

**As alterações celulares e imunológicas e suas implicações no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)**

**Cellular and Immunological Changes and Their Implications in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review**

**Cambios celulares e inmunológicos y sus implicaciones en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)**

DOI:10.34119/bjhrv7n3-091

Submitted: April 12<sup>th</sup>, 2024

Approved: May 03<sup>rd</sup>, 2024

**Janaina de Alencar Barbosa**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário CESMAC

Endereço: Maceió, Alagoas, Brasil

E-mail: janainaalencarbarbosa@hotmail.com

**Caroline Magalhães Tenório Rocha Sobrinho**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário CESMAC

Endereço: Maceió, Alagoas, Brasil

E-mail: carolinemagalhaestenorio@gmail.com

**Marcilio Moreira Feitosa Junior**

Especialista em Psiquiatria pelo Hospital Juliano Moreira (BA)

Instituição: Centro Universitário CESMAC

Endereço: Maceió, Alagoas, Brasil

E-mail: marcilio\_junior94@hotmail.com

**João Rubens Ribeiro Figueira**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário CESMAC

Endereço: Maceió, Alagoas, Brasil

E-mail: rubinho21.jr@gmail.com

**Júlia Tenório Brandão**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário CESMAC

Endereço: Maceió, Alagoas, Brasil

E-mail: juliatbrandao06@gmail.com

**Aline Coelho Moura**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário CESMAC

Endereço: Maceió, Alagoas, Brasil

E-mail: alinecoelhmoura@gmail.com

**Brunna Karolyne Aguiar Ferreira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário CESMAC

Endereço: Maceió, Alagoas, Brasil

E-mail: brunnakaguiarf@gmail.com

**Isabela Caracas Machado Borges**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário CESMAC

Endereço: Maceió, Alagoas, Brasil

E-mail: bela.borges\_@hotmail.com

**RESUMO**

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma condição neuropsiquiátrica prevalente em crianças, adolescentes e adultos, com impactos significativos em diversos aspectos da vida. Estudos recentes exploram possíveis vínculos entre o sistema imunológico e o TDAH, concentrando-se nas citocinas pró-inflamatórias. O artigo irá abordar as alterações celulares e imunológicas com o TDAH de forma concisa baseada nas interleucinas, no Eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e o cortisol, no Eixo intestino-cérebro e a obesidade, finalizando com Neurotrofinas, Estresse oxidativo e Micrógliã. Em julho de 2023 foi realizada uma busca na base de dados via PubMed, Lilacs e Scielo, com o uso dos descritores "ADHD" and "Inflammatory" and "Imune" e aplicado o filtro dos últimos 8 anos. Foram encontrados 216 artigos e após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, 10 foram selecionados para o estudo. Embora as evidências sugiram uma associação potencial entre as interleucinas especialmente a interleucina-6, alguns eixos como o eixo HPA e o eixo intestino-cérebro, além de associar o cortisol, neurotrofinas, estresse oxidativo e células da micrógliã com o transtorno abordado, é importante destacar que a problemática em destaque é multifatorial e envolve uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos.

**Palavras-chave:** TDAH, inflamação, interleucinas, imune.

**ABSTRACT**

The Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a prevalent neuropsychiatric condition in adolescents, children, and adults, with significant impacts on various aspects of life. Recently studies have explored potential links between the immune system and ADHD, focusing on pro-inflammatory cytokines. The article will address cellular and immunological changes in ADHD concisely based on interleukins, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and cortisol, the gut-brain axis and obesity, concluding with neurotrophins, oxidative stress, and microglia. In July 2023, a search was conducted in PubMed, Lilacs, and Scielo databases using the descriptors "ADHD" and "Inflammatory" and "Immune," applying an 8-year filter. 216 articles were found, and after applying inclusion and exclusion criteria, 10 were selected for the study. Although evidence suggests a potential association between interleukins, especially interleukin-6, and ADHD, along with the HPA axis and the gut-brain axis, as well as associations with cortisol, neurotrophins, oxidative stress, and microglial cells, it is important to highlight that the issue at hand is multifactorial and involves a complex interaction of genetic, environmental, and neurobiological factors.

**Keywords:** ADHD, inflammation, interleukins, immune.

## RESUMEN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es una afección neuropsiquiátrica prevalente en niños, adolescentes y adultos, con importantes repercusiones en diversos aspectos de la vida. Estudios recientes han explorado posibles vínculos entre el sistema inmunitario y el TDAH, centrándose en las citocinas proinflamatorias. El artículo abordará de forma concisa los cambios celulares e inmunológicos con el TDAH a partir de las interleuquinas, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) y el cortisol, el eje intestino-cerebro y la obesidad, para terminar con las neurotrofinas, el estrés oxidativo y la microglía. En julio de 2023, se realizó una búsqueda en bases de datos a través de PubMed, Lilacs y Scielo, utilizando los descriptores "ADHD" e "Inflammatory" e «Immune» y aplicando el filtro de los últimos 8 años. Se encontraron 216 artículos y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 10 para el estudio. Aunque las evidencias sugieren una posible asociación entre las interleucinas, especialmente la interleucina-6, ciertos ejes como el eje HPA y el eje intestino-cerebro, así como asocian el cortisol, las neurotrofinas, el estrés oxidativo y las células de la microglía con el trastorno en cuestión, es importante destacar que el problema en cuestión es multifactorial e implica una compleja interacción de factores genéticos, ambientales y neurobiológicos.

**Palabras clave:** TDAH, inflamación, interleucinas, inmunidad.

## 1 INTRODUÇÃO

O TDAH é uma condição neuropsiquiátrica prevalente em crianças, adolescentes e adultos, com impactos significativos em diversos aspectos da vida. Estudos recentes exploram possíveis vínculos entre o sistema imunológico e o TDAH, concentrando-se nas citocinas pró-inflamatórias, incluindo as interleucinas. O transtorno, que afeta, aproximadamente 5,2% das crianças e 2,6% dos adultos, resulta em desempenho acadêmico e profissional prejudicados, comportamentos de risco e relações interpessoais insatisfatórias. Comorbidades entre o TDAH e outros transtornos mentais são frequentes, abrangendo transtornos de humor, ansiedade, uso de substâncias e autismo (CHANG JP, 2021).

Estudos em psiquiatria examinam a relação entre citocinas, processos inflamatórios e transtornos mentais, visando compreender estados crônicos e respostas e tratamentos. Os resultados indicam que vários estudos têm explorado as interleucinas, especialmente a IL-6 (interleucina 6), em relação ao TDAH. Alguns estudos observacionais relataram níveis elevados de IL-6 em crianças com TDAH em comparação com grupos controle saudáveis. Outras interleucinas, como IL-1 $\beta$  (Interleucina um beta) e IL-10 (interleucina dez), também foram investigadas em alguns estudos (KOZŁOWSKA A, 2019).

A etiologia do TDAH é complexa e envolve interações entre fatores genéticos e ambientais, com a hereditariedade contribuindo significativamente. Indicações apontam que

interleucinas, especialmente a IL-6, podem desempenhar um papel na fisiopatologia do TDAH, modulando respostas inflamatórias e influenciando o desenvolvimento do sistema nervoso central (DUNN GA, 2019).

Desse modo, o presente artigo irá abordar as alterações celulares e imunológicas com o TDAH de forma concisa baseada nas interleucinas, no HPA e o cortisol, no Eixo intestino-cérebro (GBA) e a obesidade, finalizando com Neurotrofinas, Estresse oxidativo e Microglia.

Com a explicação dessas relações o presente artigo busca enfatizar que a conscientização das associações entre o TDAH e outras condições de saúde é crucial para melhorar o reconhecimento de sua etiologia e por conseguinte, a identificação de tais interações pode direcionar estratégias terapêuticas inovadoras visando o tratamento do TDAH.

## 2 METODOLOGIA

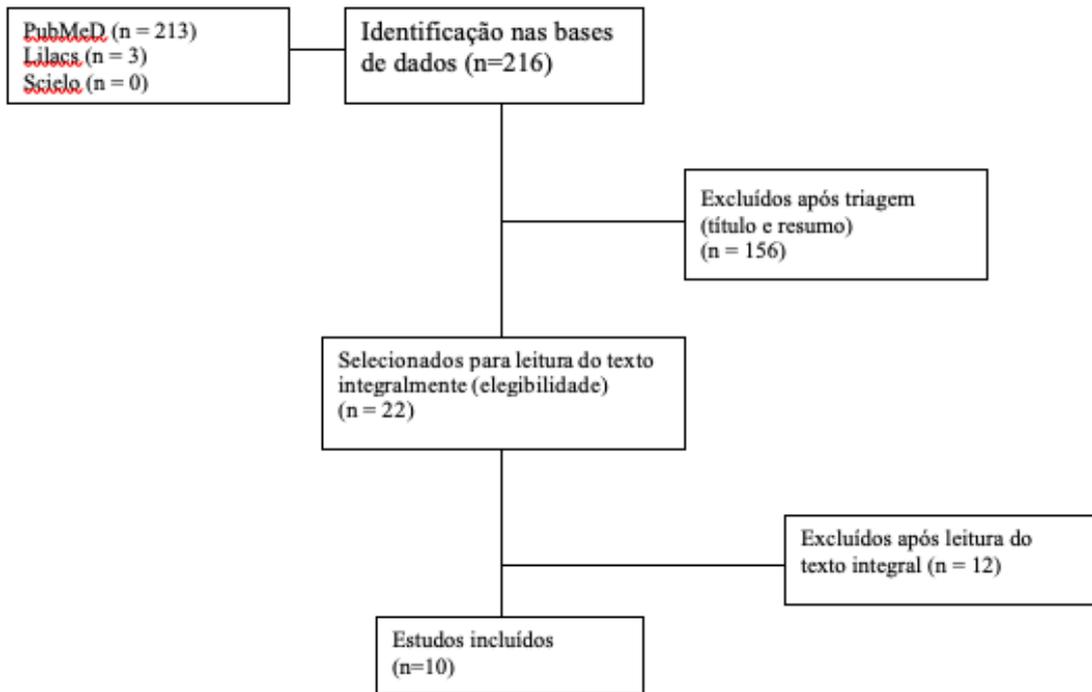
Realizou-se uma revisão de escopo, a qual buscou responder a seguinte pergunta: “Quais as alterações celulares e imunológicas e suas implicações no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)?”. Mediante a pergunta, foram iniciadas as etapas da pesquisa que se basearam em determinar os descritores, formular a estratégia de busca, escolher as bases de dados e selecionar os títulos mais pertinentes. Após isso, foram escolhidos os resumos, com posterior leitura de textos completos para a seleção dos artigos para compor a revisão. Após a escolha, foram extraídos e analisados os dados para a construção do texto.

A formulação da estratégia de busca teve como base os descritores ‘ADHD’, ‘Inflammatory’, ‘Imune’, associados ao operador booleano AND, através de pesquisas na base de dados PubMed, Lilacs e Scielo conduzidas em julho de 2023. Foram encontrados 216 artigos; não foram aplicadas restrições de linguagem.

Foram incluídos artigos publicados a partir de 2016, envolvendo artigos que contemplassem a temática do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e as relações com processos inflamatórios celulares e/ou imunológicos.

Foram excluídos então, aqueles artigos que abordavam especificamente sobre o tratamento da doença e alguns tipos de medicações, além daqueles que mencionaram causas secundárias para o desenvolvimento do transtorno, como intercorrências durante a gestação. Assim como, foram excluídos artigos que relacionavam o TDAH a outros tipos de transtornos psiquiátricos. Por fim, foram selecionados 10 estudos após aplicar os critérios de inclusão e exclusão (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de fluxo ilustrando o processo de pesquisa na literatura



Fonte: Dados da pesquisa.

### 3 RESULTADOS

Os títulos e os principais resultados obtidos por cada um dos dez trabalhos selecionados para compor essa revisão estão descritos no Quadro 1. Essa análise pode auxiliar a entender o papel das interleucinas, das neurotrofinas, do estresse oxidativo e da microglia na patogênese em questão. Além de correlacionar os eixos hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e o estresse, bem como o eixo intestino-cérebro e a obesidade na fisiopatologia do TDAH.

Quadro 1 - Informações mais relevantes dos artigos selecionados.

1 - Inflammation and comorbidity in ADHD: a two-hit model	Acredita-se que essa reação exacerbada do SNC compreende a exposição a fatores ambientais, como tabagismo materno e exposição a poluentes, que desencadeiam a inflamação durante o período pós-natal, e na infância também influenciam o risco de distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo o TDAH. Além disso, um estudo feito em agosto de 2021 por profissionais da área da saúde de Londres e China, demonstrou resultados com um nível mais baixo de cortisol matinal, especialmente quando os participantes jovens neurotípicos ou com TDAH acordam, explicando parcialmente que esses jovens podem se sentir cansados e ter um horário de despertar mais tardio de manhã, uma vez que seus níveis de cortisol podem levar mais tempo para atingir o pico. Uma alteração no ritmo diurno dos níveis de cortisol pode contribuir para os baixos níveis matinais de cortisol em crianças com TDAH. Um atraso na fase dos ritmos de cortisol no TDAH também foi apoiado por um estudo em adultos com TDAH, no qual adultos com TDAH apresentaram uma fase atrasada no ritmo de cortisol de 2 horas
2- Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with	Fatores como o eixo HPA, os níveis de cortisol e inflamações são relevantes para influenciar diretamente o estresse, que tem papel fundamental no

attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis	transtorno. A exemplo disso, um estudo realizado com a dexametasona em crianças, evidenciou um menor proveito da droga no eixo HPA quando comparadas com os controles, evidenciando que os menores com TDAH tinham o feedback negativo prejudicado sobre a secreção de hormônios do eixo.
3-Role of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Ponto importante a ser considerado é o fato de que a ansiedade é um sintoma comum do TDAH, e em pessoas com compulsão alimentar pode intensificar a inflamação dependente do estresse ou exacerbar um possível papel da inflamação na desregulação da resposta neuroendócrina ao estresse, como já foi demonstrado em transtornos de ansiedade, e todos esses fatores podem levar a um maior risco de desenvolver a patologia.
4-Association between inflammatory cytokines and ADHD symptoms in children and adolescents with obesity: A pilot study	A obesidade está diretamente relacionada com a disbiose e possui importância clínica elevada, além de alta prevalência. Os indivíduos afetados por ela e pelo TDAH representam uma parcela significativa da sociedade, justamente por ter diversos fatores inflamatórios em conjunto, além de agravar os sintomas desse transtorno. Vale pontuar, que as citocinas pró-inflamatórias e outras como IL-2 (Interleucina dois), IL-5 (Interleucina cinco) e TNF- $\beta$ (fator de necrose tumoral) estão diretamente relacionadas à gravidade dos sintomas. O que corrobora para o fato de que as citocinas ajudam na regulação dos gânglios basais e desempenham papel importante na síntese de dopamina no cérebro, diretamente relacionado ao transtorno.
5-Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder	Compreender os processos imunológicos no TDAH, oferecendo uma base para o desenvolvimento de estratégias de intervenção que visem mitigar a inflamação cerebral, potencialmente melhorando os resultados clínicos e a compreensão da patogênese do TDAH.
6-ADHD pathogenesis in the immune, endocrine and nervous systems of juvenile and maturing SHR and WKY rats	Os hormônios glicocorticóides que demonstraram atuação na patologia, já que podem diminuir a regulação de um grande número de citocinas, como a interleucina IL-1 $\beta$ e IL-6 e do TNF- $\alpha$ . Ademais, as quimiocinas e as células T, além de aumentarem a neuroinflamação, com o aumento do número de citocinas, também influenciam de forma negativa a emoção, o aprendizado e a atenção.
7- Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis	No cérebro, o estresse oxidativo pode prejudicar a integridade dos neurônios, uma vez que o cérebro é rico em ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs) altamente suscetíveis à oxidação. O que é relacionado com a patologia em questão, uma vez que pode resultar em danos oxidativos aos neurônios e promover inflamação sistêmica, promovendo um cenário para o surgimento do TDAH.
8- Inflammation, Anxiety, and Stress in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Estudos que se concentrem na associação entre inflamação, ansiedade e estresse agudo e crônico no TDAH são altamente pertinentes e podem ter implicações clínicas rapidamente traduzíveis para avaliar a resposta ao tratamento em pacientes, bem como para diagnóstico, prognóstico ou avaliação de risco em indivíduos vulneráveis
9- Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases	O estresse oxidativo, ao desencadear a produção excessiva de metabólitos de radicais livres, pode comprometer significativamente o equilíbrio delicado do sistema de defesa antioxidante natural presente no organismo. Este desequilíbrio, por sua vez, pode criar um ambiente propício para a ativação de citocinas pró-inflamatórias, moléculas sinalizadoras envolvidas nas respostas inflamatórias do corpo. A interação entre o estresse oxidativo, a inflamação e as citocinas pró-inflamatórias pode estabelecer um cenário propício para o desenvolvimento e/ou agravamento do TDAH. Este processo complexo destaca a interconexão entre os processos bioquímicos no corpo e a possível contribuição de fatores oxidativos e inflamatórios no contexto do TDAH, fornecendo uma perspectiva mais abrangente sobre os mecanismos subjacentes dessa condição neurocomportamental.
10-Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)	A disbiose que é originada pelo aumento de organismos inflamatórios no intestino pode gerar uma translocação e levar a uma inflamação sistêmica levando, por sua vez, a ruptura da barreira hematoencefálica e o aumento do nível de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IFN- $\gamma$ (Interferon-gama), que geram uma neuroinflamação contribuindo para a patogênese alterando processos cognitivos como a memória de trabalho e tempo de reação. Assim

	como pode produzir um estresse oxidativo que afeta diretamente as células do neurônio e os neurotransmissores relacionados ao TDAH
--	--

Fonte: Dados da pesquisa.

#### 4 CONCLUSÃO

Embora as evidências sugiram uma associação potencial entre as interleucinas especialmente a IL-6, alguns eixos como o eixo HPA e o GBA, além de associar o cortisol, neurotrofinas, estresse oxidativo e células da micróglia com o transtorno abordado, é importante destacar que a problemática em destaque é multifatorial e envolve uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos.

Mais pesquisas são necessárias para entender melhor o papel de todos esses fatores para o desenvolvimento, assim como, para entender as formas de ações que possam contribuir para os diferentes níveis de gravidade e manifestação da patologia. Desse modo, compreender essas interações pode levar a novas estratégias terapêuticas e abordagens para o tratamento do TDAH (BUIBELAAR JK, 2018).

Diante disso, caso biomarcadores de resposta a terapias sejam identificados, é possível haver ajuda direta na personalização do tratamento e seja possível direcionar intervenções terapêuticas com o objetivo de reduzir a inflamação e/ou exposição ambiental, como discutido acima. Além disso, as relações mencionadas destacam a importância de identificar e tratar comorbidades do TDAH.

Assim, estudos que se concentrem na associação entre inflamação, ansiedade e estresse agudo e crônico no TDAH são altamente pertinentes e podem ter implicações clínicas rapidamente traduzíveis para avaliar a resposta ao tratamento em pacientes, bem como para diagnóstico, prognóstico ou avaliação de risco em indivíduos vulneráveis (SACCARO LF, 2021).

## REFERÊNCIAS

BUITELAAR JK. (2018). Inflammation and comorbidity in ADHD: a two-hit model. **The American Journal of Psychiatry**, 175(3), 209-210.

CHANG JP, SU KP, MONDELLI V, PARIANTE CM. Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis. **Transl Psychiatry**. 2021.

CORONA JC. Role of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Antioxidants (Basel)**. 2020.

CORTESE S, et al. Association between inflammatory cytokines and ADHD symptoms in children and adolescents with obesity: A pilot study. **Psychiatry Res**. 2019.

DUNN GA, NIGG JT, SULLIVAN EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. **Pharmacol Biochem Behav**. 2019.

KOZŁOWSKA A, et al. ADHD pathogenesis in the immune, endocrine and nervous systems of juvenile and maturing SHR and WKY rats. **Psychopharmacology (Berl)**. 2019.

MISIAK B, et al. Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 2022.

SACCARO LF, et al. Inflammation, Anxiety, and Stress in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biomedicines**. 2021.

SALEM HA, et al. d. Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. **Pharmaceuticals (Basel)**. 2022.

SUKMAJAYA AC, LUSIDA MI, SOETJIPTO, SETIAWATI Y. Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Ann Gen Psychiatry**. 2021.