

EFEITO MODERADOR DO SEXO NA ASSOCIAÇÃO ENTRE SINTOMAS DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) E CONCENTRAÇÕES DE ÁCIDO ÚRICO NA COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004

ARIANE FREY MACHADO¹; LAÍSA CAMERINI²; ISABEL OLIVEIRA DE OLIVEIRA²; INÁ S. SANTOS²; ALICIA MATIJASEVICH^{2,3}; LUCIANA TOVO-RODRIGUES⁴

¹Universidade Federal de Pelotas - ariane-frey@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - lcamerinidarosa@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - isabel.ufpel@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - inasantos.epi@gmail.com

³Universidade de São Paulo - alicia.matijasevich@usp.br

⁴Universidade Federal de Pelotas - luciana.tovo@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma doença neurocomportamental com uma prevalência estimada de 6% a 10% nas crianças e de cerca de 4% nos adultos (SONG et al., 2021), sendo de duas a sete vezes mais comum em homens do que em mulheres (MARTIN et al., 2018). Este transtorno manifesta-se tipicamente durante a infância e, frequentemente, persiste na idade adulta (SONG et al., 2021).

A resposta inflamatória tem sido sugerida como relevante na fisiopatologia dos transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o TDAH (LEFFA et al., 2018). Os marcadores inflamatórios no sangue são ferramentas úteis para identificar a inflamação no organismo e ajudar no diagnóstico ou no monitoramento de doenças (MENZEL et al., 2021). Entre esses, o ácido úrico (AU), que é sintetizado principalmente no fígado, exerce efeitos neuroprotetores, devido às suas propriedades antioxidantes, e representa o principal antioxidante no sangue humano (RHEE et al., 2021). O AU, quando em excesso, apresenta potenciais riscos envolvidos na disfunção cognitiva, como a neuroinflamação, em parte devido ao aumento da atividade inflamatória. Essa disfunção pode alterar a função cerebral e potencializar ainda mais o declínio cognitivo em condições de hiperuricemia (MIJAILOVIC et al., 2022). No TDAH, os estudos são restritos. A literatura existente demonstra associação entre sintomas de TDAH e AU em adultos (NURMEDOV et al., 2016) e em crianças (BARRERA et al., 1988). Entretanto, entre essas últimas, houve diferença entre meninos e meninas, sendo a associação entre TDAH e concentração de AU observada somente no sexo masculino. Adicionalmente, RAMTEKKAR et al. (2010) constataram que as respostas inflamatórias podem variar de acordo com o sexo, sugerindo que o TDAH e os mecanismos biológicos subjacentes, incluindo a inflamação, poderiam ocorrer de forma diferente entre homens e mulheres.

O presente trabalho tem como objetivo investigar a associação entre trajetórias de persistência do TDAH (aos 6, 11 e 15 anos) e a concentração AU aos 18 anos na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, testando o potencial efeito de interação com sexo. Espera-se que a persistência de sintomas de TDAH nas três idades esteja associada com maiores níveis de AU, e que tenha modificação de efeito pelo sexo nessa associação.

2. METODOLOGIA

A Coorte de Nascimentos de Pelotas 2004 é um estudo de coorte de nascimentos de base populacional na cidade de Pelotas, no sul do Brasil, que inclui todas as crianças nascidas vivas no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2004 (n= 4.231), cujas mães aceitaram participar do estudo. Até o momento, nove acompanhamentos foram conduzidos. As taxas de acompanhamento são maiores que 85%, exceto a dos 15 anos, que foi interrompida pela pandemia da COVID-19, resultando em uma taxa de acompanhamento de 48,5% (TOVO-RODRIGUES et al., 2024).

Como desfecho das análises, o AU foi obtido por meio de coleta de sangue nos participantes aos 18 anos. O AU foi dosado a partir de alíquotas de soro, com o kit Ácido Úrico Liquiform, no analisador semi-automatizado Labmax100 (Labtest Diagnóstica). As concentrações de AU foram expressas em mg/dL.

Os sintomas de TDAH foram avaliados utilizando o Questionário de Capacidades e Dificuldades (SDQ, do inglês *Strengths and Difficulties Questionnaire*). Para o presente estudo, a subescala de hiperatividade/desatenção, com uma pontuação que varia entre 0 e 10, foi empregada. Foram considerados três momentos para avaliar a persistência do TDAH ao longo da vida do indivíduo: nos acompanhamentos dos 6, 11 e 15 anos. As variáveis foram dicotomizadas utilizando um ponto de corte de 7 e foi construída uma variável de trajetória de TDAH. A trajetória foi classificada em: “Ausente”, quando os sintomas de TDAH estiveram ausentes nos três acompanhamentos; “Instável”, quando presentes em pelo menos uma, mas não em todas as idades; e “Persistente”, quando o transtorno foi detectado nas três idades avaliadas. Devido a perda de quase 50% dos indivíduos no acompanhamento dos 15 anos, devido à pandemia COVID-19, os dados da exposição foram imputados.

As análises foram realizadas com o programa *Stata 17*. A associação entre trajetórias de sintomas de TDAH e a concentração de AU foi testada utilizando modelos de regressão linear brutos e ajustados, com interação para sexo. No modelo ajustado, foram incluídas as covariáveis coletadas no perinatal: peso ao nascer, cor da pele da mãe, renda familiar, idade da mãe, escolaridade materna, tabagismo durante a gravidez e paridade. Também foram incluídas depressão materna aos 12 meses, IMC aos 48 meses da criança, além de uso de medicamentos (incluindo corticoides, medicações psiquiátricas e métodos contraceptivos hormonais) e tempo de jejum aos 18 anos. Os resultados são apresentados como coeficientes beta (β) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da UFPEL. Foi obtido consentimento informado por escrito das mães ou dos responsáveis legais, e os adolescentes também assinaram um termo de assentimento informado aos 11 e aos 15 anos. Aos 18 anos, os participantes assinaram o próprio consentimento.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao total, 2.926 indivíduos foram incluídos nas análises por terem informações para as trajetórias e de AU válidas. Mais da metade dos participantes incluídos eram do sexo masculino (51,3%) e filhos de mães autodeclaradas brancas (72,8%). A idade média materna ao nascimento dos filhos foi de 26,0 anos (DP \pm 6,8 anos). Aproximadamente 45% das mães possuíam 9 anos ou mais de escolaridade, 39% eram primíparas, 28% relataram ter fumado durante a gestação e 27% tinham

sintomas depressivos no primeiro ano da criança. O uso de medicamentos aos 18 anos foi relatado por 43,2% dos participantes.

O termo de interação demonstrou o efeito moderador do sexo na associação testada ($p < 0.001$). As associações estratificadas por sexo estão apresentadas na Tabela 1. A variável da trajetória de sintomas de TDAH foi associada às concentrações de AU no sexo masculino ($p = 0.020$). A trajetória “persistente” foi associada com um aumento de AU ($\beta = 0.541$, 95% CI: 0.155, 0.927), comparando com meninos da trajetória “ausente”, após ajustes por confundidores. O mesmo não foi observado entre as meninas, para as quais o efeito da trajetória persistente foi de menor magnitude e não significante.

Tabela 1. Associações brutas e ajustadas entre trajetórias de TDAH aos 6, 11 e 15 anos de idade e concentração de ácido úrico aos 18 anos, estratificados por sexo. Coorte de Nascimentos de Pelotas, Brasil, 2004

Ácido úrico (mg/dL)				
Sexo masculino				
Trajetoória TDAH	N	β_{bruto} (IC95%)	N	β_{ajustado} (IC95%)*
		$p = 0,027$		$p = 0,020$
Ausente	1.503	Ref	1.365	Ref
Instável		0,001 (-0,105; 0,108)		-0.013 (-0,126; 0,100)
Persistente		0,509 (0,136; 0,881)		0.541 (0,155; 0,927)
Sexo feminino				
		$p = 0,668$		$p = 0,406$
Ausente	1.423	Ref	1.305	Ref
Instável		0,037 (-0,069; 0,144)		0.069 (-0,042; 0,182)
Persistente		0,148 (-0,331; 0,629)		0.180 (-0,414; 0,776)

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

*Ajustado para cor da pele da mãe, idade da mãe, renda familiar e escolaridade materna no perinatal, tabagismo materno durante a gestação, paridade, depressão materna aos 12 meses da criança, peso ao nascer, IMC aos 4 anos, uso de medicamentos aos 18 anos e tempo de jejum.

Nossos achados estão em consonância com a literatura. SUTIN et al. (2014) relataram que o AU está mais elevado em transtornos psiquiátricos associados à alta impulsividade, sugerindo que a identificação de marcadores biológicos, como o AU, pode ajudar a entender os mecanismos subjacentes a esses transtornos. Os achados corroboram com os resultados de LU et al. (2022), que também identificaram níveis elevados de AU e uma redução de albumina em indivíduos com TDAH. Da mesma forma, NURMEDOV et al. (2016) relataram uma correlação positiva entre sintomas de hiperatividade e níveis de AU, embora não tenham encontrado diferenças estatisticamente significativas em relação à idade e ao sexo entre os grupos analisados.

Nota-se que o sexo tem um efeito moderador na associação entre a persistência do TDAH e os níveis do AU. Os relatos de BARRERA et al. (1988) sugerem que essa distinção dos níveis do AU, entre meninos e meninas com sintomas de TDAH, deve-se às diferenças apresentadas entre eles a respeito da gravidade dos sintomas, que é maior em meninos, e aos estilos de resposta hiperativa e problemas comportamentais, que diferem entre os gêneros (DIOGO et al., 2021).

A principal limitação que vale destacar, se refere a falta de informação sobre a ocorrência de inflamações agudas nos participantes, o que poderia afetar os resultados relacionados aos níveis do marcador inflamatório.

4. CONCLUSÕES

Nossos resultados sugerem que a persistência do TDAH (avaliada aos 6, 11 e 15 anos) pode ter um efeito no aumento de AU, especificamente no sexo masculino. A investigação da relação entre o TDAH e biomarcadores inflamatórios periféricos enriquece a compreensão da fisiopatologia do transtorno e seus efeitos subjacentes na concentração de marcadores.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARRERA, C. M.; RUIZ, Z. R.; DUNLAP, W. P. Uric acid: A participating factor in the symptoms of hyperactivity. **Biological Psychiatry**, v. 24, n. 3, p. 344–347, 1988.
- DIOGO, M. C. S.; AKERMAN, L. P. F.; BORSA, J. C. Sintomas de Hiperatividade e Déficit de Atenção em Uma Amostra de Crianças Escolares Brasileiras. **Contextos Clínicos**, v. 13, n. 3, p. 828–48, 2021.
- LEFFA, D. T.; TORRES, I. L. S.; ROHDE, L. A. A Review on the Role of Inflammation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Neuroimmunomodulation**, v. 25, n. 5–6, p. 328–333, 2018.
- LU, Z.; PU, C.; ZHANG, Y.; et al. Oxidative Stress and Psychiatric Disorders: Evidence from the Bidirectional Mendelian Randomization Study. **Antioxidants**, v. 11, n. 7, p. 1386, 2022.
- MARTIN, J.; WALTERS, R. K.; DEMONTIS, D.; et al. A Genetic Investigation of Sex Bias in the Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 83, n. 12, p. 1044–1053, 2018.
- MENZEL, A.; SAMOUDA, H.; DOHET, F.; et al. Common and Novel Markers for Measuring Inflammation and Oxidative Stress Ex Vivo in Research and Clinical Practice—Which to Use Regarding Disease Outcomes? **Antioxidants**, v. 10, n. 3, p. 414, 2021.
- MIJAILOVIC, N. R.; VESIC, K.; BOROVCANIN, M. M. The Influence of Serum Uric Acid on the Brain and Cognitive Dysfunction. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 828476, 2022.
- NURMEDOV, S.; IBADI, Y.; NOYAN, O.; et al. Relationship Between Impulsivity and Plasma Uric Acid Levels in Patients with Substance Use Disorders. **Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology**, v. 26, n. 3, p. 223–28, 2016.
- RHEE, S. J.; LEE, H.; AHN, Y. M. Association between Serum Uric Acid and Depressive Symptoms Stratified by Low-Grade Inflammation Status. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 20405, 2021.
- RAMTEKKAR, U. P.; et al. Sex and Age Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Diagnoses: Implications for DSM-V and ICD-11. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 49, n. 3, p. 217- 228.e3, 2010.
- SONG, P.; ZHA, M.; YANG, Q.; et al. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Health**, v. 11, p. 04009, 2021.
- SUTIN, A. R.; CUTLER, R. G.; CAMANDOLA, S.; et al. Impulsivity is associated with uric acid: evidence from humans and mice. **Biological Psychiatry**, v. 75, n. 1, p. 31–37, 2014.
- TOVO-RODRIGUES, L.; SANTOS, I. S.; BIERHALS, I. O.; et al. Cohort Profile Update: 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study Follow-up during Adolescent Years. **International Journal of Epidemiology**, v. 53, n. 1, p. dyad156, 2024.