

EFEITOS DOS ABUSOS FÍSICOS NA CONCENTRAÇÃO DE CORTISOL CAPILAR AOS 15 ANOS NA COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004

WILLYAN MACEDO¹; LAÍSA CAMERINI²; INÁ S. SANTOS³; ISABEL O. OLIVEIRA⁴; ALICIA MATIJASEVICH⁵; LUCIANA TOVO-RODRIGUES⁶

¹*Universidade Federal de Pelotas - willyanmacedoc@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas - lcamerinidarosa@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas - inasantosepi@gmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas - isabel.ufpel@gmail.com*

⁵*Universidade de São Paulo - alicia.matijasevich@usp.br*

Universidade Federal de Pelotas - luciana.tovo@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O cortisol é um hormônio esteroide adrenal que desempenha uma série de papéis vitais no organismo humano. Uma de suas principais funções está relacionada à resposta ao estresse crônico (YOUNG & ABELSON, 2004). Em resposta a estressores, a secreção de cortisol é elevada por ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). O cortisol circula no plasma ligado a proteínas transportadoras ou de forma livre, sendo possível medir sua concentração não apenas no sangue, mas na urina, saliva e outros tecidos, como cabelos. Estes últimos, uma potencial fonte de informação sobre o estado hormonal de períodos mais longos (MAIDANA et al., 2013). Devido ao seu papel na resposta do organismo ao estresse, o cortisol, tem sido objeto de estudo em pesquisas sobre maus-tratos na infância.

Os maus-tratos na infância são um importante fator estressor para as vítimas e uma grave questão de saúde pública, com uma prevalência global preocupante que varia entre 13% e 36% (OMS, 2017). Em países de baixa e média renda, essa prevalência tende a ser ainda maior (LE et al., 2018). Os primeiros anos de vida, especialmente as duas primeiras décadas, são considerados períodos críticos de desenvolvimento, durante os quais os sistemas biológicos são mais sensíveis às influências ambientais. Consequentemente, a ocorrência de maus-tratos durante esse período aumenta a probabilidade de desenvolver problemas de saúde na infância, adolescência e idade adulta (PUETZ et al., 2016). O cortisol tem sido sugerido como um potencial mediador dessas associações (BUNEA et al., 2017).

O cortisol capilar pode ser considerado um marcador biológico dos efeitos de longo prazo das adversidades precoces na vida (BUNEA et al., 2017). Os achados relacionados à influência dos maus-tratos na infância sobre os níveis de cortisol salivar e plasmáticos são contraditórios. Alguns estudos sugerem que os maus-tratos estão associados a baixos níveis de cortisol matinal plasmático (VAN DER VEGT et al., 2009), enquanto outros sugerem que estão relacionados a níveis elevados de cortisol (BUBLITZ & STROUD, 2012). Nesse contexto, objetivamos testar a associação entre maus-tratos e a concentração de cortisol capilar aos 15 anos na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

2. METODOLOGIA

A Coorte de Nascimentos de Pelotas 2004 é um estudo de coorte de nascimentos de base populacional na cidade de Pelotas, no sul do Brasil. No período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2004, todas as crianças nascidas no município de mães residentes na área urbana foram identificadas e eram elegíveis para participar do estudo. Ao todo, 4.231 mães deram consentimento informado e foram incluídas no estudo com seus filhos. Até o momento, oito acompanhamentos foram conduzidos.

Como desfecho das análises, o cortisol foi obtido a partir de amostras de cabelo coletadas por um profissional de campo treinado, no acompanhamento dos 15 anos de idade. As amostras foram lavadas, moídas e tiveram o cortisol extraído e quantificado no Laboratório da Análises de Processamentos de Amostras Biológicas do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, seguindo protocolo específico. As concentrações de cortisol foram medidas em duplicata pela técnica de ELISA usando o Kit de Imunoensaio de Alta Sensibilidade Salivary Cortisol (Cat# 1-3002, Salimetrics, Pensilvânia), usando o leitor de placas ELISA (Spectramax 190). As concentrações de cortisol foram expressas em pg/mg e, posteriormente, transformadas em logaritmo natural para obter uma distribuição normal dos dados na amostra.

Os maus-tratos aos 15 anos foram avaliados por meio do autorrelato dos jovens a partir de um questionário confidencial. Para o presente trabalho foi utilizada a pergunta "Quantas vezes você apanhou dos seus pais nos últimos 6 meses?" com as opções: "Nenhuma vez", "1 ou 2 vezes", "3 a 5 vezes" e "6 vezes ou mais". Agrupamos as opções "3 a 5 vezes" e "6 vezes ou mais" ficando "3 ou mais vezes".

Para investigar se os maus-tratos estão associados a variações na concentração de cortisol capilar aos 15 anos foram utilizados modelos de regressão linear bruto e ajustado. No modelo ajustado, incluímos as covariáveis coletadas no perinatal: sexo da criança, peso ao nascer, idade materna, cor da pele materna, mãe vivendo com um parceiro, escolaridade materna, paridade, tabagismo materno durante a gravidez e renda familiar. No acompanhamento dos 12 meses foi coletada presença de sintomas depressivos maternos. Aos 15 anos, foram coletados a cor do cabelo, tipo de cabelo, frequência de lavagem e uso de corticosteroides nos três meses anteriores à entrevista.

Os resultados são apresentados como coeficientes beta (β) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Um alfa para significância estatística de 0,05 foi utilizado para a associação testada. Após obter os coeficientes beta (β) das regressões, estes foram exponenciados para obter médias geométricas, expressas como porcentagens.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFPEL. Foi obtido consentimento informado por escrito das mães ou dos responsáveis legais, e os adolescentes também assinaram um termo de assentimento informado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O total de 1.823 indivíduos foram incluídos nas análises. Aproximadamente metade dos participantes eram do sexo feminino (50,8%) e tinham peso médio ao nascer de 3.182 g (desvio padrão [DP] \pm 518,0 g). A idade média materna foi de 26,6 anos (DP \pm 6,6 anos) e a maioria delas se autodeclarou branca (74,8%). A maioria dos adolescentes nasceu em lares onde a mãe vivia com o parceiro

(85,1%), cerca de um terço das quais eram primíparas (38,0%). Mais de um quarto dos participantes (25,7%) tinham mães que fumaram durante a gravidez e 27,4% das mães apresentaram sintomas de depressão no seguimento de 12 meses. Em relação às características do cabelo, a maioria tinha cabelos castanhos (61,1%), cerca de um terço (37,2%) tinha cabelo liso, e mais da metade (53,1%) relatava lavar o cabelo sete vezes ou mais por semana. A mediana observada de cortisol capilar entre os participantes foi de 3,69 pg/mg (intervalo interquartil [IQR]: 2,82; 4,87).

Os resultados da associação entre maus-tratos autorrelatados aos 15 anos e o cortisol capilar (HCC) são apresentados na Tabela 1. Após ajuste para potenciais fatores de confusão, os participantes que relataram ter apanhado uma ou duas vezes nos seis meses anteriores à entrevista apresentaram uma média de HCC 9% maior em comparação com aqueles que relataram não ter apanhado ($\beta = 1,09$; IC95%: 1,02, 1,16). Essa diferença aumentou para 16% entre aqueles que relataram terem apanhado três ou mais vezes ($\beta = 1,16$; IC95%: 1,02, 1,32).

Tabela 1. Resultados dos modelos de regressão bruto e ajustado investigando a associação entre maus-tratos autodeclarados e concentração de cortisol capilar aos 15 anos. Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

Maus-tratos autodeclarados	Concentração de Cortisol Capilar (pg/mg)			
	β_{bruto} (IC95%)	P-valor	$\beta_{ajustado}$ (IC95%)	P-value
Número de vezes que apanhou*		0,007		0,004
Nenhuma vez	Ref (1,00)		Ref (1,00)	
Uma ou duas vezes	1,08 (1,02;1,15)		1,09 (1,02;1,16)	
Três ou mais vezes	1,13 (1,01;1,27)		1,16 (1,02;1,32)	

*Nos últimos 6 meses.

β : coeficiente beta exponenciado; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Ajustado para sexo, peso ao nascer, cor do cabelo, tipo de cabelo, frequência de lavagem, uso de corticosteroides, mãe vivendo com um parceiro, escolaridade materna, paridade, tabagismo durante a gravidez, renda familiar, cor da pele materna, idade materna e depressão materna aos 12 meses.

Tamanho amostral análise bruta: 1.777, análise ajustada: 1.585.

Nossos resultados estão em concordância com estudos prévios que indicam uma associação entre níveis elevados de cortisol e a exposição aos maus-tratos nos últimos 6 meses em crianças mais jovens, com esses aumentos relacionados ao desenvolvimento de sintomas psiquiátricos e físicos (DE PUNDER et al., 2016). A literatura sobre a neurofisiologia dos maus-tratos é complexa, mas apoia a hipótese de que a exposição a maus-tratos está associada à hiperatividade do sistema nervoso autônomo e do eixo HPA em condições de homeostase, resultando em um mecanismo compensatório de down-regulation de receptores, levando a níveis elevados de cortisol e uma hiporreatividade ao estresse (HOLOCHWOST et al., 2021). Assim, a hiperatividade do eixo HPA pode explicar os níveis elevados de cortisol observados em crianças vítimas de maus-tratos, corroborando nossos achados.

4. CONCLUSÕES

Nossos resultados mostram que os maus-tratos estão associados a um aumento do nível de cortisol capilar em adolescentes de 15 anos da Coorte de nascimentos de Pelotas e 2004. Mais pesquisas são necessárias para entender a relação entre os maus-tratos e o aumento das concentrações de cortisol capilar na adolescência.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BUBLITZ, M.H., STROUD, L.R. Childhood sexual abuse is associated with cortisol awakening response over pregnancy: Preliminary findings. **Psychoneuroendocrinio**, Providence, 37, 1425-1430. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.01.009, 2012.
- BUNEA, I.M., SZENTÁGOTAI-TATAR, A., MIU, A.C. Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis. **Transl Psychiatry**, Cluj-Napoca, 7(12):1274. doi: 10.1038/s41398-017-0032-3. PMID: 29225338; PMCID: PMC5802499, 2017.
- HOLOCHWOST, S.J., WANG, G., KOLACZ, J., MILLS-KOONCE, W.R., KLIKA, J.B., JAFFEE, S.R. The neurophysiological embedding of child maltreatment. **Dev Psychopathol.**, Cambridge, 2021 Aug;33(3):1107-1137. doi: 10.1017/S0954579420000383. PMID: 32624073, 2021.
- LE, M.T., HOLTON, S., ROMERO, L., & FISHER, J. Polyvictimization among children and adolescents in low-and lower-middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. **Trauma, Violence Abuse**, Victoria, 19: 323-342., 2018.
- MAIDANA, P., BRUNO O.D., MESCH, V. Medición de cortisol y sus fracciones. Una puesta al día [A critical analysis of cortisol measurements: an update]. **Medicina (B Aires)**, Buenos Aires. 2013;73(6):579-84. Spanish. PMID: 24356273, 2013.
- PUETZ, V.B., ZWEERINGS, J., DAHMEN, B., RUF, C., SCHARKE, W., HERPETZ-DAHLMANN, B., KONRAD, K. Multidimensional assessment of neuroendocrine and psychopathological profiles in maltreated youth. **J. Neural Transm.**, Londres, 1–12, 2016.
- DE PUNDER, K., OVERFELD, J., DORR, P., DITTRICH, K., WINTER, S. M., KUBIAK, N., ... HEIM, C. (2016). Exposure to child maltreatment is associated with elevated stress and immune mediators in children aged 3–5 years. **Psychoneuroendocrinology**, Berlim 71, 39–40. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.07.10, 2016.
- VAN DER VEGT, E.J.M., VEN DER ENDE, J., KIRSCHBAUM, C., VERHULST, F.C., TIEMEIER, H. Early neglect and abuse predict diurnal cortisol patterns in adults: A study of international adoptees. **Psychoneuroendocrinio**, Rotterdam, 34, 660-669. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.11.00, 2009.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Child Maltreatment Fact Sheet** 19 set. 2022. Acessado em 29 ago. 2024. Online. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs150/en/>.
- YOUNG, E. A., ABELSON, J., LIGHTMAN, S.L. Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health. **Frontiers in neuroendocrinology**, Michigan, v. 25, n. 2, p. 69-76, 2004.