

Relações entre o hormônio cortisol e comportamentos de adolescentes: Uma revisão sistemática

Relationship between cortisol hormone and adolescent behavior: A systematic review

Las relaciones entre la hormona cortisol y los comportamientos de adolescentes: Una revisión sistemática

*Andressa Melina Becker da Silva**

*Mariana Luiza Becker da Silva***

*Sônia Regina Fiorim Enumo****

Resumo

A adolescência é um período do desenvolvimento com diversas alterações hormonais, físicas, emocionais, comportamentais e sociais. Há poucos estudos sobre as relações entre o hormônio cortisol e o comportamento de adolescentes, tema desta revisão sistemática. Consultaram-se as bases eletrônicas do Portal Periódicos da CAPES, com os descritores: “cortisol” or “hidrocortisona” or “corticosteroides” and “adolescente”, em inglês, espanhol e português, no período de 2000 a 2015. Foram analisados 19 artigos em inglês, com coleta de dados. Avaliou-se a presença de controle do ciclo circadiano por este interferir nas medidas do cortisol. Os estudos abordaram temas relacionando o cortisol com desenvolvimento do adolescente, problemas emocionais

* Profa. Dra. da Universidade de Sorocaba. Pós-doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. E-mail: andressa_becker@hotmail.com

** Mestranda em Psicologia pela Universidade Federal de Santa Catarina. E-mail: marianaluiza_b@hotmail.com

*** Profa. Dra. do Programa de Pós-Graduação em Psicologia e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. E-mail: sonia.enumo@puc-campinas.edu.br

e comportamentais, destacando os problemas externalizantes, abuso de substâncias, e impactos da violência (estresse pós-traumático por abuso sexual, suicídio e automutilação). Conclui-se que o cortisol está relacionado ao desenvolvimento humano e apresenta mudanças durante a adolescência, segundo o crescimento puberal e o gênero. Também está associado a problemas emocionais e comportamentais, como a ansiedade e depressão, e a problemas de socialização. Sua mensuração poderia fazer parte de exames de rotina de adolescentes, auxiliando no diagnóstico de problemas de saúde física e mental. Novos estudos, com diferentes bases de dados e descritores, poderiam comparar os resultados encontrados.

Palavras-chave: *Adolescente. Hidrocortisona. Comportamento.*

Abstract

Adolescence is a period of human development with several hormonal, physical, emotional, behavioral and social changes. There are, however, few studies on the relationship between the cortisol hormone and behavior of adolescents, subject of this systematic review. This study referred to the electronic databases in the CAPES Journal Portal, with the key words: “cortisol” or “hydrocortisone” or “corticosteroids” and “teenager” in English, Spanish and Portuguese, from the years 2000 to 2015. We analyzed 19 articles in English, with data collection. We evaluated the presence of circadian rhythms control and its interference with cortisol levels. The studies covered topics relating cortisol with adolescent development, emotional and behavioral problems, highlighting the external problems, substance abuse and impact of violence (PTSD sexual abuse, suicide and self-mutilation). We conclude that cortisol is related to human development and presents changes during adolescence, according to the pubertal growth and gender. It is also associated with emotional and behavioral problems such as anxiety and depression, and socialization problems. Its measurement could be part of the routine screening of adolescents, aiding in the diagnosis of physical and mental health problems. Further studies with different databases and descriptors could compare the results.

Keywords: *Adolescent. Hydrocortisone. Behavior.*

Resumen

La adolescencia es un período del desarrollo con diversas alteraciones hormonales, físicas, emocionales, conductuales y sociales. Hay pocos estudios sobre las relaciones entre la hormona cortisol y el comportamiento de los adolescentes, tema de esta revisión sistemática. Se consultaron las bases electrónicas del Portal Periódicos de la CAPES, con los descriptores: “cortisol” o “hidrocortisona” o “corticosteroides” y “adolescente”, en inglés, español y portugués, en el período de 2000 a 2015. Se analizaron diecinueve artículos en inglés, con recolección de datos. Se evaluó la presencia del control del ciclo circadiano

por éste interferir en las medidas del cortisol. Los estudios abordaron temas relacionando el cortisol con el desarrollo del adolescente: problemas emocionales y comportamentales, destacando los problemas externalizantes, abuso de sustancias, e impactos de la violencia (estrés postraumático por abuso sexual, suicidio y automutilación). Se concluye que el cortisol está relacionado al desarrollo humano y presenta cambios durante la adolescencia, según el crecimiento puberal y el género. También está asociado a problemas emocionales y comportamentales, como la ansiedad y la depresión, y los problemas de socialización. Su medición podría formar parte de exámenes de rutina de adolescentes, ayudando en el diagnóstico de problemas de salud física y mental. Nuevos estudios, con diferentes bases de datos y descriptores, podrían comparar los resultados encontrados.

Palabras clave: Adolescente. Hidrocortisona. Comportamiento.

INTRODUÇÃO

Em seres humanos, o glicocorticoide predominante é o cortisol (Tilbrook & Clarke, 2006). Sua secreção está associada ao estresse, pela ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) (Rohleder, Nater, Wolf, Ehlert, & Kirschbaum, 2004), sendo chamado de “hormônio do estresse”, desde o trabalho seminal de Hans Selye na metade do século passado. Em situações de estresse, as respostas de defesa (luta ou fuga) estão relacionadas a alterações autonômicas cognitivas, emocionais e comportamentais (Kuwaki, Weizhang, Nakamura, & Deng, 2008). Em condições normais, quando um desafio ou ameaça é percebido, o eixo HPA é ativado, resultando em um aumento do cortisol. Após o desafio ter sido resolvido, os níveis de cortisol retornam aos padrões basais (Hodgson, Vicki, Granger, & Erno, 2004). O cortisol torna-se prejudicial apenas em situações prolongadas de estresse, quando sua secreção não permanece estabilizada (Hodgson et al., 2004).

Os impactos desse mecanismo ao longo da vida têm sido estudados nos últimos 25 anos (Dich et al., 2015; Doom & Gunnar, 2013; Shonkoff et al., 2012). A disfunção no funcionamento fisiológico induzida pelo estresse, a qual pode ser medida pelos níveis de cortisol, explica em parte como as adversidades precoces, como a pobreza, o abuso e a negligência, os maus tratos, a violência e o isolamento social, se associam a doenças físicas e

mentais mais tarde na vida. Resultam não só em psicopatologias, com aumento da ansiedade, depressão e abuso de substâncias, mas também em problemas físicos, incluindo doenças cardiovasculares, câncer, doenças crônicas do fígado, entre outras causas de morte prematura (Dich et al., 2015; Juster, McEwen, & Lupien, 2010; Shonkoff et al., 2012). Em uma perspectiva de ciclo de vida (Braveman & Barclay, 2009), é relevante entender como esses processos ocorrem em períodos críticos do desenvolvimento, na transição entre a infância e a adolescência, e desta para a vida adulta (Sameroff, 2010; Shirtcliff & Essex, 2008). Segundo Doom e Gunnar (2013), praticamente nenhum dos modelos teóricos principais sobre a fisiologia do estresse são verdadeiramente desenvolvimentais. Sugerem que trabalhos futuros da área incorporem como os sistemas interagem ao longo da vida, no desenvolvimento normal e atípico. É um conhecimento que se insere também na área da Psiconeuroimunologia e da Epigenética (Romeo, 2015; Slavich & Cole, 2013).

Esta perspectiva desenvolvimental é relevante, pois se sabe que a adolescência é um período crítico de desenvolvimento humano, com a exposição a vários fatores de risco e estressores biopsicossociais, e que as mudanças hormonais favorecem a emissão de comportamentos de risco (Mendes, Alves, Alves, Siqueira, & Freire, 2006; Torres, Pinheiro, Horta, Pinheiro, & Horta, 2006). Há evidências de que determinados comportamentos dos adolescentes estão associados à redução da atividade do eixo HPA e do sistema nervoso autonômico (Goozen, Fairchild, Snoek, & Harold, 2007; Raine, 2002). Entretanto, a literatura sobre a relação entre cortisol e comportamento na adolescência ainda é inconsistente (Ruttle et al., 2011; Vries-Bouw et al., 2012). Por exemplo, os níveis de cortisol tendem a subir frente à primeira exposição ao estresse pela depressão e ansiedade, mas diminuem se a experiência de estresse se estender por um período longo (Ruttle et al., 2011).

Com essa perspectiva desenvolvimental e de ciclo de vida, esta revisão sistemática da literatura buscou evidências sobre como essas relações têm sido estudadas na adolescência, contribuindo para a compreensão dos processos de vulnerabilidade e resiliência do adolescente.

MÉTODO

Apesar de não se tratar diretamente de estudos clínicos, procurou-se atender aos componentes da estratégia PICO (acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” / desfecho), bem como o *checklist* PRISMA *Statement*¹, de forma a responder à pergunta de pesquisa: “Quais são as relações encontradas entre o hormônio cortisol e comportamentos de adolescentes nos estudos com coleta de dados publicados nos últimos 15 anos?”

Foram buscados os descritores na Terminologia Psi da Biblioteca Virtual em Saúde de Psicologia² (BVS - Psi), resultando nos seguintes descritores controlados: “cortisol” or “hidrocortisona” or “corticosteroides” and “adolescente”, com seus correspondentes nas línguas espanhola e inglesa, de maneira pareada para facilitar as buscas.

Para a busca bibliográfica de evidências, nesta revisão sistemática da literatura utilizou-se o *site* eletrônico de buscas PERIÓDICOS da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), restringindo-a a: a) o Conjunto de Bases Multidisciplinares, as bases: *Academic Search Premier*, *Cambridge Journals Online*, *Highwire Press*, *Oxford Journals*, *Science*, *Science Direct*, *Springer Link* e *Wiley Online Library*; b) o conjunto de Ciências da Saúde: *JAMA & Archives Journals* e *Journals @avoid full text* (OVOID); c) o conjunto das Ciências Humanas: *Psycharticles* (APA), *SAGE Journals Online* e *Soc INDEX with full text* (EBSCO); e d) o conjunto de Linguística, Letras e Artes: *Duck University Press*, *Galé Academic One File* e *Grove Music Online* (Oxford Music Online).

Os critérios de inclusão foram: a) publicação feita nos últimos 15 anos (2000 a 2015); b) ser pesquisa com coleta de dados; c) ter adolescentes como participantes exclusivamente; d) apresentar resultados relativos a comportamentos dos adolescentes. Os critérios de exclusão foram: a) artigos

1 PRISMA Statement - <http://www.prisma-statement.org>

2 <http://newpsi.bvs-psi.org.br/cgi-bin/wxis1660.exe/iah/?IsisScript=iah/iah.xis&lang=P&base=TERMINOLOGIA>

de revisão, relatos de experiência profissional, carta ao editor ou fruto de eventos científicos; b) artigos que incluíam animais, crianças adultos ou idosos; c) artigos sem pertinência.

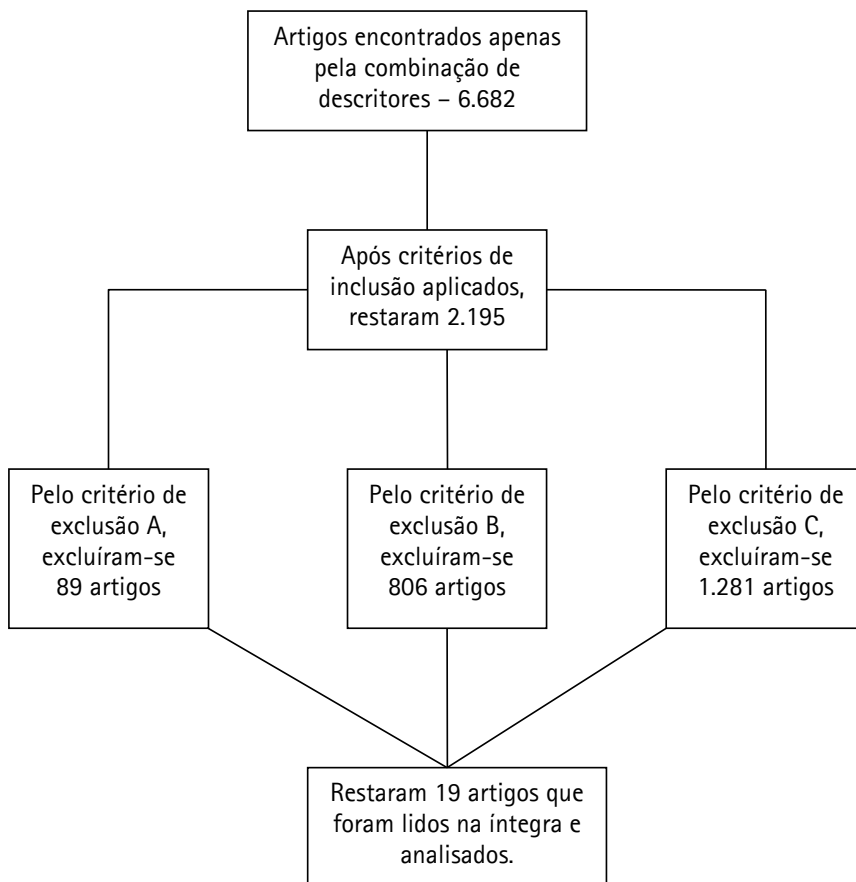
Os títulos dos artigos localizados foram inseridos em planilha Excel, identificando-se os critérios de inclusão e exclusão. Pelo título, foi possível excluir artigos, dada a não pertinência ao tema. Em outros casos, foi necessária a leitura do resumo e até mesmo do artigo na íntegra para a decisão final se os artigos entrariam ou não na seleção. Houve a comparação de planilhas elaboradas por dois pesquisadores (dois revisores independentes) e, em caso de dúvidas sobre inclusão ou não do artigo, discutiu-se a respeito, fazendo-se a leitura na íntegra quando necessário. Os revisores são pesquisadores na área da Psicologia, com experiência em revisão sistemática. Procurou-se, assim, em termos metodológicos, seguir as orientações do PRISMA para revisões sistemáticas.

A busca foi realizada em janeiro de 2016. Foram localizados 6.682 artigos, mas, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram lidos na íntegra 19 artigos (Figura 1).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Muitos artigos excluídos nesta revisão verificam as concentrações de cortisol em adultos ($n = 128$). Os 19 artigos com adolescentes analisados foram publicados em língua inglesa, por pesquisadores de sete países: Estados Unidos ($n = 7$), Holanda ($n = 4$), Alemanha ($n = 2$), Suécia ($n = 2$), Canadá ($n = 1$), Escócia ($n = 1$), Austrália ($n = 1$) e Reino Unido ($n = 1$).

Observa-se um crescimento deste tema de pesquisa ao longo do período analisado, a partir do ano 2004 ($n = 1$), 2005 ($n = 1$), 2006 ($n = 3$), 2008 ($n = 1$), 2009 ($n = 2$), 2010 ($n = 4$), 2011 ($n = 1$), 2012 ($n = 5$) e 2013 ($n = 1$). Considerando o surgimento de novas tecnologias, menos invasivas e mais precisas para análise do cortisol, como a análise pelo fio de cabelo (Silva & Enumo, 2014), pode haver um aumento de estudos com adolescentes.



Nota: Critério A – artigos de revisão sistemática, relato de experiência ou carta ao editor; Critério B – não fala sobre adolescentes e sim sobre animais, crianças, adultos ou idosos; Critério C – Não era pertinente.

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos sobre cortisol e adolescência publicados entre 2000-2015.

As publicações estão dispersas em diversos periódicos, mas destaca-se o *Psychoneuroendocrinology*, com nove artigos. Todos são conceituados, com fator de impacto variando de 5,810 a 1,229 (Tabela 1). Dada a qualidade dos periódicos, pode-se considerar que os estudos com cortisol são bem aceitos na comunidade científica.

Tabela 1. Periódicos com publicações sobre cortisol e adolescentes entre 2000-2015 (N = 19)

Nome do Periódico	n	Fator de Impacto
Psychoneuroendocrinology	9	5,810
Neuropsychopharmacology	1	7,991
Addiction	1	4,313
Journal of Child Psychology and Psychiatry	1	4,281
The Journal of Pediatrics	1	4,152
Hormones and Behavior	1	3,865
Journal of Traumatic Stress	1	2,721
Journal of Early Adolescence	1	2,303
Journal of Research on Adolescence	1	1,989
Informa Health Care	1	1,653
Stress and Health	1	1,229

A maioria dos estudos (n = 12) foi realizada com participantes de ambos os sexos, havendo cinco deles com meninos e dois com meninas.

Para análise dos estudos, metodologicamente, era relevante identificar se houve ou não controle do ciclo circadiano, pois a concentração plasmática de cortisol é influenciada pelo ciclo circadiano. O ciclo ou ritmo circadiano é o ritmo biológico presente em todos os seres vivos, regulando o funcionamento do organismo. Para identificar um ciclo circadiano, utilizam-se os marcadores circadianos, que são variáveis biológicas que indicam os mecanismos de temporização. Os marcadores circadianos mais utilizados são a melatonina, o cortisol e a temperatura corporal, por serem menos susceptíveis a mudanças. Segundo Gooley (2008), o sistema circadiano humano normalmente é sincronizado com o dia solar, garantindo a vigília e o pico de desempenho durante a vigília (dia), e sono durante a noite.

A concentração plasmática do cortisol mostra um ritmo diurno pronunciado, sendo cerca de 10 vezes maior às 8 h do que às 24 h. O cortisol tem uma meia-vida no plasma de cerca de 100 minutos (Vangelova, 2008). Para se controlar o ciclo circadiano, ou seja, garantir que as alterações de cortisol não são devidas ao ritmo biológico, mas, sim, relativas ao fenômeno que está sendo estudado, pode-se usar diversas medidas repetidas em horários diferentes, reduzindo assim o erro. Pode ainda utilizar a *Área Abaixo da Curva* (AUCg), proposta por Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmid e Hellhammer (2003). Este último procedimento é o mais atual e mais preciso encontrado na literatura. Os valores de cortisol são colocados em uma derivada proveniente da fórmula trapezoidal, sendo o eixo x o tempo entre uma coleta e outra, e o eixo y, os valores de cortisol salivar em nMol/L. Os valores são expressos pela *Área Abaixo da Curva* (AUCg). Podem ser utilizadas duas fórmulas, uma para intervalos de tempo constantes entre as coletas, e outra, para intervalos de tempo diferentes. Essa fórmula gera um valor único de cortisol do indivíduo para aquele dia, considerando as possíveis oscilações devido ao ciclo circadiano. Este método pode ser empregado em qualquer hormônio ou substância do organismo que seja influenciado pelo ritmo biológico (Pruessner et al., 2003). Como esse é um fator determinante para conhecer as concentrações de cortisol em um indivíduo, foram avaliados quais métodos foram empregados nos estudos para o controle do ciclo circadiano (Tabela 2).

Tabela 2. Tipo de coleta de cortisol e controle do ciclo circadiano dos estudos com adolescentes (2000-2015)

Artigo	Tipo de coleta de cortisol	Horários das coletas	Controle ciclo circadiano
Netherton et al. (2004)	Salivar	8 h e 20 h.	Medidas repetidas.
Nickel et al. (2005)	Salivar	Ao acordar, 15, 30 e 60 minutos após acordar. Horário variava de 5 h às 7h30min dependendo dos compromissos dos indivíduos.	Medidas repetidas.
Pajer et al. (2006)	Sanguíneo	Não especifica horário de coleta de dados.	Medidas repetidas e AUCg.
Loney et al. (2006)	Salivar	Não especifica horário de coleta de dados.	Não houve controle do ciclo circadiano.
Schiefelbein & Susman (2006)	Sanguíneo	0, 20 e 40 minutos após chegada na clínica (não especificou horário), isso se repetiu em 6 e 12 meses (follow-up). Para controle, medida basal às 8 h.	Medidas repetidas e basal às 8 h.
Both, Granger & Shirtcliff (2008)	Salivar	De manhã em dois dias seguidos (sem especificar horários).	Medidas repetidas.
Huizink et al. (2009)	Salivar	Ao acordar, 30 minutos após acordar e 20 h.	Medidas repetidas.
Rao et al. (2009)	Salivar e Urinário	Salivar entre 8h30min e 9 h. Urinário – Noturno.	Medidas repetidas.
Gustafsson, Nelson & Gustafsson (2010)	Salivar	3 dias de coleta em 3 momentos diferentes: 8 h, 10h30min, 21 h.	Medidas repetidas e AUCg.
Sumter et al. (2010)	Salivar	5 medidas após o teste com intervalos de 5 a 10 minutos entre elas (sessões realizadas à tarde, 14h15min). 20 minutos antes do teste de stress, 5 minutos antes, imediatamente após o teste, 10 minutos após e 20 minutos após (coleta à tarde).	Medidas repetidas.
Susman et al. (2010)	Salivar	5 medidas após o teste com intervalos de 5 a 10 minutos entre elas (sessões realizadas à tarde, 14h15min). 20 minutos antes do teste de stress, 5 minutos antes, imediatamente após o teste, 10 minutos após e 20 minutos após (coleta à tarde).	Medidas repetidas e AUCg.
Young (2010)	Salivar	9 h.	Não houve controle do ciclo circadiano.
Harkness, Stewart & Wynne-Edwards (2011)	Salivar	Entre 15 h e 17 h.	AUCg.

Artigo	Tipo de coleta de cortisol	Horários das coletas	Controle ciclo circadiano
Marceau, Dorn & Susman (2012)	Sanguíneo	0, 20 e 40 minutos após a chegada no laboratório pela manhã (sem especificar horário).	Medidas repetidas.
Kaess et al. (2012)	Salivar	Não especifica horário de coleta de dados.	Não houve controle do ciclo circadiano.
Platje et al. (2012)	Salivar	Ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar.	Medidas repetidas e AUCg.
Vries-Bouw et al. (2012)	Salivar	25 minutos antes do teste, antes de se preparar para o teste, imediatamente após o teste, e 20, 40 e 60 minutos após o teste (não se sabe o horário do teste).	Medidas repetidas.
Stalnacke et al. (2013)	Sanguíneo	Não informado.	Não houve controle do ciclo circadiano.
Reynolds et al. (2013)	Sanguíneo e Salivar	Sempre pela manhã.	Não houve controle do ciclo circadiano.

Apenas cinco estudos dos 19 estudos analisados fizeram o controle total do ciclo circadiano empregando a *Área Abaixo da Curva* (AUCg) (Tabela 2). Outros estudos utilizaram o método de medidas repetidas, que também permite controle sobre o ciclo circadiano, quando calculado pela manhã e à noite.

Constatou-se também uma variedade de unidades de medida: nmol/L (n = 6), µg/dL (n = 4), ng/mL (n = 3), µg/mL (n = 1); mas, três estudos não mencionaram a unidade usada. Essas diferenças de medidas dificultam a visualização unificada dos valores e a comparação dos resultados dos estudos.

Cinco grandes temas foram abordados nos artigos: Cortisol e comportamentos externalizantes (n = 6), Cortisol e desenvolvimento na adolescência (n = 4), Cortisol e problemas emocionais e comportamentais (n = 4); Cortisol e comportamentos de risco à saúde (beber e fumar) (n = 2), Cortisol e impactos da violência (Estresse pós-traumático por abuso sexual, Suicídio e Automutilação (n = 3). Na apresentação desses resultados, optou-se por apresentar primeiramente as relações com o desenvolvimento normal e depois com suas alterações.

CORTISOL E DESENVOLVIMENTO NA ADOLESCÊNCIA

A adolescência é um período do desenvolvimento humano caracterizado por transformações hormonais que alteram a aparência física, as reações emocionais e o comportamento (Breinbauer & Maddaleno, 2008). Na presente revisão, quatro estudos encontrados analisam a relação do desenvolvimento na adolescência e as concentrações de cortisol (Netherton, Goodyer, Tamplin, & Herbert, 2004; Platje et al., 2012; Reynolds et al., 2013; Sumter et al., 2010).

Netherton et al. (2004) investigaram os níveis basais de cortisol e dehydroepiandrosterone (DHEA) em suas relações com o gênero e o desenvolvimento puberal, em crianças e adolescentes saudáveis. Foram separados pelo estágio maturacional 129 participantes (meninas: 69; meninos: 60), com idade entre oito e 16 anos. Os resultados mostraram que o cortisol e o DHEA, diurno e noturno, eram significativamente maiores em pré-pubescentes. Nesta faixa maturacional, não houve diferenças significativas de gênero. Para os meninos, houve associação significativa entre cortisol e o índice de massa corporal (IMC). Contudo, para as meninas, nem o IMC, nem a idade foram relacionadas significativamente com o cortisol noturno. Entretanto, houve relação da idade, mas não do IMC, para as meninas. Houve forte relação da idade, mas não do IMC, para os níveis de DHEA matutino e noturno, em meninos e meninas. Assim, percebe-se que as concentrações de cortisol e DHEA são relacionados à puberdade e ao gênero.

Sumter et al. (2010) verificaram as diferenças de idade e puberdade em resposta ao estresse, em situação de avaliação social, como ter que falar em público. Fizeram um delineamento descritivo-correlacional, com uma amostra composta por 295 adolescentes, com idade entre 9 e 17 anos (151 meninos; 144 meninas). Os resultados sugerem que há aumentos biológicos de estresse durante a adolescência, em resposta a situações de avaliação social. O aumento de estresse se relacionou, tanto com a idade, quanto para a maturação puberal, quando analisadas em conjunto. Separadamente, idade e maturação puberal não alteraram significativamente o cortisol.

Com resultados diferentes do estudo de Netherton et al. (2004), Reynolds et al. (2013) também avaliaram o cortisol pela manhã em 1.258

meninos e meninas, com idade média de 16,6 anos. Os resultados mostraram que, no final da adolescência, há a maturação do eixo HPA; mas, durante o processo maturacional, este pode sofrer uma desregulação, fazendo com que haja maior concentração de cortisol ao despertar.

Platje et al. (2012) estudaram a estabilidade da resposta do cortisol medido ao acordar, na adolescência. Fizeram um delineamento longitudinal de três ondas transversais, com uma amostra de 410 adolescentes (229 meninos e 181 meninas), com 15 anos de idade, encerrando aos 17 anos. O ciclo circadiano foi controlado pelas medidas repetidas e pela “área abaixo da curva” (AUCg). O cortisol ao acordar não mudou nesse período, mas as respostas aos 30 e 60 minutos após o despertar aumentaram significativamente ao longo dos anos. O aumento reflete o desenvolvimento físico dos adolescentes, sugerindo uma maturação das respostas do eixo HPA.

Essas alterações do cortisol relacionadas ao desenvolvimento do adolescente podem também se associar a problemas emocionais e comportamentais, como se vê a seguir.

CORTISOL E PROBLEMAS EMOCIONAIS E COMPORTAMENTAIS

Como dito anteriormente, a adolescência é marcada por transformações que alteram também as emoções, processo este que pode estar associado à concentração e à oscilação do cortisol (Doom & Gunnar, 2013; Gunnar & Vazquez, 2001; Ruttler et al., 2011; Ruttler, Maslow, Armstrong, Burk, & Essex, 2015; Shirtcliff & Essex, 2008). Adolescentes com mais problemas internalizantes, como ansiedade e depressão, tendem a apresentar níveis mais altos de cortisol pela manhã; mas, quando examinados longitudinalmente, apresentam uma diminuição. De outro lado, adolescentes com problemas externalizantes (comportamento desafiador-opositor, violação de regras, agressividade, por exemplo), tendem a manter um padrão alterado no ritmo do cortisol diurno desde a infância. A desregulação do cortisol tende a ser maior em crianças com severos problemas de comportamento (Ruttler et al., 2011). Nesta revisão, quatro estudos

abordaram essas relações (Harkness, Stewart, & Wynne-Edwards, 2011; Marceau, Dorn, & Susman, 2012; Schiefelbein & Susman, 2006; Stalnacke et al., 2013).

A ansiedade foi um dos quadros clínicos estudado por ter uma relação estreita com os níveis de estresse e com as concentrações de cortisol. Schiefelbein e Susman (2006) avaliaram a relação entre as concentrações de cortisol, a ansiedade generalizada e a ansiedade social. Além disso, examinaram a relação longitudinal entre as mudanças das concentrações de cortisol e de ansiedade. Participaram do estudo 106 adolescentes (56 meninos e 52 meninas), com idade entre 9 e 14 anos. Nas meninas, o cortisol teve relação positiva com a ansiedade generalizada e social. O aumento do cortisol ao longo do ano foi preditor da ansiedade somente para as meninas. Os resultados apontam para diferenças de gênero nas respostas fisiológicas de ansiedade ou nas formas de relatar a emoção.

O estudo de Marceau et al. (2012) investigou se a reatividade da testosterona, do DHEA e do cortisol, no ambiente clínico, prediz emoções negativas e problemas familiares. Fizeram um delineamento longitudinal, com avaliação inicial, aos 6 e 12 meses, em 108 adolescentes (56 meninos e 52 meninas). A testosterona foi o primeiro preditor de problemas familiares um ano após a primeira avaliação. O DHEA foi relacionado com emoções negativas entre 6 e 12 meses, enquanto que o cortisol não foi preditor de emoções negativas e problemas familiares. Assim, reações de diferentes hormônios que são alterados na adolescência são importantes preditores de processos de humor, nas relações familiares, durante a puberdade.

Stalnacke et al. (2013), com um delineamento prospectivo, avaliaram 58 adolescentes que sofreram exposição repetida a corticosteroides em período intrauterino (pré-natal). Os resultados mostraram que esta intensa exposição a corticosteroides não foi associada significativamente com déficits nas funções cognitivas superiores, na atenção autorrelatada, e na adaptabilidade ou nas funções psicológicas gerais. Esses dados devem ser comparados com os estudos sobre o impacto do estresse tóxico no início da vida, mostrando alterações na arquitetura cerebral associadas à exposição prolongada a estressores (Loman & Gunnar, 2010; Shonkoff et al., 2012).

Harkness et al. (2011) examinaram a hipótese que adolescentes depressivos com história de maus-tratos na infância mostrariam maiores concentrações de cortisol pelo estresse psicológico e essa relação poderia moderar a severidade do nível de depressão. A amostra foi composta por 71 adolescentes (48 meninas e 23 meninos), entre os quais, 30 não tinham depressão, 16 tinham depressão moderada e 25 tinham depressão severa. Os resultados mostraram que adolescentes com histórico de maus-tratos tinham maiores concentrações de cortisol e por período mais prolongado, mas apenas para depressão moderada. Na depressão severa, encontrou-se resposta embotada de cortisol. Os autores concluem que a depressão é uma síndrome heterogênea, de forma que a depressão e os maus-tratos devem ser analisados em estudos sobre o estresse, pois podem estar mascarando (aumentando, por exemplo) respostas de cortisol. Os dados são coerentes com o estudo longitudinal de Ruttler et al. (2011).

CORTISOL E PROBLEMAS EXTERNALIZANTES

Seis artigos analisaram as relações entre cortisol e comportamentos antissociais e agressivos (Both, Granger, & Shirtcliff, 2008; Loney, Butler, Lima, Counts, & Eckel, 2006; Nickel et al., 2005; Pajer et al., 2006; Susman et al., 2010; Vries-Bouw et al., 2012). Outros artigos relacionaram o cortisol com comportamento antissocial de adolescentes, utilizando a substância alfa-amilase como segunda comparação.

Em estudo transversal, descritivo comparativo, Susman et al. (2010) testaram a hipótese de que a puberdade precoce ou tardia, combinada com altas concentrações de cortisol e alfa-amilase, podem estar relacionadas com comportamento antissocial em adolescentes. Estudando 135 adolescentes e pré-adolescentes (69 meninas e 66 meninos) com a mesma idade maturacional, coletaram o cortisol e a alfa-amilase salivares. Controlaram os dados pela técnica da “área abaixo da curva” (AUCg). Os resultados mostraram que, para os meninos, o tempo de puberdade é um moderador de associação entre a atividade de cortisol e de alfa-amilase e o comportamento antissocial. Altas concentrações de cortisol na puberdade tardia foram relacionadas a comportamento antissocial e a outros problemas externalizantes, como a

quebra de regras. Na puberdade precoce de meninos, as baixas concentrações de alfa-amilase foram relacionadas a comportamentos de violação de regras e a distúrbios de conduta. Para as meninas, não foram encontradas relações estatisticamente significativas.

O estudo de Susman et al. (2010) foi bem controlado, sendo o único que apontou a relação diretamente proporcional entre cortisol e comportamento antissocial. Outros estudos que analisaram as mesmas variáveis tiveram resultado inverso, como será demonstrado a seguir. Vries-Bouw et al. (2012) fizeram um delineamento transversal, comparativo-causal, para analisar os níveis de alfa-amilase salivar, cortisol salivar, frequência cardíaca (FC) e variabilidade de frequência cardíaca (VFC) em resposta a uma entrevista, em suas relações com comportamentos disruptivos (avaliados pelo *Child Behavior Checklist*). A amostra foi composta por 64 rapazes ($M = 18,4$ anos; $DP = 0,9$), sendo 48 delinquentes, com ou sem transtorno comportamental disruptivo, e 16 adolescentes no grupo controle. Os resultados indicaram uma associação inversamente significativa entre alfa-amilase e cortisol, mas não para FC e VFC, com as medidas de comportamentos disruptivos. Entretanto, os níveis de cortisol e de alfa-amilase foram menores para grupo experimental. Assim, quanto menores as concentrações de cortisol e alfa-amilase, maiores foram os níveis de comportamentos disruptivos.

As relações com comportamentos externalizantes foram também estudadas para as medidas de cortisol e testosterona. Loney et al. (2006) examinaram as diferenças de gênero na relação entre cortisol salivar de repouso e indicadores de comportamento antissocial em adolescentes. A amostra foi composta por 108 adolescentes (55 mulheres; 53 homens), com idade entre 12 e 18 anos. Os rapazes com elevado comportamento antissocial apresentaram menores concentrações de cortisol; mas, não houve diferenças significativas para a testosterona. Nenhuma relação estatisticamente significativa foi encontrada para as mulheres. Esses dados sugerem que as baixas concentrações de cortisol podem ser um marcador biológico para indicadores de comportamento antissocial apenas no sexo masculino.

O estudo de Pajer et al. (2006) foi feito exclusivamente com meninas ($n = 87$; 47 casos e 40 controles; idade: 15-17 anos). Verificou as relações

entre os hormônios gonadais e andrógenos adrenais e os transtornos de conduta. As amostras hormonais, sanguíneas, tiveram controle do ciclo circadiano através de medidas repetidas e da área abaixo da curva (AUCg). Os resultados mostram que as meninas com transtorno de conduta, particularmente agressivas, tinham menor concentração de cortisol, maior concentração de testosterona e menores concentrações de hormônio sexual na globulina.

A pesquisa de Both et al. (2008) está relacionada à qualidade das relações sociais, analisando a associação entre a qualidade das relações sociais e o cortisol. Com uma amostra grande, composta por 724 participantes (367 crianças de 6 a 10 anos, e 357 adolescentes de 11 a 16 anos), fizeram medidas repetidas para investigar o cortisol, controlando, assim, o ciclo circadiano. Os resultados mostram que, durante a adolescência apenas e somente para as meninas, a menor concentração de cortisol estava associada com a uma pobre qualidade de relações sociais.

Somente um artigo descreveu uma intervenção (Nickel et al., 2005), verificando a efetividade do relaxamento muscular progressivo para controle da raiva em adolescentes do gênero masculino sob estresse. Uma amostra de 252 participantes foi randomizada, compondo o grupo experimental (n = 87) e controle (n = 43). O programa de treinamento ocorreu ao longo de oito semanas, com coletas de cortisol no decorrer. Os resultados mostram que o programa foi efetivo no tratamento de agressão em adolescentes, podendo promover a qualidade de vida.

CORTISOL E COMPORTAMENTOS DE RISCOS PARA A SAÚDE

A associação do cortisol com comportamentos de risco, como o uso e abuso de substâncias químicas, associadas ao fumar e beber, por exemplo, tem sido bastante estudada na literatura da área, inclusive por estudos longitudinais. Os estudos mostram relações entre o funcionamento do eixo HPA e o consumo de álcool, incluindo a flutuação nos níveis de cortisol durante o dia associada ao maior consumo (Ruttler et al., 2015). Na presente

revisão, essa associação do cortisol com uso de substâncias foi analisada em dois artigos (Huizink, Greaves-Lord, Oldehinkel, Ormel, & Verhulst, 2009; Rao, Hammen, London, & Poland, 2009).

Huizink et al. (2009) examinaram se as concentrações de cortisol são associadas com comportamentos de fumar e beber, levando em consideração o uso parental de substâncias químicas. Com uma metodologia longitudinal e *follow up* de dois anos, foram analisados 1.768 adolescentes de 10 a 12 anos, de ambos os gêneros, os quais estavam com 12 a 14 anos no *follow-up*. Apenas o uso de substâncias químicas materno foi associado com aumento das concentrações de cortisol às 20 h nos adolescentes. O uso de substâncias químicas pelos pais e mães associou-se à predisposição para uso de fumo e álcool entre 13 e 14 anos de idade. Altas concentrações de cortisol estavam relacionadas moderadamente com o comportamento de fumar e com a frequência futura do fumo, mas não de álcool. Assim, o aumento das atividades do eixo HPA foi preditor do comportamento de fumar no início da adolescência.

Estudo semelhante na metodologia e resultados foi desenvolvido por Rao et al. (2009). Com delineamento comparativo-causal, seguido de *follow up*, examinaram se a atividade do eixo HPA e as experiências estressantes de vida estavam relacionadas com o comportamento de fumar em adolescentes deprimidos e não deprimidos. Verificaram também se preditores ao fumo pioram o curso de depressão. A amostra foi composta por 151 adolescentes, entre os quais, 55 tinham transtorno de depressão maior; 48 tinham alto risco à depressão (por causa dos pais), mas não tinham histórico psiquiátrico, e 48 não tinham história pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos. O *follow up* foi realizado em seis meses, um ano e cinco anos após a primeira coleta de dados. Os resultados mostram que maiores concentrações de cortisol noturno foram associadas à iniciação e à manutenção do comportamento de fumar. Experiências estressantes de vida aumentavam o risco para fumar em pacientes depressivos e não depressivos adolescentes. Fumar foi associado à alta frequência de episódios depressivos no *follow-up*. Altas concentrações de cortisol e experiências de vida estressantes explicaram parcialmente a relação entre depressão e fumo.

CORTISOL E IMPACTOS DA VIOLÊNCIA

Os impactos do abuso sexual, em suas relações com o cortisol, foram analisados por Gustafsson, Nelson e Gustafsson (2010), que estudaram a associação entre bem-estar mental e o cortisol diurno em adolescentes que sofreram abuso sexual. Foram avaliados 15 adolescentes (14 meninas e um menino), com idade entre 13 e 19 anos. Houve correlações significativas entre os sintomas psiquiátricos (Checklist de Sintomas de Trauma para Crianças), senso de coerência e as concentrações de cortisol. Entretanto, o cortisol noturno não se correlacionou com nenhuma variável psicológica. A fisiologia da psicopatologia de um trauma em um jovem inclui o impacto no sistema biológico do estresse, o que é importante para o diagnóstico e o tratamento

Young (2010) explorou as associações entre cortisol matutino, trauma e tentativa de suicídio ou ideação suicida em adolescentes ($n = 501$; 15 anos de idade). Não houve associação entre essas variáveis e o cortisol matutino. Os resultados sugerem que o cortisol e o trauma compõem uma associação parcial para explicar a coexistência de problemas comportamentais.

Kaess et al. (2012) investigaram a resposta neuroendócrina ao estresse agudo em uma amostra clínica de adolescentes engajadas em um Programa de Automutilação Não Suicida (NSSI – *Nonsuicidal Self-Injury*). A amostra foi composta por 14 adolescentes do gênero feminino, com idade entre 14 e 18 anos. Houve resposta atenuada do cortisol para o estresse psicossocial agudo em meninas adolescentes com automutilação não suicida, mas não foram observadas diferenças significativas para a frequência cardíaca e as respostas emocionais.

Esses estudos mostram a vulnerabilidade dos adolescentes ao estressores. Romeo (2015) ressalta que, na adolescência, muitos fatores ambientais, genéticos e epigenéticos, incluindo as diferenças de gênero, a programação HPA e a inoculação do estresse, convergem durante a adolescência, mediando a resiliência ao estressores. Desvendar esses mecanismos é parte dos objetivos dos estudos da área.

Os resultados desta revisão se limitam aos descritores e aos bancos de dados eletrônicos utilizados. Novos estudos poderiam ser feitos, em diferentes bases de dados, para comparações com os resultados aqui encontrados.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática feita em várias bases de dados eletrônicas e cobrindo um grande período de tempo (15 anos) localizou 19 artigos com coleta de dados sobre as relações entre o hormônio cortisol e problemas na adolescência, mas não identificou estudos nacionais sobre o tema. Evidencia-se, assim, uma lacuna no estudo sobre reações de estresse de jovens em nosso país, avaliadas por medidas fisiológicas como o cortisol.

Em relação às pesquisas da área, a revisão ressaltou a necessidade de os estudos avaliarem o ciclo circadiano, uma vez que este controla as concentrações de cortisol, em ritmo diurno e noturno. Essas diferenças metodológicas, também observadas nas medidas do cortisol utilizadas nos estudos, dificultam a comparação dos resultados.

Em termos de implicações para a prática profissional, a presente revisão sistemática aponta que o cortisol está relacionado ao desenvolvimento humano e apresenta mudanças durante a adolescência, de acordo com o crescimento puberal e maturacional, e o gênero. Destaca-se a necessidade de estudos sobre o papel do sexo na modulação da responsividade ao estressor, pois este é um potencial mecanismo mediador da resiliência ao estressor. Essas alterações hormonais na adolescência desencadeiam diversas alterações emocionais e comportamentais que precisam ser observadas na clínica psicológica. A mensuração do cortisol em exames médicos de rotina pode auxiliar no diagnóstico clínico, por ser uma das variáveis que pode interferir na saúde física e comportamental do adolescente. Em especial, quando os problemas são etiologicamente heterogêneos e com caráter transacional de mútua influência entre a pessoa e o ambiente, pesquisas na interface com a psicobiologia podem ajudar fornecendo uma janela para a

compreensão de certos tipos persistentes de comportamentos. É possível, assim, analisar e fortalecer os processos de resiliência do adolescente ao estresse.

REFERÊNCIAS

- Both, A., Granger, D. A., & Shirtcliff, E. A. (2008). Gender and age related differences in the association between social relationship quality and trait levels of salivary cortisol. *Journal of Research on Adolescence*, *18*(2), 239-260.
- Braveman, P., & Barclay, C. (2009). Health disparities beginning in childhood: A Life-Course Perspective. *Pediatrics*, *124*, S163. doi: 10.1542/peds.2009-1100D
- Breinbauer, C., & Maddaleno, M. (2008). Nova abordagem para classificar os estágios de desenvolvimento do adolescente. In C. Breinbauer, & M. Maddaleno (Eds.), *Jovens: Escolhas de Mudanças: Promovendo comportamentos saudáveis* (pp. 212-221). São Paulo, SP: Roca.
- Dich, N., Hansen, A. M., Avlund, K., Lund, R., Mortensen, E. L., Bruunsgaard, H., & Rod, N. H. (2015). Early life adversity potentiates the effects of later life stress on cumulative physiological dysregulation. *Anxiety, Stress, & Coping: An International Journal*, *28*(4), 372-390, doi: 10.1080/10615806.2014.969720
- Doom, J. R., & Gunnar, M. R. (2013). Stress physiology and developmental psychopathology: Past, present and future. *Developmental Psychopathology*, *25*(4pt 2), 1-26. doi: 10.1017/S0954579413000667
- Gooley, J. J. (2008). Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *Annals of Academic Medicine of the Singapore*, *37*(8), 669-676.
- Goozen, S. H. van, Fairchild, G., Snoek, H., & Harold, G. T. (2007). The evidence for a neurobiological model of childhood antisocial behavior. *Psychology Bulletin*, *133*(1), 149-182.
- Gunnar, M. R., & Vazquez, D. M. (2001). Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: Potential indices of risk in human development. *Developmental Psychopathology*, *13*(3), 515-538.

- Gustafsson, P. E., Nelson, N., & Gustafsson, P. A. (2010). Diurnal cortisol levels, psychiatric symptoms and sense of coherence in abused adolescents. *Informa Healthcare, 64*(1), 27-31.
- Harkness, K. L., Stewart, J. G., & Wynne-Edwards, K. E. (2011). Cortisol reactivity to social stress in adolescents: role of depression severity and child maltreatment. *Psychoneuroendocrinology, 36*(2), 173-181.
- Hodgson, N. F., Vicki A., Granger, D. A., & Erno, A. (2004). Biobehavioral correlates of relocation in the frail elderly: Salivary cortisol, affect, and cognitive function. *Journal of American Geriatrics Society, 52*(11), 1856-1862.
- Huizink, A. C., Greaves-Lord, K., Oldehinkel, A. J., Ormel, J., & Verhulst, F. C. (2009). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and smoking and drinking onset among adolescents: The longitudinal cohort Tracking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS). *Addiction, 104*(11), 1927-1936.
- Juster, R.-P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 35*(1), 2-16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002
- Kaess, M., Hille, M., Parzer, P., Maser-Gluth, C., Resch, F., & Brunner, R. (2012). Alterations in neuroendocrinological stress response to acute psychosocial stress in adolescents engaging in non-suicidal self-injury. *Psychoneuroendocrinology, 37*(1), 157-161.
- Kuwak, T., Weizhang T., Nakamura, A., & Deng, B. (2008). Emotional and state-dependent modification of cardiorespiratory function: Role of orexinergic neurons. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 142*(1), 11-16.
- Loman, M. M., & Gunnar, M. R. (2010). Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children. *Neurosciences & Biobehavioral Reviews, 34*(6), 867-876. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.05.007

- Loney, B. R., Butler, M. A., Lima, E. N., Counts, C. A., & Eckel, L. A. (2006). The relation between salivary cortisol, callous-unemotional traits, and conduct problems in an adolescent non-referred sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *47*(1), 30-36.
- Marceau, K., Dorn, L. D., & Susman, E. J. (2012). Stress and puberty-related hormone reactivity, negative emotionality, and parent-adolescent relationships. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(8), 1286-1298.
- Mendes, M. J. F. L., Alves, J. G. B., Alves, A. V., Siqueira, P. P., & Freire, E. F. C. (2006). Associação de fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes e seus pais. *Revista Brasileira de Saúde Materna Infantil*, *6*(Supl. 1), S49-S54.
- Netherton, C., Goodyer, I., Tamplin, A., & Herbert, J. (2004). Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(2), 125-140.
- Nickel, C., Lahmann, C., Tritt, K., Loew, T. H., Rother, W. K., & Nickel, M. K. (2005). Stressed aggressive adolescents benefit from progressive muscle relaxation: a random, prospective, controlled trial. *Stress and Health*, *21*(3), 169-175.
- Pajer, K., Tabban, R., Gardner, W., Rubin, R. T., Czambel, R. K., & Wang, Y. (2006). Adrenal androgen and gonadal hormone levels in adolescent girls with conduct disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(10), 1245-1256.
- Platje, E., Vermeiren, R. R. J. M., Branje, S. J. T., Doreleijers, T. A. H., Meeus, W. H. J., Koot, H. M., ... Jansen, L. M. C. (2012). Long-term stability of the cortisol awakening response over adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(2), 271-280.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(4), 916-931.
- Raine, A. (2002). Annotation: The role of prefrontal deficits, low autonomic arousal, and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *43*(4), 417-434.

- Rao, U., Hammen, C. L., London, E. D., & Poland, R. E. (2009). Contribution of hypothalamic-pituitary-adrenal activity and environmental stress vulnerability for smoking in adolescents. *Neuropsychopharmacology*, *34*(13), 2721-2732.
- Reynolds, R. M., Hii, H. L., Pennell, C. E., McKeague, I. W., Kloet, E. R., Lye, S., ... Foster, J. K. (2013). Analysis of baseline hypothalamic-pituitary-adrenal activity in late adolescence reveals gender specific sensitivity of the stress axis. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(8), 1271-1280. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.11.010>
- Rohleder, N., Nater, U. M., Wolf, J. M., Ehlert, U., & Kirschbaum, C. (2004). Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: An indicator of sympathetic activity?. *Annals of New York Academic Science*, *1032*(1), 258-263.
- Romeo, R. D. (2015). Perspectives on stress resilience and adolescent neurobehavioral function. *Neurobiology of Stress*, *1*, e128-e133.
- Ruttle, P. L., Maslowsky, J., Armstrong, J. M., Burk, L. R., & Essex, M. J. (2015). Longitudinal associations between diurnal cortisol slope and alcohol use across adolescence: A seven-year prospective study. *Psychoneuroendocrinology*, *56*, 23-28.
- Ruttle, P. L., Shirtcliff, E. A., Serbin, L. A., Fisher, D. B., Stack, D. M., & Schwartzman, A. E. (2011). Disentangling psychobiological mechanisms underlying internalizing and externalizing behaviors in youth: Longitudinal and concurrent associations with cortisol. *Hormones and Behavior*, *59*(1), 123-132. doi: [10.1016/j.yhbeh.2010.10.015](https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.10.015)
- Sameroff, A. (2010). A unified theory of development: A dialectic integration of nature and nurture. *Child Development*, *81*(1), 6-22.
- Schieffelbein, V. L., & Susman, E. J. (2006). Cortisol levels and longitudinal cortisol change as predictors of anxiety in adolescents. *Journal of Early Adolescence*, *26*(4), 397-413.
- Slavich, G. M., & Cole, S. W. (2013). The emerging field of Human Social Genomics. *Clinical Psychological Science*, *1*(3) 331-348. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3707393/>

- Stalnacke, J., Heijtz, R. D., Norberg, H., Norman, M., Smedler, A., & Forsberg, H. (2013). Cognitive outcome in adolescents and young adults after repeat courses of antenatal corticosteroids. *The Journal of Pediatrics*, *163*(2), 441-446. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.030
- Silva, A. M. B., & Enumo, S. R. F. (2014). Estresse em um fio de cabelo: Revisão sistemática sobre cortisol capilar. *Avaliação Psicológica*, *13*(2), 203-2011. Recuperado de http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712014000200008&lng=pt&nrm=iso
- Shirtcliff, E. A., & Essex, M. J. (2008). Concurrent and longitudinal associations of basal and diurnal cortisol with mental health symptoms in early adolescence. *Developmental Psychobiology*, *50*(7), 690-703. doi: 10.1002/dev.20336
- Shonkoff, J. P., & Garner, A. S., & The Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care, and Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. (2012). The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*, *129*(1), e-232-e246. doi: 10.1542/peds.2011-2663
- Sumter, S. R., Bokhorst, C. L., Miers, A. C., Pelt, J. van, & Westenberg, P. M. (2010). Age and puberty differences in stress responses during a public speaking task: Do adolescents grow more sensitive to social evaluation? *Psychoneuroendocrinology*, *35*(10), 1510-1516.
- Susman, E. J., Dockray, S., Granger, D. A., Blades, K. T., Randazzo, W., Heaton, J. A., ... Dorn, L. D. (2010). Cortisol and alpha amylase reactivity and timing of puberty: Vulnerabilities for antisocial behavior in young adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(4), 557-569.
- Tilbrook, A. J., & Clarke, I. J. (2006). Neuroendocrine mechanisms of innate states of attenuated responsiveness of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to stress. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *27*(3), 285-307.

- Torres, N. G., Pinheiro, R. T., Horta, B. L., Pinheiro, K. A. T., & Horta, L. L. (2006). Prevalência e fatores associados ao sobrepeso e a obesidade em adolescentes. *Revista de Saúde Pública*, 40(4), 627-633.
- Vangelova, K. (2008). The effect of shift rotation on variations of cortisol, fatigue and sleep in sound engineers. *Industrial Health*, 46(5), 490-493.
- Vries-Bouw, M., Jansen, L., Vermeiren, R., Doreleijers, T., Ven, P. van de, & Popma, A. (2012). Concurrent attenuated reactivity of alpha-amylase and cortisol is related to disruptive behavior in male adolescents. *Hormones and Behavior*, 62(1), 77-85.
- Young, R. (2010). Trauma, attempted suicide, and morning cortisol in a community sample of adolescents. *Journal of Traumatic Stress*, 23(2), 288-291.