganar, risque a resposta incorreta e marque com um X a opção correta. Responda a todos os itens. Por favor, responda rapidamente e não ocupe demasiado tempo em cada afirmação.

1. **Sou mais vezes otimista do que o contrário.**

verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

2. **O modo como os outros se sentem é importante para mim.**

verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

3. **Ajo frequentemente com base em necessidades imediatas.**

verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

4. **Não tenho um grande desejo de saltar de pára-quedas de um avião.**

verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

5. **Faltei frequentemente a coisas às quais prometi ir.**

verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

6. **Gostaria de estar envolvido numa perseguição de carro a alta-velocidade.**

verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

ID Estudo: \_\_\_\_\_  
ID Participante: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_

7. **Estou bem equipado para lidar com o stress.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
8. **Não me importo se alguém de quem não gosto se magoa.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
9. **As minhas decisões impulsivas causaram problemas com pessoas de quem gosto.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
10. **Assusto-me facilmente.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
11. **Sou solidário com os problemas dos outros.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
12. **Já faltei ao trabalho sem me preocupar em avisar.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
13. **Sou um líder nato.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
14. **Gosto de uma boa luta física.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
15. **Atiro-me de cabeça para as coisas sem pensar.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
16. **Tenho dificuldade em fazer com que as coisas resultem da forma que eu quero.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
17. **Eu retribuo insultos.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
18. **No passado, meti-me em problemas porque faltei demasiado à escola.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

ID Estudo: \_\_\_\_\_  
ID Participante: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_

19. **Tenho queda para influenciar as pessoas.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
20. **Não me incomoda ver alguém sofrer.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
21. **Tenho um bom auto-controlo.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
22. **Funciono bem em situações novas, mesmo quando não estou preparado.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
23. **Às vezes gosto de intimidar as pessoas.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
24. **Já tirei dinheiro da carteira de alguém sem pedir.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
25. **Não me considero talentoso.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
26. **Provoco as pessoas só para agitar as coisas.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
27. **As pessoas abusam frequentemente da minha confiança.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
28. **Tenho medo de muito menos coisas do que a maioria das pessoas.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
29. **Não vejo por que me preocupar se o que faço magoa alguém.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
30. **Mantenho os compromissos que faço.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

ID Estudo: \_\_\_\_\_  
ID Participante: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_

31. **Muitas vezes aborreço-me rapidamente e perco o interesse.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
32. **Consigo ultrapassar coisas que traumatizariam os outros.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
33. **Sou sensível aos sentimentos dos outros.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
34. **Já enganei pessoas para obter dinheiro delas.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
35. **Preocupo-me quando me meto numa situação que não me é familiar sem conhecer todos os detalhes.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
36. **Não sinto muita empatia pelas pessoas.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
37. **Meto-me em problemas por não considerar as consequências das minhas ações.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
38. **Consigo convencer as pessoas a fazerem o que eu quero.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
39. **Para mim, a honestidade é mesmo a melhor prática.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
40. **Já magoei pessoas para as ver com dor.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
41. **Não gosto de assumir a liderança de grupos.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
42. **Às vezes insulto as pessoas de propósito para obter uma reação delas.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

ID Estudo: \_\_\_\_\_  
ID Participante: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_

43. **Já tirei artigos de uma loja sem os pagar.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
44. **É fácil deixar-me envergonhado.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
45. **As coisas são mais divertidas se houver um pouco de perigo envolvido.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
46. **Tenho dificuldade em esperar pacientemente por coisas que quero.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
47. **Mantenho-me tão longe do perigo físico quanto posso.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
48. **Não me importo muito se o que faço magoa os outros.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
49. **Já perdi um amigo porque fiz coisas irresponsáveis.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
50. **Não sou muito bom comparado com a maioria das pessoas.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
51. **Outras pessoas já me disseram que estavam preocupadas pela minha falta de auto-controlo.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
52. **É fácil para mim identificar-me com as emoções das outras pessoas.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
53. **Já roubei alguém.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso
54. **Nunca me preocupo em fazer “figuras tristes” em frente aos outros.**  
 verdadeiro  moderadamente verdadeiro  moderadamente falso  falso

ID Estudo: \_\_\_\_\_  
ID Participante: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_

55. Não me incomoda quando as pessoas à minha volta estão a sofrer.  
[ ] verdadeiro [ ] moderadamente verdadeiro [ ] moderadamente falso [ ] falso
56. Já tive problemas no trabalho porque fui irresponsável.  
[ ] verdadeiro [ ] moderadamente verdadeiro [ ] moderadamente falso [ ] falso
57. Não sou muito bom a influenciar pessoas.  
[ ] verdadeiro [ ] moderadamente verdadeiro [ ] moderadamente falso [ ] falso
58. Já roubei alguma coisa de um veículo.  
[ ] verdadeiro [ ] moderadamente verdadeiro [ ] moderadamente falso [ ] falso

Sexo: \_\_ Masculino  
\_\_ Feminino

Idade: \_\_\_\_\_

## ANEXO V

### Protocolo experimental do jogo do ditador

## Protocolo Experimental

### Jogo do Ditador

#### 1. Texto introdutório:

“Bem-vindo,

Esta tarefa será realizada em pares, você será o Jogador A e o outro participante, o Jogador B.

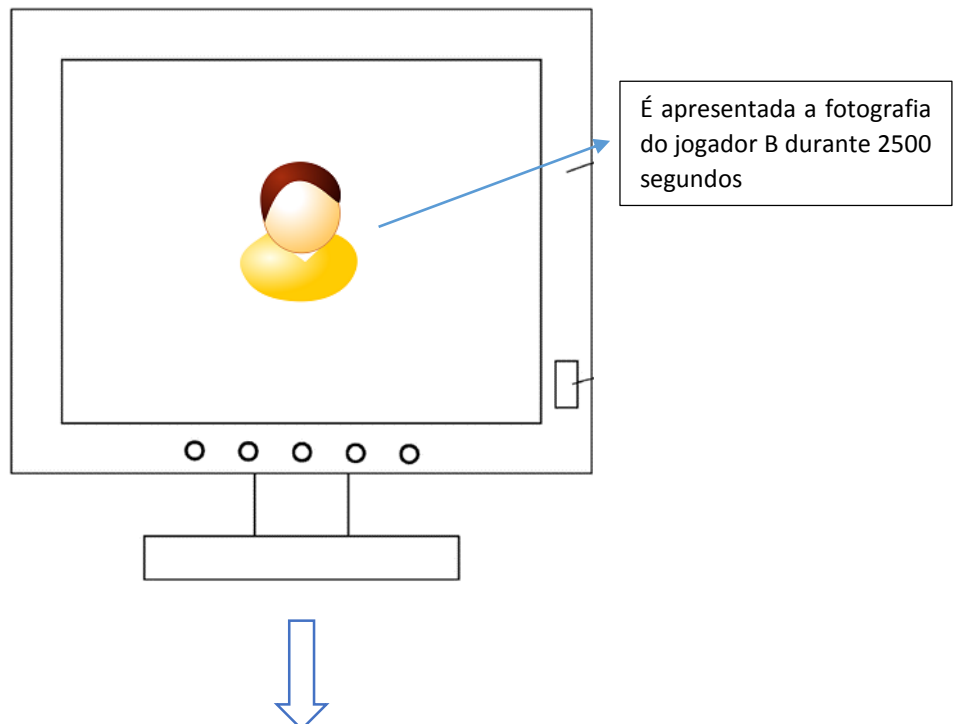
Ser-lhe-ão atribuídas 10 senhas no início de cada Jogo.

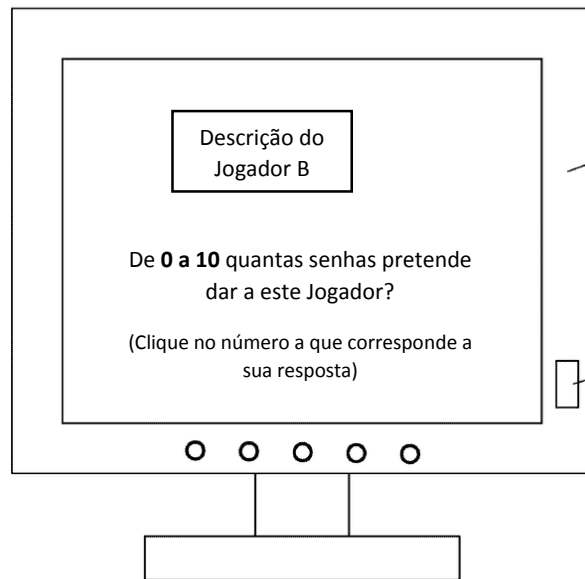
Quando lhe for apresentado o segundo jogador, terá apenas que clicar no número correspondente ao número de senhas que pretende dividir com esse jogador.

Será uma série de 6 Jogos.

Para começar, por favor, clique na tecla D”

#### 2. Diagrama Ilustrativo do jogo do ditador:





3. Texto final:

“ O jogo chegou ao fim.  
Muito obrigado pela sua participação!”

## JOGADOR B

### Características das Fotografias:

- Três faces femininas e três faces masculinas, Caucasianas, de expressão neutra
- Base de Dados: *Rabound Faces Database*
- Dimensão: 18 x 27 cm (681 x 1024 px)

### Descrição

#### **Face Feminina**

##### A. Nível Socioeconómico Alto:

“Médica Dentista. Os pais, também médicos, inauguraram uma Clínica Dentária em seu nome, onde esta se encontra a trabalhar.”

##### B. Nível Socioeconómico Médio:

“Professora de dança. Dá aulas de ballet numa escola de dança e aulas de aeróbica num ginásio.”

##### C. Nível Socioeconómico Baixo:

“Empregada doméstica. Encontra-se, no momento, desempregada.”

#### **Face Masculina**

##### A. Nível Socioeconómico Alto:

“Gestor empresarial. Trabalha numa empresa multinacional farmacêutica.”

##### B. Nível Socioeconómico Médio:

“Cozinheiro. Trabalha no restaurante de um hotel em lisboa.”

##### C. Nível Socioeconómico Baixo:

“Pedreiro. Trabalhava por conta de outrem, encontra-se de momento desempregado.”

## ANEXO VI

Questionário de validação dos níveis socioeconómicos dos atores

## Características Sociodemográficas

### 1. Género

Feminino  Masculino

### 2. Data de Nascimento

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

### 3. Nível de Escolaridade (por favor, faça um círculo no número a que corresponde o nível de escolaridade em que se encontra):

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23+
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

## Exercício

### 4. Classifique as seguintes descrições quanto ao nível socioeconómico:

	Nível socio-económico		
	Alto	Médio	Baixo
Cozinheiro. Trabalha no restaurante de um hotel em Lisboa.			
Gestor empresarial. Trabalha numa empresa multinacional farmacêutica.			
Empregada doméstica. Encontra-se, no momento, desempregada.			
Professora de dança. Dá aulas de ballet numa escola de dança e aulas de aeróbica num ginásio.			
Médica Dentista. Os pais, também médicos, inauguraram uma Clínica Dentária em seu nome, onde esta se encontra a trabalhar.			
Pedreiro. Trabalhava por conta de outrem, encontra-se de momento desempregado.			

Obrigado pela colaboração.

## ANEXO VII

### Fotografias dos atores





ANEXO VIII  
Despiste médico

## Lista de Verificação de Segurança do Participante

### Identificação do Participante

Nome	Data de Nascimento	M	F
		Sexo	
Morada	Profissão		
Código Postal	Localidade	Contato Telefónico	Contato de Emergência

### Informação Clínica e Histórico Familiar

Etnia	Tem Histórico de :	SIM	NÃO
Peso Atual (Kg)	Altura (M)		
Grupo Sanguíneo	Asma		
Alergias	Dores de Cabeça		
Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Diabetes		
Fuma	Hipertensão		
Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Epilepsia		
Consome Bebidas Alcolólicas	Depressão		
Medicação Atual	Ansiedade		

### Exame Clínico

Pressão Arterial	Observações
Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	
Teste de Gravidez	Observações

X

Assinatura do Participante

Data : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_

X

Doutora Celeste Silveira  
Assinatura do Médico Responsável

Data : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_

## ANEXO IX

### Termo de responsabilidade

## TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, \_\_\_\_\_,  
portadora do número de identificação civil \_\_\_\_\_, tendo sido informada que a  
toma de 24 IU de Syntocinon durante o período de gravidez pode provocar contrações uterinas  
e/ou induzir o parto prematuro, declaro não estar grávida, nem considerar a possibilidade de  
engravidar no momento em assino este termo e, estando ciente das consequências que um falso  
depoimento poderia acarretar, assumo inteira responsabilidade pela informação prestada.

Porto, \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /201\_\_\_\_

---

(Assinatura da Participante)