

Expressões indiretas do gene guerreiro responsável pela enzima catecol-o-metiltransferase (*COMT*) em situações de estresse acadêmico

Indirect expressions of the warrior gene responsible for the enzyme catechol-o-methyltransferase (*COMT*) in situations of academic stress

Expresiones indirectas del gen guerrero responsable de la enzima catecol-o-metiltransferasa (*COMT*) en situaciones de estrés académico

Recebido: 18/10/2024 | Revisado: 23/10/2024 | Aceitado: 24/10/2024 | Publicado: 27/10/2024

Emanuelly Batista Alves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3024-5918>

Universidade Cesumar, Brasil

E-mail: manubatial@hotmail.com

Amanda Thiemy Teshima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9993-2057>

Universidade Cesumar, Brasil

E-mail: amandathiemy790@gmail.com

Michele Andressa Vier Wolski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0677-0626>

Universidade Cesumar, Brasil

E-mail: michele.wolski@unicesumar.edu.br

Resumo

O termo "gene guerreiro" é comumente empregue para descrever variações genéticas que possam impactar o comportamento humano, tais como agressividade, impulsividade e tolerância ao estresse. No entanto, há evidências crescentes de que variantes genéticas importantes podem alterar a atividade dentro de circuitos neuronais específicos e, portanto, influenciar fenômenos cognitivo-afetivos específicos. Um polimorfismo de nucleotídeo único no gene catecol-O-metiltransferase (*COMT*) leva a variante genética que regula o metabolismo das catecolaminas, principalmente da dopamina. Portanto, variações genéticas no gene da *COMT* podem influenciar a atividade desta enzima e, consequentemente, moldando traços de personalidade e padrões comportamentais. Assim, objetiva-se compreender e relacionar indiretamente as diferentes expressões do gene *COMT* em acadêmicos submetidos a situações adversas de estresse. Para esse estudo, foi realizado uma experiência social de forma prática, em duas etapas de questionários, a primeira etapa em situação de conforto e na segunda etapa com indução de estresse, as quais resultaram em uma dosagem indireta de liberação da dopamina com níveis distintos entre as duas etapas. Os resultados indicam que acadêmicos de 17 a 23 anos com possíveis genótipos Val¹⁵⁸Val apresentam uma degradação mais rápida da dopamina, resultando em menor estresse, enquanto aqueles com o possível genótipo Met¹⁵⁸Met têm acúmulo de dopamina, caracterizando uma resposta mais intensa ao estresse, especialmente em situações adversas. Ao fim, construiu-se relações que diferem alelos da *COMT* em homozigotos (Val¹⁵⁸Val; Met¹⁵⁸Met) e heterozigotos (Val¹⁵⁸Met) com a finalidade de apontar diferenças da degradação de dopamina no córtex pré-frontal.

Palavras-chave: Inibidores de Catecol O-Metiltransferase; Cortisol; Genética comportamental; Dopamina.

Abstract

The term "warrior gene" is commonly used to describe genetic variations that may impact human behavior, such as aggression, impulsivity, and stress tolerance. However, there is increasing evidence that important genetic variants can alter the activity within specific neuronal circuits and, therefore, influence specific cognitive-affective phenomena. A single nucleotide polymorphism in the catechol-O-methyltransferase (*COMT*) gene leads to a genetic variant that regulates the metabolism of catecholamines, mainly dopamine. Therefore, genetic variations in the *COMT* gene may influence the activity of this enzyme, resulting in individual disparities in dopamine regulation and, consequently, shaping personality traits and behavioral patterns. Objective to understand and indirectly relate the different expressions of the *COMT* gene in academics subjected to adverse stress situations. For this study, a practical social experiment was conducted in two stages of questionnaires. The first stage was conducted in a comfortable situation, and the second stage involved stress induction. The results indicate that academics aged 17 to 23 with possible Val¹⁵⁸Val genotypes exhibit a faster degradation of dopamine, resulting in lower stress levels, while those with the possible Met¹⁵⁸Met genotype have an accumulation of dopamine, leading to a more intense stress response, especially in adverse situations.

In the end, relationships were established that differentiate the *COMT* alleles in homozygotes (Val¹⁵⁸Val; Met¹⁵⁸Met) and heterozygotes (Val¹⁵⁸Met) to highlight differences in dopamine degradation in the prefrontal cortex.

Keywords: Catechol O-Methyltransferase Inhibitors; Cortisol; Behavioral genetics; Dopamine.

Resumen

El término "gen guerrero" se utiliza comúnmente para describir variaciones genéticas que pueden influir en el comportamiento humano, como la agresión, la impulsividad y la tolerancia al estrés. Sin embargo, hay cada vez más evidencia de que variantes genéticas importantes pueden alterar la actividad dentro de circuitos neuronales específicos y, por lo tanto, influir en fenómenos cognitivo-afectivos específicos. Un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen de la catecol-O-metiltransferasa (*COMT*) da lugar a una variante genética que regula el metabolismo de las catecolaminas, principalmente la dopamina. Por lo tanto, las variaciones genéticas en el gen *COMT* pueden influir en la actividad de esta enzima, resultando en disparidades individuales en la regulación de la dopamina y, consecuentemente, moldeando rasgos de personalidad y patrones de comportamiento. El objetivo es comprender y relacionar indirectamente las diferentes expresiones del gen *COMT* en académicos sometidos a situaciones de estrés adverso. Para este estudio, se realizó un experimento social práctico en dos etapas de cuestionarios. La primera etapa se llevó a cabo en una situación cómoda, y la segunda etapa implicó la inducción de estrés. Los resultados indican que los académicos de 17 a 23 años con posibles genotipos Val¹⁵⁸Val exhiben una degradación más rápida de la dopamina, resultando en niveles más bajos de estrés, mientras que aquellos con el posible genotipo Met¹⁵⁸Met tienen una acumulación de dopamina, lo que conduce a una respuesta de estrés más intensa, especialmente en situaciones adversas. Al final, se establecieron relaciones que diferencian los alelos *COMT* en homocigotos (Val¹⁵⁸Val; Met¹⁵⁸Met) y heterocigotos (Val¹⁵⁸Met) para resaltar las diferencias en la degradación de la dopamina en la corteza pré-frontal.

Palabras clave: Inhibidores de Catecol O-Metiltransferasa; Cortisol; Genética del comportamiento; Dopamina.

1. Introdução

Muitos locais de trabalho e programas de graduação impõem intencionalmente um mínimo de estresse e ansiedade, pensando que isso levará a um melhor desempenho, entretanto, há poucas evidências de que qualquer nível de estresse seja benéfico para o desempenho cognitivo de nível superior em humanos (Zareyan, et al, 2020).

O estudo de epigenética comprova que os genes são reativos a fatores ambientais e em situações de estresse o gene guerreiro pode definir qual será a reação comportamental que um indivíduo pode apresentar. A catecol-O-metiltransferase (enzima *COMT*) é uma das duas principais enzimas responsáveis pelo catabolismo das catecolaminas. O gene *COMT* é bem expresso em todo o cérebro e regula a sinalização da dopamina no córtex pré-frontal. Variantes da *COMT* podem ser usadas como marcadores genéticos moleculares associados à ansiedade, dor e responsividade ao estresse.

O gene *COMT*, localizado na banda q11.2 do cromossomo 22, está associado a genótipos relacionados à disponibilidade de dopamina (DA) nos circuitos pré-frontais (PFC) e corticoestriatais, destacando o papel de um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) do gene *COMT*. Este polimorfismo, conhecido como *COMT* Val¹⁵⁸ Met, resulta em uma distribuição trimodal da atividade enzimática em populações humanas. Envolve uma transição de guanina para adenina no códon 158 do *MB-COMT* (108 do *S-COMT*), levando à substituição de valina (Val¹⁵⁸) por metionina (Met¹⁵⁸) (Nogueira, et al, 2018). Dessa forma, um SNP funcional no gene *COMT* (rs4680) provoca uma substituição do aminoácido metionina (Met rs4680A) por valina (Val rs4680G) na posição 158 (Val¹⁵⁸Met) (Tartar, et al, 2020).

A atividade enzimática reduzida do alelo Met rs4680A leva ao aumento dos níveis de dopamina e é considerada vantajosa para a função pré-frontal e comportamentos cognitivos relacionados. No entanto, existe atualmente um debate na literatura sobre o processamento de emoções na presença de condições estressantes. A sinalização da dopamina no sistema mesocorticolímbico, sistema de recompensa, está envolvida em múltiplas facetas de comportamentos agressivos, incluindo a iniciação, execução e conclusão de atos agressivos (Tartar, et al, 2020). Acredita-se também, que aumenta o risco de uma série de distúrbios caracterizados por morbidade afetiva, incluindo transtorno bipolar (TB), transtorno depressivo maior (TDM) e transtornos de ansiedade (Chiesa, et al, 2010).

Em particular, o modelo guerreiro/preocupado da *COMT* postula sob condições estressantes, uma mudança em direção ao aumento da dopamina e confere uma vantagem cognitiva aos homocigotos Val rs4680G, ao mesmo tempo que eleva os níveis

de dopamina em portadores do alelo Met rs4680A além de um nível eficaz (Serrano, et al, 2020).

Os alelos Val rs4680G podem estar associados a uma vantagem no processamento de estímulos aversivos (estratégia de guerreiro), enquanto os alelos Met rs4680A podem estar associados a uma vantagem em tarefas de memória e atenção (estratégia de preocupação). Sob condições de aumento da liberação de dopamina, por exemplo, estresse, indivíduos com alelos Val rs4680G podem ter melhor transmissão dopaminérgica e melhor desempenho, enquanto indivíduos com alelos Met rs4680A podem ter neurotransmissores menos eficiente e com baixo desempenho (Stein, et al, 2006)

A vida no meio universitário é um ambiente repleto de incertezas e os problemas emocionais dos estudantes universitários são ainda maiores do que os da população em geral. Muitos universitários apresentam sintomas de ansiedade durante o curso, gerados a partir de inúmeros fatores, como a decepção entre as expectativas geradas no início do curso e a realidade ao se iniciar (Bernadelli, 2022). Fatores genéticos têm um papel essencial na responsabilidade desses transtornos, com as estimativas de herdabilidade entre 30% e 40% para ansiedade e depressão que, junto aos fatores estressantes ambientais, resultam em que o indivíduo desencadeie o processo doentio (Costa & Alves, 2023).

Sendo assim, a importância deste trabalho se distribui pelo fato de que acadêmicos convivem com vários fatores estressantes em seu cotidiano universitário, desenvolvendo excesso de informação, e quando isso se relaciona com situações externas em sua vida pessoal, com várias responsabilidades atribuídas, pode haver o aumento de dopamina e cortisol, com isso estudo pode trazer explicações de como um indivíduo pode ser afetado na expressão do seu gene guerreiro, contribuindo com informações da atualidade de forma mais clara e conjunta sobre o emocional de estudantes, facilitando a busca por informações sobre o tema.

Por conseguinte, este artigo teve como objetivo relacionar estudos sobre expressões do gene *COMT*, com uma experiência social em acadêmicos em situações de estresse, onde mensura-se indiretamente a liberação de dopamina.

2. Metodologia

Este estudo consiste em uma pesquisa experimental prática contando com uma pesquisa principal social (realizada com pessoas) com coleta de dados de natureza qualitativa e quantitativa (Pereira et al., 2018) e análise estatística (Vieira, 2021), com apoio de uma revisão bibliográfica narrativa (Rother, 2007; Cavalcante & Oliveira, 2020). Os artigos selecionados foram obtidos através das plataformas Pubmed e Google Acadêmico, utilizando os descritores: "Gene guerreiro", "Cortisol", "Genética comportamental", "Dopamina" e "Gene COMT". Cada descritor foi validado de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e a Base de Dados MeSH. Além disso, os descritores foram combinados utilizando o operador booleano AND para a coleta dos dados necessários.

2.1 Grupos Amostrais

Este estudo prático teve como grupo amostral 32 voluntários com idades entre 17 e 23 anos, sem distinção de gênero, acadêmicos da Universidade Cesumar de Ponta Grossa – PR, os quais foram convidados a se disponibilizar para a participação do projeto, o qual envolve duas etapas de questionário (online e presencialmente), para a captação de voluntários foi realizado uma abordagem direta na instituição.

Certos critérios foram definidos para a exclusão de voluntários nesta pesquisa, visando garantir a segurança dos participantes, a validade dos dados e a conformidade ética. Indivíduos fora da faixa etária entre 17 e 38 anos, com condições médicas que possam interferir nos resultados, uso de medicamentos afetando a dopamina, mulheres grávidas ou amamentando, incapacidade de participar das duas fases da pesquisa, falta de consentimento informado, participação simultânea em outras pesquisas relevantes, e quaisquer outras condições que possam comprometer a integridade dos dados ou a segurança dos

participantes foram excluídos. Esses critérios são essenciais para garantir que os resultados sejam confiáveis e éticos, protegendo o bem-estar dos voluntários envolvidos.

2.2 Procedimentos Experimentais

O teste prático de avaliação indireta do nível de dopamina foi realizado em duas etapas com um questionário de 10 (dez) perguntas cada, sendo 5 (cinco) para análise indireta comportamental de dopamina e 5 (cinco) para análise de Quociente de Inteligência (QI) como uma maneira de quantificar habilidades cognitivas como raciocínio lógico e resolução de problemas: a primeira etapa com um questionário de forma on-line sob conforto, e a segunda etapa com um formulário físico presencialmente na Universidade Cesumar de Ponta Grossa - PR sob situação de estresse.

2.2.1 Etapa 1: Coleta de Dados Indiretos da Dopamina sob Situação de Conforto

A análise foi a partir de um questionário digital por uma plataforma on-line (*Google Forms*) com perguntas de mensuração indireta sobre nível de dopamina e QI para analisar a condição cognitiva. O prazo para resposta foi de um dia. Portanto, o ideal é que o voluntário estivesse em situação de conforto, com a seguinte recomendação: “Para responder este questionário, esteja em um ambiente confortável, procure separar um momento em que esteja sem preocupações, podendo responder em um prazo de um dia para que suas respostas reflitam com precisão suas sensações e experiências”.

2.2.2 Etapa 2: Coleta de Dados Indiretos da Dopamina sob Situação de Estresse

Com os mesmos voluntários, foi realizado um encontro presencial, tendo a duração de vinte minutos, onde responderam um questionário impresso que contempla perguntas de mensuração indireta de dopamina e de QI para analisar a condição cognitiva. Com o propósito de submeter o voluntário à indução de efeitos que possam elevar o nível de estresse, foram submetidos: música alta, sons de ruídos e luzes acendendo e apagando, sendo intercalados para que haja distração.

2.3 Análise dos Dados

Um banco de dados com as informações colhidas em questionário e com os resultados das avaliações indiretas do nível de dopamina foi montado em planilhas utilizando o Excel®, assim como, foi realizado o teste de análise de hipóteses para proporções, que utiliza a estatística z, para comparação das variáveis entre a primeira etapa (sob conforto) e a segunda etapa (sob estresse), com nível de significância de $p=0,05$.

2.4 Questões Éticas

Este trabalho envolve pesquisa com Seres Humanos e, portanto, foi enviado para análise, no site da Plataforma Brasil e posteriormente analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Aprovação pelo comitê de ética segundo o Certificado de Apresentação e Apreciação Ética (CAAE) no 81903424.4.0000.5539. Os dados deste projeto só foram coletados após a aprovação pelo CEP.

Todos os participantes dos grupos amostrais foram esclarecidos a respeito da pesquisa e tiveram liberdade para dele participar ou de desistir no momento que lhes fosse conveniente. Aqueles que concordarem em participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os dados dos participantes da pesquisa foram mantidos em sigilo e todas as informações contidas nos formulários foram utilizadas somente pelos pesquisadores responsáveis.

3. Resultados e Discussão

As questões das duas etapas experimentais avaliariam humor, alimentação, foco, concentração, impaciência, análise indireta comportamental de dopamina, e questões de QI relacionados à atividade do gene *COMT*, que possibilitou uma

comparação entre as respostas fornecidas em ambas as etapas, permitindo uma compreensão na modulação da resposta ao estresse.

O polimorfismo funcional envolve uma substituição de metionina (Met¹⁵⁸) por valina (Val¹⁵⁸) no códon 158, que resulta em duas variantes alélicas comuns, Val¹⁵⁸ e Met¹⁵⁸, associadas respectivamente a altas contra baixa atividade enzimática. Em populações caucasianas, isso resulta em uma distribuição de indivíduos com o genótipo Met¹⁵⁸Met (aproximadamente 25%), Val¹⁵⁸Met (50%) e Val¹⁵⁸Val (25%) (Stefanis, et al, 2007).

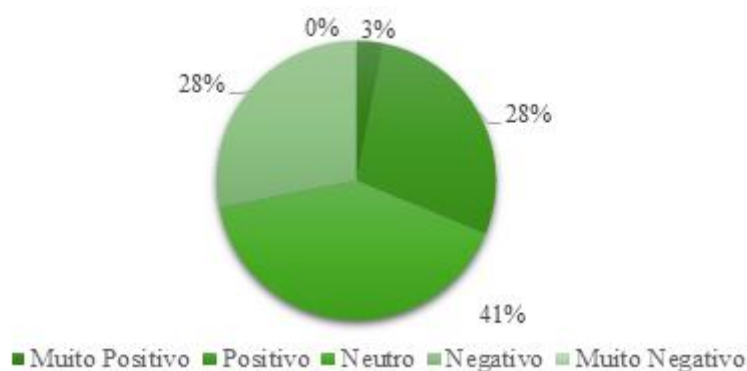
O efeito da *COMT* em relação ao sexo pode resultar de uma série de mecanismos. Tanto em homens quanto em mulheres, o alelo Met¹⁵⁸ está associado a níveis mais baixos de atividade da enzima *COMT* em comparação ao genótipo Val¹⁵⁸Val. No entanto, as mulheres apresentam níveis de atividade da enzima *COMT* no córtex pré-frontal dorsolateral e no sangue que são inferiores aos dos homens, independentemente do genótipo (Val¹⁵⁸Val, Val¹⁵⁸Met, Met¹⁵⁸Met). Além disso, a regulação estrogênica da *COMT* pode contribuir para seus efeitos específicos de sexo (Reclaw, et al, 2024).

3.1 Humor

Na etapa 1, em condições de conforto, as respostas sobre humor mostraram uma distribuição diversificada (Gráfico 1), onde estatisticamente ($Z = -4.88$; $p \leq 0,05$) apenas 3% se declararam muito positivos, 28% positivos, 41% neutros, 28% negativos e nenhum relatou humor muito negativo.

Na etapa 2, sob estresse induzido, observou-se uma mudança estatisticamente significativa ($Z = -2.273$; $p \leq 0,05$), onde apenas 12% estavam se sentindo positivos e confiantes no momento, 16% relataram estar tranquilos, e a maioria (72%) se sentindo estressados, entediados e com muitos pensamentos excessivos (Gráfico 2).

Gráfico 1 - Relacionado à questão indireta sobre humor na etapa 1 sob conforto. “Como você descreveria seu humor nos últimos dias?”



Fonte: Autoria própria (2024).

Neste primeiro gráfico de etapa 1, percebe-se que houve um empate significativo entre estado de humor positivo e negativo (28%), é importante perceber que 41% (a maioria) estava em estado neutro, como não houve indução de estresse entende-se que essas diferenças estão controladas pois cada indivíduo teve situações no seu cotidiano que influenciaram esses resultados, não espera-se que todos estivessem positivos ou muito positivos, mas sim que fosse respondido conforme o seu nível de cortisol no momento, leva-se em consideração que entre os 32 voluntários cada um respondeu em um horário diferente. A ausência de estresse induzido nesta etapa sugere que esses resultados refletem um estado basal de humor, com os níveis de cortisol variando de acordo com as experiências individuais de cada voluntário ao longo do dia. A resposta neutra predominante pode indicar uma estabilidade emocional sob condições não estressantes.

Gráfico 2 - Relacionado à questão indireta sobre humor na etapa 2 sob estresse. “Como você define seu humor neste momento?”



Fonte: A autoria própria (2024).

O Gráfico 2 revela uma mudança significativa no humor dos participantes sob condições de estresse induzido, com 72% relatando sentimentos de estresse, tédio e pensamentos excessivos. Apenas 28% se descreveram como tranquilos ou positivos. Esta alteração pode ser atribuída ao estresse acadêmico, como a entrega de trabalhos e a semana de provas, além da indução adicional de estresse experimental com som alto, ruídos e variações de luz, o que se difere da etapa 1 sob conforto. A predominância de humor negativo sugere uma resposta fisiológica ao estresse, possivelmente mediada pela liberação de dopamina e noradrenalina em resposta aos estímulos estressores, conforme suportado pela literatura sobre a função do gene *COMT* na regulação do humor.

Para comparar a proporção de pessoas que se declararam positivas nas duas etapas, foi realizado um teste de hipóteses para proporções. O valor da estatística z obtido é aproximadamente 2.83. Este valor é maior em magnitude que os valores críticos comuns (± 1.96 para um nível de significância de 0.05), indicando que a diferença entre as proporções de pessoas se declarando positivas nas duas etapas é estatisticamente significativa. Portanto, pode-se concluir que a diferença observada não é atribuível ao acaso.

Os resultados entre as duas etapas indicam uma clara influência do estresse acadêmico no humor dos participantes. Como o gene *COMT* regula a degradação da dopamina e norepinefrina, os acadêmicos participantes com o possível homocigoto Val¹⁵⁸Val, relacionam-se com a diminuição do humor positivo na etapa 2, sob estresse, uma vez que a degradação e a atividade enzimática mais rápida podem corresponder a vulnerabilidade a estes efeitos submetidos. Já na etapa 1, sob conforto, participantes com o genótipo Val¹⁵⁸Val têm potencialidade de estarem com o humor mais estável, porém menos intensamente positivo. Como o homocigoto Met¹⁵⁸Met possui baixa atividade enzimática, degradam dopamina e norepinefrina mais lentamente, uma vez que a dopamina é um importante neurotransmissor envolvido no controle motor, funções endócrinas, cognição, compensação e emotividade (Estevinho & Fortunatos, 2003). Sendo assim, tende a resultar em uma disposição otimista e satisfatória em ambientes de baixo estresse (etapa 1). No entanto, na etapa 2, sob a exposição de estresse, pode-se ter o aumento do risco de alterações de humor negativas e intensificar a sobrecarga emocional.

Catecol-O-Metiltransferase ajuda a manter níveis adequados destes neurotransmissores no cérebro (Bastos, et al., 2018) ou seja, indivíduos que podem provavelmente possuir o heterocigoto Val¹⁵⁸Met indiretamente têm uma posição intermediária moderada (Nogueira, et al, 2019), tanto na etapa 1 quanto na etapa 2 do projeto experimental, onde em situações de conforto podem se apresentar positivos e em situações de estresse um aumento moderado, mas relativamente estável.

Portanto, conforme observado na Gráfico 2, em que 72% dos participantes assinalaram que sob estresse estavam entediados e estressados, pode corresponder que a expressão indireta do gene *COMT* teve prevalência para o homocigoto

Val¹⁵⁸Val, uma vez que, o aumento da dopamina em homozigotos Val¹⁵⁸ (guerreiros) proporciona uma vantagem emocional em relação aos portadores do alelo Met¹⁵⁸ (preocupados), que mostram uma reatividade aumentada a estímulos aversivos (Tartar, et al, 2019).

3.2 Foco e Concentração

Na etapa 1, em situação de conforto, 56% dos participantes relataram um nível médio de foco e concentração, 12% muito bom, 19% ruim, e 13% muito ruim. Já na etapa 2, 60% disseram que perdem a atenção temporariamente, mas conseguem rapidamente retornar ao foco; 31% relataram maior suscetibilidade a distrações, como ruídos e variações de luz; e apenas 9% afirmaram que não foram impactados por tais fatores (Gráficos 3 e 4).

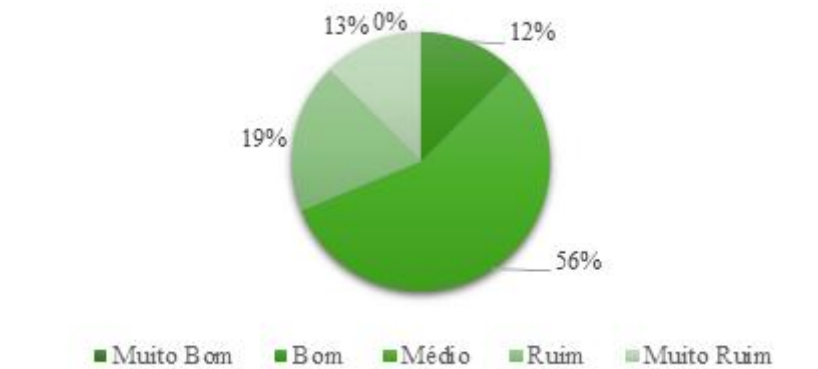
Para comparar a proporção de pessoas que relataram um nível médio de foco e concentração na etapa 1 com a proporção de pessoas que relataram perder a atenção temporariamente, mas conseguirem rapidamente retornar ao foco na etapa 2, foi realizado o teste de hipóteses para proporções ($Z = -0.573$). Este valor está dentro do intervalo crítico comum (± 1.96 para um nível de significância de 0.05), indicando que a diferença entre as proporções de pessoas que relataram um nível médio de foco e concentração na etapa 1 e aquelas que relataram perder a atenção temporariamente, mas conseguirem rapidamente retornar ao foco na etapa 2, não é estatisticamente significativa. Portanto, podemos concluir que a diferença observada não é atribuível ao acaso.

A genética pode influenciar a capacidade de concentração, podendo ser exemplificado na diferença de porcentagem entre a etapa 1 e etapa 2, que se sustenta pelo fato de que quando o indivíduo é submetido a estresse e que quando somado com outros fatores externos de seu cotidiano, nos mostra que provavelmente a liberação de neurotransmissores como a dopamina e noradrenalina foram afetados nos acadêmicos participantes, alguns estudos mostram que quando há desregulação da sinalização da dopamina, a função cerebral é afetada nos níveis molecular, de circuito e comportamental (Areal & Blakely, 2020), enquanto as vias dopaminérgicas estão envolvidas em várias funções superiores como: função cognitiva, motivação, recompensa e controle motor (Speranza, et al, 2021).

Na etapa 1, analisou-se que a maioria dos participantes (68% relacionando níveis de boa e média concentração) possuem um bom desempenho sob conforto, sendo assim, pode-se corresponder que provavelmente os níveis de dopamina estavam normais para cada indivíduo dentro de seus possíveis alelos (Val¹⁵⁸Met, Val¹⁵⁸Val, Met¹⁵⁸Met), ou seja, não exigiu um grande esforço para conseguir foco e atenção para responder o questionário da primeira etapa, onde possivelmente houve atividade dopaminérgica, mas não acúmulo de dopamina, quando comparado com a etapa 2. Em particular, a dopamina pode mediar o esforço cognitivo por duas grandes classes de funções: (1) modular os parâmetros funcionais dos circuitos de memória de trabalho que servem à cognição esforçada e (2) mediar a aprendizagem de valor e a tomada de decisão sobre a ação cognitiva esforçada (Westbrook, et al, 2016).

Na etapa 2, sob estresse, foi analisado que 91% dos participantes perderam o foco em algum momento ou tiveram dificuldade em raciocinar para responder o questionário, isso se baseia ao relacionar que quando se induz estresse a dopamina é acumulada no córtex pré-frontal, deixando os receptores sobrecarregados. A dopamina apresenta papel central sobre a motivação e a fadiga mental (Westbrook, et al, 2020), neste caso por ser uma dosagem indireta, estudos mostram que indivíduos com alelos Val¹⁵⁸ podem ter melhor transmissão dopaminérgica e melhor desempenho, enquanto indivíduos com alelos Met¹⁵⁸ podem ter neurotransmissão menos eficiente e pior desempenho (Stein, et al, 2006).

Gráfico 3 - Relacionado à questão indireta sobre foco e concentração na etapa 1 sob conforto. “Como você avaliaria sua capacidade de concentração e foco nas últimas semanas?”



Fonte: Autoria própria (2024).

Gráfico 4 - Relacionado à questão indireta sobre foco e concentração na etapa 2 sob estresse. “Seu foco e concentração neste momento poderia ser descrito como:”



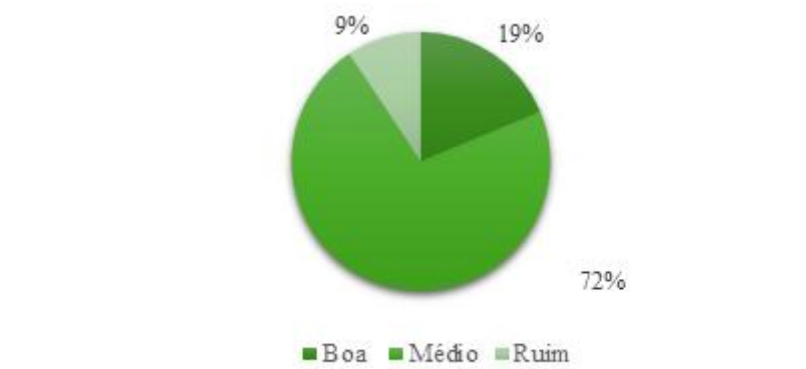
Fonte: Autoria própria (2024).

3.3 Alimentação

Em situação de conforto, 19% dos participantes indicaram que sua alimentação estava boa, 72% consideraram ter sua alimentação em situação média e 9% disseram que era ruim (Gráfico 5). Isso sugere que a maioria dos participantes mantinha uma dieta moderadamente balanceada em condições de não estresse. A prevalência de uma alimentação média pode indicar uma rotina alimentar que suporta a manutenção do bem-estar sem extremos de hábitos alimentares. Já na segunda etapa, conforme o Gráfico 6, nota-se diferenças significativas em relação a primeira etapa, onde 72% escolheriam em momento de estresse opções como café, açúcar e hambúrguer, enquanto 28% optaram por água, vegetais e frutas.

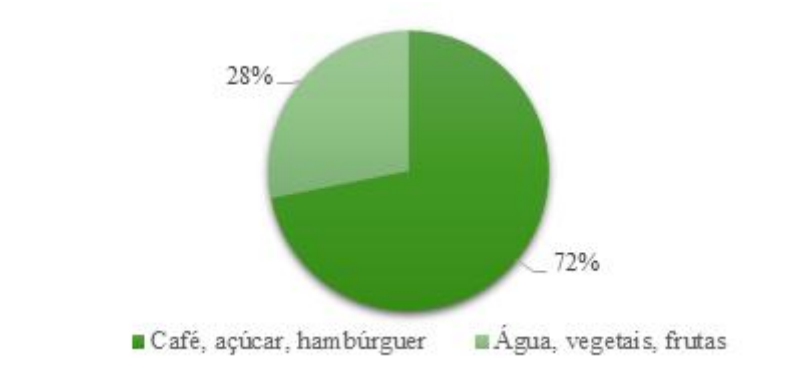
Para comparar a proporção de pessoas que consideraram sua alimentação boa na etapa de conforto (19%) com a proporção de pessoas que escolheriam opções saudáveis na etapa de estresse (28%), foi calculada a estatística z, que resultou em aproximadamente -1.50 ($p=0.05$ (± 1.96)). Como z se encontra dentro do intervalo crítico, a hipótese nula não foi rejeitada, indicando que não há diferença significativa entre as proporções das duas etapas. Portanto, a diferença observada não é atribuível ao acaso. Esta preferência por alimentos palatáveis em situações estressantes pode ser uma resposta fisiológica ao aumento da necessidade de gratificação imediata, influenciada pela atividade do gene *COMT* na regulação da dopamina.

Gráfico 5 - Relacionado à questão indireta sobre alimentação na etapa 1 sob conforto. “Como você descreveria sua alimentação nos últimos dias?”



Fonte: A autoria própria (2024).

Gráfico 6 - Relacionado à questão indireta sobre alimentação na etapa 2 sob estresse. “Se você ingerir algum alimento neste momento, qual via procuraria?”



Fonte: A autoria própria (2024).

O estresse pode aumentar o desejo de comer de duas maneiras, diretamente ou por meio de suas propriedades que provocam a excitação. Quando os indivíduos experimentam eventos estressantes, é mais provável que desenvolvam atitudes e comportamentos alimentares desordenados (Matos, et al., 2021). A correlação entre a etapa 1 e a 2, pode corresponder indiretamente que os participantes têm tendência a buscar alimentos palatáveis (menos saudáveis) em situação sob estresse, onde o gene *COMT* e essa escolha alimentar pode refletir uma tentativa de regular os níveis de dopamina. A dominância do alelo homozigoto Val¹⁵⁸Val apresenta maior atividade enzimática e menores concentrações de dopamina nas fendas sinápticas (Nogueira, et al, 2018), o que sugere, que estas podem induzir a preferência por alimentos que forneçam gratificação imediata na etapa 2 (72%).

Embora os fatores causadores de estresse possam variar de pessoa para pessoa e entre os sexos, mulheres e pessoas que normalmente comem com moderação tendem a consumir mais calorias e gordura sob estresse. Além disso, suas escolhas alimentares mudam de refeições completas, como carne e vegetais, para lanches (Nogueira, et al, 2018).

3.4 Insônia

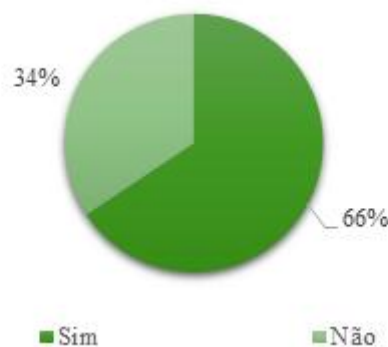
Na etapa 1, conforme o Gráfico 7, estatisticamente, 66% dos participantes relataram insônia ou sono incompleto, enquanto 34% afirmaram não ter problemas de sono. Na etapa 2, apenas 9% disseram ter uma boa rotina de sono em semana de provas, 22% relataram que têm sono ininterrupto, 47% indicaram estarem com o sono muito ruim devido ao estresse e 22%

afirmaram que o sono estava ruim pelo estresse (Gráfico 8).

As etapas 1 e 2 tiveram respostas semelhantes, onde mesmo em situação de conforto os acadêmicos relataram insônia (66%) durante o projeto experimental, o que pode ser justificado pela entrega de trabalhos e semana de provas que estavam no calendário acadêmico neste período.

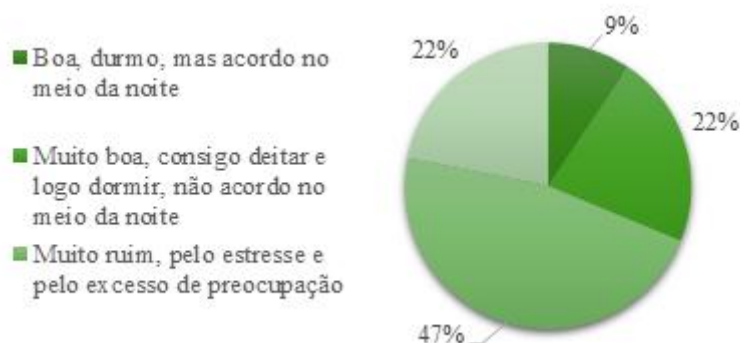
Para comparar a proporção de pessoas que relataram insônia ou sono incompleto na etapa de conforto (66%) com a proporção de pessoas que relataram sono muito ruim devido ao estresse na etapa 2 (47%), foi calculada a estatística z, que resultou em 2.32 ($p=0.05 (\pm 1.96)$). Como 2.32 está fora do intervalo crítico, a hipótese nula foi rejeitada, indicando que há uma diferença significativa entre as proporções das duas etapas. Portanto, a diferença observada não é atribuível ao acaso.

Gráfico 7 - Relacionado à questão indireta sobre insônia na etapa 1 sob conforto. “Você teve insônia ou sono incompleto nos últimos dias?”



Fonte: Autoria própria (2024).

Gráfico 8 - Relacionado à questão indireta sobre insônia na etapa 2 sob estresse. “Pensando no contexto de semana de provas, como é sua rotina de sono?”



Fonte: Autoria própria (2024).

Este aumento na incidência de insônia em condições de estresse pode ser explicado pela sobrecarga de dopamina no córtex pré-frontal, causando dificuldades em iniciar e manter o sono. Os efeitos combinados de estresse e predisposição genética sugerem que os participantes com o alelo Val¹⁵⁸Val são mais suscetíveis a distúrbios do sono em situações estressantes.

O alelo Met¹⁵⁸ do polimorfismo *COMT* Val¹⁵⁸Met produz uma proteína lábil com atividade significativamente menor, conferindo assim degradação e inativação lentas da dopamina (DA), resultando em níveis mais altos de DA (dopamina). Indivíduos com o genótipo Met¹⁵⁸Met têm uma redução de três a quatro vezes na atividade de degradação enzimática em comparação com homocigotos Val¹⁵⁸Val (Galvão, et al, 2012). Sendo assim, é possível observar que os voluntários com o

provável genótipo Val¹⁵⁸Val, em situações de conforto, apresentam dificuldade para dormir devido aos níveis mais baixos de dopamina.

Em situações de estresse, a rápida degradação da dopamina pode agravar ainda mais essa dificuldade, levando à insônia. O efeito de agonistas de dopamina depende do tipo de receptores dopaminérgicos estimulados (pré e/ou pós-sinápticos), doses e tipos de agonistas. Doses baixas de agonistas dopaminérgicos D-2 produzem sonolência (Aloe, et al, 2005). Por outro lado, os voluntários com o provável alelo Met¹⁵⁸Met, que degradam dopamina e norepinefrina mais lentamente, tendem a se sentir mais seguros no dia a dia, o que favorece um sono reparador. No entanto, mesmo em situações de estresse, essa lenta degradação pode resultar em uma sobrecarga de neurotransmissores, levando tanto à insônia quanto a um sono artificial.

De acordo com Dauvilliers, et al, (2015), o gene *COMT* tem um papel crucial na metabolização da dopamina, foi sugerido que o polimorfismo funcional comum no gene da *COMT* tem impacto na função cognitiva relacionada a regulação do sono-vigília e, potencialmente, nas patologias do sono. O polimorfismo *COMT* Val¹⁵⁸Met pode prever diferenças interindividuais da perda parcial do sono em indivíduos saudáveis. O polimorfismo Val¹⁵⁸Met também tem um forte efeito na sonolência diurna.

3.5 Impaciência

Em condições de conforto, 47% dos participantes relataram pressa em finalizar o questionário online, enquanto 53% alegaram não ter pressa para a finalização (Gráfico 9). A ausência de pressa pode estar relacionada à menor atividade da dopamina em condições não estressantes, permitindo maior paciência e foco nas tarefas. No entanto, é possível observar que, sob estresse, houve uma diferença estatisticamente significativa, onde 62% dos acadêmicos relataram um desejo intenso de sair do experimento presencial, indicando uma resposta de fuga ao estresse. Apenas 19% estavam confortáveis e não pensaram em sair, e 19% relataram um desejo moderado de sair do ambiente (Gráfico 10).

Para comparar a proporção de pessoas que relataram pressa em finalizar o questionário online na etapa de conforto (47%) com a proporção de pessoas que relataram um desejo intenso de sair do experimento presencial na etapa de estresse (62%), foi calculada a estatística z, que resultou em aproximadamente -2.45 ($p=0.05 (\pm 1.96)$). Como -2.45 está fora do intervalo crítico, a hipótese nula foi rejeitada, indicando que há uma diferença significativa entre as proporções das duas etapas. Portanto, a diferença observada não é atribuível ao acaso. Esta reação pode ser atribuída à sobrecarga de dopamina e à necessidade de escapar de uma situação percebida como aversiva, sendo mais pronunciada em indivíduos com maior atividade da enzima COMT.

Gráfico 9 - Relacionado à questão indireta sobre impaciência na etapa 1 sob conforto. “Ao realizar este questionário, você tem pressa para finalizá-lo?”



Fonte: Autoria própria (2024).

Gráfico 10 - Relacionado à questão indireta sobre impaciência na etapa 2 sob estresse. “Levando em consideração ao local que você está agora, qual é a sua vontade de sair do ambiente?”



Fonte: A autoria própria (2024).

Na etapa 1, é possível observar que em situação de conforto a porcentagem (53%) de participantes que assinalaram não ter pressa em finalizar o questionário foi proporcionalmente maior, sendo assim, pode-se inferir que a maioria, indiretamente, possui o alelo *Met*¹⁵⁸*Met* já que a degradação da dopamina é mais lenta e tendem a ter capacidade de lidar com o ambiente mesmo em situação de estresse, como na etapa 2. Entretanto, mesmo em conforto, homozigotos *Met*¹⁵⁸*Met* demonstraram impaciência devido estarem em semana de provas e de entrega de trabalhos acadêmicos. Apesar disso, na segunda etapa, pode-se analisar indiretamente que a expressão do gene *COMT* foi maior nos voluntários prováveis *Val*¹⁵⁸*Val* e *Val*¹⁵⁸*Met* em comparação aos voluntários prováveis *Met*¹⁵⁸*Met*, pois os portadores do alelo *Val*¹⁵⁸ sintetizam uma forma termoestável da enzima, com atividade cerebral 40% maior do que o alelo *Met*¹⁵⁸ na temperatura corporal normal (Reclaw, et al, 2024). Além disso, a falta de dopamina, segundo estudos, está relacionada a dificuldades de concentração, e ainda há a possibilidade de estar envolvida em quadros de impulsividade e agressividade (Flores, 2020).

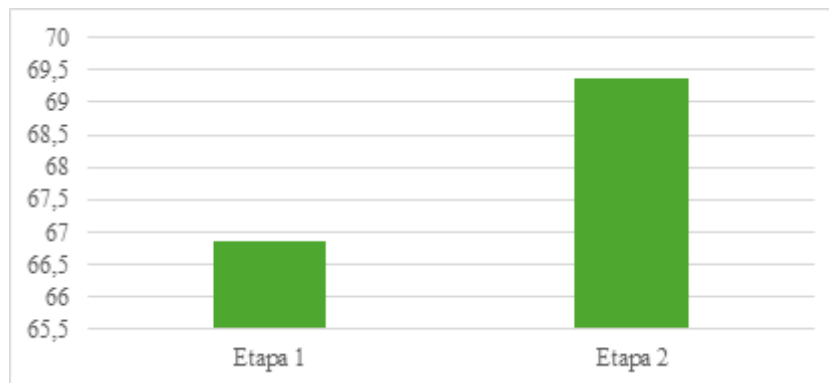
3.6 Teste de Quociente de Inteligência (Qi)

Com as 5 (cinco) questões QI, na primeira etapa, a taxa de acerto foi de 66,87%, enquanto na etapa 2 houve um leve aumento, com taxa de 69,38% de acerto (Gráfico 11). A relação dos resultados entre as duas etapas mostra que o desempenho em QI não sofreu impacto negativo, ou seja, não teve diferença estatística e a quantificação das habilidades cognitivas não foi interferida nos acadêmicos mesmo em situação de estresse. Foi utilizado o teste de Kruskal Wallis para comparação das variáveis entre a primeira etapa (sob conforto) e a segunda etapa (sob estresse), com nível de significância de $p=0,05$, obtendo um resultado de $p=0,437859 (>0,05)$ para o teste T, onde não obtivemos diferença significativa entre estas duas etapas.

No entanto, Serrano, et al (2019), destacam que os portadores do alelo *Met*¹⁵⁸ têm uma vantagem em relação aos homozigotos *Val*¹⁵⁸ no desempenho cognitivo, especificamente na função executiva e na memória de trabalho, devido aos maiores níveis de dopamina extracelular pré-frontal.

A enzima catecol-O-metiltransferase é responsável pela degradação das catecolaminas no córtex pré-frontal do cérebro, no sistema límbico e nas estruturas de recompensa. Assim, as variações funcionais no gene *COMT* podem contribuir para diferenças individuais nas respostas ao ambiente, com implicações significativas para as respostas do cortisol e da frequência cardíaca em situações de estresse emocional (Lovallo, et al, 2017).

Gráfico 11 - Relacionado à comparação da etapa 1 e etapa 2 do Teste de Quociente de Inteligência (QI).



Fonte: Autoria própria (2024).

4. Conclusão

Com base na construção dos dados do teste prático e na correlação com artigos já publicados, foi possível concluir que os acadêmicos participantes da pesquisa, com idades entre 17 e 23 anos, compartilham cotidianos semelhantes em termos de calendário acadêmico e vida pessoal. Essas rotinas levam a picos de estresse diferentes em situações específicas, conforme observado nas etapas 1 e 2 deste estudo.

Os resultados mostram que o estresse acadêmico tem um impacto claro no humor, foco, alimentação, sono e impaciência dos participantes. As diferenças observadas entre as etapas refletem a influência do gene *COMT* e da dopamina na resposta ao estresse, onde a degradação da dopamina pode ser mais rápida em indivíduos com a expressão do aminoácido valina (Val¹⁵⁸Val), resultando em menor estresse devido à não acumulação de dopamina nos neurotransmissores. Em contrapartida, indivíduos que expressam o aminoácido metionina (Met¹⁵⁸Met) apresentam uma degradação mais lenta da dopamina, o que leva ao acúmulo deste neurotransmissor e caracteriza uma resposta mais intensa ao estresse. Assim, observa-se que a etapa 1 não promove fortes liberações dopaminérgicas, enquanto a etapa 2 exige uma maior degradação da dopamina.

É importante ressaltar que o teste prático realizado neste trabalho, que envolve a mensuração indireta do gene *COMT*, não substitui uma avaliação médica profissional. Para garantir uma análise precisa da correlação estudada, torna-se necessário realizar investigações futuras que incluam a genotipagem detalhada dos participantes e a mensuração direta dos níveis de dopamina. Tais abordagens permitirão uma compreensão mais aprofundada das interações entre o gene *COMT*, a degradação da dopamina e as respostas ao estresse.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

- Alóe, F., Bittencourt, L. R. A., Santos-Silva, R., Tufik, S., & Togeiro, S. M. G. (2005). Sleep-wake cycle mechanisms. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 27(1), 33-39.
- Areal, L. B., & Blakely, R. D. (2020). Neurobehavioral changes arising from early life dopamine signaling perturbations. *Neurochemistry International*, 137, 104747, 1-13.
- Bastos, A. B. da M., Paiva, M. S., Lima, T. R., & Figueiredo, M. (2018). Análise da influência dos genes MAOA, HTR2B Q20 e COMT no comportamento dos indivíduos agressivos. *Seminário Estudantil de Produção Acadêmica*, 17.
- Bernardelli, L. V., Silva, T. R., & Almeida, R. M. (2022). A ansiedade no meio universitário e sua relação com as habilidades sociais. *Avaliação: Revista da Avaliação da Educação Superior (Campinas)*, 27(1), 49-67.

- Cavalcante, L. T. C. & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicol. Apocalipse* 26 (1). <https://doi.org/10.5752/P.1678-9563.2020v26n1p82-100>.
- Costa, A. P. P., Carvalho, F. G., & Ramos, C. (2023). Análise das bases genéticas e neurobiológicas da Ansiedade e Depressão: um painel de genes candidatos. *Cadernos de Pós-graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, 23(1), 99-129.
- Dauvilliers, Y., Arnulf, I., & Mignot, E. (2015). Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation. *Sleep Medicine Reviews*, 22, 47-53.
- Elli-Chiesa, G., Souza, M. A., & Lopes, P. R. (2010). O impacto do genótipo Val158Met catecol-O-metiltransferase nos correlatos neurais do processamento do afeto facial triste em pacientes com transtorno bipolar e seus familiares. *Psicólogo Med*, 41(4), 799-88.
- Estevinho, M., Silva, M., & Cardoso, P. (2003). Dopamina e receptores. *Revista Portuguesa de Psicossomática*, 5(1), 21-31.
- Flores, E. K. B. (2020). Associação entre qualidade do sono e polimorfismos dos genes COMT, HTR2A e FKBP5 em pacientes com e sem deformidade dentofacial (Dissertação de Mestrado). Universidade Positivo, Programa de Pós-graduação em Odontologia Clínica, Curitiba.
- Galvão, A. C. S., Araújo, D. M., & Pereira, A. M. (2012). Association of MAOA and COMT gene polymorphisms with palatable food intake in children. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(3), 272-277.
- Lovallo, W. R., Farag, N. H., Sorocco, K. H., Cohoon, A. J., & Vincent, A. S. (2017). Joint impact of early life adversity and COMT Val158Met (rs4680) genotypes on the adult cortisol response to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 79(6), 631-637.
- Matos, S. M. R., Lima, J. R., & Costa, P. (2021). Estresse e comportamento alimentar. *Research, Society and Development*, 10(7), e26210716726.
- Nogueira, N. G. de H. M., Silva, F. P., & Melo, T. R. (2019). Association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism and motor behavior in healthy adults: A study review. *Brain Research Bulletin*, 144, 223-232.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book gratuito]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Reclaw, R., Hansen, A., & Werner, H. (2024). The influence of genetic polymorphic variability of the catechol-O-methyltransferase gene in a group of patients with a diagnosis of behavioural addiction, including personality traits. *Genes*, 15(3), 299.
- Rother, E.T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20.v-vi. [doi:org/10.1590/S0103-21002007000200001](https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001)
- Serrano, J. M., Oliveira, M. A., & Rodrigues, L. (2019). A influência do Val158Met COMT na responsividade ao estresse fisiológico. *Stress*, 22(2), 276-279.
- Speranza, L., Scaccianoce, S., & Ferraguti, F. (2021). Dopamine: The neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control. *Cells*, 10(4), 1-19.
- Stefanis, C., Henquet, C., & Kuepper, R. (2007). COMT Val158Met moderation of stress-induced psychosis. *Psychological Medicine*, 27(11), 1651-1656.
- Stein, D. J., Newman, T. K., & Dell'Osso, B. (2014). Guerreiros versus preocupados: O papel das variantes do gene COMT. *CNS Spectrums*, 11(10), 745-748.
- Tartar, J. L., McIntosh, S., & Ross, B. (2020). O genótipo COMT Val/Met "Guerreiro" ocorre em maiores frequências em lutadores de artes marciais mistas em relação aos controles. *J Sports Sci Med*, 19(1), 38-42.
- Vieira, S. (2021). Introdução à bioestatística. Ed. GEN/Guanabara Koogan.
- Westbrook, A., Kester, D., & Braver, T. S. (2016). Dopamine does double duty in motivating cognitive effort. *Neuron*, 89(4), 695-710.
- Westbrook, A., Kester, D., & Braver, T. S. (2020). Dopamine promotes cognitive effort by biasing the benefits versus costs of cognitive work. *Science*, 367(6484), 1362-1366.
- Zareyan, S., Henes, J., & Armbruster, D. (2020). Primeira demonstração de dupla dissociação entre COMT-Met158 e COMT-Val158 desempenho cognitivo quando estressado e quando mais calmo. *Cerebral Cortex*, 31(3), 1411-1426.