

ASSOCIAÇÃO ENTRE SINTOMAS DE PROBLEMAS DE SAÚDE MENTAL E CONCETRAÇÃO DE CORTISOL CAPILAR ENTRE ADOLESCENTES DA COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004

LAURA MOREIRA GOULARTE¹; JOSEPH MURRAY²; ISABEL OLIVEIRA DE OLIVEIRA³; INÁ S. SANTOS⁴; ALICIA MATIJASEVICH⁵; LUCIANA TOVO-RODRIGUES⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – lauragoularte99@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – j.murray@doveresearch.org

³Universidade Federal de Pelotas – olivisa@ufpel.edu.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – inasantos@uol.com.br

⁵Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina – alicia.matijasevich@fm.usp.br

⁶Universidade Federal de Pelotas – luciana.tovo@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O cortisol é amplamente estudado em pesquisas psiconeuroendócrinas (STAUFENBIEL et al., 2013). Alguns estudos têm associado a presença de transtornos psiquiátricos à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e seu principal efetor, o cortisol (NATER; HOPPMANN; SCOTT, 2013; STALDER et al., 2017). Uma recente revisão sistemática revelou que indivíduos com depressão geralmente exibem níveis elevados de cortisol capilar, em comparação a indivíduos saudáveis. Entretanto, pouco se sabe sobre sua relação com outros distúrbios mentais.

A adolescência é uma das fases cruciais do desenvolvimento humano. Em adolescentes, há evidências de que o cortisol se correlaciona com problemas de socialização e distúrbios emocionais, como ansiedade e depressão (SILVA; SILVA; ENUMO, 2017). O estresse crônico é um fator de risco conhecido para o surgimento de comorbidades físicas e mentais. Assim, o cortisol capilar emerge como um potencial biomarcador para prevenção e tratamento (WESTER; VAN ROSSUM, 2015), reforçando a importância de se entender esses processos em diferentes fases do desenvolvimento humano. No entanto, a maioria dos estudos desenvolvidos sobre o tema até os tempos atuais, envolve somente adultos.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é investigar a associação entre sintomatologia de problemas de saúde mental e a concentração de cortisol capilar entre adolescentes participantes da coorte de nascimentos de Pelotas de 2004, aos 15 anos de idade.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho é um estudo transversal realizado com dados de saúde mental e cortisol capilar da Coorte de Nascimentos de 2004 (N=4321), da cidade de Pelotas-RS. A coorte teve oito acompanhamentos até o momento. Para este estudo, foram incluídos os indivíduos que tiveram informações sobre sintomatologia de problemas de saúde mental e concentração de cortisol capilar válidas obtidas no acompanhamento dos 15 anos.

O desfecho do estudo consiste na concentração de cortisol capilar. A medida foi obtida em uma mecha de cabelo, coletada dos participantes por meio de corte com uma tesoura fina, rente ao couro cabeludo, preferencialmente no vértice posterior. Os 3 cm proximais da mecha foram utilizados para a extração do cortisol acumulado referente aos três meses anteriores à coleta. Após a extração, a concentração do cortisol foi dosada (em pg/mg) utilizando-se o método de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*). Os procedimentos de processamento

das amostras foram realizados no laboratório do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL).

A sintomatologia de problemas de saúde mental foi avaliada utilizando-se o instrumento *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) (GOODMAN, 1999). Psicólogos treinados administraram o SDQ de maneira padronizada às mães ou cuidadores dos participantes. O SDQ é um instrumento composto por 25 itens divididos em 5 subescalas: ansiedade/depressão, problemas de conduta, hiperatividade/déficit de atenção, problemas de relacionamento com colegas e comportamento social positivo. Todas as escalas, exceto comportamento social positivo, são consideradas na soma para construir o escore total do SDQ. Neste estudo foram incluídos o escore global e as quatro escalas de problemas: ansiedade/depressão, problemas de conduta, hiperatividade/déficit de atenção, problemas de relacionamento com colegas. As variáveis foram operacionalizadas como número de sintomas.

As associações entre os sintomas avaliados com o SDQ e a concentração de cortisol capilar foram testadas por modelos de regressão linear brutos e ajustados. Devido à distribuição assimétrica dos dados de concentração de cortisol capilar, a variável foi transformada em logaritmo natural. Tanto a concentração de cortisol capilar quanto o SDQ foram utilizados em suas formas contínuas. Para fins de ajuste, foram utilizadas variáveis do estudo perinatal (ao nascer) e dos acompanhamentos de 6 e 11 anos de idade. As variáveis utilizadas no ajuste foram selecionadas com base em achados de estudos anteriores sobre o tema e em modelo teórico. Foram realizados dois modelos de ajuste. O primeiro incluiu ajuste para variáveis do perinatal (sexo, cor da pele, peso ao nascer e renda familiar total), variáveis da mãe também do perinatal (idade, escolaridade, paridade e sintomas depressivos), variáveis do cabelo obtidas aos 15 anos (cor, tipo e frequência de lavagem semanal) e uso de corticoides nos últimos três meses também aos 15 anos. O segundo modelo de ajuste incluiu as mesmas variáveis que o modelo anterior, além de IMC aos 11 anos e média de pontuação de maus tratos entre os 6 e 11 anos de idade, utilizando o *Parent-Child Conflict Tactics Scale* (CTSPC). As análises ajustadas foram realizadas empregando-se variáveis de acompanhamentos anteriores, para evitar o ajuste por mediadores. Foram obtidos valores de beta (β) e intervalos de confiança de 95% (IC95%). O valor de beta foi exponenciado. Os valores dos coeficientes representam alterações, portanto, em médias geométricas. Foram consideradas estatisticamente significativas as associações cujo valor-p foram <0.05 . As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Stata (versão 17).

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFPEL aprovou o protocolo do estudo e todos os acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de Pelotas 2004.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra estudada ($N=1821$) foi composta em sua maioria por indivíduos do sexo feminino (50,8%), de cor de pele branca (70,1%). Quanto às características maternas, no momento do perinatal, 38,0% das mães tinham somente um filho antes da criança nascida em 2004, 66,7% estavam na faixa etária de 20 a 34 anos, 45,6% tinham 9 ou mais anos completos de estudo e 27,4% apresentaram depressão pós-parto. Dentre os participantes, 44,8% apresentaram excesso de peso aos 11 anos. Quanto às características do cabelo, as categorias mais frequentes para textura e cor foram cabelo liso (37,3%) e castanho (61,2%), respectivamente. A maior parte dos participantes reportou frequência de lavagem semanal de sete vezes ou mais (53,2%). Com relação ao uso de medicamentos

corticoides nos três meses anteriores à entrevista, 11,3% relataram uso. A mediana observada de concentração cortisol capilar (CCC) entre os participantes foi de 3,69 pg/mg (IIQ: 2,83-4,87).

Nas análises brutas entre o SDQ (total e subescalas) e CCC, foi encontrada associação positiva com a subescala de hiperatividade/déficit de atenção e se manteve após o ajuste pelas variáveis do perinatal, variáveis da mãe, variáveis do cabelo e uso de corticoides nos últimos três meses. No entanto, ao testar o segundo modelo de ajuste, apesar de a direção e a magnitude da associação se manterem similares, o IC95% ficou maior, incluindo a unidade (Tabela 1).

Tabela 1: Resultados dos modelos de regressão linear bruto e ajustados testando associação entre o SDQ e a concentração de cortisol capilar ln(pg/mg), no acompanhamento dos 15 anos de idade. Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, Brasil.

Variável de exposição aos 15 anos	Bruto (N=1821)	p	Modelo 1 (N=1618)	p	Modelo 2 (N=1432)	p
	Beta [IC95%]		Beta [IC95%]		Beta [IC95%]	
SDQ total	1,002 [0,999;1,005]	0,321	1,002 [0,999;1,006]	0,204	1,002 [0,999;1,006]	0,243
Sintomas emocionais	0,999 [0,992;1,008]	0,900	1,001 [0,993;1,010]	0,759	1,002 [0,993;1,012]	0,626
Problemas de conduta	1,003 [0,992;1,015]	0,594	1,007 [0,994;1,020]	0,292	1,006 [0,992;1,020]	0,385
Hiperatividade	1,009 [1,001;1,016]	0,032	1,009 [1,000;1,017]	0,048	1,007 [0,998;1,016]	0,149
Prob. de relacionamento	1,001 [0,990;1,012]	0,904	1,001 [0,989;1,014]	0,842	1,003 [0,920;1,017]	0,616

Modelo 1: Modelo bruto + variáveis perinatais (sexo, cor da pele, peso ao nascer, renda total (quintis)), características maternas (paridade, idade materna, escolaridade materna, depressão materna), cor natural do cabelo, tipo de cabelo, frequência de lavagem do cabelo, uso de corticosteroide (últimos 3 meses).

Modelo 2: Modelo bruto + variáveis perinatais (sexo, cor da pele, peso ao nascer, renda total (quintis)), características maternas (paridade, idade materna, escolaridade materna, depressão materna), IMC aos 11 anos, média de maus-tratos aos 6 e 11 anos, cor natural do cabelo, tipo de cabelo, frequência de lavagem do cabelo, uso de corticosteroide (últimos 3 meses).

Nossos achados sugerem que o aumento do número de sintomas de hiperatividade/desatenção está associado com maior CCC. Estudos anteriores mostraram que adolescentes com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) possam ter uma resposta atípica ao estresse ou uma desregulação do eixo HPA. O TDAH tem sido associado à dificuldade de regulação emocional e ao aumento do risco de sofrer o efeito de estressores, ambos os quais podem estar relacionados a anormalidades psicobiológicas, como reatividade anormal do cortisol (SHAW et al., 2016). Estudos transversais sobre sintomas psicopatológicos na infância observaram que o hipocortisolismo está associado a sintomas externalizantes (WHITE et al., 2017) e sintomas psicopatológicos sob condições ambientais adversas (FUCHS et al., 2018), direção de associação oposta da observada aqui. É possível ainda assumir que a presença de sintomatologia de TDAH e a CCC poderiam apresentar uma relação bidirecional, sendo relevante investigar este tema por meio de estudos longitudinais, para compreender a relação causal entre ambos, além de tentar esclarecer esta associação entre adolescentes, sob a ótica de outros fatores fisiológicos desta faixa etária.

Um ponto forte deste estudo é ser um estudo de base populacional, sendo uma coorte diversificada em termos de status socioeconômico e questões relacionadas à saúde, que podem estar relacionadas a níveis de cortisol no cabelo. No entanto, algumas limitações também devem ser consideradas. Uma grande

proporção de participantes não pôde ser incluída nas análises, devido a perdas de acompanhamento durante a coleta de dados dos 15 anos em decorrência da pandemia de COVID-19. Além disso, devido a inclusão de variáveis de ajuste com dados faltantes para diferentes indivíduos, o tamanho amostral caiu consideravelmente, o que pode ter resultado em falta de poder estatístico para identificar e/ou manter associações estatísticas.

4. CONCLUSÕES

O presente estudo sugere a existência de associação entre sintomatologia de problemas de saúde mental e concentração de cortisol capilar entre adolescentes, no que se refere a sintomas de hiperatividade e déficit de atenção. Há necessidade de mais estudos, futuros com amostras mais robustas, com outros delineamentos, levando em consideração todos os possíveis fatores de confusão e mediadores, de forma a colaborar para esclarecer esta associação para esta faixa etária.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FUCHS, A. et al. Link between children's hair cortisol and psychopathology or quality of life moderated by childhood adversity risk. **Psychoneuroendocrinology**, v. 90, p. 52–60, 1 abr. 2018.

GOODMAN, R. The Extended Version of the Strengths and Difficulties Questionnaire as a Guide to Child Psychiatric Caseness and Consequent Burden. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 40, n. 5, p. 791–799, 1 jul. 1999.

KAMRADT, J. M.; MOMANY, A. M.; NIKOLAS, M. A. A meta-analytic review of the association between cortisol reactivity in response to a stressor and attention-deficit hyperactivity disorder. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, v. 10, n. 2, p. 99–111, 1 jun. 2018.

KOUMANTAROU MALISIOVA, E. et al. Hair cortisol concentrations in mental disorders: A systematic review. **Physiology & behavior**, v. 229, 1 fev. 2021.

NATER, U. M.; HOPPMANN, C. A.; SCOTT, S. B. Diurnal profiles of salivary cortisol and alpha-amylase change across the adult lifespan: Evidence from repeated daily life assessments. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 12, p. 3167–3171, 1 dez. 2013.

SHAW, P. et al. Emotion Dysregulation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.140102>, v. 14, n. 1, p. 127–144, 14 jan. 2016.

SILVA, A. M. B. DA; SILVA, M. L. B. DA; ENUMO, S. R. F. Relações entre o hormônio cortisol e comportamentos de adolescentes: Uma revisão sistemática. **Psicol. rev**, v. 26, n. 2, p. 337–362, 15 nov. 2017.

STALDER, T. et al. Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 77, p. 261–274, 1 mar. 2017.

STAUFENBIEL, S. M. et al. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: A systematic review. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 8, p. 1220–1235, 1 ago. 2013.

WESTER, V. L.; VAN ROSSUM, E. F. C. Clinical applications of cortisol measurements in hair. **European journal of endocrinology**, v. 173, n. 4, p. M1–M10, 1 out. 2015.

WHITE, L. O. et al. Reduced hair cortisol after maltreatment mediates externalizing symptoms in middle childhood and adolescence. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 58, n. 9, p. 998–1007, 1 set. 2017.