



Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e défice de atenção

Joana Raquel Policarpo Ferreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

fevereiro de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Joana Raquel Policarpo Ferreira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43542 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente do trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 25 /02/2025



Dedicatória

Ao meu querido avô, João Policarpo, por ter sido sempre tão especial com quem cruzou na sua vida e por me ensinar que “Não basta sermos bons, temos de estar entre os melhores!”. Levar-te-ei sempre comigo.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel Lemos, orientador da dissertação, pela dedicação dispensada no auxílio da execução deste trabalho.

À minha família, por me apoiarem nesta longa caminhada.

Aos meus amigos e colegas, pelos momentos juntos ao longo deste percurso.

À doce Covilhã, por me ter dado seis anos de tantas memórias que levarei para sempre no meu coração.

Resumo

Introdução: A perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA) é a perturbação de neurodesenvolvimento mais prevalente, afetando 5,9%-7,2% das crianças globalmente. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*, em múltiplos contextos antes dos 12 anos. O tratamento combina estimulantes e intervenções comportamentais. Além disso, o cortisol capilar destaca o impacto do stress na PHDA, enquanto outros estudos indicam o stress pré-natal e a adversidade ambiental como influências.

Objetivos: O objetivo desta dissertação foi investigar a possível relação entre os níveis de concentração de cortisol capilar (CCC) e a PHDA em crianças e adolescentes, por meio de uma revisão da evidência científica disponível.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na PubMed/MEDLINE, com as palavras-chave MeSH "hair cortisol" AND ("ADHD" OR "attention deficit hyperactivity disorder"). Foram incluídos estudos observacionais e de caso-controlo realizados em crianças e adolescentes, e foram excluídos estudos em animais e adultos. A pesquisa foi complementada pela análise das referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Resultados: Foram identificados 16 artigos sobre cortisol capilar e PHDA, oito dos quais foram analisados pela sua relevância, e os restantes oito artigos foram excluídos por não se tratar de uma população pediátrica. A análise destes oito estudos permitiu investigar a relação entre os níveis de CCC e a PHDA em crianças e adolescentes. Sete destes estudos revelaram uma associação significativa entre baixos níveis de cortisol capilar e a PHDA, somente em meninos. Porém, um dos estudos analisados apresentou uma ausência de associação entre os níveis de CCC e sintomas comportamentais, de forma geral.

Discussão: Os estudos sobre a relação entre CCC e a PHDA, indicam que a disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), devido à resposta inadequada ao stress, pode contribuir para os sintomas, em meninos. Estudos em modelos animais e medições de cortisol salivar confirmam alterações no eixo HPA. Diferenças de género e adversidades familiares influenciam os níveis de cortisol, reforçando a necessidade de abordagens personalizadas.

Conclusão: A evidência científica disponível sugere uma correlação entre baixos níveis de cortisol capilar e PHDA, nos meninos, por via da disfunção do eixo HPA. Embora promissor, ainda existem divergências sobre esta relação nas meninas e sobre a influência de fatores ambientais, como as adversidades familiares. O cortisol capilar

pode ser um biomarcador útil para o diagnóstico precoce e personalização de tratamentos, mas são necessários mais estudos para explorar intervenções baseadas nas diferenças de género e no contexto ambiental.

Palavras-chave

Endocrinologia; Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; Cortisol capilar; Função cognitiva; Déficit de atenção e hiperatividade.

Abstract

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most prevalent neurodevelopmental disorder, affecting 5.9%-7.2% of children globally. The diagnosis is based on clinical criteria from the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*, in multiple contexts before the age of 12. Treatment combines stimulants and behavioral interventions. Furthermore, hair cortisol highlights the impact of stress on ADHD, while other studies point to prenatal stress and environmental adversity as influences.

Objectives: The aim of this dissertation was to investigate the possible relationship between hair cortisol concentration levels (CCC) and ADHD in children and adolescents, through a review of the available scientific evidence.

Materials and Methods: A literature search was carried out in PubMed/MEDLINE, with the MeSH keywords "hair cortisol" AND ("ADHD" OR "attention deficit hyperactivity disorder"). Observational and case-control studies carried out on children and adolescents were included, excluding research on animals and adults. The research was complemented by the analysis of the bibliographic references of the selected articles.

Results: 16 articles on hair cortisol and ADHD were identified, eight of which were analysed for relevance, and the remaining eight articles were excluded because they did not refer to a pediatric population. The analysis of these eight studies allowed us to investigate the relationship between CCC and ADHD in children and adolescents. Seven of these studies revealed a significant association between low hair cortisol levels and ADHD, only in boys. However, one of the analysed studies showed a lack of association between CCC levels and behavioural symptoms, in general.

Discussion: The identified studies that investigated the relationship between CCC and ADHD, indicate that hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis dysfunction, due to an inadequate response to stress, may contribute to symptoms, in boys. Studies in animal models and measurements of salivary cortisol confirm changes in the HPA axis. Gender differences and family adversities influence cortisol levels, reinforcing the need for personalized approaches.

Conclusion: The scientific evidence suggests a correlation between low hair cortisol levels and ADHD, in boys, through HPA axis dysfunction. Although promising, there is still disagreement about this relationship in girls and about the influence of environmental factors, such as family adversity. Hair cortisol may be a useful biomarker for early diagnosis and personalization of treatments, but more studies are needed to explore interventions based on gender differences and environmental context.

Keywords

Endocrinology; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Hair cortisol; Cognitive function; Attention deficit hyperactivity disorder.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	viii
Abstract	ix
Keywords	x
Índice	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos	xv
1. Introdução	1
1.1 Perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA)	1
1.2 Fisiologia do eixo HPA e alterações associadas à PHDA	5
1.3 Cortisol Capilar	6
1.4 Objetivos do trabalho	7
2. Metodologia	8
3. Resultados	9
3.1 Pauli-Pott U <i>et al.</i> (2017) (19)	9
3.2 Schloß S <i>et al.</i> (2018) (20)	11
3.3 Buske-Kirschbaum A <i>et al.</i> (2018) (21)	12
3.4 Pauli-Pott U <i>et al.</i> (2019)(22)	14
3.5 Mann C <i>et al.</i> (2021) (23)	17
3.6 Pauli-Pott U <i>et al.</i> (2023) (24)	19
3.7 Llorens M <i>et al.</i> (2023) (25)	22
3.8 Barron-Linnankoski <i>et al.</i> (2024) (26)	24
4. Discussão	31
5. Conclusão	37
6. Referências bibliográficas	39

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Sintomas da PHDA	3
Tabela 2 - Características dos estudos incluídos	27

Lista de Acrónimos

ACTH	Adrenocorticotropic hormone (Hormona adrenocorticotrófica)
CCC	Concentração de cortisol capilar
CRH	Corticotropin-releasing hormone (Hormona libertadora de corticotropina)
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V)
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
PHDA	Perturbação de hiperatividade e défice de atenção
PHDA-C	Perturbação de hiperatividade e défice de atenção combinada
PHDA-D	Perturbação de hiperatividade e défice de atenção, predominantemente desatenta
PHDA-H	Perturbação de hiperatividade e défice de atenção, predominantemente hiperativa
QI	Quociente de inteligência

1. Introdução

1.1 Perturbação de défice de atenção e hiperatividade (PHDA)

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por sintomas persistentes de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que afetam o funcionamento social, académico e profissional (1). A sua etiologia envolve fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais, com destaque para alterações nos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico (1). O tratamento combina intervenções farmacológicas, como estimulantes, e estratégias comportamentais, adaptadas às necessidades individuais e do ambiente familiar (1, 2, 3).

Em concordância, esta patologia tem suscitado grande interesse na comunidade científica devido às implicações causadas na vivência social, emocional e escolar do indivíduo (4). Está associada a uma qualidade de vida consideravelmente pior, especialmente no domínio psicossocial (4).

Atualmente, a PHDA é o distúrbio do neurodesenvolvimento mais frequente e afeta, globalmente, 5,9 a 7,2% das crianças e, inclusive entre 2003 e 2011, observou-se um aumento de 42% nos diagnósticos de PHDA (5,6). Além disso, aproximadamente 50% dos indivíduos diagnosticados com PHDA continuam a manifestar sintomas na vida adulta (7).

Embora as causas de PHDA ainda não sejam totalmente esclarecidas, pesquisas indicam que alterações na estrutura e na função cerebral, especialmente nas vias frontoestriatal e mesocortical, podem contribuir para o desenvolvimento da perturbação (8).

Além disso, o stress crónico, principalmente quando presente na infância, pode gerar mudanças duradouras na resposta do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). A PHDA é também frequentemente acompanhada por instabilidade emocional, distúrbios do sono, abuso de substâncias e problemas de comportamento (1).

Por outro lado, é um distúrbio com tendência familiar, heterogéneo, caracterizado por uma variedade de sintomas e está incluído no conjunto dos distúrbios que são, geralmente, diagnosticados na infância e adolescência (1, 2). De facto, estudos com familiares e com gémeos estimam que a herdabilidade da PHDA varia entre 75% e 90%, concluindo que a PHDA tem uma base poligénica e multifatorial (9).

A PHDA é uma perturbação do neurodesenvolvimento que afeta várias componentes, nomeadamente, ao nível da atenção, da atividade, da função e do controlo (2).

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e déficit de atenção

Em contrapartida, não existem exames complementares de diagnóstico, este deve ser baseado em critérios clínicos, definidos pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DSM-5) (1,2). Para tal, deve ser feita uma avaliação completa da criança e devem ser considerados os relatos dos pais e professores, recorrendo inclusive ao questionário da Escala de *Conners* (10).

Através de diversos estudos realizados, foram demonstradas divergências relativamente à apresentação clínica da PHDA entre o género feminino e masculino, no que respeita à taxa de prevalência, sintomas e comorbilidades (11). De notar também que é mais comum este diagnóstico, em famílias com rendimentos socioeconómicos baixos e aquando da presença de depressão materna (11).

Apesar dos fundamentos neurobiológicos e genéticos do distúrbio serem amplamente reconhecidos, ainda não existem biomarcadores ou critérios objetivos suficientes que permitam a criação de um algoritmo automático para identificar a PHDA de forma confiável na prática clínica, continuando este a ser um diagnóstico de exclusão (9). Ou seja, independentemente de a PHDA ser uma das perturbações mais frequentes na psiquiatria infantil e adolescente, a avaliação e o tratamento continuam a representar um desafio para os médicos (9).

No DSM-5, os sintomas definidores são divididos em sintomas de desatenção (9 sintomas) e hiperatividade/impulsividade (9 sintomas) (Tabela 1).

Assim, o DSM-5 distingue: PHDA-D, predominantemente desatenta (6 ou mais de 9 sintomas de desatenção presentes), PHDA-H predominantemente hiperativa/impulsiva (6 ou mais de 9 sintomas de hiperatividade presentes) e PHDA-C apresentação combinada (ambos os critérios anteriores), bem como uma categoria de remissão parcial (1, 2).

Tabela 1 - Sintomas da PHDA

Categoria e Sintomas
Desatenção
1. Dificuldade em prestar atenção aos detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, de trabalho ou noutras atividades.
2. Dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades recreativas.
3. Parece não ouvir quando se fala diretamente com ele/ela.
4. Não segue instruções e não termina tarefas escolares, domésticas ou de trabalho (não devido a comportamento opositor).
5. Dificuldade em organizar tarefas e atividades.
6. Evita, não gosta ou mostra relutância em envolver-se em tarefas que exigem esforço mental prolongado.
7. Perde objetos necessários para tarefas ou atividades (por exemplo, materiais escolares, brinquedos, cadernos, chaves).
8. Distrai-se facilmente com estímulos externos.
9. Esquece-se de atividades do quotidiano.
Hiperatividade/Impulsividade
1. Mexe as mãos ou os pés de forma inquieta ou remexe-se na cadeira.
2. Levanta-se em situações em que se espera que permaneça sentado (por exemplo, na sala de aula ou no trabalho).
3. Corre ou sobe em locais inadequados (em adolescentes ou adultos, pode manifestar-se como sensação de inquietação).
4. Incapacidade de brincar ou envolver-se em atividades de lazer de forma calma.
5. Está “sempre em movimento” ou age como se estivesse “ligado a um motor”.
6. Fala de forma excessiva.
7. Responde às perguntas antes de estas serem concluídas.
8. Tem dificuldade em esperar pela sua vez.
9. Interrompe ou intromete-se nas conversas ou atividades de outros.

Os sintomas devem manifestar-se em pelo menos dois contextos diferentes, antes dos 12 anos de idade, por um período mínimo de 6 meses, devendo afetar negativamente o funcionamento social, académico ou profissional (2).

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e déficit de atenção

Para adolescentes com mais de 17 anos e adultos, é necessário que cinco sintomas por dimensão, estejam presentes para confirmar o diagnóstico (9). Em adultos, é recomendado o uso de ferramentas validadas, como a escala de avaliação de *Wender Utah* (9). Por outro lado, as condições médicas mais importantes que se assemelham à PHDA, devem ser excluídas, nomeadamente: a epilepsia de ausência, a epilepsia rolândica, distúrbios do sono, interações medicamentosas, distúrbios da tireóide, entre outras patologias (9). Devem também ser excluídas condições psiquiátricas como a ansiedade e distúrbios de aprendizagem específica (9).

Pesquisas genéticas sugerem uma relação entre o risco poligénico para a PHDA com défices na memória de trabalho e no nível de alerta, assim como com um quociente de inteligência (QI) mais baixo (9). Especificamente, variantes como as do gene DAT1 têm sido associadas a sintomas de desatenção e hiperatividade, sendo essa relação mediada por alterações no controlo inibitório (9). Embora o distúrbio, geralmente, esteja associado a défice cognitivo leve e QI reduzido, também pode ser diagnosticado em pessoas ao longo de todo o espectro de QI, incluindo crianças sobredotadas (9).

A nível anatómico, estão presentes alterações microestruturais no distúrbio que têm sido associadas a uma redução de 3 a 5% no volume total do cérebro (9). Em crianças com PHDA, tarefas que requerem inibição comportamental mostram reduções consistentes na ativação da rede de gânglios fronto-basais, incluindo áreas como o giro cingulado anterior, putamen esquerdo e caudado direito (1,9). Já nas tarefas relacionadas à atenção, há menor ativação na rede de gânglios fronto-basais-tálamo dorsolateral (1,9). Porém, em algumas tarefas, pode ocorrer hiperativação em áreas cerebelares e corticais (1, 9).

Pesquisas sobre o uso de medicação estimulante e de neurofeedback mostraram alguma normalização dos padrões de ativação disfuncional nas regiões dorsolateral frontoestriatal e orbitofrontoestriatal, associadas a melhorias nos sintomas (9).

Assim, a atividade cerebral entre áreas cerebrais, como o núcleo caudado e o córtex pré-frontal, em pacientes com PHDA é sensível e mantida por dopamina e noradrenalina, que atuam em conjunto por meio de recetores pré e pós-sinápticos (1). Estudos mostram menor densidade de recetores dopaminérgicos no cérebro de pacientes com PHDA, bem como polimorfismos genéticos que reduzem a funcionalidade dopaminérgica (1).

A disfunção dos recetores $\alpha 2A$ de noradrenalina demonstrou afetar a atenção e o controlo impulsivo (1). Embora a hipótese mais aceite seja a de um défice de dopamina e/ou noradrenalina na PHDA, há indícios de hiperatividade dopaminérgica em alguns casos (1). Como tal, medicamentos como metilfenidato e anfetaminas são prescritos com vista a equilibrarem a transmissão de dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal (1).

Para crianças menores de 5 anos, os programas de treino para pais ou cuidadores e os programas de treino em grupo são sempre considerados como a primeira linha de tratamento (9). A medicação, para crianças dessa faixa etária, deve ser considerada somente após uma segunda opinião de um especialista com experiência no tratamento de crianças (9).

Para crianças com mais de 5 anos, é essencial fornecer educação e informações sobre a PHDA, incluindo sobre as suas causas e os seus efeitos (9). Além disso, devem ser oferecidos conselhos sobre estratégias parentais e, com o devido consentimento, deve-se estabelecer comunicação com a escola (9). A medicação deve ser considerada, para crianças e adolescentes acima de 5 anos, somente se os sintomas continuarem a causar um impacto significativo e persistente em pelo menos uma área da vida e após intervenções não farmacológicas (1, 9). Relativamente a estas intervenções existem, atualmente, a terapia cognitivo-comportamental, treino de neurofeedback e estimulação cerebral não invasiva (1, 9).

Em alternativa, a primeira linha de tratamento farmacológico é um estimulante de ação prolongada como o metilfenidato e anfetaminas (1). Porém, esta medicação não é adequada para cerca de 30% dos utentes devido a falta de resposta, intolerância a efeitos colaterais (insónia e perda de peso), presença de comorbilidades ou contra-indicações (anomalias estruturais cardíacas, cardiomiopatia ou anormalidades do ritmo cardíaco) (1). Nesses casos, são indicados medicamentos de segunda linha como, por exemplo, medicamentos não estimulantes, a atomoxetina, e os agonistas α -2 de libertação prolongada, clonidina e guanfacina (1, 9).

1.2 Fisiologia do eixo HPA e alterações associadas à PHDA

A hormona libertadora de corticotropina (CRH), um peptídeo produzido no núcleo paraventricular do hipotálamo, é o principal estimulador da síntese e secreção de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise (12). O recetor de CRH está presente nas células corticotróficas da hipófise, promovendo a transcrição do gene pró-opiomelanocortina (12).

A secreção de ACTH ocorre de forma pulsátil e segue um ritmo circadiano, com pico por volta das 6h e nadir à meia-noite, regulado pela intensidade dos pulsos secretórios (12). A ACTH estimula a produção de glicocorticóides pelas glândulas adrenais, acompanhando o mesmo padrão circadiano. Os níveis de ACTH aumentam em resposta a fatores como stress, atividade física, doenças agudas e hipoglicemia induzida (12).

A regulação negativa do eixo HPA é mediada pelos glicocorticóides, que inibem a secreção de CRH e reduzem a expressão do gene pró-opiomelanocortina, diminuindo os níveis de ACTH (12). Na ausência de cortisol, como na insuficiência adrenal primária, ocorre elevação marcada de ACTH (12).

O cortisol, regulado pela ACTH, desempenha funções essenciais no metabolismo, resposta ao stress, regulação imunológica, inflamação e manutenção da pressão arterial (12). Assim, o eixo HPA é crucial para o equilíbrio metabólico e adaptação ao stress (12).

Nas últimas décadas, estudos identificaram a desregulação do eixo HPA em diversos distúrbios psiquiátricos, atribuída à exposição prolongada ao stress, a fatores genéticos e às suas interações (13). O momento no qual as influências ambientais estão presentes é crucial, especialmente durante a infância, quando o eixo HPA passa por mudanças significativas, como o estabelecimento do ciclo circadiano e a redução da reatividade ao stress (13). Essas alterações podem refletir a atividade do eixo HPA e apontar possíveis mecanismos patogénicos para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos (13).

A baixa reatividade do sistema nervoso simpático a estímulos de ansiedade em crianças com perturbação desafiante de oposição e perturbação de conduta concomitantes, pode explicar a atividade reduzida do eixo HPA observada na PHDA. A desregulação do eixo HPA parece estar ligada a mecanismos patogénicos, exposição prolongada ao stress, fatores genéticos e interações gene-ambiente, com impacto em diversos distúrbios psiquiátricos (14, 15).

Assim, a PHDA é provavelmente resultado de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais (16). Portanto, é plausível que, em crianças com predisposição genética, um aumento na exposição a glicocorticóides, desencadeado por fatores ambientais como o stress durante a gestação ou a negligência emocional nos primeiros anos de vida, possa ter um impacto negativo no desenvolvimento de redes cerebrais (17).

1.3 Cortisol Capilar

A análise das concentrações de cortisol no cabelo (CCC) é uma estratégia inovadora para medir os níveis cumulativos de cortisol a longo prazo, que é cada vez mais utilizada em estudos psiconeuroendocrinológicos (18).

Os artigos científicos estudados nesta monografia recorreram ao cortisol capilar devido, não só a permitir uma medição do cortisol mais estável e que permite avaliação a longo prazo, mas também menos invasiva (11, 18). Por outro lado, comparando com as medidas de cortisol sanguíneo e salivar, as quais refletem a secreção de cortisol em um único momento, o cortisol capilar apresenta uma maior confiabilidade e estabilidade da medição (18).

Em contrapartida, os níveis de cortisol capilar diferem de acordo com o género, a idade, a exposição a traumas, os estádios de desenvolvimento e as deficientes condições socioeconómicas (11).

Assim, esta pode ser uma medida não invasiva de stress crónico e exposição a traumas, em crianças e adolescentes, que deverão ser avaliados antes da sua utilização como biomarcador (11).

1.4 Objetivos do trabalho

O objetivo desta dissertação foi investigar a possível relação entre os níveis de concentração de cortisol capilar e a PHDA em crianças e adolescentes, por meio de uma revisão da evidência científica disponível.

Assim, esta análise pretende não apenas identificar possíveis correlações, mas também compreender os mecanismos biológicos e psicossociais subjacentes que possam ligar o cortisol, um importante marcador biológico de stress crónico, aos sintomas da PHDA.

Ao realizar esta investigação, espera-se contribuir para o conhecimento científico sobre a etiologia e o diagnóstico da PHDA, bem como, para o desenvolvimento de estratégias de intervenção e tratamento mais eficazes, com base em possíveis indicadores biológicos.

2. Metodologia

De modo a responder ao objetivo proposto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando como fonte principal a base de dados PubMed/MEDLINE. Para garantir que os artigos encontrados fossem diretamente relacionados ao tema, utilizou-se uma combinação específica de palavras-chave MeSH, sendo elas "*hair cortisol*" AND ("ADHD" OR "*attention deficit hyperactivity disorder*"). Foram incluídos estudos observacionais e de caso-controlo realizados em crianças e adolescentes. Em contrapartida, foram excluídos os estudos realizados em animais e em adultos. A pesquisa foi completada através da análise das referências bibliográficas dos estudos encontrados.

Através da realização da pesquisa bibliográfica foram identificados 16 artigos, oito dos quais foram considerados quanto à relevância e qualidade metodológica.

3. Resultados

3.1 Pauli-Pott U *et al.* (2017) (19)

No distrito de Marburgo, na Alemanha, através de um estudo observacional transversal, foi investigada a associação entre o eixo HPA e sintomas de PHDA em crianças pré-escolares, considerando possíveis efeitos moderadores de género e de adversidade familiar. A atividade do eixo HPA foi avaliada pela CCC.

A amostra inicial foi de 198 crianças, sendo que destas, 115 eram meninos (58%). Contudo, 76 crianças foram excluídas do estudo, uma vez que: para 65 crianças verificou-se a recusa dos pais na autorização para a recolha de cabelo ou porque não foi possível cumprir com o critério de comprimento mínimo de cabelo de 3 centímetros; outras 11 crianças foram excluídas durante o estudo porque não apresentaram amostra de cabelo suficiente, quer em quantidade quer em comprimento de cabelo. Restaram, assim, 122 crianças, com idades entre 4 e 5 anos, dos quais 71 apresentaram sintomas elevados de PHDA, 30 do sexo masculino.

Para a realização do estudo recorreu-se à técnica de imunoensaio de luminescência, para a correta medição do cortisol capilar de uma mecha de 3 centímetros, tendo sido, igualmente, realizados questionários aos pais e professores relativamente ao quadro clínico de PHDA.

Os resultados indicaram que a associação entre os grupos de sintomas de PHDA e CCC não foi estatisticamente significativa ($r = -0,07$), na amostra geral, que incluía meninos e meninas. Mesmo após ajustes para fatores como sintomas de perturbação desafiante de oposição/perturbação de conduta, ansiedade/depressão infantil e PHDA materno, os resultados permaneceram inalterados. Contudo, observou-se que os meninos com sintomas elevados de PHDA apresentaram níveis mais baixos de CCC. Essa associação nos meninos foi demonstrada por uma regressão linear negativa significativa, tal não se verificou nas meninas.

No entanto, a adversidade familiar esteve correlacionada a sintomas mais pronunciados de PHDA, especialmente em casos de gravidez indesejada, histórico parental desfeito e paternidade precoce, que também se associaram a uma redução no CCC.

Quanto à adversidade familiar, não foi encontrada interação significativa entre esta e os sintomas de PHDA no CCC, de forma geral. Em contextos de baixa adversidade familiar, não houve associação significativa entre sintomas de PHDA e CCC para meninos ou meninas.

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e déficit de atenção

A explicação para as diferenças de género encontradas poderá ter uma base genética. Tal também poderá ser devido às diferenças de fenótipos cognitivos entre géneros feminino e masculino, sobretudo ao nível da memória de trabalho, com envolvimento do córtex frontal e hipocampo, responsável pela neurogénese e regulação do eixo HPA. Esse resultado está alinhado com pesquisas que associam a desregulação do eixo HPA a problemas de atenção em contextos adversos, sugerindo que a exposição prolongada a essas condições aumenta a vulnerabilidade neurobiológica dos meninos à PHDA, possivelmente devido a predisposições genéticas.

Além disso, enquanto as medidas tradicionais da atividade do eixo HPA refletem respostas de curto prazo, o CCC oferece uma avaliação mais integrada e acumulada. Neste estudo, utilizámos o CCC em crianças em idade pré-escolar e explorámos a sua relação com sintomas de PHDA, considerando possíveis efeitos moderadores do género e da adversidade familiar.

Os resultados reforçam a evidência de uma maior influência genética e ambiental nos meninos e sugerem que diferenças nos endofenótipos cognitivos e em áreas cerebrais associadas à PHDA podem desempenhar um papel relevante. Investigações futuras deverão analisar mais detalhadamente os mecanismos genéticos e cognitivos subjacentes à relação entre CCC, PHDA e adversidade, com vista a compreender melhor as diferenças de género.

O estudo apresentou algumas limitações, como a ausência de indicadores neuropsicológicos que poderiam esclarecer melhor os mecanismos cognitivos subjacentes. Apesar do tamanho da amostra abranger uma dimensão relevante para os estudos existentes de CCC, uma maior dimensão possibilitaria análises mais detalhadas, especialmente sobre os componentes da adversidade psicossocial familiar.

Concluiu-se que a relação entre os sintomas de PHDA e a atividade do eixo HPA, medida pelo CCC, é influenciada pelo sexo da criança, com esse efeito moderador sendo mais evidente em contextos de adversidade familiar. Os resultados corroboram evidências de maior influência genética e ambiental nos sintomas de PHDA em meninos comparados às meninas. O CCC pode indicar trajetórias específicas relacionadas à PHDA desde estágios iniciais de desenvolvimento. Pesquisas futuras devem aprofundar os efeitos do género e da adversidade familiar nessas associações, contribuindo para a compreensão dos mecanismos subjacentes.

3.2 Schloß S *et al.* (2018) (20)

Este estudo longitudinal teve lugar na Alemanha, na cidade de Marburgo e vilas em redor. Contou com uma amostra de 125 crianças, das quais 71 eram meninos, tendo as crianças sido avaliadas aos 4 anos e, posteriormente, aos 5 anos de idade. Relativamente à amostra, 64 crianças tinham sintomas elevados de PHDA. Os participantes foram recrutados em centros de acolhimento infantil, na região central da Alemanha.

Os critérios de exclusão do estudo incluíram QI abaixo de 80, deficiências motoras ou sensoriais, doenças crónicas que afetassem o funcionamento cerebral, uso contínuo de medicamentos, além de pais ou crianças com habilidades insuficientes em alemão.

Das 125 crianças pré-escolares e respetivas famílias, 42 não participaram na colheita de cabelo, seja por recusa ou por o comprimento do cabelo da criança não atingir o mínimo de 3 centímetros necessário. Durante o processamento das amostras, mais oito casos foram excluídos por não atenderem aos critérios de quantidade ou comprimento adequado do cabelo e outro caso foi considerado *outlier*. A amostra final foi de 75 crianças, sendo 31 do sexo masculino.

Para determinar a concentração de cortisol no cabelo, foi utilizado o segmento de 3 centímetros mais próximo do couro cabeludo, representando a secreção acumulada de cortisol nos últimos 3 meses. O processo de lavagem e extração do cortisol seguiu um protocolo laboratorial modificado.

Na amostra geral, o CCC não apresentou associação significativa com os sintomas de PHDA aos 4 e 5 anos. No entanto, foi relatada uma associação negativa (-0,26) entre CCC e PHDA aos 4 anos nos meninos, sendo estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Ou seja, menores níveis de CCC presentes em meninos com maior nível de sintomas de PHDA.

Em crianças em idade pré-escolar, os sintomas de PHDA estão a ser, cada vez mais, associados a atrasos no desenvolvimento dos circuitos pré-frontais. Um baixo nível de CCC pode sinalizar uma via causal precoce precedendo o aparecimento dos sintomas de PHDA. No entanto, explica apenas uma pequena fração dos sintomas da doença. Assim, constatou-se que níveis baixos de CCC, ou seja, uma baixa atividade do eixo HPA acumulada ao longo de três meses, previram um aumento dos sintomas de PHDA nos 12 meses seguintes.

O CCC é uma medida confiável da atividade de longo prazo do eixo HPA, o que pode ter contribuído para prever o desenvolvimento de sintomas de PHDA. É provável que os sintomas de perturbação desafiante de oposição e os níveis de CCC se desenvolvam simultaneamente.

Estudos futuros devem investigar mais detalhadamente os processos de desenvolvimento que ligam a atividade do eixo HPA, a PHDA e a perturbação desafiante de oposição, incluindo

possíveis mediações por fatores neuropsicológicos e fisiológicos. Embora este estudo se destaque pelo uso do CCC como medida de longo prazo e por avaliações longitudinais no período pré-escolar, foi limitado pelo tamanho reduzido da amostra e pela ausência de indicadores de baixa estimulação cognitiva. Ainda assim, os resultados reforçam a relevância de baixos níveis de CCC como um indicador de risco para o desenvolvimento de PHDA, em meninos.

3.3 Buske-Kirschbaum A *et al.* (2018) (21)

Em Dresden, na Alemanha, foi realizado um estudo de caso-controlo no Hospital Universitário Carl Gustav Carus com uma amostra de: 42 crianças com eczema atópico, 33 crianças com PHDA (27 meninos e 6 meninas), 31 crianças com eczema atópico e PHDA e os restantes 47 saudáveis. As idades das crianças variaram entre os 6 e os 12 anos.

A média de idades variou entre os grupos, sendo ligeiramente superior no grupo eczema atópico + PHDA (10,5 ± 1,7 anos) e inferior no grupo de controlo (9,8 ± 1,8 anos), sem diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,346$). Em relação ao género, observou-se maior prevalência de indivíduos do sexo masculino em todos os grupos, com percentagens variando entre 60,7% (eczema atópico + PHDA) e 81,8% (PHDA). As diferenças na distribuição de género entre os grupos foram estatisticamente significativas ($p = 0,026$), refletindo a prevalência tipicamente maior de eczema atópico e PHDA em meninos. Os sintomas de PHDA descritos foram avaliados pelo questionário *FBB-ADHS*.

Foram realizados questionários aos pais e avaliações cognitivas às crianças e foram recolhidos fios de cabelo. Assim, a CCC dos dois centímetros proximais corresponderá à secreção de cortisol ocorrida ao longo de 2 meses. Para realizar as medições da CCC recorreu-se a cromatografia líquida em espectrometria de massa em tandem.

Os sintomas de PHDA, avaliados pelos scores de hiperatividade, impulsividade e desatenção, apresentaram diferenças marcantes entre os grupos. No que se refere à hiperatividade, os valores mais elevados foram observados nos grupos com PHDA, enquanto o grupo de controlo registou os valores mais baixos, com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,0001$). Em relação à impulsividade, verificou-se o mesmo padrão, com os scores mais altos no grupo PHDA e mais baixos no grupo de controlo, novamente com significância estatística ($p < 0,0001$). Quanto à desatenção, os scores mais elevados foram encontrados no grupo eczema atópico + PHDA, seguido do grupo PHDA, enquanto o grupo de controlo apresentou os valores mais baixos, com diferenças também significativas ($p < 0,0001$).

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e déficit de atenção

No grupo PHDA, a percentagem de alteração no cortisol salivar após teste de stress social de Trier para crianças foi de 42,8%, significativamente inferior ao grupo controlo. Isso indica uma menor reatividade ao stress social, possivelmente refletindo uma disfunção na resposta do eixo HPA.

Em crianças com eczema atópico, a função do eixo HPA foi relacionada aos sintomas de PHDA, tanto em níveis clínicos quanto subclínicos, influenciando especialmente a desatenção e a impulsividade. Por outro lado, essas associações não foram encontradas em crianças sem eczema atópico. Esse resultado destaca a importância potencial do eixo HPA na coexistência dessas condições.

O estudo destacou diferenças importantes na resposta do eixo HPA em crianças com PHDA, eczema atópico, ou ambas as condições. A principal conclusão foi que a resposta do eixo HPA a stressores agudos está reduzida em crianças com PHDA, com ou sem eczema atópico, com a diminuição sendo mais evidente no grupo combinado. Apesar disso, as diferenças entre esses dois grupos não alcançaram significância estatística.

Por outro lado, a atividade basal do eixo HPA (avaliada por parâmetros como o cortisol basal e capilar) não apresentou alterações significativas. Esse resultado sugere que a disfunção do eixo HPA nessas condições está mais associada a uma resposta alterada a situações de stress do que a problemas nos níveis de cortisol em repouso.

Esses achados podem contribuir para o entendimento de como essas condições influenciam a regulação do stress em crianças, indicando potenciais alvos para intervenções futuras.

No caso do eczema atópico, não se verificaram alterações do eixo HPA, possivelmente devido à inclusão de participantes com sintomas leves. Adicionalmente, em crianças com eczema atópico, os sintomas de PHDA (impulsividade e desatenção) correlacionaram-se com respostas reduzidas de cortisol ao stress, mesmo na ausência de diagnóstico clínico de PHDA. Este achado sublinha a relevância do eixo HPA na relação entre PHDA e doenças atópicas, sugerindo a necessidade de investigações futuras para compreender melhor essas interações.

Um eixo HPA hiporreativo está alinhado com a teoria da inibição comportamental disfuncional em pessoas com PHDA. A inibição comportamental refere-se à resposta a estímulos de ameaça ou punição, permitindo ao indivíduo adiar uma ação e direcionar a atenção. Esse processo tem sido associado ao aumento da atividade do eixo HPA, enquanto a baixa inibição comportamental é frequentemente apontada como um sintoma central da PHDA. Pesquisas futuras são necessárias para aprofundar estes achados e investigar o papel individual e combinado da função do eixo HPA na fisiopatologia da PHDA e do eczema atópico.

O estudo apresentou algumas limitações importantes, como por exemplo, o tamanho reduzido da amostra que dificulta a análise detalhada dos subtipos de PHDA e das diferentes dimensões da função do eixo HPA. Além disso, a inclusão limitada a casos leves de eczema atópico, por exigência ética, pode ter restringido a deteção de alterações mais marcantes no eixo HPA. Estudos futuros devem considerar um espectro mais amplo de gravidade do eczema atópico e incluir marcadores inflamatórios para investigar o impacto do estado inflamatório na PHDA e na função do eixo HPA.

Outro ponto é a ausência de fatores moduladores relevantes, como qualidade e quantidade de sono, que podem influenciar tanto o eczema atópico quanto a PHDA, estando associados a alterações no eixo HPA. Por fim, o desenho transversal apenas permite identificar correlações, sendo necessário incluir abordagens experimentais para explorar relações causais.

Embora não tenha sido observada uma atividade alterada do eixo HPA no eczema atópico ou interação significativa entre eczema atópico e PHDA, em crianças com eczema atópico, a função do eixo HPA mostrou associação com sintomas de PHDA, especialmente desatenção e impulsividade. Esses achados ressaltam o papel potencial do eixo HPA na coexistência dessas condições, sugerindo a necessidade de estudos futuros para aprofundar essa relação.

No geral, o estudo demonstrou que o diagnóstico de PHDA, independentemente da presença de eczema atópico concomitante, está associado a uma resposta diminuída do eixo HPA em resposta ao stress agudo. Assim, de acordo com os objetivos propostos, foi comprovada a associação entre uma menor atividade do eixo HPA e o diagnóstico de PHDA.

3.4 Pauli-Pott U *et al.* (2019) (22)

Este estudo faz parte de uma linha de investigação contínua conduzida pelo grupo em Marburgo, Alemanha, e utiliza amostras sobrepostas com outros estudos para responder a questões complementares.

Em Marburgo, na Alemanha, foi conduzido um estudo longitudinal que envolveu 198 crianças. Sendo que 48 foram excluídas do estudo porque os pais se recusaram a participar da colheita de cabelo ou a criança não cumpriu o critério de comprimento mínimo de cabelo de 3 centímetros, outras 11 crianças por cabelo insuficiente e outras 2 por valores discrepantes das distribuições de CCC. Foi, assim, avaliada a concentração de cortisol capilar em 137 crianças saudáveis (4 ou 5 anos de idade), 48 crianças excluídas por recusa ou critérios inadequados de cabelo. Desta amostra, 125 foram avaliadas aos 4 anos e 120 participaram da avaliação aos 5 anos (taxa de abandono de 4%).

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e déficit de atenção

Aos 8 anos, 126 (59 meninos e 67 meninas) crianças participaram na avaliação, e 16, diagnosticadas com PHDA, das quais 2 estavam em tratamento com metilfenidato. Essas crianças não foram excluídas, pois o tratamento posterior não influenciaria a medida do CCC pré-escolar. O sexo foi considerado em todas as análises subsequentes.

Para tal medição foram recolhidas mechas de três centímetros da parte mais proximal ao couro cabeludo e recorreu-se ao imunoensaio de luminescência. Por outro lado, os sintomas de PHDA apresentados pelas crianças foram estudados através de inquéritos feitos aos pais e professores.

A associação transversal entre sintomas de CCC e PHDA nos anos pré-escolares foi significativa e de média magnitude nos meninos: quanto menor o CCC, maiores os sintomas de PHDA. Além disso, o CCC aos 4/5 anos foi significativamente associado ao diagnóstico de PHDA aos 8 anos: crianças com PHDA aos 8 anos apresentaram menor CCC nos anos pré-escolares do que crianças sem diagnóstico de PHDA.

No subgrupo dos meninos, essa última associação foi de média magnitude e altamente significativa, assim como a associação entre o CCC e o score de sintomas de PHDA em 8 anos.

Nas meninas, ambas as associações foram de pequena magnitude e não alcançaram significância estatística. Não surgiram associações transversais ou longitudinais significativas do CCC com perturbação desafiante de oposição / perturbação de conduta de 4/5 e 8 anos e sintomas de ansiedade / depressão.

A previsão do desenvolvimento da PHDA com base nos níveis de CCC na pré-escola foi analisada, considerando variáveis como o sexo da criança e o nível de escolaridade materna, que apresentaram associação significativa com os scores de PHDA aos 8 anos. Essas variáveis foram incluídas como fatores de controlo nas análises.

Primeiramente, a análise foi ajustada para os sintomas de PHDA aos 4/5 anos (a fim de modelar mudanças nos sintomas), sintomas de ansiedade/depressão, além do sexo da criança e da escolaridade materna, os quais foram introduzidos nas primeira e segunda etapas da regressão. Na terceira etapa, os níveis de CCC foram incorporados ao modelo. Os resultados indicaram que o CCC aos 4/5 anos foi um preditor significativo de mudanças nos sintomas de PHDA, sendo o baixo CCC associado a um aumento desses sintomas.

Posteriormente, foram adicionados como controlos os sintomas de perturbação desafiante de oposição e de perturbação de conduta, além de scores relacionados a outros fatores psicopatológicos. Mesmo com esses ajustes, o CCC aos 4/5 anos manteve-se como um preditor estatisticamente significativo para o aumento dos sintomas de PHDA, independentemente do sexo, da escolaridade materna e de outros sintomas psicopatológicos.

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e déficit de atenção

Para investigar o impacto do método de recrutamento, repetimos as análises de regressão separadamente para grupos de crianças com scores no questionário de triagem de PHDA pré-escolar acima e abaixo do 70º percentil. A proporção da variância nos scores de PHDA explicada pelos níveis de CCC foi semelhante em ambos os grupos (1,6% para crianças com baixos sintomas de PHDA e 1,4% para aquelas com altos sintomas).

No modelo final, mesmo com o controlo adicional para outras variáveis psicopatológicas, o CCC permaneceu como um preditor significativo. Os dados indicam que crianças com baixos níveis de CCC na idade pré-escolar apresentaram maior probabilidade de receber um diagnóstico de PHDA aos 8 anos.

A manifestação dos sintomas de PHDA, caracterizada pelo predomínio de desatenção ou hiperatividade/impulsividade, tende a variar ao longo do desenvolvimento logo foi investigado se o CCC seria capaz de prever ambas as apresentações de forma semelhante. Os resultados mostraram que os níveis de CCC aos 4/5 anos previram significativamente um aumento nos sintomas de desatenção entre 4/5 e 8 anos, mesmo após o controlo para o sexo da criança, o nível de escolaridade materna e os sintomas de ansiedade/depressão.

Adicionalmente, ao incluir sintomas de perturbação desafiante de oposição /perturbação de conduta e outros fatores psicopatológicos no modelo, a associação entre o CCC e os sintomas de desatenção permaneceu significativa. Em contraste, o CCC não foi um preditor significativo para o aumento nos sintomas de hiperatividade/impulsividade, conforme evidenciado pelos valores estatísticos.

Os resultados obtidos indicaram que baixos níveis de CCC na idade pré-escolar previam um aumento nos sintomas de PHDA e um diagnóstico subsequente na idade escolar. Esses achados sugerem que o baixo CCC pode ser um biomarcador de risco para o desenvolvimento de PHDA.

As análises mostraram que o baixo CCC na infância estava mais fortemente associado aos sintomas de PHDA em meninos, enquanto as associações em meninas foram menos pronunciadas. No entanto, a previsão da mudança nos sintomas entre os 4/5 e os 8 anos não diferiu significativamente entre os géneros. Além disso, o CCC foi mais relevante para sintomas de desatenção, sem associação significativa com sintomas de hiperatividade/impulsividade. Isso pode estar relacionado a diferenças nos mecanismos subjacentes, como défices de atenção associados à baixa excitação cortical e ao impacto da atividade reduzida do eixo HPA no cérebro frontal.

Esses resultados reforçam a hipótese de que a baixa atividade basal do eixo HPA pode ser um marcador precoce de alterações no sistema atencional subjacente à desatenção em PHDA.

Embora o estudo apresente pontos fortes, como o uso de uma amostra ampla e avaliações longitudinais, os efeitos preditivos do CCC foram pequenos. Isso pode se dever à heterogeneidade da PHDA, que envolve múltiplas vias etiológicas. Estudos futuros devem explorar como fatores genéticos e ambientais, como stress crónico precoce, modulam a relação entre CCC, desenvolvimento cerebral e psicopatologia.

Uma outra limitação do estudo foi a ausência de dados prospetivos sobre a adversidade crónica precoce, o que impede de se determinar se esse stressor precede o baixo CCC e os sintomas de PHDA. O estudo apontou que níveis reduzidos de CCC na fase pré-escolar podem prever o surgimento de sintomas e o diagnóstico de PHDA durante a infância, especialmente entre os meninos. Como tal, o CCC foi identificado como um possível biomarcador de risco para o desenvolvimento do distúrbio, particularmente relacionado aos sintomas de desatenção.

Além disso, a pesquisa mostrou que a baixa atividade do HPA parece ser mais característica da PHDA, uma vez que a associação entre o CCC e outras patologias psiquiátrica foi considerada fraca.

3.5 Mann C *et al.* (2021) (23)

Este estudo faz parte de uma linha de investigação contínua conduzida pelo grupo em Marburgo, Alemanha, e utiliza amostras sobrepostas com outros estudos para responder a questões complementares.

No distrito de Marburgo, na Alemanha, com o objetivo de expor a evidência científica da associação entre o cortisol capilar e a perturbação de défice de atenção e hiperatividade, foi desenvolvido um estudo longitudinal com 198 crianças. Foi realizada uma primeira análise a crianças com idades compreendidas entre os 4 a 5 anos e, posteriormente, quando atingiram a idade de 8 anos.

Os critérios de seleção da amostra de crianças foram: não ter qualquer problema de saúde grave, não realizar tratamento farmacológico, não ter défices sensoriais, não ter doenças físicas e mentais crónicas, ter QI superior a 80 e competências linguísticas suficientes assim como os seus pais. Em relação à amostra inicial, foram escolhidas, principalmente, as crianças com apresentação clínica elevada de sintomas de PHDA, avaliadas através do questionário *FBB-ADHS-V*.

Por outro lado, foram excluídas 76 crianças por recusa em fornecer amostras capilares, por comprimento capilar insuficiente ou por quantidade da amostra capilar insuficiente. Face ao exposto, resultou uma amostra de 122 crianças, das quais 56 meninos e 66 meninas, contudo

apenas 111 crianças participaram na segunda avaliação aos 8 anos. Tendo sido excluídas duas crianças nessa fase por terem valores de concentração de cortisol capilar bastante discrepantes. Em suma, a amostra utilizada para a realização do estudo foi de 109 crianças em que 49 eram meninos e 60 eram meninas.

Constatou-se uma associação entre menores níveis de concentração de cortisol capilar e a componente de memória de curto prazo da memória de trabalho dos meninos. Por outro lado, essa associação estava também associada ao seu QI. Porém, tal não se constatou em meninas. De facto, o efeito divergente do cortisol capilar na memória de trabalho dos diferentes géneros foi significativo.

Em meninos, o CCC mostrou correlações positivas significativas com a memória de trabalho e o QI de desempenho, enquanto todas essas variáveis apresentaram correlações negativas significativas com os scores de desatenção da PHDA.

No caso da memória de trabalho, o CCC mediou completamente a relação com a desatenção. Os coeficientes foram: a (memória de trabalho/CCC): 0,34, $p = 0,02$; b (CCC/desatenção): $-0,41$, $p = 0,003$; c (memória de trabalho/desatenção): $-0,29$, $p = 0,04$; c' (memória de trabalho/desatenção ajustada para CCC): $-0,15$, $p = 0,25$. Isso indica que a relação entre défices de memória de trabalho e desatenção na PHDA foi inteiramente explicada pelos níveis de CCC.

Da mesma forma, o CCC mediou a ligação entre o QI e a desatenção na PHDA (ligação indireta: $-0,13$; IC bootstrap95: $-0,32$; $-0,03$). Os coeficientes foram: a (QI de desempenho/CCC): 0,34, $p = 0,02$; b (CCC/desatenção): $-0,39$, $p = 0,006$; c (QI de desempenho /desatenção): $-0,38$, $p = 0,008$; c' (QI de desempenho /desatenção ajustada para CCC): $-0,24$, $p = 0,08$. Assim, o CCC também explicou a variação comum significativa entre QI de desempenho e desatenção da PHDA.

Esses achados indicam que, em meninos, o baixo CCC está intimamente ligado à relação entre défices neurocognitivos (memória de trabalho e QI de desempenho) e sintomas de desatenção na PHDA.

Este estudo analisou diferenças entre sexos na relação entre o CCC e funções neurocognitivas moduladas pelo cortisol e afetadas na PHDA. Foi identificado que, em meninos, a baixa CCC se associou à memória de curto prazo e ao QI de desempenho, mas essas associações não foram observadas em meninas. A interação entre sexo e CCC na memória de trabalho foi estatisticamente significativa, mesmo após o controlo de sintomas de perturbação desafiante de oposição /perturbação de conduta, ansiedade/depressão e fatores psicossociais, sugerindo que o efeito é independente dessas variáveis. Além disso, o CCC explicou a variação comum entre os défices neurocognitivos e os sintomas de desatenção da PHDA nos meninos. Não foram observadas associações com o QI verbal.

Os resultados indicam que o hipocortisolismo pode ser um marcador dessa desregulação da excitação cortical com consequente défice cognitivo, particularmente em meninos, impactando negativamente a memória e a atenção de curto prazo.

As limitações deste estudo podem ser destacadas em três pontos principais. Primeiro, apresenta um conjunto restrito de variáveis neurocognitivas e endócrinas, o que sugere a necessidade de futuras pesquisas explorarem uma maior diversidade de fatores, incluindo amostras de crianças com PHDA. Segundo, o desenho correlacional não permite estabelecer relações causais. É possível que a baixa memória de trabalho e a desatenção tenham impactado o eixo HPA ou que ambos compartilhem uma origem neurobiológica comum. Terceiro, embora ajustes para sintomas internalizantes tenham sido realizados, o hipocortisolismo já foi associado a problemas de humor, indicando que baixos níveis de CCC, baixa memória de trabalho e desatenção podem sinalizar riscos futuros de distúrbios internalizantes, o que requer investigações longitudinais.

Portanto, foi demonstrada a associação entre os baixos níveis de cortisol capilar e défice de memória de trabalho e QI de desempenho, consequentemente expressando-se no défice de atenção da PHDA, particularmente no género masculino.

3.6 Pauli-Pott U *et al.* (2023) (24)

Nas cidades de Gießen, Marburg e Butzbach, na Alemanha, foi realizado um estudo caso-controlo, que numa primeira fase, utilizou uma amostra de 290 crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 11 anos. Contudo, excluíram-se 75 crianças, cujos pais não autorizaram a recolha de amostra de cabelo ou o comprimento do cabelo não atingiu o mínimo de 3 centímetros, além da exclusão de 6 crianças por insuficiência de amostra de cabelo e da exclusão de 4 por serem *outliers* na distribuição do CCC. Foram também excluídas as que tinham algum diagnóstico de outro distúrbio mental, o que resultou numa amostra de 205 crianças.

O estudo analisou o CCC das 205 crianças, das quais 107 eram saudáveis (grupo de controlo: 48 meninos e 59 meninas), e 98 estavam diagnosticadas com PHDA (61 meninos e 37 meninas).

Para a recolha de amostras foram cortados vários fios capilares do vértice posterior da cabeça, com tamanho de 3 centímetros e próximo ao couro cabeludo. Complementarmente para controlo, foram avaliados o nível de escolaridade materna, os riscos psicossociais e os sintomas depressivos maternos.

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e défice de atenção

Em relação às meninas, cumprindo a regra da população em geral, em que as diferenças de sexo no CCC apresentam valores menores para as mulheres, as meninas saudáveis apresentaram CCC mais baixo do que os meninos saudáveis.

No grupo PHDA-D, os meninos apresentaram uma média de CCC (lg) de 0,42 ($\pm 0,28$), enquanto as meninas tiveram uma média de 0,50 ($\pm 0,21$). No grupo PHDA-M, os meninos obtiveram uma média de CCC (lg) de 0,53 ($\pm 0,29$), enquanto as meninas apresentaram 0,57 ($\pm 0,28$). No grupo de controlo, os meninos alcançaram uma média de CCC (lg) de 0,58 ($\pm 0,23$), enquanto as meninas tiveram uma média de 0,41 ($\pm 0,32$).

Em relação ao CCC medido em picogramas por miligrama (pg/mg), no grupo PHDA-D, os meninos apresentaram uma média de 3,27 ($\pm 2,53$) e as meninas 3,53 ($\pm 1,86$). No grupo PHDA-M, os meninos obtiveram uma média de 4,24 ($\pm 3,42$) e as meninas 4,62 ($\pm 3,42$). No grupo de controlo, os meninos registaram uma média de 4,39 ($\pm 2,65$) e as meninas 3,29 ($\pm 2,63$).

Esses dados mostram variações tanto no CCC (lg) quanto no CCC (pg/mg) entre os diferentes grupos e géneros, indicando diferenças potenciais no desempenho e controlo cognitivo.

Neste estudo, foi claro que os meninos com PHDA apresentaram menor CCC que os meninos do grupo de controlo e que as meninas com PHDA apresentaram maior CCC em comparação com meninas saudáveis. Este aumento de CCC em meninas com PHDA pode advir de sintomas relacionados com hiperatividade e perturbação de conduta/ perturbação desafiante de oposição que resultam num aumento de irritabilidade ou sintomas emergentes de distúrbio depressivo.

Os resultados mostraram que os meninos com PHDA-D apresentaram menor concentração de cortisol capilar em comparação aos meninos do grupo controlo. Em contrapartida, as meninas com PHDA-M apresentaram níveis mais altos de cortisol capilar em relação ao grupo controlo feminino. A análise da interação entre sexo e grupo revelou um efeito estatisticamente significativo na CCC. Foram também analisadas possíveis influências da idade da criança, da frequência de lavagem do cabelo, do IMC e do status socioeconómico no CCC das subamostras de crianças com PHDA e das crianças saudáveis.

A ANOVA revelou uma interação significativa entre sexo e grupo (PHDA-D, PHDA-M e controlo) no CCC. Os meninos com PHDA-D apresentaram os níveis mais baixos de CCC, sendo significativamente menores em comparação com os meninos do grupo controlo. Já as meninas com PHDA-M mostraram CCC mais elevado do que as meninas controlo. Esses resultados mantiveram-se consistentes após ajustes para sintomas de perturbação desafiante de oposição/perturbação de conduta, ansiedade e depressão, e mesmo com a exclusão de crianças dessas patologias. Contudo, o ajuste para indicadores de nível de escolaridade

materna, sintomas depressivos maternos ou riscos psicossociais familiares tornou a interação não significativa.

A CCC reduzida nos meninos com sintomas desatentos, que associam baixa atividade do cortisol a défices neurocognitivos e à previsão do desenvolvimento da PHDA, reforçando teorias sobre a dificuldade em ajustar a excitação às exigências cognitivas em crianças com PHDA.

Os resultados podem ser explicados por fatores ambientais, interações gene-ambiente, programação fetal do eixo HPA ou pela gravidade da PHDA. No entanto, o estudo não permite distinguir entre essas influências, o que representa uma limitação. Investigações futuras devem explorar com mais detalhe estas associações e investigar se condições ambientais específicas contribuem para a disfunção do eixo HPA em subtipos de PHDA.

Em concordância, evidenciam-se outras limitações, como o desconhecimento dos mecanismos biológicos que ligam a CCC a sintomas de desatenção em meninos. Além disso, seria útil aprofundar a análise de eventos adversos precoces, especialmente maus-tratos. Estudos futuros também podem beneficiar da investigação de outras hormonas e parâmetros do eixo HPA, como o perfil diurno de cortisol e a sua reatividade.

Os défices de atenção, o controlo cognitivo e a memória de trabalho em crianças com PHDA estão associados a alterações nos circuitos cerebrais envolvendo o hipocampo e o córtex frontal, áreas moduladas pela secreção de glicocorticóides. Tanto o hiper quanto o hipocortisolismo têm sido relacionados a impactos negativos na cognição.

Em suma, o estudo revelou diferenças na CCC entre sexos em crianças com PHDA. A interação entre sexo e grupo foi estatisticamente significativa, e fatores como idade, frequência de lavagem do cabelo, IMC e status socioeconómico também foram considerados. Os meninos com PHDA-D apresentaram menor CCC que o grupo controlo, enquanto as meninas com PHDA-M exibiram níveis mais altos que as do grupo de controlo.

3.7 Llorens M *et al.* (2023) (25)

Num centro de saúde mental, em Espanha, foi realizado um estudo transversal considerando a amostra de 53 adolescentes com PHDA, 34 meninos e 19 meninas, com idades compreendidas entre os 14 e os 17 anos, os quais já haviam sido sujeitos a tratamento. Em relação à idade, os meninos apresentaram uma média de 15,5 anos, enquanto as meninas apresentaram uma média de 16,1 anos, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,024$).

Quanto ao uso de substâncias, 8,8% dos meninos relataram uso de tabaco, comparado com 5,3% das meninas. O consumo de álcool foi reportado por 11,8% dos meninos e 5,3% das meninas, enquanto o uso de cannabis foi reportado apenas pelas meninas.

A idade média do diagnóstico de PHDA foi de 9,3 anos para os meninos e 11,1 anos para as meninas, sem diferenças significativas ($p = 0,059$). A pontuação total do Questionário de Trauma Infantil foi semelhante entre meninos ($31,9 \pm 6,6$) e meninas ($30,9 \pm 5,2$), com $p = 0,580$.

Em relação ao tratamento, 79,4% dos meninos e 84,2% das meninas faziam uso de estimulantes para PHDA, enquanto 5,9% dos meninos e nenhuma das meninas utilizavam tratamentos não estimulantes. Outros tratamentos foram utilizados por 8,8% dos meninos e 5,3% das meninas.

As pontuações na Escala de Avaliação de PHDA foram, em média, 23,0 ($\pm 13,2$) nos meninos e 20,2 ($\pm 14,5$) nas meninas ($p = 0,479$). Na subescala de desatenção, a média foi de 14,8 ($\pm 8,2$) nos meninos e 12,5 ($\pm 8,4$) nas meninas ($p = 0,355$). Na subescala de hiperatividade, os meninos apresentaram uma média de 8,2 ($\pm 5,9$), enquanto as meninas tiveram uma média de 7,6 ($\pm 7,6$), sem diferenças significativas ($p = 0,760$). Quanto à atenção/memória, os valores médios foram 0,08 ($\pm 0,33$) para os meninos e -0,03 ($\pm 0,23$) para as meninas, com $p = 0,893$. Em relação ao funcionamento executivo, as pontuações foram 0,02 ($\pm 0,29$) nos meninos e -0,03 ($\pm 0,29$) nas meninas ($p = 0,594$). O QI estimado foi semelhante entre os grupos, com 101,7 ($\pm 9,6$) para os meninos e 98,3 ($\pm 15,3$) para as meninas ($p = 0,290$).

Todos os pacientes preencheram os critérios para um diagnóstico de PHDA de acordo com o DSM-5. O diagnóstico de PHDA foi feito por pedopsiquiatras, seguindo as recomendações *gold standard*, que geralmente requerem uma bateria estruturada de testes neuropsicológicos, relatórios de pais e professores e entrevistas clínicas em profundidade.

Os critérios de exclusão foram deficiência intelectual, outros distúrbios do neurodesenvolvimento, tratamento antipsicótico nos últimos 2 meses, doença neurológica,

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e défice de atenção

atraso de crescimento, distúrbios endócrinos ou tratamentos com glicocorticóides/contracetivos.

O objetivo deste estudo foi avaliar se a produção de cortisol capilar estava associada a um fraco funcionamento cognitivo nos adolescentes com PHDA, bem como avaliar os efeitos moderadores do sexo e dos maus-tratos durante a infância.

Assim, utilizou-se a escala de avaliação de PHDA e o questionário de Trauma Infantil, desenvolvendo sete atividades cognitivas e testes neuropsicológicos de *Cambridge*. Foram identificados, por análise fatorial confirmatória, a atenção e a memória e o funcionamento cognitivo, como os dois fatores cognitivos apresentados.

Utilizando uma amostra de cabelo da região do vértice posterior da cabeça com 3 centímetros, determinou-se a concentração recorrendo a um kit de imunoensaio enzimático de alta sensibilidade.

O estudo analisou a relação entre a CCC e as funções cognitivas em adolescentes com PHDA, observando que níveis mais baixos de CCC estão associados a um pior desempenho em tarefas de memória, sobretudo nos meninos. Estes resultados sublinham o potencial dos marcadores periféricos do eixo HPA como ferramentas clínicas para identificar subgrupos de risco, monitorizar intervenções e personalizar abordagens terapêuticas.

Contrariamente aos estudos analisados anteriormente, como se pode verificar na Tabela 2, neste não foi encontrada relação entre os sintomas de desatenção e a CCC. Essa diferença pode ser explicada por diferenças entre as amostras dado que neste estudo a população eram adolescentes com diagnóstico de PHDA, a maioria já em fase de tratamento.

Também foi encontrada uma associação entre maus-tratos na infância e sintomas de défice de atenção. Apesar de a adversidade precoce ter impacto duradouro no eixo HPA, a sua relação com o CCC pode ter sido influenciada pela metodologia retrospectiva ou pela temporalidade da medição do cortisol capilar.

Entre as limitações desta investigação, destacaram-se o tamanho reduzido da amostra, que pode ter limitado a identificação de interações subtis, e o desenho transversal, que impede de inferir uma relação de causalidade. Contudo, este é o primeiro estudo a explorar a associação entre CCC e cognição em adolescentes com PHDA, recorrendo a uma bateria cognitiva abrangente e analisando moderadores como o sexo e os maus-tratos na infância.

Em suma, os resultados deste estudo sugeriram que uma menor CCC está associada a um pior desempenho cognitivo em adolescentes com PHDA, como por exemplo, no domínio da memória.

3.8 Barron-Linnankoski *et al.* (2024) (26)

No Hospital Universitário de Helsínquia, na Finlândia, foi conduzido um estudo longitudinal, entre 2016 e 2018, envolvendo crianças, com idades dos 6 a 12 anos, diagnosticadas com diversas perturbações psiquiátricas, incluindo ansiedade, depressão e PHDA. O objetivo principal do estudo foi investigar a associação entre o CCC, um biomarcador de stress crónico, e sintomas comportamentais e de distúrbios do sono, bem como, avaliar o impacto de uma intervenção de terapia cognitivo-comportamental em grupo nesse marcador e nos sintomas.

As 132 crianças a serem tratadas com terapia cognitivo-comportamental em grupo, foram convidadas a participar no estudo. Contudo, crianças com sintomas psiquiátricos graves que exigiram hospitalização, como risco agudo de suicídio, foram excluídas. Além disso, foi recebido consentimento adicional por escrito para o uso de registos médicos sobre diagnósticos das crianças, medicação, tipo de família e currículo escolar de 100 crianças, 68 meninos e 32 meninas.

No estudo, os autores utilizaram o autorrelato de ansiedade infantil de Spence, a lista de verificação de comportamento infantil, o relatório do professor e a avaliação de perturbações do sono (Escala de Perturbações do Sono para Crianças) em três momentos (baseline, pós-tratamento e seguimento de sete meses), de modo a avaliarem a sintomatologia.

Por outro lado, através dos resultados obtidos, não foram identificadas associações significativas entre os níveis de CCC e sintomas comportamentais ou de distúrbios do sono no estudo. Contudo, os sintomas comportamentais e de distúrbios do sono estavam correlacionados entre si.

A terapia cognitivo-comportamental em grupo mostrou-se eficaz na redução de sintomas comportamentais, incluindo sintomas internalizantes e externalizantes, além de problemas comportamentais relatados pelos pais. Essas melhorias foram mantidas no seguimento de sete meses, particularmente para sintomas externalizantes e problemas totais. Em contrapartida, não houve alterações significativas nos níveis de CCC ao longo do estudo, sugerindo que as melhorias comportamentais não estavam relacionadas com mudanças biológicas na regulação do cortisol.

Apesar de o CCC ser considerado um marcador de stress crónico, no estudo não se revelou útil como biomarcador de sintomas comportamentais ou de distúrbios do sono em crianças com perturbações psiquiátricas. Por outro lado, a terapia cognitivo-comportamental em grupo foi eficaz na melhoria dos sintomas comportamentais, reforçando o seu valor como intervenção psicológica, independentemente de efeitos diretos na regulação do eixo HPA.

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e déficit de atenção

Este estudo foi pioneiro na investigação longitudinal da CCC em crianças com distúrbios psiquiátricos, mas apresenta algumas limitações. A perda de dados devido a medidas não devolvidas pode ter reduzido o poder estatístico, e o pequeno tamanho da amostra, apesar de refletir a diversidade clínica pediátrica, pode ter limitado a identificação de achados. Não foi realizado controlo do uso de medicamentos, como estimulantes, que podem afetar a CCC e o sono, e fatores antropométricos também não foram considerados. As variações nos níveis de CCC ao longo do tempo foram estatisticamente insignificantes, mas os seus fatores subjacentes permaneceram incertos.

Além disso, a ausência de um grupo de controlo impede conclusões definitivas sobre os efeitos da terapia cognitivo-comportamental em grupo na CCC, embora o estudo forneça dados qualitativos relevantes sobre os níveis longitudinais de CCC em crianças com distúrbios psiquiátricos.

Este estudo destaca a importância de intervenções baseadas em evidências, como a terapia cognitivo-comportamental em grupo no tratamento de crianças com perturbações psiquiátricas, enquanto sugere a necessidade de mais investigações sobre a relação entre o cortisol e sintomas psiquiátricos nesta população.

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e défice de atenção

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos

Autor	Ano	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
Pauli-Pott U <i>et al.</i> (19)	2017	Alemanha	122 crianças com idades entre os 4 e 5 anos; 71 testadas positivas para sintomas elevados de PHDA (30 meninos);	CCC	A associação entre os grupos de sintomas de PHDA e CCC não foi estatisticamente significativa ($r = -0,07$), na amostra geral. Contudo, os meninos com mais sintomas de PHDA tinham CCC mais baixa. Essa associação nos meninos foi demonstrada por uma regressão linear negativa significativa, tal não se verificou nas meninas. Limitações: ausência de indicadores neuropsicológicos e o tamanho reduzido da amostra.
Schloß S <i>et al.</i> (20)	2018	Alemanha	75 crianças (31 meninos) tendo sido avaliadas aos 4 anos e, posteriormente, aos 5 anos; 64 crianças tinham sintomas elevados de PHDA;	CCC	A associação negativa ($-0,26$) entre CCC e PHDA aos 4 anos nos meninos, foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Níveis baixos de CCC dos meninos, ao longo de três meses, previram um aumento dos sintomas de PHDA nos 12 meses seguintes. Limitações: tamanho reduzido da amostra e a ausência de indicadores de estimulação cognitiva.
Buske-Kirschbaum A <i>et al.</i> (21)	2018	Alemanha	81 crianças, idades dos 6 aos 12 anos; 33 com PHDA (27 meninos e 6 meninas) e 47 crianças para integrar o grupo de controlos;	CCC	Crianças com PHDA apresentaram uma resposta reduzida do eixo HPA a stressores agudos. Limitações: tamanho reduzido da amostra, a inclusão restrita a casos leves de eczema atópico e a ausência de fatores moduladores, como o sono. O desenho transversal também limita inferências causais.

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e défice de atenção

Tabela 2- Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor	Ano	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
Pauli-Pott U <i>et al.</i> (22)	2019	Alemanha	126 crianças (59 meninos e 67 meninas) avaliadas aos 8 anos, das quais 16 com PHDA e dessas 2 medicadas com metilfenidato;	CCC	A baixa CCC está associada a défices de memória de trabalho, menor QI de desempenho e desatenção em meninos com PHDA. Limitações: variáveis restritas, desenho correlacional que não estabelece causalidade e a necessidade de explorar o CCC como marcador de risco para PHDA.
Mann C <i>et al.</i> (23)	2021	Alemanha	109 crianças com PHDA (49 meninos e 60 meninas), com idades entre os 4 a 5 anos e, avaliados posteriormente, aos 8 anos;	CCC	Associação entre a baixa CCC e o défice de memória de trabalho, menor QI de desempenho e desatenção, em meninos com PHDA. Limitações: análise restrita de variáveis neurocognitivas e endócrinas e a impossibilidade de estabelecer inferências causais.
Pauli-Pott U <i>et al.</i> (24)	2023	Alemanha	205 crianças, das quais 107 saudáveis (48 meninos e 59 meninas); 98 com PHDA (61 meninos e 37 meninas);	CCC	Meninos com PHDA-D apresentaram menor CCC que o grupo controlo, enquanto meninas com PHDA-M exibiram níveis mais altos que o grupo controlo. Limitações: falta de clareza sobre os mecanismos biológicos, a ausência de análise de maus-tratos e a necessidade de investigar o perfil diurno de cortisol.

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e déficit de atenção

Tabela 2- Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor	Ano	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
Llorens M <i>et al.</i> (25)	2023	Espanha	53 adolescentes com PHDA (34 meninos e 19 meninas), com idades entre os 14 e os 17 anos;	CCC	<p>Não foi encontrada relação entre os sintomas de desatenção e a CCC, porém a maioria da população estudada já estava em fase de tratamento. Uma menor CCC foi associada a um pior desempenho cognitivo em adolescentes com PHDA, como por exemplo, no domínio da memória.</p> <p>Limitações: tamanho reduzido da amostra e o desenho transversal, que não permitiu inferir causalidade.</p>
Barron-Linnankoski <i>et al.</i> (26)	2024	Finlândia	100 crianças com distúrbios psiquiátricos mistos (68 meninos e 32 meninas), com idades entre os 6 e os 12 anos;	CCC	<p>Não foram identificadas associações significativas entre os níveis de CCC e sintomas comportamentais ou de distúrbios do sono no estudo.</p> <p>Limitações: perda de dados (medidas não devolvidas), o pequeno tamanho da amostra, ausência de controlo do uso de medicamentos, alguns fatores antropométricos não foram considerados e a ausência de grupo controlo.</p>

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e déficit de atenção

4. Discussão

A PHDA tem vindo a suscitar crescente interesse na comunidade científica, devido à sua associação com uma qualidade de vida inferior, com impacto sobretudo nos subdomínios escolar, emocional e social (4). Atualmente, a PHDA é o distúrbio do neurodesenvolvimento mais frequente, afetando entre 5,9% a 7,2% das crianças a nível global, implicando custos imensuráveis tanto a nível psicossocial como económico (5).

Adicionalmente, a PHDA apresenta uma forte componente hereditária e é uma perturbação heterogénea, caracterizada por uma variedade de sintomas que podem ser predominantemente hiperativos/impulsivos, combinados, ou centrados no défice de atenção (1,2). Embora seja, geralmente, diagnosticada na infância e adolescência, o seu diagnóstico e tratamento continuam a ser um desafio para os profissionais de saúde (9).

Por conseguinte, o objetivo desta dissertação foi investigar a possível relação entre os níveis de concentração de cortisol capilar e a PHDA em crianças e adolescentes, por meio de uma revisão da evidência científica disponível.

A associação entre o CCC e a PHDA sugere que uma disfunção no HPA pode estar subjacente ao desenvolvimento de sintomas de PHDA. A hipoatividade do HPA, refletida por concentrações mais baixas de cortisol capilar, pode indicar uma resposta inadequada ao stress crónico, uma característica observada em crianças com PHDA. Esses achados estão de acordo com a teoria de que a PHDA está ligada a uma regulação deficiente do stress e a défices na capacidade de adaptação a exigências cognitivas e emocionais, particularmente nos meninos, como explicitado na Tabela 2 (19-25).

O estudo de Pauli-Pott *et al.* (19) apresentou uma ausência de associação significativa entre níveis de CCC e sintomas de PHDA, na amostra geral. Contudo, os meninos com mais sintomas de PHDA tinham CCC mais baixa. Essa associação nos meninos foi demonstrada por uma regressão linear negativa significativa, mas tal não se verificou nas meninas. Esses resultados sugerem que a variabilidade nos níveis de CCC pode ser mais sensível a fatores externos, como género e stress ambiental, do que à presença exclusiva de sintomas de PHDA (19).

Em contrapartida, o estudo de Barron-Linnankoski *et al.* (26) teve como objetivo explorar o CCC, o comportamento e as perturbações do sono de diferentes grupos de diagnóstico como a depressão/ansiedade e PHDA, em 100 crianças dos 6 aos 12 anos de idade. Os resultados do estudo determinaram que o CCC basal não foi associado a sintomas comportamentais ou a distúrbios de sono, enquanto o comportamento e os sintomas de perturbação do sono foram mutuamente correlacionados (26).

Estudos como o de Schloß *et al.* (20) encontraram uma associação entre baixos níveis de cortisol e sintomas de PHDA, com os meninos a serem mais afetados (20).

Em contrapartida, na investigação de Llorens *et al.* (25) não foi encontrada relação entre os sintomas de desatenção e a CCC, tal poderá se dever ao facto de que a maioria da população estudada já estava em fase de tratamento. Todavia, uma menor CCC foi associada a um pior desempenho cognitivo em adolescentes com PHDA, como por exemplo, no domínio da memória (25).

Este estudo destaca ainda que meninos com histórico de maus-tratos na infância apresentaram um maior défice de atenção, sugerindo que fatores ambientais, como traumas precoces, podem exacerbar os efeitos da PHDA no desenvolvimento neuropsicológico (25).

De forma semelhante, Mann *et al.* (23) demonstraram que menores concentrações de cortisol capilar estavam associadas a défices de memória de trabalho e menor capacidade de atenção em crianças do sexo masculino (23).

Contudo, há divergências no que diz respeito às meninas. Estudos como os de Buske-Kirschbaum *et al.* (21) e Pauli-Pott *et al.* (24) observaram que algumas meninas com PHDA apresentaram níveis mais elevados de cortisol, sugerindo uma maior reatividade ao stress (21,24). Esta divergência pode ser explicada por diferenças no desenvolvimento do eixo HPA entre géneros, ou por fatores ambientais, como a adversidade familiar, que parecem influenciar mais fortemente a resposta ao stress nos meninos, conforme sugerido por Pauli-Pott *et al.* (22). Como tal, as diferenças de género observadas na resposta do HPA sugerem ainda que os mecanismos biológicos e hormonais que afetam o desenvolvimento da PHDA podem ser diferentes em meninos e meninas (21,24).

Essas diferenças entre géneros podem ser explicadas pela capacidade variável da placenta em regular a transferência de cortisol, influenciada pelo sexo fetal, e pela expressão diferenciada de enzimas que controlam o metabolismo dos glicocorticóides. A ação do cortisol no cérebro fetal também pode ser afetada por variações na expressão de recetores e na libertação de CRH pela placenta, resultando em efeitos distintos entre fetos masculinos e femininos (27).

Estes achados são cruciais para a compreensão dos mecanismos subjacentes à perturbação, e indicam que intervenções terapêuticas diferenciadas por género podem ser uma via importante para melhorar os resultados clínicos em pacientes com PHDA (27).

Em concordância, Schloß *et al.* (20) também sugeriram que a adversidade familiar tem um papel significativo no nível de CCC, especialmente nos meninos, onde essa exposição resulta numa redução mais acentuada dos níveis de cortisol, o que não se verifica com a mesma intensidade nas meninas (20).

Sob outra perspectiva, estudos como os de Stoye *et al.* (27) e McCormack *et al.* (28) indicam que o stress pré-natal e a exposição a adversidades precoces podem influenciar o desenvolvimento do eixo HPA, impactando negativamente as crianças e predispondo-as a condições como a PHDA (27,28). A investigação de Agapaki *et al.* (29) corrobora estes achados, mostrando que mães com distúrbios mentais perinatais, como a depressão, tendem a transmitir níveis alterados de cortisol para os seus filhos, o que pode predispor ao desenvolvimento de problemas comportamentais, incluindo a PHDA (29).

Os resultados obtidos sugerem que a disfunção do eixo HPA, refletida por baixos níveis de cortisol capilar, pode servir como um biomarcador para o diagnóstico precoce da PHDA, em especial nos meninos (22). Estudos como os de Pauli-Pott *et al.* (19) e Llorens *et al.* (25) indicam que o CCC pode ajudar a identificar subtipos de PHDA associados a défices cognitivos específicos, o que poderá conduzir a uma abordagem mais personalizada na gestão e tratamento desta condição (19,25).

A personalização do tratamento com base nos níveis de cortisol permitiria ajustar as intervenções, tanto farmacológicas como não farmacológicas, de acordo com as necessidades biológicas de cada paciente, tal como sugerido por McCormack *et al.* (28), que explorou os efeitos do stress crónico em primatas (28).

A investigação de Szép *et al.* (30) também destaca a importância de considerar o impacto do stress parental e as dinâmicas familiares no quadro clínico de PHDA, propondo que a intervenção familiar pode ser tão importante quanto a intervenção direta com a criança (30). Assim, eventos stressantes e sintomas de ansiedade e depressão materna aumentam o risco de a criança ter uma série de problemas emocionais, comportamentais e/ou cognitivos mais tarde na vida. Estes incluem depressão, ansiedade, PHDA e/ou perturbação de conduta (31).

Concordantemente, estudos em animais corroboram o impacto do stress materno durante a gravidez no desenvolvimento neuroendócrino da criança. Em modelos animais, como os realizados com macacos *rhesus* e roedores, foi demonstrado que elevações crónicas de cortisol in útero podem interferir na mielinização e na arborização dendrítica, contribuindo para períodos de atenção mais curtos nos filhos e alterações da atividade do seu eixo HPA (28, 32).

De facto, um estudo que aumentou os níveis de cortisol em ratas grávidas através de injeções subcutâneas de corticosterona (20 mg/kg/dia), avaliou o comportamento dos filhotes após o desmame (dias 21-25). Os filhotes expostos ao cortisol materno apresentaram hiperatividade, impulsividade e défices de atenção em testes comportamentais, como nado forçado, campo aberto, labirinto em cruz elevado e labirinto aquático de Morris (32). Esses padrões, compatíveis com sintomas de PHDA, sugerem que o cortisol materno pode influenciar a regulação neuroendócrina e o desenvolvimento cerebral da descendência, contribuindo para distúrbios do neurodesenvolvimento (32).

Associação entre o cortisol capilar e a perturbação de hiperatividade e défice de atenção

A exposição ao stress pré-natal em humanos também aumenta o risco de PHDA e depressão, influenciando o desenvolvimento de estruturas cerebrais como a amígdala e o córtex pré-frontal (27,29). Os possíveis mecanismos incluem menor regulação dos recetores de corticosteróides no hipocampo, aumento de CRH na amígdala e impactos negativos do cortisol no sistema límbico (27,29).

Embora o CCC seja amplamente utilizado nos estudos analisados, a literatura científica aponta para outras abordagens relevantes. Por exemplo, o cortisol salivar e o cortisol sérico têm sido utilizados para avaliar a associação do cortisol à PHDA (32, 33).

O cortisol sérico, regulado pelo eixo HPA, está associado à PHDA, mas a natureza dessa relação permanece em debate. Foi realizado um estudo para avaliar essa associação e, para tal, utilizou randomização mendeliana bidirecional para investigar a relação causal entre os níveis plasmáticos matinais de cortisol e a PHDA, analisando dados genéticos de grandes consórcios (33). Os resultados indicaram uma relação causal reversa: baixos níveis de cortisol estão associados à PHDA, ou seja, seriam um efeito da PHDA. Concluiu-se que a PHDA pode reduzir a secreção de cortisol matinal, mas não há suporte genético para uma influência direta do cortisol sobre a PHDA (33).

Outro estudo clínico recorreu à medição do cortisol a nível salivar e observou uma redução na secreção geral de cortisol durante 24 horas e uma diminuição do aumento matinal típico de cortisol, especialmente no subtipo PHDA-M (34). Ou seja, este estudo demonstrou que crianças com PHDA apresentaram níveis significativamente mais baixos de cortisol salivar ao longo do dia, incluindo após o despertar e à tarde (34).

Assim, a hipoatividade do eixo HPA em crianças com PHDA pode ser explicada por três hipóteses principais. Primeira, a exposição ao stress crónico, quer na infância quer *in utero*, pode levar a uma regulação inadequada do eixo HPA e a alterações nas redes límbicas e frontotemporais, incluindo afinamento cortical e aumento do volume da amígdala (27, 29, 35). Segunda, pode haver comorbilidades latentes, como perturbação desafiante de oposição ou perturbação de conduta, que se manifestam mais tarde e estão associadas a baixos níveis de cortisol (34, 35). Terceira, desregulações no núcleo supraquiasmático responsável pelo controlo do ritmo circadiano, podem interferir na regulação do eixo HPA, contribuindo para alterações no padrão de cortisol (34, 35).

De forma semelhante, um outro estudo evidenciou a importância da relação entre stress e gravidade do PHDA, através do gene NR3C1, que codifica o recetor de glicocorticoides (36). Os portadores de haplótipos de risco do gene NR3C1 apresentaram maior sensibilidade ao stress, influenciando os sintomas de PHDA e reduzindo o volume de substância cinzenta em áreas como o cerebelo e o giro parahipocampal (36).

Por outro lado, a heterogeneidade dos resultados dos oito estudos analisados pode ser explicada por diversos fatores. Primeiramente, em relação às diferenças metodológicas, estudos que encontraram associações significativas utilizaram amostras mais homogêneas ou critérios mais rigorosos de exclusão. Além disso, os métodos de quantificação de cortisol, como imunoenaios de alta sensibilidade, variaram entre estudos, afetando a precisão das medições e a comparabilidade dos resultados (23).

Além das diferenças metodológicas, a interação com adversidades familiares também desempenha um papel importante. Estudos como o de Mann *et al.* (2021) demonstraram que crianças expostas a adversidades tendem a apresentar padrões únicos de regulação do cortisol (23). Assim, a inclusão ou exclusão de adversidades como variável pode influenciar a significância dos resultados.

A distinção entre uma relação causal e um possível efeito na conexão entre CCC e PHDA é relevante. Essa associação apresenta desafios. Estratégias como estudos longitudinais, que acompanham crianças desde a infância, permitem identificar se alterações nos níveis de cortisol antecedem ou sucedem os sintomas de PHDA (23).

Estudos de intervenção, manipulação dos níveis de cortisol e observação do seu impacto nos sintomas de PHDA, também podem reforçar a hipótese de que o cortisol desempenha um papel causal (33, 34). Modelos de animais e estudos de randomização mendeliana podem também oferecer uma visão experimental sobre causalidade. Além disso, controlar fatores de confusão como stress e comorbilidades é essencial para entender a relação direta entre cortisol e PHDA (33, 34).

Estudos de bidirecionalidade, usando modelos estatísticos avançados, podem investigar se o cortisol influencia a PHDA ou vice-versa, enquanto a análise de biomarcadores complementares, como cortisol salivar e ACTH, pode aprofundar o entendimento sobre o papel do cortisol (34). Finalmente, o impacto do contexto psicossocial e de intervenções como terapias cognitivas deve ser considerado, pois pode sugerir que o cortisol seja mais um marcador secundário do stress do que um fator causal primário para a PHDA (34).

Os resultados desta dissertação oferecem informações importantes sobre a associação CCC e a PHDA, mas a ausência de associações significativas destaca a necessidade de estudos mais robustos. A integração de métodos longitudinais, biomarcadores complementares e modelos animais pode ajudar a esclarecer as interações entre cortisol, adversidades e PHDA, contribuindo para avanços na compreensão e intervenção (19, 28, 32).

Apesar dos resultados significativos, esta investigação tem algumas limitações que devem ser consideradas. Como é exemplo, o tamanho relativamente pequeno das amostras analisadas nos estudos, o que pode comprometer a generalização dos achados (19, 20, 21, 25, 26).

Também a impossibilidade de estabelecer inferências causais em alguns destes estudos, limita o valor causal das suas conclusões (21, 23).

As limitações dos estudos analisados incluem a dificuldade em generalizar os resultados para todas as faixas etárias e a escassez de dados robustos sobre a influência de fatores genéticos e socioeconómicos, algo apontado por Schloß *et al.* (20) e reforçado por Cosan *et al.* (3), que observaram que adversidades psicossociais podem amplificar o impacto da PHDA no desenvolvimento das crianças (3, 20).

Estudos futuros devem abordar estas limitações, utilizando amostras maiores e mais representativas, como sugerido por Agapaki *et al.* (29), que aponta para a necessidade de considerar contextos familiares e sociais no estudo da PHDA (29).

Além disso, estudos longitudinais que acompanhem o desenvolvimento de crianças e adolescentes ao longo do tempo, como o proposto por Pauli-Pott *et al.* (24), são fundamentais para entender as mudanças no HPA e como estas se relacionam com a progressão dos sintomas de PHDA (24).

Relativamente às limitações da investigação, a repetida exclusão de crianças por amostras capilares inadequadas limita a representatividade dos resultados (26). Embora o CCC seja uma medida útil para avaliar a regulação crónica do cortisol, a sua dependência de amostras adequadas pode introduzir viés nos resultados (26).

Além disso, a maior parte dos estudos foi conduzida por grupos de investigação na mesma região, (Marburgo, Alemanha), utilizando amostras semelhantes, o que pode ter influenciado os resultados e também limita a generalização dos achados para outras populações (19, 20, 22, 23, 24).

Por outro lado, o facto de a CCC ser o único marcador biológico também limita a investigação (22, 23). Por conseguinte, investigações que combinem outros biomarcadores, como cortisol salivar ou análises genómicas, podem vir a fornecer uma compreensão mais integrada da relação entre a PHDA e o eixo HPA (19, 20, 22, 23, 24).

Portanto, estudos futuros devem ampliar a amostra a nível geográfico e metodológico, incluindo análises de outros biomarcadores e populações com características culturais e sociais diferentes (19, 20, 22, 23, 24).

5. Conclusão

A PHDA é uma das perturbações mais frequentes na pedopsiquiatria. Porém, o diagnóstico e o tratamento continuam a representar um desafio para os profissionais de saúde. A dependência de critérios comportamentais pode resultar em diagnósticos incorretos ou tardios, sobretudo em casos de apresentação menos típica, como em meninas ou em indivíduos com PHDA, de tipo predominantemente desatento. A introdução de biomarcadores, como o cortisol capilar, pode contribuir para a criação de ferramentas diagnósticas mais objetivas e permitir um acompanhamento mais rigoroso da evolução da doença e da resposta ao tratamento.

Com base na análise da literatura científica e nos estudos revisados, verificou-se uma associação significativa entre baixos níveis de cortisol capilar e a PHDA, em meninos. Esta associação sugere uma possível disfunção do eixo HPA em crianças com PHDA. Porém, um dos estudos não corroborou a hipótese desta investigação por não ter encontrado relação de associação.

Em concordância, estudos que recorreram a cortisol salivar demonstraram que crianças com PHDA apresentaram níveis significativamente mais baixos de cortisol salivar ao longo do dia. Porém, outro estudo que avaliou o cortisol sérico apresentou uma relação causal inversa entre o CCC e a PHDA, ou seja, que os baixos níveis seriam uma consequência da patologia.

Apesar dos resultados promissores, ainda existem divergências no que diz respeito à relação do cortisol capilar com a PHDA nas meninas e à influência de fatores ambientais, como a adversidade familiar. Estudos futuros devem considerar estes fatores e investigar intervenções personalizadas que tenham em conta as diferenças de género e as condições ambientais.

Em suma, os achados indicam que o cortisol capilar pode ser um biomarcador promissor para identificar o risco de PHDA em crianças, especialmente no diagnóstico precoce. Por outro lado, se níveis alterados de cortisol forem associados a subtipos específicos de PHDA, isso poderá ajudar na personalização de tratamentos, tanto farmacológicos como não farmacológicos, e permitir a monitorização da resposta ao tratamento da PHDA. No entanto, são necessários mais estudos que explorem essa associação com amostras maiores.

Referências bibliográficas

1. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Ann Pharmacother.* 2014;48(2):209–25. doi: 10.1177/1060028013510699
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Cosan AS, Schloss S, Becker K, Skoluda N, Nater UM, Pauli-Pott U. Increased hair cortisol in mothers of children with ADHD symptoms and psychosocial adversity background. *J Neural Transm.* 2022;129(3):353–60. doi: 10.1007/s00702-022-02463-y
4. Wann Arachchige Dona S, Badloe N, Sciberras E, Gold L, Coghill D, Le HND. The impact of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on children's health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *J Atten Disord.* 2023;27(6):598–611. doi: 10.1177/10870547231155438.
5. Petropoulos A, Anesiadou S, Michou M, Lymperatou A, Roma E, Chrousos G, et al. Functional gastrointestinal symptoms in children with autism and ADHD: Profiles of hair and salivary cortisol, serum leptin concentrations and externalizing/internalizing problems. *Nutrients.* 2024;16(10):1–14. doi: 10.3390/nu16101538.
6. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, Ghandour RM, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003–2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(1):34–46. doi: 10.1016/j.jaac.2013.09.001.
7. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):593–602. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593.
8. Kieling C, Goncalves RRF, Tannock R, Castellanos FX. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008;17(2):285–307. doi: 10.1016/j.chc.2007.11.012.
9. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current concepts and treatments in children and adolescents. *Neuropediatrics.* 2020;51(4):315–35. doi: 10.1055/s-0040-1701658.
10. Conners CK. *Conners 3rd Edition Manual.* Toronto: Multi-Health Systems; 2008.
11. Gray NA, Dhana A, van der Vyver L, van Wyk J, Khumalo NP, Stein DJ. Determinants of hair cortisol concentration in children: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;87:204–14. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.022

12. Melmed S, Jameson JL, Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. Chapter 378: Physiology of anterior pituitary hormones. New York: McGraw-Hill; 2024.
13. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour, and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):434–45. doi:10.1038/nrn2639.
14. Bellato A, Arora I, Hollis C, Groom MJ. Is autonomic nervous system function atypical in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? A systematic review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;108:182–206. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.11.001.
15. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(10):1003–19.e20. doi: 10.1016/j.jaac.2012.08.015.
16. Nigg JT, Nikolas M, Burt SA. Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(9):863–73. doi:10.1016/j.jaac.2010.01.025.
17. van Bodegom M, Homberg JR, Henckens MJAG. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:87. doi: 10.3389/fncel.2017.00087.
18. Stalder T, Steudte-Schmiedgen S, Alexander N, Klucken T, Vater A, Wichmann S, et al. Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;77:261–74. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.12.017.
19. Pauli-Pott U, Schloss S, Ruhl I, Skoluda N, Nater UM, Becker K. Hair cortisol concentration in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity symptoms: Roles of gender and family adversity. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;86:25–33. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.09.002.
20. Schloss S, Ruhl I, Müller V, Becker K, Skoluda N, Nater UM, et al. Low hair cortisol concentration and emerging attention-deficit/hyperactivity symptoms in preschool age. *Dev Psychobiol.* 2018;60(6):722–9. doi:10.1002/dev.21627.
21. Buske-Kirschbaum A, Trikojat K, Tesch F, Schmitt J, Roessner V, Luksch H, et al. Altered hypothalamus-pituitary-adrenal axis function: A relevant factor in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder? *Psychoneuroendocrinology.* 2019;105:178–86. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.12.005.
22. Pauli-Pott U, Schloss S, Skoluda N, Nater UM, Becker K. Low hair cortisol concentration predicts the development of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;110:104442. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104442.
23. Mann C, Schloss S, Cosan A, Becker K, Skoluda N, Nater UM, et al. Hair cortisol concentration and neurocognitive functions in preschool children at risk of developing attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;131:105322. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105322.

24. Pauli-Pott U, Skoluda N, Nater UM, Becker K, Derz F, Kaspar E, et al. Long-term cortisol secretion in attention deficit hyperactivity disorder: Roles of sex, comorbidity, and symptom presentation. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2024;33(2):569–79. doi:10.1007/s00787-023-02180-1.
25. Llorens M, Barba M, Torralbas-Ortega J, Nadal R, Armario A, Gagliano H, et al. Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD. *Eur J Psychotraumatol*. 2023;14(2):2281752. doi:10.1080/20008066.2023.2281752.
26. Barron-Linnankoski STA, Raaska HK, Reiterä PH, Laasonen MR, Elovainio MJ. Hair cortisol and psychiatric symptomatology in children: Outcomes of group CBT. *Compr Psychoneuroendocrinol*. 2024;20:100263. doi:10.1016/j.cpniec.2024.100263.
27. Stoye DQ, Blesa M, Sullivan G, Galdi P, Lamb GJ, Black GS, et al. Maternal cortisol is associated with neonatal amygdala microstructure and connectivity in a sexually dimorphic manner. *Elife*. 2020;9:e60729. doi:10.7554/eLife.60729.
28. McCormack KM, Howell BR, Higgins M, Bramlett S, Guzman D, Morin EL, et al. The developmental consequences of early adverse care on infant macaques: A cross-fostering study. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;146:105947. doi:10.1016/j.psyneuen.2022.105947.
29. Agapaki A, Papagianni F, Metallinou D, Valavani E, Mantzou A, Kanelli S, et al. Associations between maternal and offspring hair cortisol concentrations and child behavioral symptoms in mother-child pairs with perinatal mental disorders. *Children (Basel)*. 2022;9(6):810. doi:10.3390/children9060810.
30. Szép A, Skoluda N, Schloss S, Becker K, Pauli-Pott U, Nater UM. The impact of preschool child and maternal attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms on mothers' perceived chronic stress and hair cortisol. *J Neural Transm*. 2021;128(9):1311–22. doi:10.1007/s00702-021-02377-1.
31. Cosan AS, Schloss S, Vasen Z, Hausner M, Christiansen H, Becker K, et al. Mother's hair cortisol and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in her preschool child. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;131:105279. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105279.
32. Jeon SC, Kim HJ, Ko EA, Jung SC. Prenatal exposure to high cortisol induces ADHD-like behaviors with delay in spatial cognitive functions during the post-weaning period in rats. *Exp Neurobiol*. 2021;30(1):87–100. doi:10.5607/en20057.
33. Jue H, Fang-Fang L, Dan-Fei C, Nuo C, Chun-Lu Y, Ke-Pin Y, et al. A bidirectional Mendelian randomization study about the role of morning plasma cortisol in attention deficit hyperactivity disorder. *Front Psychiatry*. 2023;14:1148759. doi:10.3389/fpsy.2023.1148759.
34. Angeli E, Korpa T, Johnson EO, Apostolakou F, Papassotiriou I, Chrousos GP, et al. Salivary cortisol and alpha-amylase diurnal profiles and stress reactivity in children

- with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;90:174–81. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.02.026.
35. Lautarescu A, Craig MC, Glover V. Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development. *Int Rev Neurobiol*. 2020;150:17–40. doi:10.1016/bs.irn.2019.11.002.
36. van der Meer D, Hoekstra PJ, Bralten J, van Donkelaar M, Heslenfeld DJ, Oosterlaan J, et al. Interplay between stress response genes associated with attention-deficit hyperactivity disorder and brain volume. *Genes Brain Behav*. 2016;15(7):627–36. doi:10.1111/gbb.12307.