

## Oxitocina e Saúde Mental em Estudantes do Ensino Superior

Ana Carolina Escrevente Veríssimo

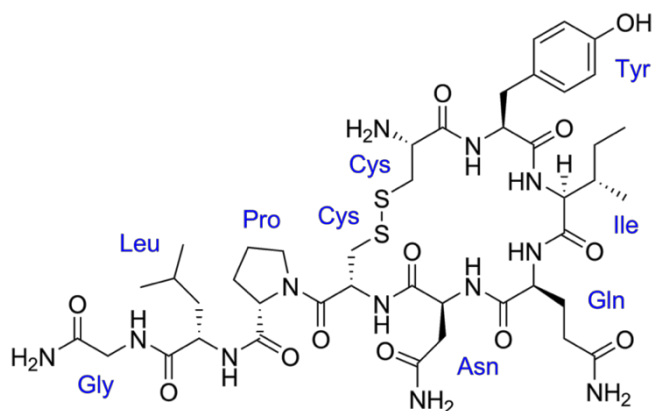
Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de  
Mestre em Engenharia Biomédica

### Orientadores

Rui Miguel Duque de Brito (ESTeSL)

Luísa Maria Carvalho da Veiga (ESTeSL)

Dezembro de 2018



## Oxitocina e Saúde Mental em Estudantes do Ensino Superior

Ana Carolina Escrevente Veríssimo

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de  
Mestre em Engenharia Biomédica

### Orientadores

Rui Miguel Duque de Brito (ESTeSL)

Luísa Maria Carvalho da Veiga (ESTeSL)

### Júri

Presidente: António Jorge Silvestre (ISEL)

Vogais: Paula Correia da Silva (Instituto Universitário Egas Moniz)

Margarida Custódio Santos (ESTeSL)

Luísa Carvalho da Veiga (ESTeSL)

Dezembro de 2018

Ana Carolina Escrevente Veríssimo. Mestrado de Engenharia Biomédica. Todos os direitos reservados. O Instituto Superior de Engenharia de Lisboa (ISEL), tem o direito de publicar e arquivar esta dissertação para obtenção de Grau de Mestre, e divulgar através de repositórios científicos, com fins educacionais.

*À minha mãe, por tudo.*

## Agradecimentos

Findo este projeto não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que de uma forma ou de outra contribuíram para o seu desenvolvimento e concretização.

Em primeiro lugar, o meu agradecimento é dirigido aos orientadores desta tese. À Professora Doutora Luísa Veiga e ao Professor Doutor Miguel Brito pelo acompanhamento, pela disponibilidade constante, pelo conhecimento partilhado e por serem sempre extremamente acessíveis o meu muito obrigado.

No entanto, não seria possível também sem a Professora Doutora Elisabete Carolino, a quem expresso o meu profundo agradecimento por toda a ajuda, que foi fundamental, no tratamento estatístico.

À Professora Doutora Ana Almeida pela preciosa ajuda na recolha de sangues.

O meu agradecimento também a todos estudantes que aceitaram participar neste estudo, sem eles nada disto seria possível.

À Sofia Santos por todo o apoio prestado.

Aos meus amigos de sempre, ao Mário e à Cristiana, que são como irmãos, e à Inês e ao Bernardo que conheci neste percurso e que espero levar para a vida, pelo constante encorajamento e apoio. Pela paciência infinita.

À minha mãe. Por todo o apoio, motivação, acompanhamento e ajuda constantes. Pela companhia em todos os momentos. Por ser para mim, indiscutivelmente, a melhor do mundo.

A todos, e àqueles que por lapso não referi o meu muito obrigada.

## Resumo

O aumento de prevalência de perturbações do foro psicológico em estudantes universitários tem sido referido por vários autores e o papel dos aspetos biológicos no seu desenvolvimento tem ganho preponderância. Destes salienta-se a oxitocina e o temperamento, característica individual com base biológica. Apesar de resultados ainda pouco conclusivos, vários estudos têm mostrado que a oxitocina desempenha um papel importante numa panóplia de comportamentos sociais que tem um papel relevante no desenvolvimento de muitas psicopatologias.

Até à data, do nosso conhecimento, não existem estudos que relacionem a oxitocina com perturbações psicológicas e o temperamento. Assim, com este projeto pretendeu-se estudar a relação entre os níveis plasmáticos de oxitocina e de dois polimorfismos no gene do seu recetor com perturbações da saúde mental (nomeadamente ansiedade e depressão) e temperamento em estudantes do ensino superior.

Para isso foram aplicados questionários a uma amostra de 762 estudantes do Instituto Politécnico de Lisboa. Para além do questionário demográfico, foram usados os questionários: Depressão de Beck (BDI), Temperamento do Adulto (ATQ) e Ansiedade de traço (STAI-Y2). Posteriormente desses foram selecionados aleatoriamente estudantes para participarem na segunda parte do projeto que consistia na determinação dos níveis de oxitocina pelo método de ELISA bem como os polimorfismos genéticos do seu recetor através de PCR em tempo real.

No que se refere ao perfil de saúde mental dos estudantes, verificou-se que a maioria dos estudantes têm níveis de ansiedade normais (68,4%) e não manifestam perturbações depressivas (61,8%), sendo as raparigas que apresentam valores mais elevados nos casos de depressão. Quanto ao temperamento, é a escala da sensibilidade orientadora que tem maior expressão entre os estudantes (43,6%).

Em relação aos níveis de oxitocina, verificou-se que são tendencialmente mais baixos para níveis de ansiedade e de depressão mais elevados. Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas quando comparados com os polimorfismos genéticos, contudo verificou-se que há uma tendência para os indivíduos heterozigóticos GA terem maiores níveis desta hormona. Das relações estudadas entre o temperamento e os níveis de oxitocina, aquela que se salientou foi na escala do controlo de esforço, a subescala do controlo de ativação.

Estes resultados suportam a existência de uma relação entre o temperamento, as perturbações de saúde mental estudadas e os níveis de oxitocina sugerindo-se que a oxitocina possui um papel protetor neste mecanismo. Este facto, pode suportar a hipótese de utilização de oxitocina exógena no tratamento ou prevenção destas perturbações psicológicas. Contudo, mais estudos são necessários neste âmbito.

Palavras-chave: Oxitocina; Temperamento; Ansiedade; Depressão; Estudantes universitários; Saúde Mental.

## Abstract

*The increase in the prevalence of psychological disorders among university students has been reported by several authors, and the role of biological aspects in their development has gained preponderance. Oxytocin and temperament have been emphasized as individual determinants with a biological basis.*

*To our knowledge, there are no studies that relate oxytocin, oxytocin receptors, psychological disturbances and temperament. We aimed to study the association between plasma oxytocin levels and two polymorphisms, in gene receptor, mental health and temperament disturbances in university students.*

*A sample 762 students of the Instituto Politécnico de Lisboa participated. In the first part of our study we used Beck Depression (BDI), Adult Temperament (ATQ), Trait Anxiety (STAI-Y2), and a Demographic questionnaire. Students were randomly assigned to participate in the second part of the project, which consisted, in determining oxytocin levels according to the ELISA method, and the genetic polymorphisms of their receptor through real-time PCR.*

*The majority of individuals showed normal anxiety levels (68.4%), and low depression levels (61.8%), with girls scoring higher values in the latter. As for temperament, “orienting sensitivity dimension” showed higher expression among students (43.6%).*

*Oxytocin levels were tendentially lower in higher anxiety and depression levels. No statistically significant differences were detected when compared to genetic polymorphisms, but a slight tendency was found for higher oxytocin levels in the group of heterozygotic individuals. Regarding temperament results showed a significant positive association between oxytocin levels and the “effort control dimension”*

*Reinforcing previous studies our findings showed the prevalence of associations between oxytocin levels and emotional and psychological variables. The enlargement of our sample will allow more consistent results.*

*Keywords: Oxytocin; Temperament, Anxiety; Depression; College Students; Mental Health.*

# Índice

<b>Agradecimentos</b>	<b>v</b>
<b>Resumo</b>	<b>vi</b>
<b>Abstract</b>	<b>vii</b>
<b>Índice de Tabelas</b>	<b>xi</b>
<b>Índice de Gráficos</b>	<b>xii</b>
<b>Índice de Tabelas do Apêndice</b>	<b>xiii</b>
<b>Lista de Abreviaturas</b>	<b>xiv</b>
<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Saúde Mental nos Estudantes do Ensino Superior</b>	<b>1</b>
1.1.1. Depressão	1
1.1.2. Ansiedade	3
1.1.3. Temperamento	4
<b>1.2. Oxitocina</b>	<b>6</b>
1.2.1. Síntese, estrutura e função da Oxitocina	6
1.2.2. Oxitocina e Saúde Mental	8
<b>2. Objetivos</b>	<b>11</b>
<b>3. Materiais e Métodos</b>	<b>12</b>
<b>3.1. Caracterização Metodológica do Estudo</b>	<b>12</b>
<b>3.2. População e Participantes</b>	<b>12</b>
<b>3.3. Instrumentos de recolha de dados</b>	<b>12</b>
<b>3.4. Procedimento de recolha de dados</b>	<b>12</b>
3.4.1. Questionário Sócio-Demográfico	12
3.4.2. <i>Beck Depression Inventory</i> (BDII-II)	13
3.4.3. Temperamento (ATQ)	13
3.4.4. <i>State Trait Inventory Anxiety</i> (STAI-Y2)	15
<b>3.5. Protocolo experimental para a determinação dos polimorfismos</b>	<b>15</b>

<b>3.6. Determinação da Oxitocina Plasmática</b>	<b>17</b>
3.6.1. Procedimento de extração da Oxitocina	17
3.6.2. Determinação da Oxitocina Plasmática – Método ELISA	17
<b>3.7. Procedimento de análise estatística dos resultados</b>	<b>19</b>
<b>4. Resultados</b>	<b>21</b>
<b>4.1. Caracterização da amostra – Questionário Socioeconómico</b>	<b>21</b>
<b>4.2. Análise da consistência interna das escalas STAI-Y2, BDI e ATQ</b>	<b>22</b>
<b>4.3. Análise descritiva das variáveis Ansiedade, Depressão e Temperamento</b>	<b>23</b>
4.3.1. Análise descritiva da Ansiedade de Traço – Escala STAI-Y2	23
4.3.2. Análise descritiva da Depressão – Escala BDI	23
4.3.3. Análise descritiva do Temperamento - Escala do Temperamento (ATQ)	24
<b>4.4. Estudo das diferenças nos níveis Ansiedade e Depressão considerando as variáveis sociodemográficas</b>	<b>25</b>
4.4.1. Diferenças na escala de BDI e na escala STAI-Y2 considerando os níveis socioeconómicos	25
4.4.2. Diferenças nas escalas STAI-Y2 e BDI considerando quem tem e quem não tem acompanhamento médico	25
4.4.3. Diferenças nas escalas STAI-Y2 e BDI considerando quem tem e quem não tem acompanhamento psicológico	26
<b>4.5. Análise dos níveis de Oxitocina</b>	<b>26</b>
4.5.1. Considerando o sexo	26
4.5.2. Considerando os níveis de Ansiedade (STAI-Y2)	26
4.5.3. Considerando os valores globais de Depressão (Score BDI)	27
4.5.4. Associação dos níveis de Oxitocina com as escalas do Temperamento	27
<b>4.6. Comparações dos níveis de Oxitocina com os SNPs</b>	<b>29</b>
<b>4.7. Comparações dos SNPs considerando o sexo</b>	<b>29</b>
<b>5. Discussão</b>	<b>30</b>
<b>6. Conclusões</b>	<b>33</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>35</b>
<b>Anexo A</b>	<b>41</b>



## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Preparação dos padrões (Abcam, 2017) .....	18
Tabela 2 - Caracterização sociodemográfica da amostra de estudantes do Ensino Superior Politécnico do Instituto Politécnico de Lisboa .....	21
Tabela 3- Coeficiente Alpha de Cronbach para as várias escalas em estudo .....	22
Tabela 4 - Distribuição da Classificação da STAI-Y2 .....	23
Tabela 5 - Resultados do teste Mann-Whitney para comparação da escala de ansiedade entre sexos. ....	23
Tabela 6 - Distribuição do grau de depressão dos estudantes em estudo .....	23
Tabela 7 - Resultados do teste Mann-Whitney para comparação da escala de depressão entre sexos .....	24
Tabela 8 - Níveis médios de oxitocina em relação ao sexo.....	26
Tabela 10 - Correlação entre as escalas do temperamento e os níveis de oxitocina .....	27
Tabela 9 - Coeficiente de correlação de Pearson, para avaliar a forma e intensidade da relação entre as várias escalas em estudo, STAI-Y2, BDI e as escalas do ATQ e os Níveis de Oxitocina.....	28

## Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição da percentagem de estudantes com valores mais elevados em cada uma das escalas do temperamento. ....	24
---	----

## Índice de Tabelas do Apêndice

Apêndice A, Tabela 2 - Número e % de estudantes com valores mais elevados em cada uma das escalas .....	44
Apêndice A, Tabela 3 - Resultados do teste Mann-Whitney para comparação das escalas entre sexos.....	44
Apêndice A, Tabela 4 - Resultados do teste Mann-Whitney para a comparação das escalas Afeto Negativo, Controlo de Esforço, Extroversão e Sensibilidade Orientadora da ATQ entre sexos. ....	45
Apêndice A, Tabela 5 - comparação dos níveis de oxitocina com o score de BDI e se tem ou não ansiedade alta.....	45
Apêndice A, Tabela 6 - Resultados do teste Kruskal-Wallis para a comparação das várias escalas entre os níveis socioeconómicos. ....	45
Apêndice A, Tabela 7 - Resultados do teste Mann-Whitney para a comparação das várias escalas entre quem tem e quem não tem acompanhamento médico. ....	46
Apêndice A, Tabela 8 - Resultados do teste Mann-Whitney para a comparação das várias escalas entre quem tem e quem não tem acompanhamento psicológico. ....	46
Apêndice A, Tabela 9 - Tabela: Resultados do teste Mann-Whitney para a comparação dos níveis de Oxitocina com o SNP rs2254298. ....	46
Apêndice A, Tabela 10 - Resultados do teste Kruskal-Wallis para a comparação dos níveis de Oxitocina com o SNP rs53576 .....	46
Apêndice A, Tabela 11 - relação da frequência dos alelos dos SNPs com o sexo .....	47

## Lista de Abreviaturas

**ASN** - Asparagina  
**ATQ** – *Adult Temperament Questionnaire*  
**BDI** – *Beck Depression Inventory*  
**CYS** – Cisteína  
**DGES** – Direção Geral do Ensino Superior  
**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico  
**ELISA** - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*  
**GLN** - Glutamina  
**ILE** – Isoleucina  
**IPL** – Instituto Politécnico de Lisboa  
**OXTR** - Recetor da Oxitocina  
**PCR** – *Polymerase Chain Reaction*  
**PRO** – Prolina  
**PVN** – Núcleo Paraventricular  
**SNPs** – *Single Nucleotide Polymorphism*  
**STAI** – *State Trait Anxiety Inventory*  
**TYR** - Tirosina

# 1. Introdução

## 1.1. Saúde Mental nos Estudantes do Ensino Superior

A saúde mental é o resultado da combinação de fatores biológicos, psicológicos, sociais e ambientais e tem uma grande influência em múltiplos aspectos da vida dos jovens adultos (World Health Organization, 2017a). Alguns estudos têm encontrado associações entre níveis de oxitocina e qualidade das relações sociais, hábitos de consumo, sucesso acadêmico e perturbações da saúde mental. A preocupação com a saúde mental dos estudantes é crescente pois a maioria dos distúrbios mentais tem o seu pico durante ou ligeiramente antes da idade universitária (antes dos 24 anos), altura em que se dá a transição para a vida adulta (Macaskill, 2012). Estes problemas podem ser precipitados ou agravados por inúmeros fatores que estão relacionados com a entrada para a universidade tais como os períodos irregulares de sono, as relações interpessoais, fazer novos amigos, a pressão académica, a mudança de casa dos pais pela primeira vez, gerir o orçamento, ajustar-se a um novo regime de aprendizagem e definir a sua identidade como estudante (Organização Mundial de Saúde, 2002; Macaskill, 2012; Eisenberg, Gollust, Golberstein, & Hefner, 2007; Storrie, Ahern, & Tuckett, 2010). De entre as perturbações mentais nestas faixas etárias, a depressão e os transtornos de ansiedade são as mais frequentes (Elovainio et al., 2015).

### 1.1.1 Depressão

A depressão é o terceiro problema de saúde que causa maior incapacidade dos indivíduos à escala mundial, só ultrapassado pelos problemas cardíacos e respiratórios, sendo um dos problemas mais comuns nos estudantes universitários (Ibrahim, Kelly, Adams, & Glazebrook, 2013).

Investigações apontam ainda para o aumento significativo de incidência de depressão um ano após a entrada dos estudantes no ensino superior, sendo desta forma o segundo ano, onde os sintomas psiquiátricos manifestados são mais graves (Macaskill, 2012; Vasegh & Baradaran, 2014; Trofimova & Sulis, 2018).

Episódios de depressão são o resultado da interação de múltiplos genes com o ambiente que rodeia o indivíduo (Costa et al., 2009). As características da depressão incluem como mais prevalente a perda de afeto positivo que se manifesta numa variedade de sintomas, incluindo distúrbios do sono, falta de cuidado pessoal, falta de concentração, ansiedade e falta de interesse nas experiências quotidianas (Ibrahim et al., 2013).

O custo dos transtornos afetivos pode ser particularmente alto nos jovens, porque eles representam o futuro de qualquer comunidade. A depressão nesta fase inicial da vida pode levar à acumulação de consequências negativas ao longo da vida adulta através de seu impacto nas perspetivas de carreira e

nas relações sociais. A depressão tem sido associada a piores resultados acadêmicos, instabilidade de relacionamento, pensamentos e tentativas de suicídio e pior desempenho no trabalho (Ibrahim et al., 2013). Embora em alguns casos seja considerado que os estudantes universitários tenham maior probabilidade de serem beneficiados em termos socioeconômicos o que é considerado protetor contra a depressão (Ibrahim et al., 2013) no caso dos estudantes que cresceram em famílias sem estabilidade financeira estes são mais propensos a apresentar sintomas de depressão e ansiedade (Eisenberg, Gollust, Golberstein, & Hefner, 2007), indicando que as dificuldades financeiras se correlacionam com taxas mais altas desses problemas de saúde mental. Também fatores como a mudança no estilo de vida que resultam em distúrbios do sono e da alimentação, alterações no relacionamento familiar, preocupações acadêmicas e preocupação com a vida de pós-graduação são fatores agravantes (Eisenberg et al., 2007; Ibrahim et al., 2013).

Estudos verificaram grandes variações na incidência da depressão encontrando desde taxas relativamente baixas em torno de 10%, a taxas entre 40% e 84 % (Ibrahim et al., 2013). Por exemplo, no estudo realizado por Beiter e colaboradores (2015) os autores verificaram que nos EUA quase 10% dos estudantes universitários tinham sido diagnosticados ou tratados para depressão nos 12 meses anteriores (Beiter et al., 2015). A situação é ainda mais grave quando se verifica que a maioria dos jovens estudantes com depressão não recebe apoio adequado (Macaskill, 2012). A este respeito no estudo realizado por Macaskill (2012) com uma população de 1197 estudantes que frequentam o 1º, 2º ou 3º ano da universidade, o autor conclui que embora as taxas de doença mental em estudantes fossem similares às da restante população apenas 5,1% recebia tratamento (Macaskill, 2012).

No mesmo sentido Furr e colaboradores (2001), verificaram que 53% dos estudantes sofriam de depressão e 9% relataram que tinham considerado cometer suicídio desde o início da faculdade (Vasegh & Baradaran, 2014).

A depressão tem vindo a ser associada a comportamentos de risco, como tabagismo, alimentação inadequada, falta de exercícios físicos, maus hábitos de sono e não-conformidade com recomendações de tratamento médico (Beiter et al., 2015). Provoca angústia e tem um impacto negativo no quotidiano das pessoas até em tarefas diárias de pouco relevo, com consequências de grande proporção quer na vida pessoal, familiar quer na vida social dos indivíduos. Em casos extremos, a depressão culmina no suicídio, sendo atualmente a causa mais frequente para este evento com uma taxa de aproximadamente 20% (Direção Geral de Saúde, 2017). O suicídio é a segunda causa de morte entre jovens dos 15 aos 29 anos de idade em todo o mundo (World Health Organization, 2017b; Amrai, Zalani, Arfai, & Sharifian, 2011).

Existem fatores protetores que incluem atributos pessoais como a auto-estima, conquistas académicas, inteligência, temperamento e vivências como o suporte familiar, amizades e uma boa rede de relações sociais e emocionais (Macaskill, 2012).

### 1.1.2. Ansiedade

No que se refere às perturbações de ansiedade estas têm a mesma tendência das perturbações depressivas (Direção Geral de Saúde, 2017).

A ansiedade é caracterizada por uma sensação incontrolável que se baseia em possíveis ameaças futuras, perigos ou outros eventos futuros potencialmente negativos. Há uma sensação de medo e desamparo. É, até certo ponto, um estado normal de funcionamento e pode, muitas vezes, servir a um propósito adaptativo. No entanto, pode ser também um grande peso, limitando a capacidade de uma pessoa viver livremente, sem preocupações ou medos em demasia (Pérez-Edgar & Fox, 2005).

Os transtornos de ansiedade são os mais comuns de todos os problemas de saúde mental afetando aproximadamente 1 em cada 10 pessoas. São mais prevalentes entre as mulheres do que entre os homens e são transversais quanto à idade. A prevalência ao longo da vida para transtornos de ansiedade em adultos é de cerca de 25% a 30% dos adultos em algum momento de suas vidas (Hosseini & Khazali, 2013).

Nos anos 60 do séc. XX Cattell e Scheier (1961), Cattell (1966) através de análise fatorial num estudo para a medição da ansiedade referem pela primeira vez os conceitos de ansiedade de traço e de ansiedade estado. Posteriormente estes conceitos foram redefinidos e operacionalizados por Spielberger, C., Gaudry, E., Vagg, P., (1975) tornando possível a sua medição. Segundo Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, (1983) os estados de ansiedade são caracterizados por tensão, apreensão, nervosismo e preocupação, e pela ativação ou excitação do sistema nervoso autónomo. Neste modelo a ansiedade estado é definida como um estado emocional ou uma condição, conscientemente percebida, transitória do organismo humano caracterizada por sentimentos desagradáveis de tensão e apreensão, e por um aumento na atividade do sistema nervoso autónomo que gera reacções psicofisiológicas (Spielberger, C., Gaudry, E., Vagg, P., 1975). A ansiedade de traço refere-se a características individuais, relativamente estáveis, de tendência para sentir ansiedade (i.e isto é, tendência para perceber situações como perigosas ou ameaçadoras e para responder a tais situações com elevações do seu estado ansiedade). Ainda segundo os autores, a ansiedade de traço também pode refletir características individuais relativamente à frequência e intensidade com que os estados de ansiedade foram manifestados no passado, e aumentar probabilidade de que a ansiedade estado se voltem a manifestar no futuro. Assim, quanto mais forte for o traço de ansiedade, mais provável será que o indivíduo experimente elevações mais intensas da ansiedade estado em situações ameaçadoras (Spielberger et al., 1983).

Indivíduos com ansiedade de traço elevada manifestam elevações da ansiedade estado com mais frequência do que indivíduos com baixa ansiedade de traço, porque tendem a interpretar uma gama

mais ampla de situações como perigosas ou ameaçadoras. As pessoas com ansiedade de traço alta também são mais propensas a responder com maiores aumentos na intensidade da ansiedade estado em situações que envolvem relacionamentos interpessoais e ameaçam a auto-estima (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983).

Pessoas com transtornos de ansiedade relatam pior qualidade de vida do que pessoas sem altos níveis de ansiedade, pois estes podem levar as pessoas a tentar evitar situações que desencadeiem ou piorem os seus sintomas afetando não só o desempenho no trabalho, trabalho escolar e relacionamentos pessoais (Beiter et al., 2015; Ranna Parekh, 2017).

Segundo Spielberg et al. (1983) os níveis de ansiedade de traço nos estudantes universitários são de  $38,30 \pm 9,18$  em indivíduos do sexo masculino e de  $40,40 \pm 10,15$  em indivíduos do sexo feminino. Estes valores são superiores em ambos os casos aos registados para os adultos em idade ativa. Avaliando por faixa etária, os indivíduos que trabalham com idades compreendidas entre os 19 e os 39 anos registaram uma ansiedade de traço de  $35,55 \pm 9,53$  no sexo masculino e  $36,15 \pm 9,73$  no sexo feminino, no entanto este valor embora seja o mais elevado não varia muito das outras faixas etárias sendo que o valor mais baixo é registado nas mulheres acima dos 50 anos com ansiedade de traço de  $31,79 \pm 7,78$ .

As causas dos distúrbios de ansiedade são atualmente desconhecidas, mas provavelmente envolvem uma combinação de fatores, incluindo genéticos, ambientais, psicológicos e de desenvolvimento. Os transtornos de ansiedade podem ocorrer em famílias, sugerindo que uma combinação de genes e *stress* ambiental podem produzir os transtornos (Ranna Parekh, 2017).

O aumento nos níveis de ansiedade nos estudantes universitários, à semelhança do que acontece na depressão, pode ter um efeito nefasto no desempenho académico bem como na prática profissional que se segue (Ibrahim & Abdelreheem, 2015).

Estudos mostraram que os estudantes universitários que têm um relacionamento satisfatório com a família e os amigos são mais propensos a ter uma satisfação geral com a vida (Beiter et al., 2015).

### 1.1.3. Temperamento

O temperamento tem sido definido como os principais traços psicológicos que moldam o humor, o comportamento e que tem repercussões vastas na forma como o indivíduo percebe o mundo e reage às mais diversas situações (Pérez-Edgar & Fox, 2005). A definição aponta para um perfil psicológico estável, ancorado em sistemas biológicos e congénitos, com influência hereditária, num padrão duradouro de comportamentos que aparecem cedo e são consistentes ao longo do tempo (Evans & Rothbart, 2007; Paavonen, Luoto, Lassila, Leinonen, & Kampman, 2018).

O temperamento é ancorado em sistemas biológicos e corresponde a uma das várias dimensões da personalidade (Evans & Rothbart, 2007).

Segundo a abordagem neurobiológica de Rothbart (Putnam & Stifter, 2008; Rothbart & Bates, 1998), o temperamento corresponde a características individuais com base constitucional (composição biológica relativamente duradoura do organismo, influenciada ao longo do tempo pela hereditariedade, maturação e experiência) na reatividade (processos de ativação fisiológicos e comportamentais associados ao afeto, atenção e comportamento motor, podendo ser medida através de parâmetros que descrevem a reatividade comportamental, autónoma, endócrina e a resposta do sistema nervoso central (tempo de latência, intensidade da resposta e tempo de recuperação)) e autorregulação (processos neuronais e comportamentais que modulam (facilitam ou inibem) a reatividade). As diferenças individuais na reatividade e autorregulação resultam das influências biológicas, como a genética e a maturação, mas podem ser afetadas pela experiência do indivíduo (Rothbart & Derryberry, 1981; Goldsmith et al., 1987; Rothbart & Bates, 1998; Amaral, 2014).

O fundamento biológico de uma predisposição temperamental é geralmente, mas nem sempre, genética. Em alguns casos, é o resultado de *stress* pré-natal ou de uma infeção da mãe quando estava grávida que afeta o feto. Uma importante fonte de base biológica de uma predisposição temperamental é a variação na concentração e densidade e localização de múltiplos recetores para um grande número de moléculas que podem afetar a função cerebral, onde se inclui a oxitocina (Kagan, 2001).

Sugere-se que o temperamento reflita as diferenças individuais no sistema nervoso autónomo e nas funções neuro-endocrinológicas do cérebro existindo evidências que certas características do temperamento tenham associação com o risco de doenças mentais, nomeadamente de depressão. O oposto também se poderá verificar. Uma depressão a longo prazo pode afetar processos biológicos que afetam estruturas funcionais em regiões específicas do cérebro afetando assim estruturas psicológicas centrais, biologicamente enraizadas, como o temperamento. Existem estudos que demonstraram que as diferenças individuais no temperamento são refletidas em variações estruturais em áreas específicas do cérebro (Elovainio et al., 2015).

Rothbart e Derryberry (1981) e Rothbart, Derryberry e Posner (1994) desenvolveram o *Adult Temperament Questionnaire* (ATQ) que identifica quatro dimensões do temperamento e que integram várias subdimensões: o Afeto Negativo, associado ao medo, raiva, tristeza e desconforto; a Extroversão, relacionada com a emocionalidade positiva, o nível de atividade, a impulsividade, o envolvimento em atividades que impliquem riscos e satisfação derivada da interação social; o Controlo de Esforço, que foi definido por Rothbart como "a capacidade de inibir uma resposta dominante para realizar uma resposta subdominante". O controlo de esforço inclui a capacidade de gerir voluntariamente a regulação da atenção e inibir (controlo inibitório) ou ativar (controlo de

ativação) o comportamento conforme necessário para se adaptar, especialmente quando a não se está particularmente predisposto a fazê-lo. Essas capacidades fundamentam o aparecimento da auto-regulação, que inclui a capacidade de controlo da atenção em situações de conflito, de planeamento do futuro e de deteção de erros; por fim, a Sensibilidade Orientadora, definida como a atenção automática a eventos sensoriais externos e a eventos internos (*e.g.*, ocorrência espontânea de pensamentos e imagens) que inclui perceções e pensamentos periféricos à tarefa a decorrer (Evans & Rothbart, 2007; Amaral, 2014).

## 1.2. Oxitocina

### 1.2.1. Síntese, estrutura e função da Oxitocina

A oxitocina cujo gene se localiza no cromossoma 20p13 é um neuropéptido constituído por nove aminoácidos com a seguinte sequência é CYS-TYR-ILE-GLN-ASN-CYS-PRO-LEU-GLY-NH<sub>2</sub>. Apresenta uma ligação persulfureto entre as cisteínas na posição 1 e 6 e uma massa molecular de 1007 Daltons (Gimpl, Fahrenholz, & Gene, 2001).

Este neuropéptido é sintetizado por dois tipos de neurónios no hipotálamo, os neurónios magnocelulares dos núcleos supraóptico e paraventricular e os neurónios parvocelulares no núcleo paraventricular. Os neurónios parvocelulares projetam-se para o hipotálamo, sistema límbico e tronco cerebral. Por sua vez, os neurónios magnocelulares libertam oxitocina nos vasos sanguíneos a partir dos terminais na glândula pituitária posterior (Uvnäs-Moberg, 1998).

A oxitocina é sintetizada a partir do péptido inativo preproxitocina que inclui a neurofisina, proteína transportadora desta hormona. Este péptido é sequencialmente hidrolisado por ação de vários enzimas, sendo a peptidilglicina monooxigenase a responsável pela libertação do nonapéptido ativo. Na glândula pituitária, a oxitocina ligada à neurofisina é armazenada em vesículas e é libertada por exocitose em resposta a estímulos elétricos (Morris & Pow, 1991). Esses estímulos elétricos podem surgir na sequência de interações sensitivas como o toque e odor (Uvnäs-Moberg, 1998).

A sua ação é mediada pela ligação ao recetor (Dumais & Veenema, 2016). Este pertence à família dos recetores acoplados à proteína G que requer magnésio e colesterol e ativa vários sistemas de segundo mensageiro. Estes recetores são expressos em células periféricas e em neurónios cerebrais e da espinhal medula, nomeadamente na amígdala, hipotálamo ventromedial, septo, núcleo *accumbens* e tronco cerebral (Gimpl et al., 2001).

O gene do recetor da oxitocina (OXTR) está localizado no cromossoma 3p25 podendo apresentar várias mutações. Contudo as mais comuns são o rs53576 e rs2254298. Estas variantes genéticas têm sido associadas a alterações morfométricas das principais estruturas límbicas e parecem ter um grande impacto na função da oxitocina (Tops, Habel, & Radke, 2018).

Estes SNPs localizam-se num intrão. Como os intrões são as partes do código genético que são removidas por *splicing* de RNA durante a maturação de pré-mRNA para o mRNA final, o seu código não contribui para a configuração da proteína. No entanto, existem registos na literatura que relacionam os SNPs presentes nos intrões no OXTR a mudanças no comportamento social sugerindo que deve haver algum mecanismo que afete as propriedades químicas do recetor de oxitocina (Chen et al., 2011a). Uma hipótese especulativa é que o processo bioquímico de *splicing* de intrões de pré-mRNA poderia ser um alvo potencial para SNPs intrónicos afetarem o mRNA final e assim mudar as propriedades da proteína. Os SNPs no mRNA final podem levar à inclusão de outro aminoácido na proteína. Se este aminoácido estiver em um sítio ativo da proteína, ele poderá alterar as propriedades de ligação ou a transmissão do sinal do OXTR e influenciar a eficácia da oxitocina. Outra possibilidade é que esses SNPs impeçam a ligação do *spliceosome* ao pré-mRNA, que é uma grande proteína que se liga a sequências de pré-mRNA para remover os intrões e juntar os exões (Papasaikas e Valcarcel, 2016).

Esta hormona é encontrada em vários tecidos não cerebrais que expressam o seu recetor, nomeadamente ovários, testículos, olhos, medula adrenal, placenta, timus e pâncreas. A presença de oxitocina nestes tecidos é indicativa de que para além das ações cerebrais possui também ações periféricas. As ações periféricas da oxitocina parecem estar associadas à secreção pela glândula pituitária e incluem a lactação, a contração uterina no momento do parto, a regulação da natriurese, diferenciação dos cardiomiócitos, modulação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, regulação do apetite e inflamação. Por sua vez, a secreção de oxitocina pelos neurónios parvocelulares parece estar associada a comportamentos sociais. Vários autores referem que a oxitocina contribui para a regulação das relações maternas, da cognição social e outros processos psicológicos. Também foram encontradas algumas relações entre os seus níveis plasmáticos e certos SNPs com a depressão, ansiedade e autismo, *déficits* de empatia e de apego (Tops et al., 2018).

No que diz respeito à diferença entre géneros, o sistema nervoso oxitonérgico parece ser mais influenciado pelas hormonas esteroides femininas, aumentando os estrogénios a secreção da oxitocina no cérebro e a expressão dos seus recetores (Campos & Graveto, 2010). Embora alguns autores refiram que as mulheres possuem maiores concentrações de oxitocina no líquido cefalorraquidiano, os estudos não são ainda conclusivos em relação à diferença dos níveis plasmáticos de oxitocina entre sexos (Dumais & Veenema, 2016).

Assim, são cada vez mais os estudos sobre a relevância da oxitocina em processos psiquiátricos, particularmente em transtornos do humor (Ratha, 2004).

### 1.2.2. Oxitocina e Saúde Mental

Como se disse anteriormente existe evidência científica de que a oxitocina atua a nível da regulação dos comportamentos sociais humanos e está intrinsecamente envolvida em múltiplas funções neuropsiquiátricas podendo ser um fator importante, comum em vários transtornos psiquiátricos como o autismo, a esquizofrenia e a ansiedade (Cochran, Fallon, Hill, & Frazier, 2013). Foi demonstrado que as interações sociais e a percepção de apoio resultam em benefícios positivos para a saúde, enquanto a falta ou a falta percebida de apoio social está associada, por exemplo, ao aumento da probabilidade de depressão (Neumann & Slattery, 2016).

Em estudos com ratos, por exemplo, verificou-se que a diminuição da oxitocina pode estar relacionada com o desenvolvimento da síndrome de abstinência/ansiedade social na depressão e que a sua administração exógena poder ser um benefício terapêutico nestas situações. Por exemplo, existem evidências de que os níveis de oxitocina plasmática se encontram diminuídos no PVN após quatro semanas de isolamento social em ratos fêmea altamente sociais. Essas alterações foram prevenidas pela administração periférica de oxitocina a longo prazo (durante a terceira e quarta semana de isolamento). Estes resultados indicam que é possível que a administração de oxitocina seja de facto um benefício terapêutico para reverter a diminuição da socialidade observada em pacientes com depressão. Por sua vez, isso pode resultar em benefícios conhecidos de interações sociais positivas (Neumann & Slattery, 2016).

Recentemente, a administração de oxitocina em seres humanos demonstrou aumentar a confiança, sugerindo o envolvimento da amígdala, uma componente central do circuito neuronal do medo e da cognição social. Foi demonstrado, através de imagens de ressonância magnética, que a função da amígdala humana é fortemente modulada pela oxitocina. Neste estudo experimental, duplamente cego, administrou-se via intranasal, placebo ou oxitocina, e observou-se a alteração da ativação da amígdala em resposta a estímulos visuais indutores do medo. Em comparação com o placebo, a oxitocina reduziu potencialmente a ativação da amígdala e o seu acoplamento a regiões do tronco encefálico implicadas no medo. Estes resultados evidenciam que existe um mecanismo neuronal cerebral para os efeitos da oxitocina na cognição social e demonstram a necessidade de explorar estratégias terapêuticas em patologias nas quais a função anormal da amígdala está implicada, como fobia social ou autismo (Kirsch, 2005).

Numa revisão de literatura realizada por IsHak, Kahloon & Fakhry (2010) sobre o papel da oxitocina no aumento do bem-estar, os autores analisaram 102 artigos que relacionavam a oxitocina e o bem estar ao nível das relações interpessoais e verificaram que a oxitocina induz uma sensação geral de

bem-estar, incluindo calma, melhores interações sociais, maior confiança e redução do medo. Por sua vez, a sua disfunção está associada à diminuição da qualidade de vida, observada em condições neuropsiquiátricas, como o autismo, esquizofrenia e fobias sociais. A oxitocina é de uso potencial para melhorar o bem-estar interpessoal e individual, e pode ter importantes aplicações em distúrbios neuropsiquiátricos, especialmente aqueles caracterizados por medo persistente, comportamento repetitivo, confiança reduzida e evitação de interações sociais. Os estudos que relacionam a oxitocina e os distúrbios neuropsiquiátricos são ainda em pequeno número e os seus resultados não são muito consistentes.

Na revisão de literatura de Dumais & Veenema (2016) é feita a comparação entre sexos e verificaram que as meninas pré-adolescentes e adolescentes tinham concentrações plasmáticas de oxitocina mais altas do que os meninos enquanto que homens adultos apresentavam concentrações plasmáticas de oxitocina mais elevadas em comparação às mulheres adultas. Ainda assim, são descritos muitos outros estudos que revelaram não existir diferenças entre os sexos na concentração de oxitocina plasmática, sendo estes resultados inconclusivos. Estas inconsistências podem ser devidas às diferenças metodológicas entre os estudos, uma vez que determinadas metodologias utilizadas para quantificar as concentrações plasmáticas de oxitocina podem não ser fiáveis devido a possíveis interações de outras hormonais, nomeadamente a vasopressina ( Dumais & Veenema, 2016).

No que diz respeito ao estudo dos polimorfismos genéticos no recetor da oxitocina e seus efeitos psicológicos vários estudos foram realizados. Numa revisão bibliográfica, Tops, Habel e Radke (2018) verificaram uma divergência nos resultados dos estudos que investigaram a associação entre os SNPs no OXTR e o comportamento social sendo que maioritariamente afirmam que tanto o rs53576 quanto o rs2254298 o afetam, existindo contudo, uma divergência quanto aos alelos que estão associados ao comportamento pró-social e os que estão associados ao anti-social. A maioria dos estudos relata o alelo G do rs53576 como a variante pró-social. No entanto, existem alguns estudos que não encontraram qualquer associação entre os SNP e o comportamento social.

Apesar dos poucos estudos que não encontraram relação entre os SNPs e o comportamento social muitos mais indicam que há de facto uma relação. Tops e colaboradores destacaram o estudo de Carter (2007) onde este verificou existir uma correlação entre os SNPs do OXTR e diferenças no comportamentos sociais em ambos os sexos, com algumas diferenças que talvez possam ser informativas na compreensão do potencial papel do OXTR na mediação (Tops et al., 2018).

O polimorfismo rs53576 tem sido o mais estudado e observou-se que os homozigóticos GG apresentavam maior sociabilidade, maior confiança, menor sensibilidade ao stress, maiores índices de estabilidade emocional bem como maior suporte social e melhor saúde (Costa et al., 2009; Massey-Abernathy, 2017; Tops et al., 2018). Contudo, McQuaid e colaboradores (2015) verificaram que os indivíduos homozigóticos GG manifestavam evidências de baixa auto-estima o que pode refletir uma

resposta a uma elevada pressão social. Esta perspetiva está em consonância com a hipótese da saliência social afirmando que a oxitocina aumenta a sensibilidade aos estímulos sociais, independentemente de serem positivos ou negativos (Tops et al., 2018). Para o mesmo polimorfismo os homozigóticos rs535766AA têm demonstrado um menor afeto positivo no temperamento e os portadores de alelo A têm a componente pró-social do temperamento diminuída. Kogan e colaboradores (2011), Tops et al., 2018, Rodrigues e colaboradores (2009) e Uzefovsky e colaboradores (2015) verificaram que homens e mulheres portadores de uma ou duas cópias do alelo A demonstraram empatia reduzida e possuíam níveis mais baixos de otimismo, domínio e auto-estima (Saphire-Bernstein et al., 2011, ).

Kim e colaboradores (2011) exploraram a expressão do polimorfismo do OXTR rs53576 em duas populações distintas (americanos e coreanos) e verificaram que os americanos com o genótipo GG relataram usar menos supressão emocional do que os possuidores do genótipo AA. O padrão oposto foi encontrado na população coreana. Esta descoberta sugere que este polimorfismo pode ser sensível à contribuição de normas culturais em relação à regulação emocional. Isto é, a cultura pode ser um moderador que molda os resultados comportamentais associados aos genótipos OXTR.

O facto dos estudantes do ensino superior apresentarem uma elevada prevalência de distúrbios psicológicos, nomeadamente depressão e ansiedade, e os níveis plasmáticos de oxitocina parecerem estar associados com estas perturbações, e a falta de estudos nesta área demonstra a importância de se estudar esta relação.

## 2. Objetivos

A revisão de literatura apresentada no ponto anterior põe em evidência a taxa elevada de perturbações da saúde mental, especificamente de transtornos de ansiedade e depressão nos estudantes do ensino superior. Os estudos mais recentes têm procurado identificar o papel de aspetos biológicos e biopsicológicos no desenvolvimento de perturbações mentais, como a depressão e a ansiedade. De entre esses fatores alguns estudos têm evidenciado o temperamento como um mediador deste tipo de perturbações. Também, apesar de existência ainda muito limitadas de estudo e de resultados pouco consistentes os efeitos da oxitocina, mediados por um recetor (OXTR) e polimorfismos no OXTR, têm-se mostrado associados a bem estar psicológico, ao aumento de relações sociais positivas e ao desenvolvimento de distúrbios do comportamento, tais como ansiedade, depressão e autismo.

A existência de uma eventual relação entre oxitocina e saúde mental poderá indicar este neurotransmissor como alvo terapêutico para estas patologias.

Do nosso conhecimento nenhuma investigação estudou ainda a relação entre a oxitocina, o temperamento e perturbações de ansiedade e de depressão.

Este projeto tem como objetivo geral estudar a relação entre níveis plasmáticos de oxitocina e dois polimorfismos (rs53576 e rs2254298) no gene do recetor da oxitocina as perturbações da saúde mental e o temperamento em estudantes do ensino superior.

Definem-se como objetivos específicos: a descrição dos níveis de ansiedade e de depressão ; a descrição do temperamento; a determinação dos níveis plasmáticos de oxitocina; a análise da relação entre os níveis plasmáticos de oxitocina e o níveis de perturbação de ansiedade e de depressão; a análise da relação entre o os níveis plasmáticos de oxitocina e o temperamento; a análise da relação entre os níveis plasmáticos de oxitocina e os polimorfismos genéticos.

## **3. Materiais e Métodos**

### **3.1. Caracterização Metodológica do Estudo**

Este estudo define-se como transversal e de natureza quantitativa. É descritivo, correlacional e preditivo.

### **3.2. População e Participantes**

Integraram o presente estudo 762 estudantes de licenciatura de três unidades orgânicas do Instituto Politécnico de Lisboa, com idade compreendida entre os 17 e os 25 anos de idade.

### **3.3. Instrumentos de recolha de dados**

A primeira fase deste projeto consistiu na elaboração dos documentos (consentimento informado e documento de informação para entrega aos participantes sobre objetivos e metodologias do projeto), solicitação, aos respetivos autores, de autorização para utilização dos questionários, por eles validados para a população portuguesa e preparação dos questionários para leitura ótica.

### **3.4. Procedimento de recolha de dados**

Após a elaboração dos referidos documentos, o projeto foi apresentado aos estudantes das unidades orgânicas do Instituto Politécnico de Lisboa, nomeadamente, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Escola Superior de Comunicação Social e Instituto Superior de Engenharia de Lisboa. Neste contexto, foram explicados aos estudantes, os objetivos do estudo e as metodologias a aplicar, assim como o carácter sigiloso dos resultados. Aqueles que aceitaram participar assinaram o consentimento informado e receberam os documentos nomeadamente a explicação dos objetivos e metodologias do trabalho bem como os questionários: questionário demográfico, Questionário da Depressão de Beck (BDI – *Beck Depression Inventory*), Temperamento do Adulto (ATQ) e Ansiedade de Traço (STAI-Y2). De forma a manter o sigilo os documentos foram entregues em envelopes, onde foram recolocados no final após o seu preenchimento.

Após a recolha dos questionários preenchidos, os mesmos foram numerados.

Neste estudo foram utilizados para a recolha de dados os seguintes questionários:

#### **3.4.1. Questionário Sócio-Demográfico**

Este questionário visava recolher informação para a caracterização dos indivíduos que constituíam a amostra no que se refere a idade, sexo, licenciatura, ano curricular e unidade orgânica que frequentam, número de unidades curriculares em atraso, se era ou não trabalhador estudante, se estava deslocado

do seu local de residência normal, a sua percepção do nível socioeconómico e do sucesso escolar, se já ficou retido pelo menos um ano durante o seu percurso no ensino superior e se tem ou teve acompanhamento médico por alguma doença crónica ou por alguma perturbação psicológica.

#### 3.4.2. *Beck Depression Inventory* (BDII-II) (Beck Steer & Brown., 1996)

O questionário BDI-II, é composto por 21 afirmações (e. g. *Não me sinto triste*), que avaliam o grau de depressão. São consideradas 4 opções de resposta (de 0 a 3), com exceção do item 16 (mudanças no padrão de sono) e do item 18 (mudanças no apetite) que têm sete opções. No entanto as questões com mais de 4 opções têm o mesmo peso do que as outras afirmações nos resultados, pois a primeira opção vale 0, a segunda e terceira 1, quarta e quinta 2 e sexta e sétima 3. Assim, no máximo é possível obter-se um *score* de 63 e no mínimo 0, sendo que o índice de depressão será tanto maior quanto maior for a cotação obtida no questionário. É das ferramentas mais utilizadas como medida da depressão em vários países sendo considerada válida e segura para diferentes populações, incluindo de estudantes (Osman, Barrios, Gutierrez, Williams, & Bailey, 2008).

Os *scores* são organizados em 6 categorias indicativas de níveis de depressão: entre 0 e 10 classifica-se como normal, entre 11 e 16 como perturbação leve do humor, entre 17 e 20 - *borderline* clínico de depressão, entre 21 e 30 - depressão moderada, entre 31-40 - depressão severa e acima de 40 classifica-se como depressão extrema (Ibrahim & Abdelreheem, 2015). Um *score* acima de 17 significa que é necessário acompanhamento especializado.

Os itens do BDI referem-se a : tristeza, pessimismo, sentimento de fracasso, insatisfação, culpa, punição, auto-aversão, auto-acusação, ideias suicidas, choro, irritabilidade, retraimento social, indecisão, mudança de auto-imagem, dificuldade de trabalhar, insónia, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupações somáticas e perda de libido.

#### 3.4.3. Temperamento (ATQ) (Evans & Rothbart, 2007; versão portuguesa Barros, Goes e Pereira, 2014)

A versão original do Questionário sobre o Temperamento do Adulto (*Adult Temperament Questionnaire* - ATQ) (Evans & Rothbart, 2007) é composto por 177 itens. A sua versão reduzida contém menos 100 questões que a sua versão original, contando apenas com 77 questões. Esta foi a versão utilizada neste estudo. As questões são agrupadas em quatro escalas fatoriais, cada uma delas com várias subescalas, nomeadamente:

✓ **Afeto Negativo** - constituída por quatro subescalas:

- Medo – Afeto desagradável associado com a antecipação de situações de dor ou de aflição;
  - Tristeza - Quantidade de baixo humor relacionado com a perda de objetos ou pessoas, desilusão e exposição ao sofrimento;
  - Desconforto – Quantidade de sensação desagradável resultante da qualidade da estimulação sensorial incluindo irritação, dor e desconforto resultante da intensidade, ritmo, complexidade da luz, movimento, som, cheiro e sabor, temperatura e textura;
  - Frustração – Quantidade de afeto desagradável relacionado à interrupção de tarefas e comportamentos em andamento ou ao bloqueio de uma meta desejada.
- ✓ **Extroversão** - constituída por três subescalas:
- Sociabilidade – Prazer relacionado com interações sociais e com a presença de outros;
  - Afeto Positivo – Latência, limiar, intensidade, duração e frequência para a experiência de prazer;
  - Prazer com Alta Intensidade – Prazer associado a situações de estimulação de alta intensidade, intensidade, complexidade, novidade e incongruência.
- ✓ **Esforço de Controle** - constituído por três subescalas:
- Controlo de Atenção – Capacidade de intencionalmente mudar e focar a atenção em relação a tarefas importantes, estímulos e pensamentos;
  - Controlo Inibitório - Capacidade de suprimir impulsos positivamente enfraquecidos e, assim, resistir à execução de tendências inapropriadas de abordagem;
  - Controlo de Ativação - Capacidade de suprimir impulsos negativamente enfraquecidos e, assim, resistir à execução de tendências inadequadas de evitação.
- ✓ **Sensibilidade Orientadora** - constituída por três subescalas:
- Sensibilidade Percetiva Neutra – Reparar numa estimulação com baixa intensidade no próprio corpo ou no ambiente;
  - Sensibilidade Percetiva Afetiva - Cognições emocionais e conscientes espontâneas combinadas com uma estimulação de baixa intensidade;
  - Sensibilidade Associativa - Cognição espontânea sem uma associação direta com o ambiente. (Evans & Rothbart, 2007) (Wiltink, Vogelsang, & Beutel, 2006)

Cada afirmação tem 8 opções de resposta. Além de uma escala de *Likert* de 7 pontos, sendo que o 1 se refere a que a afirmação é “totalmente falsa” e 7 significa “totalmente verdadeira”, possui ainda uma opção de Não se Aplica devendo ser escolhida a opção que melhor se aplica (i.e. “Assusto-me facilmente.”). Algumas questões possuem cotação inversa, como é possível verificar na tabela que consta no Anexo A (Mesquita, 2014; Wiltink et al., 2006). O processo de pontuação é o mesmo para todas as escalas. A pontuação atribuída é a referente à opção escolhida, consoante a escala, conforme

se pode verificar no anexo supra referido. A pontuação elevada numa sub-escala significa que o temperamento é mais saturado nessa sub-escala.

#### 3.4.4. *State Trait Inventory Anxiety* (STAI-Y2) (Spielberger, Gorsuch E Lushene (1970) Versão Portuguesa De Silva E Campos,1998)

O *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) foi desenvolvido para ser aplicado em adultos e estudantes do ensino médio e superior e tem sido extensamente utilizado. Integra escalas de autorrelato separadas para medir a “ansiedade de estado” e a “ansiedade de traço”. A escala ansiedade estado (STAI Form Y-1) consiste em vinte afirmações que avaliam como os indivíduos se sentem “neste momento” (e.g. “Sinto-me calmo.”). A escala ansiedade de traço (STAI Form Y-2), a utilizada neste estudo, consiste em vinte afirmações que avaliam como as pessoas geralmente se sentem (e.g. “Tomo decisões com facilidade.”). (Spielberger et al., 1983)

A adaptação, tradução e aferição da medida à população portuguesa foi realizada, numa primeira fase por Silva e Santos (1997) e posteriormente por Silva e Campos (1998) (Veríssimo, 2010). Posteriormente foi adaptado para a população portuguesa por Silva e Spielberger (2007) (Cruz, 2012).

As opções de resposta estão numa escala tipo *likert* de 4 pontos que varia entre 1 (Quase Nunca), 2 (Algumas Vezes), 3 (Frequentemente) e 4 (Sempre). No entanto, existem 9 itens, 21 (1), 23 (3), 26 (6), 27 (7), 30 (10), 33 (13), 34 (14), 36 (16) e 39 (19) com a cotação invertida. A cotação desta escala realiza-se através da soma dos itens. A pontuação máxima é de 80 e a mínima de 20 pontos, com ponto de corte no score 48, a partir do qual se considera valor positivo para ansiedade (Field, 2012). Nas situações de casos omissos, quando não existe resposta a um item calcula-se a média de todos os itens respondidos, multiplicando-se esse valor por 20 e arredondando-se o produto obtido para o número mais alto seguinte. Caso existam três ou mais itens omitidos, a validade da escala é posta em causa (Cruz, 2012; Spielberger et al., 1983).

### **3.5. Protocolo experimental para a determinação dos polimorfismos**

Para a determinação dos polimorfismos genéticos procedeu-se inicialmente à preparação das manchas de sangue em papel de filtro, para melhor armazenamento e posteriormente foi realizada a extração do DNA de uma forma otimizada para amostras armazenadas desta forma:

Fizeram-se 2 furos de 6 mm de diâmetro em cada cartão de filtro e colocaram-se os dois furos num tubo *Eppendorf* com 800 µL de água. Posteriormente levaram-se os tubos *Eppendorf* ao vortéx e colocaram-se em seguida 5 minutos no *shaker*. Este processo de lavagem é repetido para remover as proteínas, e os tubos são colocados novamente no *shaker* durante mais 30 minutos.

Com o objetivo de inibir as enzimas, retirou-se a água e colocaram-se 100 µL de Chelex em cada amostra. Inverteram-se novamente os tubos 3-4 vezes para homogeneizar e colocaram-se as amostras em incubação durante 10 minutos a 95°C. Posteriormente centrifugou-se durante 3 minutos a 12000 rpm.

Guardou-se o DNA -80°C até à sua utilização.

Após a extração do DNA foi efetuada *Polymerase Chain Reaction* (PCR) em Tempo Real. Este procedimento utiliza-se para fazer um elevado número de cópias de uma região específica do DNA e depende de uma DNA polimerase termoestável, a *Taq polimerase*, e requer *primers* de DNA projetados especificamente para a região de interesse do DNA. Estes *primers*, juntamente com a *Taq* polimerase conseguem produzir DNA a partir da região selecionada.

Os *primers* de PCR são partes de DNA de cadeia simples. São utilizados dois *primers* em cada reação de PCR que englobam a região de interesse. Isto é, são dadas sequências que os farão ligar-se a cadeias opostas do DNA molde, para então poderem ser estendidos pela polimerase, e a região que está entre eles será copiada (Wilkin, 2014).

Preparou-se uma Master *Mix*, multiplicando-se as quantidades indicadas pelo número de amostras.

- 10µl por cada amostra de 2x *SuperMix*;
- 1 µl de *Mix Sonda Primers*;
- 8 µl de água.

Agitaram-se no vórtex e pipetaram-se 15 µl de mix para cada poço da placa de PCR em Tempo Real. Pipetaram-se para cada poço 1 µl do DNA correspondente. No Controlo Negativo (CN) pipetaram-se apenas 5 µl de água.

Tapou-se a placa com a película própria e colocou-se no termociclador, seguindo o programa (selecionando os fluorófos FAM e VIC).

A reação é repetida ciclicamente através de uma série de alterações de temperatura, o que possibilita a produção de muitas cópias da região de interesse.

De uma forma geral, o programa faz 1 ciclo de pré-desnaturação a 95°C durante 10 minutos. Seguem-se 40 ciclos a 92°C, com 15 segundos de duração, para ocorrer a desnaturação (com o objetivo de ocorrer a separação das cadeias de DNA em cadeias simples). Posteriormente ocorre o *annealing* e extensão a 60°C durante 60 segundos, onde os *primers* se ligam às suas sequências complementares no DNA molde de cadeia simples e consequente extensão para que a *Taq* polimerase estenda os

*primers*, sintetizando novas cadeias de DNA. Para terminar, ocorre *Hold* a 4°C para manter a integridade dos elementos até os tubos serem removidos do equipamento (Wilkin, 2014).

Findo o programa, analisaram-se os resultados.

Para proceder à determinação dos níveis de oxitocina foram realizados os seguintes procedimentos:

### **3.6. Determinação da Oxitocina Plasmática**

#### **3.6.1. Procedimento de extração da Oxitocina**

O procedimento de extração de oxitocina adotado foi o recomendado no Kit ELISA (Abcam ab133050) e referido por vários autores (Leng & Sabatier, 2016). Esta extração tem como objetivo eliminar substâncias que possam interferir no método da determinação das quantidades de oxitocina, como por exemplo a vasopressina. A não extração conduz a resultados mais elevados, não fiáveis quanto aos valores plasmáticos efetivos de oxitocina. Os passos da extração são os seguintes.

Adicionou-se um volume igual de 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) em água (TFA-H<sub>2</sub>O) à amostra procedendo-se posteriormente à centrifugação a 17000g por 15 minutos a 4 ° C para depositar impurezas. O sobrenadante é recolhido.

Equilibrou-se uma coluna de 200 mg C18 *Sep-Pak* com 1 ml de acetonitrilo, seguido por 10-25 ml de 0,1% de TFA-H<sub>2</sub>O.

Aplicou-se o sobrenadante na coluna *Sep-Pak* e lavou-se com 10-20mL de 0,1% de TFA-H<sub>2</sub>O. Descartou-se a lavagem.

Eluiu-se a amostra lentamente (por gravidade) aplicando 3mL de uma solução composta por 95% de acetonitrilo / 5% de 0,1% de TFA-H<sub>2</sub>O. Recolheu-se o eluato num tubo de plástico.

Evaporou-se com o auxílio de uma *Techne FSC 400D*® programada a 56 mBar, 40°C durante duas horas. Armazenaram-se as amostras posteriormente a -20 ° C.

Reconstituiu-se com o *buffer* de ensaio e mediu-se imediatamente. Precisa-se ter pelo menos 250µL de volume (após a reconstituição) por amostra para ter material suficiente para executar os duplicados (n = 2 por amostra).

#### **3.6.2. Determinação da Oxitocina Plasmática – Método ELISA**

A oxitocina foi determinada por ELISA, método competitivo que permite a determinação quantitativa precisa dos níveis de oxitocina em soro humano (Kit ELISA Abcam)

Os 96 poços da placa são revestidos por um anticorpo anti-IgG produzido em cabra. Os padrões ou as amostras são adicionados aos poços, juntamente com um antígeno de oxitocina conjugada com fosfatase alcalina e um anticorpo policlonal específico para oxitocina. Após a incubação, os reagentes em excesso são eliminados. O substrato pNpp é adicionado e após um curto período de incubação a

reação enzimática é interrompida e a cor amarela gerada é lida a 405 nm. A intensidade da cor amarela é inversamente proporcional à quantidade de oxitocina medida na placa.

Começou-se procedendo à preparação dos padrões.

Reconstitui-se o padrão de oxitocina (10 000pg/ml) com tampão de análise.

Deixou-se a solução *standard* de oxitocina de 10.000 pg/mL equilibrar-se à temperatura ambiente.

Etiquetaram-se os 7 tubos de 1 a 7.

Foi preparado um *Standard* 1 de 1.000 pg/mL, adicionando 100 µL dos 10.000 pg / mL para *Standard* de *stock* para 900 µL do diluente de amostra apropriado (tampão de análise) no tubo nº 1. Misturou-se bem e suavemente.

Adicionaram-se 500 µL do diluente de amostra apropriado no tubo nº 2 - nº 7.

Preparou-se o *Standard* 2 transferindo 500 µL do *Standard* 1 para o tubo # 2. Misturou-se bem e suavemente.

Preparou-se o *Standard* 3 transferindo 500 µL do *Standard* 2 para o tubo # 3. Misturou-se novamente.

Repetiu-se o processo para os restantes tubos (Tabela 1).

TABELA 1 – PREPARAÇÃO DOS PADRÕES (ABCAM, 2017)

Standard	Amostra a diluir	Volume para diluir (µL)	Volume de diluente (µL)	Concentração inicial (pg/mL)	Concentração final (pg/mL)
1	Standard	100	900	10000	1000
2	Standard 1	500	500	1000	500
3	Standard 2	500	500	500	250
4	Standard 3	500	500	250	125
5	Standard 4	500	500	125	62.5
6	Standard 5	500	500	62.5	31.2
7	Standard 6	500	500	31.2	15.6

Colocaram-se todos os materiais e reagentes preparados à temperatura ambiente antes de usar.

Adicionaram-se 100 µl de tampão de ensaio (usa-se o mesmo tampão da preparação dos padrões) nos poços NSB (ligação não específica).

Adicionaram-se 100 µL de tampão de ensaio nos poços B<sub>0</sub> (0 pg / mL padrão).

Adicionaram-se 100 µL de padrões preparados e 100 µL de amostras diluídas nos poços apropriados.

Adicionaram-se 50 µL de tampão de ensaio nos poços NSB.

Adicionaram-se 50 µL do conjugado de fosfatase alcalina de oxitocina (azul) nos poços NSB, B<sub>0</sub>, poços padrão e amostra. (Não se adiciona nos poços TA (Atividade Total) nem Bs (em branco)).

Adicionaram-se 50 µl de anticorpo da oxitocina (amarelo) nos poços B<sub>0</sub>, padrão e poços de amostra, (Não nos poços B<sub>s</sub>, TA ou NSB).

Agitou-se levemente a placa para misturar. Selou-se e incubou-se a 4°C por 18 a 24 horas.

Esvaziou-se o conteúdo dos poços e lavou-se adicionando 400  $\mu\text{L}$  de 1X tampão de lavagem a cada poço. Repetiu-se a lavagem mais 2 vezes, num total de 3 lavagens. Após a lavagem final, esvaziaram-se os poços e bateu-se com firmeza a placa num toalhete de papel para remover qualquer tampão de lavagem restante.

Adicionaram-se 5  $\mu\text{L}$  do conjugado oxitocina-fosfatase alcalina aos poços TA.

Adicionaram-se 200  $\mu\text{L}$  da solução *pNpp Substrate* a cada poço. Incubou-se à temperatura ambiente por 1 hora sem agitar.

Finalmente, adicionaram-se 50  $\mu\text{L}$  de solução *Stop* a todos os poços.

Leram-se as densidades óticas a 405 nm, de preferência com correção entre 570 e 590 nm subtraindo o valor do branco (poço Bs).

### **3.7. Procedimento de análise estatística dos resultados**

Foi efetuada a leitura ótica dos questionários no *software* Teleform®, bem como a validação das respostas, onde se confirma que a opção validada pelo *software* corresponde efetivamente à opção selecionada pelo estudante sendo posteriormente os dados de cada questionário exportados para uma base de dados em *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®), gerando no total 4 bases de dados diferentes.

Os dados foram analisados no software estatístico SPSS versão 22.0 para Mac. Os resultados foram considerados significativos ao nível de significância de 5%.

Para a caracterização da amostra utilizou-se a análise de frequências (n, %) para os dados qualitativos e o cálculo do mínimo, máximo, média e desvio padrão para os dados quantitativos.

Para avaliar consistência interna das várias escalas utilizadas neste estudo, recorreu-se ao coeficiente *Alpha de Cronbach*.

Para o estudo da relação entre as várias escalas em estudo (STAI-Y2, BDI e ATQ) utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson.

Para a comparação das várias escalas em estudo (STAI-Y2, BDI e ATQ) entre dois grupos independentes, optou-se pela utilização do teste Mann-Whitney, o número de estudantes de cada sexo é muito discrepante e o teste t para amostras independentes é sensível a estas discrepâncias. Pelo mesmo motivo, para a comparação das várias escalas em estudo entre k ( $k > 2$ ) grupos independentes optou-se pela utilização do teste Kruskal-Wallis e quando foram detetadas diferenças estatisticamente significativas recorreu-se ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis.

Foram criadas novas variáveis nas bases de dados de BDI-II e Ansiedade Estado, que faziam o somatório, dando o *score* de depressão e ansiedade, respetivamente. Foram ordenados por ordem decrescente.

Foram constituídos grupos extremos, no que se refere aos padrões psicológicos de depressão e ansiedade.

Seguidamente foram seleccionados aleatoriamente através de um sistema de *random* 140 estudantes que foram convidados a participar numa 2ª fase do projeto que implica a recolha de uma amostra de sangue para determinação dos níveis de oxitocina plasmática e de polimorfismos no recetor da oxitocina. Dos 140 contactados, apenas 50 compareceram para a recolha da amostra.

## 4. Resultados

### 4.1. Caracterização da amostra – Questionário Socioeconómico

Como se pode observar na Tabela abaixo, a amostra do presente estudo é constituída por 762 estudantes de três unidades orgânicas do Instituto Politécnico de Lisboa com idades compreendidas entre os 17 e os 25 anos de idade ( $19,37 \pm 1,32$ ). A maioria é do sexo feminino ( $n=618$ , 81.4%), não é trabalhador estudante ( $n=693$ , 91.8%), não é bolseiro ( $n=548$ , 73.8%) e não se encontra deslocado da sua residência ( $n=389$ , 58.0%). Relativamente ao nível socioeconómico, a maioria é de nível médio ( $n=480$ , 63.9%), logo seguido pelo nível médio baixo ( $n=186$ , 24.8%). No que diz respeito a unidades curriculares em atraso, a maioria dos estudantes não tem (68,1%), e dos que têm, a maioria afirma ter somente 1 ( $n=78$ , 32.1%). Contudo, salienta-se uma elevada percentagem ( $n=71$ , 29.2%) de estudantes com mais de 3 unidades curriculares em atraso e alguns dos estudantes afirmam já ter ficado retidos pelo menos 1 ano no seu percurso no ensino superior ( $n=62$ , 8,2%) sendo que a grande maioria dos estudantes classifica o seu êxito académico como médio ( $n=547$ , 72,2%). A maioria dos estudantes afirma não ter acompanhamento médico ( $n=675$ , 89.1%) nem acompanhamento psicológico ( $n=646$ , 85.3%) (Tabela 2).

TABELA 2 - CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DA AMOSTRA DE ESTUDANTES DO ENSINO SUPERIOR POLITÉCNICO DO INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

		n	%
<b>Sexo</b>	Feminino	618	81.4
	Masculino	141	18.6
<b>Trabalhador Estudante</b>	Sim	62	8.2
	Não	693	91.8
<b>Bolseiro</b>	Sim	195	26.2
	Não	548	73.8
<b>Nível Socioeconómico</b>	Baixo	28	3.7
	Médio Baixo	186	24.8
	Médio	480	63.9
	Médio Alto	56	7.5
	Alto	1	0.1
<b>Unidades Curriculares em atraso</b>	1	78	32.1
	2	59	24.3
	3	35	14.4
	Mais de 3	71	29.2
<b>Acompanhamento médico</b>	Sim	83	10.9
	Não	675	89.1
<b>Acompanhamento psicológico</b>	Sim	111	14.7
	Não	646	85.3%
<b>Retenção</b>	Sim	62	8.2
	Não	695	91.8
<b>Residência</b>	Sim	282	42.0
	Não	389	58.0

<b>Êxito acadêmico</b>	Baixo	14	1.8
	Relativamente Baixo	80	10.6
	Médio	547	72.2
	Relativamente Alto	114	15.0
	Alto	3	0.4

## 4.2. Análise da consistência interna das escalas STAI-Y2, BDI e ATQ

Quanto à consistência interna das várias escalas, avaliada através do coeficiente *Alpha de Cronbach*, é apresentada na tabela 3. Pode verificar-se que o coeficiente é similar aos obtidos pelos autores originais, apresentando na sua maioria uma boa ou razoável consistência interna, o que indica que são bons indicadores para avaliar o que se pretende. Salienta-se, no entanto, a discrepâncias de valores na escala de temperamento, mais especificamente nas subescalas relativas à Sensibilidade orientadora.

TABELA 3- COEFICIENTE ALPHA DE CRONBACH PARA AS VÁRIAS ESCALAS EM ESTUDO

Escalas	<i>Alpha de Cronbach dos autores originais</i>	<i>Alpha de Cronbach do presente estudo</i>
<b>STAI- Y2</b>	0.90	0.90
<b>BDI</b>	0.93	0.89
<b>ATQ</b>		
<b>Afeto negativo</b>	0.81	0.81
Medo (MED)	0.64	0.56
Tristeza (TRI)	0.62	0.70
Desconforto (DES)	0.69	0.75
Frustração (FRU)	0.72	0.63
<b>Controlo de esforço</b>	0.78	0.72
Controlo de inibição(CI)	0.60	0.52
Controle de ativação (CA)	0.69	0.62
Controlo de atenção (CAT)	0.73	0.57
<b>Extroversão</b>	0.75	0.64
Sociabilidade (SOC)	0.71	0.71
Prazer de Alta Intensidade (APR)	0.68	0.46
Afeto positivo (AP)	0.62	0.53
<b>Sensibilidade orientadora</b>	0.85	0.69
Sensibilidade percetual neutra (SPN)	0.64	0.46
Sensibilidade percetiva afetiva (SPA)	0.79	0.46
Sensibilidade associativa (SA)	0.67	0.56

### 4.3. Análise descritiva das variáveis Ansiedade, Depressão e Temperamento

#### 4.3.1. Análise descritiva da Ansiedade de Traço – Escala STAI-Y2

Relativamente ao estado de ansiedade, a maioria dos estudantes da amostra revela uma ansiedade de traço normal (Tabela 4).

**TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DA STAI-Y2**

	Classificação STAI-Y2	n	%
Casos válidos	Nível de ansiedade normal	475	68.4
	Nível de ansiedade alto	219	31.6

Não se verificam diferenças estatisticamente significativas ( $U= 3745.500$ ,  $p= 0,677$ ) entre sexos (Tabela 5). Em média as raparigas obtiveram níveis de ansiedade de  $42,85 \pm 10,94$  e os rapazes  $42,16 \pm 10,26$ .

**TABELA 5 - RESULTADOS DO TESTE MANN-WHITNEY PARA COMPARAÇÃO DA ESCALA DE ANSIEDADE ENTRE SEXOS.**

Escala	Sexo	n	Ordens		Estatística de teste	
			Média das ordens	Soma das ordens	Mann-Whitney U	P
STAI-Y2	Feminino	186	115.36	21457.50	3745.500	0.677
	Masculino	42	110.68	4648.50		

#### 4.3.2. Análise descritiva da Depressão – Escala BDI

Quanto à depressão, a maioria dos estudantes da amostra não apresenta perturbação, no entanto a percentagem de estudantes com depressão moderada ou severa é de aproximadamente 18% da amostra (tabela 6).

**TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DO GRAU DE DEPRESSÃO DOS ESTUDANTES EM ESTUDO**

	Classificação da BDI	n	%
Casos válidos	Sem perturbação	460	61.8
	Depressão leve	153	20.6
	Depressão moderada	87	11.7
	Depressão severa	44	5.9

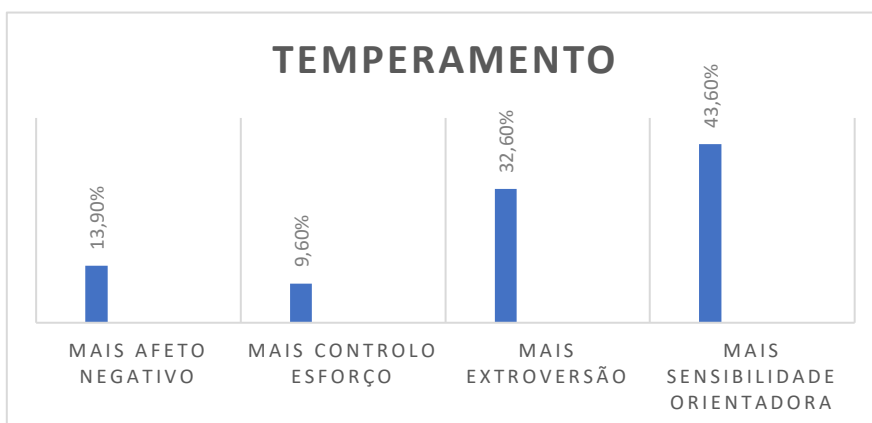
Como se pode observar na tabela 7, entre sexos foram detetadas diferenças estatisticamente significativas quanto a BDI ( $U=34680.5$ ,  $p=0.002$ ), sendo que são as estudantes (i.e. raparigas) que apresentaram níveis mais elevados de depressão. Em média, as raparigas obtiveram valores de depressão de  $13,23\pm 8,47$  e os rapazes de  $10,73\pm 7,22$ .

**TABELA 7 - RESULTADOS DO TESTE MANN-WHITNEY PARA COMPARAÇÃO DA ESCALA DE DEPRESSÃO ENTRE SEXOS**

Escala	Sexo	n	Ordens		Estatística de teste	
			Média das ordens	Soma das ordens	Mann-Whitney U	p
BDI	Feminino	602	382.89	230500.50	34680.500	0.002*
	Masculino	139	319.50	44410.50		

#### 4.3.3. Análise descritiva do Temperamento - Escala do Temperamento (ATQ)

Para se poder identificar a característica de temperamento mais elevada, procedeu-se à contabilização dos casos em que os estudantes apresentavam valores mais altos numa determinada escala de temperamento relativamente às restantes. Desta forma, pode ver-se a partir do gráfico 1 (Apêndice A, tabela 1), que 43,6% dos estudantes apresentam valores mais elevados na escala da Sensibilidade Orientadora e seguidamente 32,6% na escala da Extroversão. A escala com menos expressão entre os estudantes foi a do Controlo de Esforço, com apenas 9,6% dos estudantes com esta escala como característica predominante.



**GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DA PERCENTAGEM DE ESTUDANTES COM VALORES MAIS ELEVADOS EM CADA UMA DAS ESCALAS DO TEMPERAMENTO.**

Como se pode observar no Apêndice A, Tabela 2, entre sexos foram detetadas diferenças estatisticamente significativas na escala do Afeto Negativo do temperamento, subescalas do Medo ( $U=36460.5$ ,  $p=0.003$ ) e Tristeza ( $U=34606.5$ ,  $p=0.000$ ), com valores mais elevados nas raparigas; na escala de Controlo de Esforço, subescala de Controlo de Ativação ( $U=36462.5$ ,  $p=0.003$ ), com

valores mais elevado para as raparigas; e na escala de Extroversão, subescalas de Sociabilização (U=37388.0, p=0.010) e Prazer com Alta intensidade (U=37383.0, p=0.010), com valores mais elevados para os rapazes.

Quanto às diferenças para as escalas globais, apenas foram detetadas diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito ao Afeto Negativo (U=35402, p=0.001), verificando-se que as estudantes apresentavam níveis de mais elevados nesta escala (Apêndice A, Tabela 3).

#### **4.4. Estudo das diferenças nos níveis Ansiedade e Depressão considerando as variáveis sociodemográficas**

##### **4.4.1. Diferenças na escala de BDI e na escala STAI-Y2 considerando os níveis socioeconómicos**

Quanto aos níveis socioeconómicos procedeu-se à fusão das últimas categorias Médio Alto e Alto, pois esta última apresentou somente um sujeito.

Entre os níveis socioeconómicos, apenas foram detetadas diferenças estatisticamente significativas quanto ao valor global da depressão ( $\chi^2_{K-W}(3) = 11.250, p = 0.010$ ). As diferenças encontradas foram entre os níveis baixo e médio alto ou alto (p=0.050), médio baixo e médio (p=0.009) e médio baixo e médio alto ou alto (p=0.019), verificando-se que os níveis socioeconómicos mais baixos foram os que apresentaram valores de BDI mais elevados (Apêndice A, Tabela 5). Isto é, os valores de depressão encontrados foram mais elevados nos estudantes de níveis socioeconómicos mais baixos.

Quanto aos níveis de ansiedade, não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre os níveis socioeconómicos.

##### **4.4.2. Diferenças nas escalas STAI-Y2 e BDI considerando quem tem e quem não tem acompanhamento médico**

Entre quem tem e quem não tem acompanhamento médico, foram detetadas diferenças estatisticamente significativas quanto ao valor global de depressão (U=19525, p=0.000). Pode ver-se pelos resultados apresentados (Apêndice A, Tabela 6) que os estudantes que têm acompanhamento médico apresentaram níveis mais elevados de depressão.

#### 4.4.3. Diferenças nas escalas STAI-Y2 e BDI considerando quem tem e quem não tem acompanhamento psicológico

Entre quem tem e quem não tem acompanhamento psicológico, foram detetadas diferenças estatisticamente significativas quanto aos níveis de ansiedade de traço ( $U=2866.5$ ,  $p=0.050$ ) e ao valor global da depressão ( $U=22913$ ,  $p=0.000$ ). Quanto ao temperamento verificou-se que os estudantes que têm acompanhamento psicológico apresentaram níveis mais elevados nas escalas afeto negativo, subescala da tristeza ( $U=29250.5$ ,  $p=0.002$ ) e na escala sensibilidade orientadora, subescala da sensibilidade associativa ( $U=29249,5$ ,  $p=0.002$ ) (Apêndice A, Tabela 7).

### 4.5. Análise dos níveis de Oxitocina

Os níveis de oxitocina médios dos estudantes foram de  $120,39 \pm 65,56$  pg/mL (mediana 101,86 pg/mL).

#### 4.5.1. Considerando o sexo

TABELA 8 - NÍVEIS MÉDIOS DE OXITOCINA EM RELAÇÃO AO SEXO.

Sexo	N	Mínimo (pg/mL)	Máximo (pg/mL)	Médio (pg/mL)	Desvio Padrão	Mediana (pg/mL)	Ordens		Estatística de teste	
							Média das ordens	Soma das ordens	Mann-Whitney U	p
Feminino	45	14,42	265,03	122,44	59,67	113,13	25,64	1154,00	106,00	,833
Masculino	5	57,74	316,88	149,24	123,41	67,6	24,20	121,00		

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no estudo da diferença entre os níveis de oxitocina considerando o sexo ( $U=106$ ,  $p= 0,833$ ) (Tabela 8).

#### 4.5.2. Considerando os níveis de Ansiedade (STAI-Y2)

Em relação ao estudo da associação entre os níveis de oxitocina e os valores de ansiedade de traço obtidos na escala global de ansiedade de traço, apesar de não terem sido detetadas diferenças significativas verificou-se que os níveis são superiores nos casos de ansiedade normal, com uma média de  $135,02 \pm 72,13$  pg/mL em relação a quem tem níveis de ansiedade mais elevados com uma média de  $107,95 \pm 44,22$  pg/mL (Apêndice A, Tabela 4).

#### 4.5.3. Considerando os valores globais de Depressão (*Score* BDI)

Não se verificaram diferenças significativas entre os níveis de oxitocina e os valores obtidos no valor global de depressão. No entanto, verifica-se uma tendência para os níveis de oxitocina serem mais baixos à medida que o *score* da depressão aumenta, excetuando o caso da depressão leve que tem um valor mais elevado de oxitocina em relação aos casos sem perturbação (Apêndice A, Tabela 4).

#### 4.5.4. Associação dos níveis de Oxitocina com as escalas do Temperamento

Quanto às escalas do temperamento, quando estudada a sua associação com os níveis de oxitocina, verificou-se que existe uma correlação estatisticamente significativa e no sentido positivo, ainda que com intensidade fraca, com a escala do controlo de esforço ( $r=0,229$ ).

Em sentido oposto verificou-se uma correlação fraca e em sentido negativo com a escala do afeto negativo ( $r=-0.115$ ) (Tabela 9).

TABELA 9 - CORRELAÇÃO ENTRE AS ESCALAS DO TEMPERAMENTO E OS NÍVEIS DE OXITOCINA

Escalas/Oxitocina	Afeto Negativo	Controlo Esforço	Extroversão	Sensibilidade Orientadora
Oxitocina	-0.115	0.229	0.114	-0.0408

\*\* . Correlação significativa ao nível de significância 1%.

\* . Correlação significativa ao nível de significância de 5%.

**TABELA 10 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON, PARA AVALIAR A FORMA E INTENSIDADE DA RELAÇÃO ENTRE AS VÁRIAS ESCALAS EM ESTUDO, STAI-Y2, BDI E AS ESCALAS DO ATQ E OS NÍVEIS DE OXITOCINA**

	STAI - Y2	Afeto Negativo					Controlo de esforço			Extroversão			Sensibilidade Orientadora		
	BDI	MED	TRI	DES	FRU	CI	CA	CAT	SOC	ALP	AP	SPN	SPA	SA	
Oxitocina	-0.156	-0.226	-0.192	-0.095	-0.124	0.060	-0.003	0.439**	0.132	0.127	0.076	0.023	-0.066	0.060	-0.0073

\*\* . Correlação significativa ao nível de significância de 1%.

\* . Correlação significativa ao nível de significância de 5%.

#### **4.6. Comparações dos níveis de Oxitocina com os SNPs**

Excluíram-se da análise do SNP r2254298 os homozigóticos AA uma vez que o número de casos era baixo, não permitindo a comparação com os restantes. Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre GG e GA relativamente aos níveis de Oxitocina ( $U=135, p=0,777$ ), no entanto, na amostra em estudo verifica-se que os heterozigóticos GA apresentam os valores mais elevados de oxitocina (Apêndice A, Tabela 8).

Em relação ao SNP r53576, não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre os 3 genótipos em relação aos níveis de oxitocina ( $\chi^2_{K-W}(2) = 1,197, p = 0,550$ ). À semelhança do que se verificou com o outro polimorfismo, o GA também é o que apresenta maiores valores de oxitocina (Apêndice A, Tabela 9).

#### **4.7. Comparações dos SNPs considerando o sexo**

Não se verificaram diferenças significativas na frequência dos SNPs entre sexo e  $p=1,000$ , IC 95%=(0,9997, 1,000) e  $p=0,330$ , IC 95%=(0,321, 0,340) respetivamente para rs2254298 e rs53576,  $\chi^2$  por simulação de Monte Carlo, uma vez que os pressupostos de aplicabilidade não se verificaram. No entanto, para o SNP rs2254298, independentemente do sexo, verificou-se uma maior frequência de GG. Enquanto no rs53576 há uma tendência no sexo feminino para uma maior frequência de GA e no sexo masculino de GG (Apêndice A, Tabela 10).

## 5. Discussão

Este projeto teve como objetivo geral estudar a relação entre níveis plasmáticos de oxitocina e dois polimorfismos (rs53576 e rs2254298) no gene do recetor da oxitocina, o temperamento e as alterações da saúde mental, nomeadamente ansiedade e depressão, em estudantes do ensino superior.

Participaram no estudo 762 estudantes de três unidades orgânicas do Instituto Politécnico de Lisboa sendo a maioria é do sexo feminino (n=618, 81.4%). Este valor é muito superior aos dados estatísticos da DGES referentes ao ano de 2016 que indica que dos candidatos que ingressaram no ensino superior 57,4% eram raparigas. No entanto o valor superior obtido neste estudo é concordante com os dados sobre percentagem de estudantes do sexo feminino nos cursos das unidades orgânica do IPL, onde estes questionários foram aplicados que apontam para aproximadamente 75% de estudantes do sexo feminino (Direção Geral do Ensino Superior, 2016).

Em relação à prevalência de perturbações de ansiedade os resultados do estudo mostram que, apesar da maioria dos estudantes revelar níveis de ansiedade de traço em níveis de normalidade, um número muito expressivo obteve valores de ansiedade elevados. Num artigo de revisão de Liselotte e colaboradores (2006), é referido que, em alguns estudos (nomeadamente Vontver e colaboradores e Lyod e colaboradores) se verificou que os estudantes apresentam níveis médios de ansiedade de traço substancialmente superiores aos registados para a população em geral para a mesma faixa etária. Macauley e colaboradores (2018) estudaram a prevalência de ansiedade em estudantes das áreas da saúde e verificaram que 56% dos estudantes apresenta níveis de ansiedade de traço elevados. Estes são superiores aos obtidos neste estudo, no entanto, à semelhança do que verificamos também não se foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre rapazes e raparigas.

Quanto à depressão, a maioria dos estudantes da amostra não apresenta perturbação. No entanto um número relativamente elevado evidenciou depressão leve, e esse número é ainda mais expressivo quando se considera os estudantes que apresentaram depressão moderada e depressão severa. Estes resultados vão ao encontro de estudos prévios que verificaram a prevalência de níveis de ansiedade e de depressão em aproximadamente 35% (Ibrahim et al., 2013) dos estudantes universitários. A análise das diferenças entre sexos mostrou que existem diferenças estatisticamente significativas verificando-se que as estudantes apresentaram níveis mais elevados de depressão do que os rapazes. Estes resultados reforçam o que foi verificado por outros estudos. Esta tendência foi também verificada em outros estudos como por exemplo o de Ibrahim e Abdelreheem (2015) em que se verificou uma tendência para as estudantes (i.e. raparigas) apresentarem valores mais elevados do índice de depressão.

Em relação ao temperamento os resultados do estudo mostram que a maioria dos estudantes apresenta a escala da sensibilidade orientadora com níveis mais elevados. Isto significa que a grande maioria dos estudantes tem como característica a sensibilidade a estímulos sensoriais externos e a eventos internos e que inclui perceções e pensamentos periféricos que orientam as tarefas em que o indivíduo está

envolvido (Evans & Rothbart, 2007). Como característica com menor expressão os estudantes têm o controlo de esforço, característica temperamental que permite controlar voluntariamente a atenção (controlo de atenção) e inibir (controlo inibitório) ou ativar (controlo de ativação) o comportamento sempre que necessário para se adaptar a alguma situação (Eisenberg, 2005).

Em relação à análise das diferenças considerando os níveis socioeconómicos, apenas foram detetadas diferenças estatisticamente significativas em relação à depressão. As diferenças encontradas foram entre os níveis baixo e médio alto ou alto, médio baixo de médio e médio baixo de médio alto ou alto, verificando-se que os níveis socioeconómicos mais desfavorecidos foram os que apresentaram valores de depressão mais elevados. Esse facto com o relatado por Eisenberg, Gollust, Golberstein, & Hefner, (2007) que afirmam que os estudantes que cresceram em famílias sem estabilidade financeira são mais propensos a apresentar sintomas de depressão e ansiedade, indicando que as dificuldades financeiras se correlacionam com taxas mais altas desses problemas de saúde mental.

Foi também apenas nos níveis de depressão que se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre quem tem e quem não tem acompanhamento médico, significando que quem tem acompanhamento médico por uma doença crónica se sente potencialmente mais deprimido. Esta tendência também se verifica para quem tem ou já teve acompanhamento psicológico acrescentando o facto de neste último caso terem também tendencialmente níveis mais elevados de ansiedade.

Em relação aos níveis de oxitocina, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no estudo da diferença entre os níveis de oxitocina considerando o sexo, coincidente com os achados relatados por Tops e colaboradores (2018).

Não se verificou existir correlação entre os níveis de oxitocina e os valores obtidos na depressão. No entanto, verifica-se uma tendência para os níveis de oxitocina serem mais baixos à medida que o *score* da depressão aumenta, excetuando o caso da depressão leve que tem um valor mais elevado de oxitocina em relação aos casos sem perturbação. Isto revela a importância dos estudos animais e clínicos que sugerem um potencial papel da oxitocina na fisiopatologia do transtorno depressivo, bem como um potencial benefício terapêutico em pacientes com esta condição. O envolvimento significativo da oxitocina em múltiplos aspetos da regulação comportamental e neuroendócrina, (incluindo propriedades ansiolíticas e antidepressivas), e na promoção de várias interações sociais, assim como na atenuação de respostas de *stress* comportamental e hormonal, torna esta hormona ideal para possíveis terapêuticas. No entanto, os estudos até o momento não são conclusivos quanto ao papel da oxitocina na etiologia e potencial tratamento do transtorno depressivo *major* (Slattery & Neumann, 2010).

Também não se verificou existir correlação entre os níveis de oxitocina e os valores de ansiedade, apesar de não terem sido detetadas diferenças significativas, os níveis são superiores nos casos de ansiedade normal em relação a quem tem níveis de ansiedade mais elevados. Segundo Slattery e Neumann (2010) uma baixa atividade da oxitocina no cérebro reflete altos níveis de ansiedade.

No temperamento, a escala de controlo de esforço, apesar de ser a escala com menos expressão entre os estudantes, é com esta que se verifica uma correlação mais forte com os níveis da oxitocina. Os níveis de oxitocina correlacionam-se positivamente com a escala do controlo de esforço e isto é, quando os

níveis de oxitocina são mais elevados existe tendencialmente um predomínio da escala do controlo de esforço. Esta relação é ainda mais perceptível na subescala do controlo de ativação.

Relativamente aos polimorfismos genéticos, foram analisados dois, o rs2254298 e o rs53576. Para ambos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre GG e GA relativamente aos níveis de oxitocina, no entanto, na amostra em estudo verifica-se que os heterozigóticos GA apresentam tendencialmente os valores mais elevados de oxitocina.

Quando se efetuou a análise das diferenças de frequência para os SNPs (rs2254298 e rs53576) considerando o sexo dos estudantes verificou-se que, no caso dos rapazes o GG foi o mais frequente nos dois SNPs, nas raparigas o GG também é o mais frequente no caso do rs2254298, mas no rs53576 o que teve maior frequência foi o GA. No entanto, estas diferenças não foram significativas.

Verificando-se que o genótipo GA foi o mais frequente nas raparigas, também se verificou que foi neste genótipo onde se verificaram níveis mais elevados de oxitocina. Estes factos correlacionam-se pois também foi nas raparigas onde se verificaram níveis mais elevados desta hormona.

## 6. Conclusões

Com este estudo pretendeu-se analisar saúde mental dos estudantes do ensino superior bem como relacioná-la com os níveis de oxitocina e com dois polimorfismos genéticos.

No que diz respeito à saúde mental os nossos resultados reforçam os encontrados em estudos anteriores quer relativamente à ansiedade de traço, quer em relação à depressão. Assim, apesar de valores maioritariamente positivos, um número expressivo de participantes neste estudo mostrou níveis elevados de ansiedade de traço e de depressão, com as raparigas, os participantes de níveis socioeconómicos mais desfavorecidos e os que referiam ter acompanhamento médico e/ou psicológico a mostrar piores resultados no que diz respeito à depressão. Também as raparigas revelaram ser significativamente diferentes dos rapazes em relação à prevalência de características de temperamento reveladoras de maior tendência para tristeza, desconforto ou medos. Não obstante as diferenças entre sexos, os participantes mostraram, no geral, ter como características principais do temperamento um nível elevado de sensibilidade em relação a os estímulos internos e externos, um nível elevado de sociabilidade e de positividade, e um nível baixo de controlo de impulsos e de auto-regulação (escala de controlo de esforço). No que refere à associação entre características de temperamento e os níveis de oxitocina foi encontrada uma associação positiva entre a escala de controlo com esforço e os níveis da hormona mostrando que, nesta amostra, níveis elevados de oxitocina estavam associados a melhores resultados de auto-regulação.

Ainda em relação à oxitocina verificou-se que, para níveis de oxitocina mais baixos há uma maior tendência de agir de uma forma mais insegura, com raiva ou angústia especialmente perante situações novas ou desagradáveis. No que se refere ao sexo, as raparigas apresentam tendencialmente níveis mais elevados de tristeza, mais controlo de ativação e maior socialização enquanto que, os rapazes apresentaram níveis mais elevados de prazer de alta intensidade. São eles que mais preferem estímulos novos, complexos e variados, na busca de novas sensações.

Não se verificaram correlações significativas entre os níveis de oxitocina e as variáveis psicológicas de saúde mental (ansiedade e depressão). No entanto registaram-se diferenças que colocam hipóteses e estimulam a continuação do estudo. Assim, níveis mais elevados de oxitocina mostraram tendência para estar associados a níveis de ansiedade normais e a níveis menos elevados de depressão. A associação entre os valores de oxitocina em diferentes níveis de depressão, especificamente a níveis mais elevados de oxitocina em indivíduos com depressão leve comparativamente aos que não apresentam perturbação colocam em hipótese a possibilidade de indivíduos com depressão moderada reagirem psicofisiologicamente numa tentativa de homeostasia. O temperamento apresenta-se como uma variável que pode ter um papel no processo. Limitações do estudo, em especial, a amostra reduzida, obrigam, no entanto, a uma leitura cautelosa.

Em relação aos polimorfismos genéticos, verificou-se que, no caso dos rapazes o GG foi o mais frequente nos dois SNPs, nas raparigas o GG também é o mais frequente no caso do rs2254298, mas no rs53576 o que teve maior frequência foi o GA e foi também neste genótipo que se verificou existirem

tendencialmente níveis mais elevados de oxitocina. No entanto, estas associações não foram significativas. Estes resultados coincidem com o facto de serem também as raparigas a apresentarem níveis de oxitocina mais elevados.

Como já foi referido os resultados deste estudo devem ser entendidos considerando as suas limitações especificamente o número de amostrar para a avaliação da oxitocina, e tratar-se de uma amostra de conveniência. Consideramos, apesar disso que o nosso estudo pode servir como ponto de partida para outros que, com amostra mais alargada, continuem a esclarecer, com evidência científica, as relações entre processos bioquímicos e psicológicos.

## Bibliografia

- A Stifter, Cynthia & Putnam, Sam & Jahromi, Laudan. (2008). Exuberant and Inhibited Toddlers: Stability of Temperament and Risk for Problem Behavior. *Development and psychopathology*, 20, 401-21. [10.1017/S0954579408000199](https://doi.org/10.1017/S0954579408000199).
- Abcam. (2017). *ab133050 - Oxytocin ELISA Kit*.
- Amaral, A. M. L. de. (2014). *DE SONO, HIGIENE DO SONO E TEMPERAMENTO - Estudo com Estudantes Universitários Portugueses*. Universidade de Lisboa.
- Amrai, K., Zalani, H. A., Arfai, F. S., & Sharifian, M. S. (2011). The relationship between the religious orientation and anxiety and depression of students. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 15, 613–616. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2011.03.150>
- Beiter, R., Nash, R., McCrady, M., Rhoades, D., Linscomb, M., Clarahan, M., & Sammut, S. (2015). The prevalence and correlates of depression, anxiety, and stress in a sample of college students. *Journal of Affective Disorders*, 173, 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.054>
- Caldwell, H. K. (2018). Oxytocin and sex differences in behavior. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 23, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.02.002>
- Campbell, D. B., Datta, D., Jones, S. T., Lee, E. B., Sutcliffe, J. S., Hammock, E. A. D., & Levitt, P. (2011). Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3(2), 101–112. <https://doi.org/10.1007/s11689-010-9071-2>
- Campos, D., & Graveto, J. (2010). Oxitocina e comportamento humano. *Referência - Revista de Enfermagem*, III(1), 125–130. Retrieved from [http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0874-02832010000300013](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0874-02832010000300013)
- Cattell, R. B. (1966). The Scree Plot Test for the Number of Factors. *Multivariate Behavioral Research*, 1, 140-161. [http://dx.doi.org/10.1207/s15327906mbr0102\\_10](http://dx.doi.org/10.1207/s15327906mbr0102_10)
- Cattell, R. B., & Scheier, I. H. (1961). *The meaning and measurement of neuroticism and anxiety*. Oxford, England: Ronald.
- Cochran, D. M., Fallon, D., Hill, M., & Frazier, J. A. (2013). The role of oxytocin in psychiatric disorders: A review of biological and therapeutic research findings. *Harvard Review of Psychiatry*, 21(5), 219–247. <https://doi.org/10.1097/HRP.0b013e3182a75b7d>
- Costa, B., Pini, S., Gabelloni, P., Abelli, M., Lari, L., Cardini, A., ... Martini, C. (2009). Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1506–1514. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.006>
- Cruz, I. (2012). Relação entre a ansiedade e as cognições das crianças perante situações ambíguas, e a

ansiedade das mães e suas cognições. Retrieved from <http://repositorio.ispa.pt//handle/10400.12/3942>

Direção Geral de Saúde. (2017). Depressão e outras Perturbações Mentais Comuns, 1–104.

Direção Geral do Ensino Superior. (2016). *Acesso ao Ensino Superior 2016-2017*. Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior, Direção Geral do Ensino Superior.

Dumais, K. M., & Veenema, A. H. (2016). Vasopressin and oxytocin receptor systems in the brain: Sex differences and sex-specific regulation of social behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *40*, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.04.003>

Eisenberg, D., Gollust, S. E., Golberstein, E., & Hefner, J. L. (2007). Prevalence and Correlates of Depression, Anxiety, and Suicidality Among University Students. *American Journal of Orthopsychiatry*, *77*(4), 534–542. <https://doi.org/10.1037/0002-9432.77.4.534>

Eisenberg, N. (2005). Esforço para controlar o temperamento ( auto-regulação ). *Enciclopédia Sobre o Desenvolvimento Na Primeira Infância*, 1–5.

Elovainio, M., Jokela, M., Rosenström, T., Pulkki-Råbäck, L., Hakulinen, C., Josefsson, K., ... Keltikangas-Järvinen, L. (2015). Temperament and depressive symptoms: What is the direction of the association. *Journal of Affective Disorders*, *170*, 203–212. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.040>

Evans, D. E., & Rothbart, M. K. (2007). Developing a model for adult temperament. *Journal of Research in Personality*, *41*(4), 868–888. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2006.11.002>

Field, T. M. M. O. J. (2012). Depression and Related Problems in University Students. *College Student Journal*, *46*(1), 193–202. Retrieved from <http://elibrary.acap.edu.au/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=pbh&AN=73951031&site=ehost-live>

Furr, Susan & S. Westefeld, John & N. McConnell, Gaye & Marshall Jenkins, J. (2001). Suicide and Depression Among College Students: A Decade Later. *Professional Psychology: Research and Practice*. 32. 97-100. 10.1037/0735-7028.32.1.97.

Gimpl, G., Fahrenholz, F., & Gene, C. (2001). The Oxytocin Receptor System : Structure , Function , and Regulation, *81*(2), 629–683.

Goldsmith H, Buss A, Plomin R, Rothbart M, Thomas A, Chess S, et al. Roundtable: what is temperament? Four approaches. *Child Dev.* (1987) 58:505–29. 10.2307/1130527

Hosseini, L., & Khazali, H. (2013). Comparing the Level of Anxiety in Male & Female School

- Students. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 84, 41–46.  
<https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2013.06.506>
- Ibrahim, A. K., Kelly, S. J., Adams, C. E., & Glazebrook, C. (2013). A systematic review of studies of depression prevalence in university students. *Journal of Psychiatric Research*, 47(3), 391–400.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.015>
- Ibrahim, M. B., & Abdelreheem, M. H. (2015). Prevalence of anxiety and depression among medical and pharmaceutical students in Alexandria University. *Alexandria Journal of Medicine*, 51(2), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2014.06.002>
- Ishak WW, Kahloon M, Fakhry H. Oxytocin role in enhancing well-being: a literature review. *J. Affect. Disord.* 2011;130:1–9. doi: 10.1016/j.jad.2010.06.001.
- Kagan, J. S. (2001). Personality Development and Temperament. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, 11287–11290. <https://doi.org/doi:10.1016/b0-08-043076-7/02326-3>
- Kim, Heejung. (2011). Saphire-Bernstein, S., Way, B.M., Kim, H.S., Sherman, D.K., & Taylor, S.E. (2011). Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 15118-15122.. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 108. 15118-15122.
- Kirsch, P. (2005). Oxytocin Modulates Neural Circuitry for Social Cognition and Fear in Humans. *Journal of Neuroscience*, 25(49), 11489–11493. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3984-05.2005>
- Lancaster, K., Goldbeck, L., Pournajafi-Nazarloo, H., Connelly, J. J., Carter, C. S., & Morris, J. P. (2017). The Role of Endogenous Oxytocin in Anxiolysis: Structural and Functional Correlates. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, (July), 618–625.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.10.003>
- Leng, G., & Sabatier, N. (2016). Measuring Oxytocin and Vasopressin: Bioassays, Immunoassays and Random Numbers. *Journal of Neuroendocrinology*, 28(10). <https://doi.org/10.1111/jne.12413>
- Liselotte, N., et al. (2006) Systematic Review of Depression, Anxiety, and Other Indicators of Psychological Distress among U.S. and Canadian Medical Students. *Academic Medicine*, 81, 354-373. <http://dx.doi.org/10.1097/00001888-200604000-00009>
- Love, T. M. (2018). ScienceDirect The impact of oxytocin on stress : the role of sex. *COBEHA*, 23, 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.06.018>
- Macaskill, A. (2012). *The mental health of university students in the United Kingdom*. *British Journal of Guidance & Counselling* (Vol. 41). <https://doi.org/10.1080/03069885.2012.743110>

- Macaulay, B., Mazzei, M., Roy, M.J., Teasdale, S., Donaldson, C., 2018. Differentiating the effect of social enterprise activities on health. *Soc. Sci. Med.* 200 (March), 211–217. <http://doi.org/doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.01.042>.
- Massey-Abernathy, A. (2017). From Oxytocin to Health: Exploring the Relationship between OXTR rs53576, Emotional Stability, Social Support, and Health. *Adaptive Human Behavior and Physiology*, 3(3), 212–220. <https://doi.org/10.1007/s40750-017-0063-2>
- Mesquita, A. G. de. (2014). *Desenvolvimento Da Versão Portuguesa Do Questionário De Temperamento Do Adulto: Relações Com A Personalidade, A Psicopatologia, A Religiosidade E A Espiritualidade*. Universidade de Lisboa.
- Morris JF, Pow DV. Widespread release of peptides in the central nervous system: quantitation of tannic acid-captured exocytoses. *Anat Rec* 1991;231:437–45.
- Neumann, I. D., & Slattery, D. A. (2016). Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach. *Biological Psychiatry*, 79(3), 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.004>
- Osman, A., Barrios, F. X., Gutierrez, P. M., Williams, J. E., & Bailey, J. (2008). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II in nonclinical adolescent samples. *Journal of Clinical Psychology*, 64(1), 83–102. <https://doi.org/10.1002/jclp.20433>
- Paavonen, V., Luoto, K., Lassila, A., Leinonen, E., & Kampman, O. (2018). Temperament clusters associate with anxiety disorder comorbidity in depression. *Journal of Affective Disorders*, 236, 252–258. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.084>
- Papasaikas P, Valcarcel J (2016) The Spliceosome: The Ultimate RNA Chaperone and Sculptor. *Trends Biochem Sci* 41: 386–386. doi: [10.1016/j.tibs.2015.12.010](https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.010)
- Pérez-Edgar, K., & Fox, N. A. (2005). Temperament and anxiety disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 14(4), 681–706. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2005.05.008>
- Ranna Parekh. (Jan de 2017). *Anxiety Disorders*. Obtido em 2018, de American Psychiatric Association: <https://www.psychiatry.org/patients-families/anxiety-disorders/what-are-anxiety-disorders>
- Ratha, D. (2004). Understanding the Importance of Remittances. *Migration Policy Institute*, 13(Figure 1), 1–4. Retrieved from <http://www.migrationinformation.org/feature/display.cfm?ID=256>
- Rothbart, Mary & Derryberry, D. (1981). Development of individual differences in temperament.
- Rothbart, Mary & Derryberry, Douglas & Posner, Michael. (1994). A Psychobiological Approach to the Development of Temperament A Psychobiological Approach to the Development of Temperament. *Temperament: Individual Differences at the Interface of Biology and Behavior*.
- Rothbart, M. K., & Bates, J. E. (1998). Temperament. In W. Damon (Series Ed.), & N. Eisenberg (Vol. Ed.) (Eds.), *Handbook of CHILD Psychology: Vol. 3. Social, emotional and personality development* (5th ed., pp. 105-176). New York: Wiley.

- Saphire-Bernstein, S., Way, B. M., Kim, H. S., Sherman, D. K., & Taylor, S. E. (2011). Oxytocin receptor gene (&lt;em&gt;OXTR&lt;/em&gt;) is related to psychological resources. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(37), 15118 LP-15122. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113137108>
- Slattery, D. A., & Neumann, I. D. (2010). Oxytocin and major depressive disorder: Experimental and clinical evidence for links to aetiology and possible treatment. *Pharmaceuticals*, 3(3), 702–724. <https://doi.org/10.3390/ph3030702>
- Spielberger, C. D. (1975). Anxiety: State-trait-process. In C. D. Spielberger, & I. G. Sarason (Eds.), *Stress and anxiety* (pp. 115-143). New York: Wiley.
- Spielberger, D., Gorsuch, R. L., Lushene, P. R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *State-Trait Anxiety Inventory for Adults*, 76.
- Storrie, K., Ahern, K., & Tuckett, A. (2010). A systematic review: Students with mental health problems- A growing problem. *International Journal of Nursing Practice*, 16(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-172X.2009.01813.x>
- Tops, S., Habel, U., & Radke, S. (2018). Genetic and epigenetic regulatory mechanisms of the oxytocin receptor gene (OXTR) and the (clinical) implications for social behavior. *Hormones and Behavior*, (March), 0–1. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.03.002>
- Uvnäs-Moberg, K. (1998). Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. *Psychoneuroendocrinology*, 23(8), 819–835. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(98\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(98)00056-0)
- Vasegh, S., & Baradaran, N. (2014). Using the persian-language version of the beck depression inventory-II (BDI-II-persian) for the screening of depression in students. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(10), 738–744. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000183>
- Veríssimo, S. M. A. C. (2010). Relações entre ansiedade-estado e ansiedade-traço, sintomas depressivos e sensibilidade ao stress em Puérperas. *Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias*.
- Wilkin, D. (Dezembro de 2014). *The Polymerase Chain Reaction - Advanced*. Obtido em 2018, de Ck-12: <https://www.ck12.org/book/CK-12-Biology-Advanced-Concepts/section/9.3/>
- Wiltink, J., Vogelsang, U., & Beutel, M. E. (2006). Temperament and personality: the German version of the Adult Temperament Questionnaire (ATQ). *Psycho-Social Medicine*, 3(May 2014), Doc10.
- World Health Organization. (2017a). Depression and other common mental disorders: global health estimates. *World Health Organization*, 1–24. <https://doi.org/CC BY-NC-SA 3.0 IGO>
- World Health Organization. (2017b). Guia Dia Mundial da Saúde 2017 - Depressão: Vamos falar.

Retrieved from <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/en/>

## Anexo A

Questões, classificação, escalas e subescalas do ATQ (Adaptado de: Wiltink, J., Vogelsang, U., & Beutel, M. E. (2006). Temperament and personality: the German version of the Adult Temperament Questionnaire (ATQ). *Psycho-Social Medicine*, 3(May 2014), Doc10).

Nº questão	Classificação	Escala	Subescala
1.	Normal	Afeto Negativo	Medo
2.	Reversa	Esforço de Controlo	Controlo de Ativação
3.	Normal	Extroversão	Afeto Positivo
4.	Normal	Afeto Negativo	Desconforto
5.	Reversa	Esforço de Controlo	Controlo de Atenção
6.	Reversa	Afeto Negativo	Frustração
7.	Reversa	Extroversão	Prazer com Alta Intensidade
8.	Reversa	Esforço de Controlo	Controlo de Ativação
9.	Normal	Afeto Negativo	Tristeza
10.	Reversa	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Percetiva Neutra
11.	Normal	Esforço de Controlo	Controlo Inibitório
12.	Normal	Afeto Negativo	Medo
13.	Normal	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Percetiva Afetiva
14.	Reversa	Extroversão	Sociabilidade
15.	Normal	Esforço de Controlo	Controlo de Ativação
16.	Reversa	Extroversão	Afeto Positivo
17.	Normal	Afeto Negativo	Frustração
18.	Normal	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Percetiva Afetiva
19.	Normal	Extroversão	Sociabilidade
20.	Reversa	Afeto Negativo	Tristeza
21.	Normal	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Percetiva Neutra
22.	Normal	Afeto Negativo	Medo
23.	Normal	Extroversão	Prazer com Alta Intensidade
24.	Normal	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Associativa
25.	Normal	Afeto Negativo	Tristeza

26.	Normal	Esforço de Controlo	Controlo Inibitório
27.	Normal	Esforço de Controlo	Controlo de Ativação
28.	Normal	Extroversão	Afeto Positivo
29.	Reversa	Esforço de Controlo	Controlo de Atenção
30.	Normal	Extroversão	Prazer com Alta Intensidade
31.	Normal	Afeto Negativo	Frustração
32.	Normal	Afeto Negativo	Desconforto
33.	Reversa	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Percetiva Neutra
34.	Reversa	Afeto Negativo	Tristeza
35.	Normal	Esforço de Controlo	Controlo de Atenção
36.	Normal	Afeto Negativo	Desconforto
37.	Normal	Extroversão	Sociabilidade
38.	Reversa	Afeto Negativo	Frustração
39.	Normal	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Associativa
40.	Reversa	Esforço de Controlo	Controlo de Atenção
41.	Normal	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Associativa
42.	Normal	Afeto Negativo	Desconforto
43.	Normal	Esforço de Controlo	Controlo Inibitório
44.	Reversa	Extroversão	Prazer com Alta Intensidade
45.	Normal	Afeto Negativo	Tristeza
46.	Reversa	Extroversão	Sociabilidade
47.	Normal	Esforço de Controlo	Controlo de Ativação
48.	Normal	Afeto Negativo	Frustração
49.	Normal	Extroversão	Afeto Positivo
50.	Reversa	Esforço de Controlo	Controlo de Atenção
51.	Normal	Afeto Negativo	Medo
52.	Normal	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Percetiva Neutra
53.	Reversa	Esforço de Controlo	Controlo Inibitório
54.	Normal	Afeto Negativo	Desconforto
55.	Normal	Esforço de Controlo	Controlo de Ativação

<b>56.</b>	Normal	Afeto Negativo	Tristeza
<b>57.</b>	Normal	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Percetiva Afetiva
<b>58.</b>	Reversa	Afeto Negativo	Frustração
<b>59.</b>	Normal	Afeto Negativo	Desconforto
<b>60.</b>	Reversa	Esforço de Controlo	Controlo Inibitório
<b>61.</b>	Normal	Afeto Negativo	Medo
<b>62.</b>	Normal	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Associativa
<b>63.</b>	Reversa	Esforço de Controlo	Controlo Inibitório
<b>64.</b>	Normal	Extroversão	Prazer com Alta Intensidade
<b>65.</b>	Normal	Afeto Negativo	Tristeza
<b>66.</b>	Reversa	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Percetiva Afetiva
<b>67.</b>	Normal	Extroversão	Sociabilidade
<b>68.</b>	Reversa	Afeto Negativo	Medo
<b>69.</b>	Normal	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Percetiva Afetiva
<b>70.</b>	Reversa	Extroversão	Afeto Positivo
<b>71.</b>	Reversa	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Percetiva Neutra
<b>72.</b>	Reversa	Esforço de Controlo	Controlo de Ativação
<b>73.</b>	Normal	Extroversão	Prazer com Alta Intensidade
<b>74.</b>	Normal	Sensibilidade Orientadora	Sensibilidade Associativa
<b>75.</b>	Reversa	Afeto Negativo	Medo
<b>76.</b>	Normal	Esforço de Controlo	Controlo Inibitório
<b>77.</b>	Reversa	Extroversão	Prazer com Alta Intensidade

## Apêndice A

APÊNDICE A, TABELA 1 - NÚMERO E % DE ESTUDANTES COM VALORES MAIS ELEVADOS EM CADA UMA DAS ESCALAS

	n	%
Mais Afeto Negativo	106	13.9%
Mais Controlo Esforço	73	9.6%
Mais Extroversão	248	32.6%
Mais Sensibilidade Orientadora	331	43.6%

APÊNDICE A, TABELA 2 - RESULTADOS DO TESTE MANN-WHITNEY PARA COMPARAÇÃO DAS ESCALAS ENTRE SEXOS

	Escalas	Sexo	n	Ordens		Estatística de teste	
				Média das ordens	Soma das ordens	Mann-Whitney U	p
Afeto Negativo	MED	Feminino	616	390.31	240431.50	36460.500	0.003*
		Masculino	141	329.59	46471.50		
	TRI	Feminino	616	393.32	242285.50	34606.500	0.000*
		Masculino	141	316.44	44617.50		
	DES	Feminino	616	384.36	236764.50	40127.500	0.158
		Masculino	141	355.59	50138.50		
	FRU	Feminino	616	384.08	236591.00	40301.000	0.181
		Masculino	141	356.82	50312.00		
Controlo de esforço	CI	Feminino	616	380.02	234094.00	42798.000	0.788
		Masculino	141	374.53	52809.00		
	CA	Feminino	616	390.31	240429.50	36462.500	0.003*
		Masculino	141	329.60	46473.50		
	CAT	Feminino	616	379.03	233479.50	43412.500	0.995
		Masculino	141	378.89	53423.50		
Extroversão	SOC	Feminino	616	388.81	239504.00	37388.000	0.010*
		Masculino	141	336.16	47399.00		
	ALP	Feminino	616	369.19	227419.00	37383.000	0.010*
		Masculino	141	421.87	59484.00		
	AP	Feminino	616	381.96	235286.00	41606.000	0.436
		Masculino	141	366.08	51617.00		
Sensibilidade e Orientadora	SPN	Feminino	616	384.25	236701.00	40191.000	0.166
		Masculino	141	356.04	50202.00		
	SPA	Feminino	616	383.23	236068.00	40824.000	0.265
		Masculino	141	360.53	50835.00		
	SA	Feminino	616	379.75	233928.50	42963.500	0.843
		Masculino	141	375.71	52974.50		
*Diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância de 5%							

**APÊNDICE A, TABELA 3 - RESULTADOS DO TESTE MANN-WHITNEY PARA A COMPARAÇÃO DAS ESCALAS AFETO NEGATIVO, CONTROLO DE ESFORÇO, EXTROVERSÃO E SENSIBILIDADE ORIENTADORA DA ATQ ENTRE SEXOS.**

Escala ATQ	Sexo	n	Ordens		Estatística de teste	
			Média das ordens	Somadas ordens	Mann-Whitney U	p
Afeto Negativo	Feminino	616	392.03	241490.00	35402.000	0.001*
	Masculino	141	322.08	45413.00		
Controlo Esforço	Feminino	616	385.16	237256.50	39635.500	0.105
	Masculino	141	352.10	49646.50		
Extroversão	Feminino	616	381.11	234761.50	42130.500	0.580
	Masculino	141	369.80	52141.50		
Sensibilidade Orientadora	Feminino	616	383.22	236060.50	40831.500	0.267
	Masculino	141	360.59	50842.50		

**APÊNDICE A, TABELA 4 - COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE OXITOCINA COM O SCORE DE BDI E SE TEM OU NÃO ANSIEDADE ALTA.**

			Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	Mediana
Classificação BDI	Sem perturbação	Oxitocina	51,43	316,88	133,99	80,48	121,77
	Depressão leve	Oxitocina	58,35	233,63	139,32	52,52	138,13
	Depressão moderada	Oxitocina	57,74	246,23	113,51	59,26	101,93
	Depressão severa	Oxitocina	50,36	106,22	85,95	24,52	98,68
Classificação STAI-Y2	Nível de Ansiedade Normal	Oxitocina	51,43	316,88	135,02	72,13	117,99
	Nível de Ansiedade Alto	Oxitocina	50,36	185,40	107,95	44,22	98,68

**APÊNDICE A, TABELA 5 - RESULTADOS DO TESTE KRUSKAL-WALLIS PARA A COMPARAÇÃO DAS VÁRIAS ESCALAS ENTRE OS NÍVEIS SOCIOECONÓMICOS.**

Escala	Nível Socioeconómico	n	Média das ordens	Estatística de teste			Comparações múltiplas de Kruskal-Wallis
				Qui-Quadrado	Graus liberdade	p	
STAI-Y2	Baixo	11	120.05	1.189	3	.756	
	Médio Baixo	57	119.65				
	Médio	140	109.79				
	Médio Alto ou Alto	18	118.89				
BDI	Baixo	28	426.59	11.250	3	0.010*	Baixo≠Médio alto ou Alto (p=0.05)
	Médio Baixo	183	402.55				Médio baixo≠Médio (p=0.009)
	Médio	466	354.55				Médio Baixo≠Médio alto ou Alto (p=0.019)
	Médio Alto ou Alto	56	324.62				

**APÊNDICE A, TABELA 6 - RESULTADOS DO TESTE MANN-WHITNEY PARA A COMPARAÇÃO DAS VÁRIAS ESCALAS ENTRE QUEM TEM E QUEM NÃO TEM ACOMPANHAMENTO MÉDICO.**

Escala	Acompanhamento médico	n	Ordens		Estatística de teste	
			Média das Ordens	Soma das ordens	Mann-Whitney U	p
STAI-Y2	Sim	26	106.96	2781.00	2430.000	.561
	Não	201	114.91	23097.00		
BDI	Sim	79	453.85	35854.00	19525.000	0.000*
	Não	661	360.54	238316.00		

**APÊNDICE A, TABELA 7 - RESULTADOS DO TESTE MANN-WHITNEY PARA A COMPARAÇÃO DAS VÁRIAS ESCALAS ENTRE QUEM TEM E QUEM NÃO TEM ACOMPANHAMENTO PSICOLÓGICO.**

Escala	Acompanhamento psicológico	n	Ordens		Estatística de teste	
			Média das ordens	Soma das ordens	Mann-Whitney U	p
StaiY2	Sim	38	133.07	5056.50	2866.500	0.050*
	Não	189	110.17	20821.50		
BDI	Sim	109	474.79	51752.00	22913.000	0.000*
	Não	630	351.87	221678.00		

**APÊNDICE A, TABELA 8 - TABELA: RESULTADOS DO TESTE MANN-WHITNEY PARA A COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE OXITOCINA COM O SNP RS2254298.**

	rs2254298	n	Ordens		Estatística de teste	
			Média das ordens	Soma das ordens	Mann-Whitney U	P
Oxitocina	GG	32	20,72	663	135	0.777
	GA	9	22	198		

**APÊNDICE A, TABELA 9 - RESULTADOS DO TESTE KRUSKAL-WALLIS PARA A COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE OXITOCINA COM O SNP RS53576**

	rs53576	n	Ordens	Estatística de teste		
			Média das ordens	Chi-Square	df	Asymp. Sig.
Oxitocina	GG	17	19,79	1,197	2	,550
	AA	9	21,50			
	GA	17	24,47			

APÊNDICE A, TABELA 10 - RELAÇÃO DA FREQUÊNCIA DOS ALELOS DOS SNPS COM O SEXO

Sexo	rs2254298			rs53576		
	GG	AA	GA	GG	AA	GA
Feminino	30	2	8	14	9	17
	75,00%	5,00%	20,00%	35,00%	22,50%	42,50%
Masculino	3	0	1	3	0	1
	75,00%	0,00%	25,00%	75,00%	0,00%	25,00%