

Associação entre infecção materna durante a gestação e a ocorrência de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão sistemática

Association between maternal infection during pregnancy and the occurrence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review

Asociación entre la infección materna durante el embarazo y la aparición del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática

Recebido: 09/02/2022 | Revisado: 16/02/2022 | Aceito: 18/02/2022 | Publicado: 26/02/2022

José William Araújo do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1844-1117>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: jwan@cin.ufpe.br

Delziane Francisca Ribeiro Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1651-2150>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: delziane.ribeiro@ufpe.br

Josafá Silva de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5437-6850>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: josafasilva298@gmail.com

Amanda da Costa Marques Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3134-2615>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: amanda.marquesf@icloud.com

Maria da Conceição Nascimento Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3088-7293>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: maria.2019108831@unicap.br

Gerson Waltrudes da Silva Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8457-7859>

Centro Universitário Brasileiro, Brasil

E-mail: gersonwaltrudes@hotmail.com

Cintia Raquel Martins da Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3191-6690>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: raquel.cintia.17@gmail.com

Ana Sofia Lopes dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6520-1802>

Instituto Pernambucano de Ensino Superior, Brasil

E-mail: anasofialopessant@gmail.com

Karoline Pedrozo Maciel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0211-5402>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: kmaciel09@gmail.com

Girlayne Fragoso Alves da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7154-4932>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: girlayne.fragoso@gmail.com

Resumo

Objetivo: Analisar a associação entre infecção materna durante a gestação e a ocorrência de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio do método PRISMA, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Web of Science, por meio dos seguintes descritores: “infection”, “infectious”, “bacterial”, “vírus”, “Attention Deficit Hyperactivity Disorder”, “ADHD”, “Attention-Deficit Disorder”, “Hyperkinetic Syndrome”, “gestation” e “maternal infection”. Foram incluídos artigos completos, disponíveis em inglês, publicados entre janeiro de 2016 a dezembro de 2021 e estudos com resultados baseados em dados estatísticos com associações entre as variáveis de interesse fornecidas. Resultados: Seis artigos compuseram a amostra final deste estudo, com maior frequência de publicação em 2019 (n: 03) e maior produção do Reino Unido (n: 02). Todas as pesquisas utilizaram a metodologia do estudo de coorte, caracterizando as pesquisas como apresentando

nível de evidência moderado (III). Apesar de ser observada acentuada heterogeneidade entre os estudos, verificou-se, em todas as pesquisas, que a infecção materna durante a gravidez estava associada a um risco aumentado de TDAH na prole, mesmo na existência de alguns fatores genéticos e sociais de confusão. Conclusão: Verificou-se que a infecção materna na gestação pode estar associada estatisticamente a ocorrência de TDAH na prole, porém mais estudos observacionais robustos precisam ser realizados a fim de verificar se fatores de confusão (genéticos e sociais) podem estar envolvido nos resultados.

Palavras-chave: TDAH; Infecção; Revisão acadêmica.

Abstract

Objective: To analyze the association between maternal infection during pregnancy and the occurrence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). **Methodology:** This is a systematic review carried out using the PRISMA method, in the electronic databases PubMed, Scopus and Web of Science, using the following descriptors: “infection”, “infectious”, “bacterial”, “virus”, “Attention Deficit Hyperactivity Disorder”, “ADHD”, “Attention-Deficit Disorder”, “Hyperkinetic Syndrome”, “gestation” and “maternal infection”. Full articles, available in English, published between January 2016 and December 2021 and studies with results based on statistical data with associations between the variables of interest provided were included. **Results:** Six articles made up the final sample of this study, with the highest frequency of publication in 2019 (n: 03) and the highest production in the United Kingdom (n: 02). All studies used the cohort study methodology, characterizing the studies as presenting a moderate level of evidence (III). Despite a marked heterogeneity between studies, it was found, in all studies, that maternal infection during pregnancy was associated with an increased risk of ADHD in the offspring, even in the presence of some genetic and social confounding factors. **Conclusion:** It was found that maternal infection during pregnancy can be statistically associated with the occurrence of ADHD in offspring, but more robust observational studies need to be carried out in order to verify whether confounding factors (genetic and social) may be involved in the results.

Keywords: ADHD; Infection; Academic review.

Resumen

Objetivo: Analizar la asociación entre la infección materna durante el embarazo y la aparición del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática realizada mediante el método PRISMA, en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los siguientes descriptores: “infection”, “infectious”, “bacterial”, “virus”, “Attention Deficit Hyperactivity Disorder”, “ADHD”, “Attention-Deficit Disorder”, “Hyperkinetic Syndrome”, “gestation” y “maternal infection”. Se incluyeron artículos completos, disponibles en inglés, publicados entre enero de 2016 y diciembre de 2021 y estudios con resultados basados en datos estadísticos con asociaciones entre las variables de interés proporcionadas. **Resultados:** Seis artículos conformaron la muestra final de este estudio, con la mayor frecuencia de publicación en 2019 (n: 03) y la mayor producción en Reino Unido (n: 02). Todos los estudios utilizaron la metodología de estudio de cohortes, caracterizándose los estudios como que presentan un nivel de evidencia moderado (III). A pesar de una marcada heterogeneidad entre los estudios, se encontró, en todos los estudios, que la infección materna durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de TDAH en la descendencia, incluso en presencia de algunos factores de confusión genéticos y sociales. **Conclusión:** Se encontró que la infección materna durante el embarazo se puede asociar estadísticamente con la aparición de TDAH en la descendencia, pero es necesario realizar estudios observacionales más robustos para verificar si los factores de confusión (genéticos y sociales) pueden estar involucrados en la resultados.

Palabras clave: TDAH; Infección; Revisión académica.

1. Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno neurocomportamental e multifatorial com início na infância e caracterizado por desatenção, hiperatividade motora e impulsividade inapropriadas e prejudiciais ao desenvolvimento, com dificuldades muitas vezes continuando na idade adulta (Posner et al., 2020). Além dos sintomas centrais, crianças ou adolescentes com TDAH têm taxas aumentadas de comorbidades, incluindo transtorno de conduta, dificuldades de aprendizagem, transtorno desafiador opositivo ou transtornos depressivos, que têm maior impacto na vida cotidiana da criança ou adolescente (Hodgkins et al., 2013).

O TDAH é um grande problema de saúde pública porque está associado a uma ampla gama de desfechos negativos ao longo da vida dos pacientes, incluindo atividades sociais, acadêmicas ou ocupacionais (Hall et al., 2015). Trata-se de um dos transtornos psiquiátricos mais comuns em crianças e adolescentes e afeta aproximadamente 5-12% desta população em todo o mundo, com pouca variação entre países e regiões (Quintero et al., 2018).

Como para todos os distúrbios complexos, nenhum fator de risco único é necessário ou suficiente para explicar o TDAH, de tal modo que muitos fatores genéticos e ambientais contribuem para o risco e o padrão de herança é multifatorial para a maioria dos indivíduos afetados (Kim et al., 2020). Nesta perspectiva, as exposições pré-natais e perinatais a adversidades têm sido consideradas há muito tempo como possíveis fatores de risco para transtornos do neurodesenvolvimento e são biologicamente plausíveis como riscos causais porque ocorrem durante um período sensível no neurodesenvolvimento (Gage et al., 2016).

Embora considerado um transtorno altamente hereditário, a exposição a certos fatores ambientais durante a gravidez, um período vulnerável de maior plasticidade e rápido desenvolvimento, é sugerido para ter um impacto causal sobre TDAH (Faraone et al., 2005). Fatores de estilo de vida como exposição ao álcool, tabaco e cocaína durante a gravidez foram associados com risco aumentado para TDAH, mas a literatura está dividida se essas exposições são causais ou indicativas do estilo parental (Kim et al., 2015).

Neste contexto, estudos experimentais em animais demonstraram que a exposição pré-natal a infecções e citocinas pró-inflamatórias podem interromper o desenvolvimento do cérebro fetal e produzir diferenças no volume e integridade da massa cinzenta e branca (Khandaker et al., 2015). Estas descobertas apoiam estudos epidemiológicos anteriores que sugeriram uma relação entre a exposição a infecções durante a gravidez e vários distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo esquizofrenia, psicose e transtorno do espectro autista, indicando possíveis mecanismos imunomediados subjacentes (Zerbo et al., 2015; Blomstrom et al., 2016).

Uma vez que o esclarecimento dos fatores de risco para o TDAH pode auxiliar na adoção de estratégias adequadas de prevenção deste transtorno, este estudo objetivou analisar a associação entre infecção materna durante a gestação e a ocorrência de TDAH.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo conduzido por meio de uma revisão sistemática da literatura, realizada com base no método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis (PRISMA) (Moher et al., 2015). A questão norteadora desta pesquisa incide em: “Qual a associação entre infecção materna durante a gestação e a ocorrência de TDAH?”

Para a condução do estudo foi tomado como base as seguintes etapas idealizadas por Pati & Lorusso (2018): 1) Definição da questão norteadora e objetivos da pesquisa; 2) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão/ amostragem dos estudos; 3) Busca na literatura; 4) Categorização e análise dos estudos; 5) Apresentação e discussão dos resultados da amostra e; 6) Apresentação e síntese do conhecimento.

A investigação dos estudos ocorreu nas bases de dados eletrônicas - Nacional Institute of Medicine (NIH-PubMed), Scopus e Web of Science, no período de novembro de 2021 a janeiro de 2022. As bases de dados foram selecionadas pela sua grande abrangência de estudos. Para as buscas nestas bases, foram utilizados descritores extraídos do Medical Subject Headings (MeSH), a saber: “infection”, “infectious”, “bacterial”, “virus”, “Attention Deficit Hyperactivity Disorder”, “ADHD”, “Attention-Deficit Disorder”, “Hyperkinetic Syndrome”, “gestation” e “maternal infection”. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” para o cruzamento dos descritores, com aplicações específicas para cada base de dados, conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1: Estratégia de busca nas bases de dados, Recife (PE), Brasil, 2022.

Base de dados (artigos recuperados)	Estratégia de busca
PubMed (999)	((((((((infection) OR (infectious)) OR (bacterial)) OR (vírus)) AND (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)) OR (ADHD)) OR (Attention-Deficit Disorder)) OR (Hyperkinetic Syndrome) AND (gestation) OR (maternal infection)
Scopus (158)	(((infection) OR (infectious)) AND (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) OR (ADHD))
Web of Science (457)	((((((((infection) OR (infectious)) AND (Attention-Deficit Disorder)) OR (ADHD) AND (gestation) OR (maternal infection))

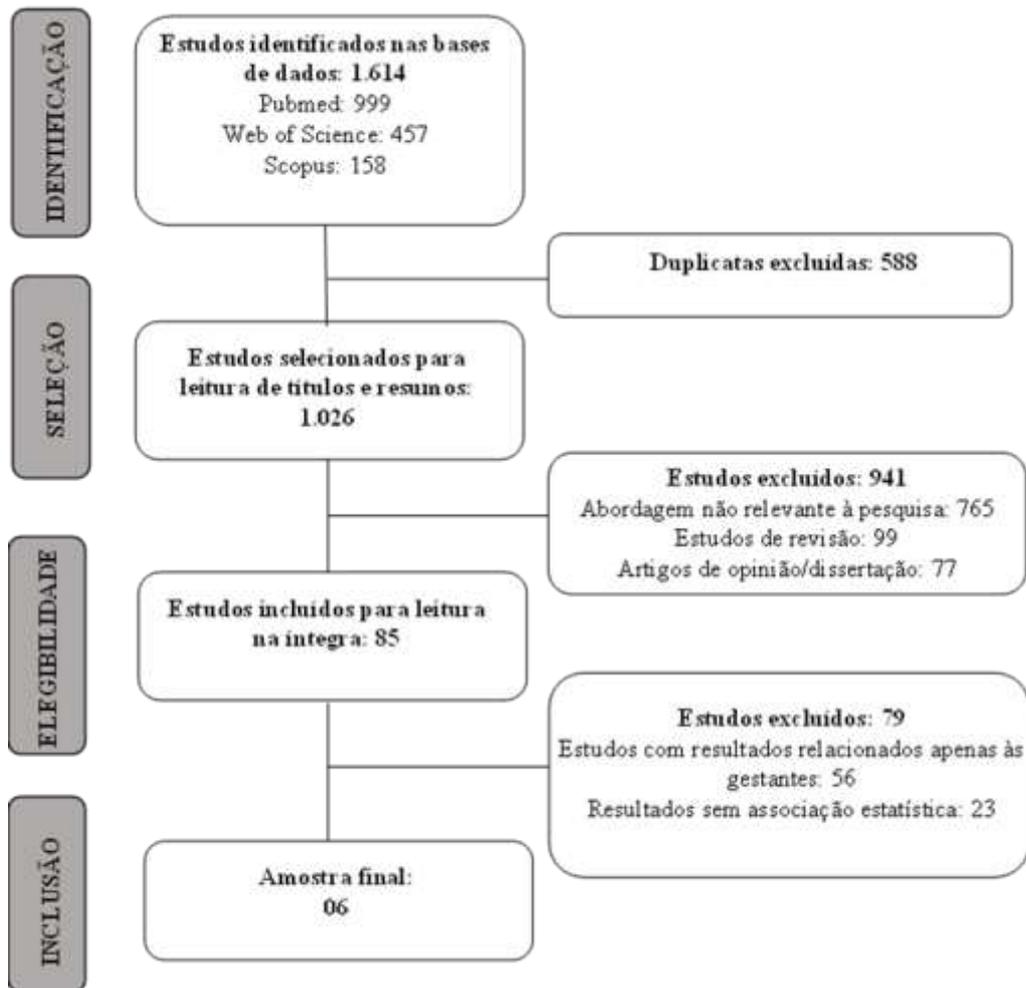
Fonte: Dados obtidos no estudo.

Os artigos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: textos completos, disponíveis em inglês, publicados entre janeiro de 2016 a dezembro de 2021 e estudos com resultados baseados em dados estatísticos com associações entre as variáveis de interesse fornecidas, incluindo o odds ratios (ORs). Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados (duplicatas), estudos de revisão, editoriais, artigos de opinião, dissertações e teses e pesquisas com temática não relevante a questão norteadora da pesquisa.

Para garantir o registro conjunto de informações relevantes ao tema, foi utilizado o instrumento proposto por Nascimento et al. (2021), adaptado para este estudo com as seguintes variáveis: dados de identificação (título, autores, periódico, ano de publicação, país de origem do estudo, fator de impacto segundo o Journal Citation Reports – JCR, qualis e base de dados), delineamento metodológico (tipo/abordagem do estudo e nível de evidência) e principais resultados (número de participante dos estudos, tipo de infecção analisada e as associações entre a ocorrência do fenômeno nas gestantes e o TDAH na prole).

Após a aplicação dos filtros de pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontrados 1.614 artigos. Os artigos duplicados (588) foram registrados apenas uma vez, totalizando em 1.026 para leitura dos títulos e resumos. Nesta etapa foram excluídas 765 publicações que não tinham abordagem relevante a temática deste estudo, 99 estudos de revisão e 77 artigos de opinião e dissertações. Sendo assim, 85 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra, porém 56 foram excluídas por serem estudos com resultados relacionados apenas às complicações maternas na gestante e 23 foram excluídas por, apesar de apresentarem o TDAH como complicação associada a infecção materna, não trouxeram associações estatísticas nos resultados. Desta forma, seis artigos constituíram a amostra final desta revisão, conforme explicitado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção do estudo, Recife (PE), Brasil, 2022.



Fonte: Dados obtidos no estudo.

Os artigos selecionados foram submetidos à classificação do nível de evidência, a partir do instrumento de Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação dos Estudos (Stillwell et al., 2010). Segundo esta classificação, os níveis I e II são considerados evidências fortes, III e IV moderadas e V a VII fracas. Salienta-se que este estudo preservou os aspectos éticos de tal forma que todos os autores das publicações analisadas foram referenciados apropriadamente, mediante a Lei de Direitos Autorais nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 (Brasil, 1998).

3. Resultados

Do total de seis artigos analisados, observa-se, no Quadro 2, maior frequência de publicação em 2019 (n: 03) e maior produção do Reino Unido (n: 02). Em relação aos Qualis dos periódicos da amostra, todos os estudos são classificados como A1 pela CAPES. Quanto ao fator de impacto destes periódicos, a JAMA Psychiatry apresentou o JCR mais elevado (21.696). Referente à abordagem dos artigos encontrados, verifica-se que todos utilizaram o estudo de coorte, caracterizando as pesquisas como apresentando nível de evidência moderado, mediante a classificação utilizada para análise.

Quadro 2: Caracterização dos artigos da amostra final, Recife (PE), Brasil, 2022.

ID	Autoria/ ano	País	Periódico (Qualis – JCR)	Design do estudo (NE*)	Objetivos
01	Dreier et al. 2016	Dinamarca	Journal of Child Psychology and Psychiatry (A1 – 8.982)	Estudo de coorte (III)	Investigar o impacto da infecção materna na gestação na ocorrência de TDAH na prole, considerando o tempo gestacional e a intensidade da exposição.
02	Ginsberg et al. 2019	Suécia	Journal of Child Psychology and Psychiatry (A1 – 8.982)	Estudo de coorte (III)	Investigar a associação entre infecção materna durante a gravidez requerendo internação hospitalar e TDAH na prole.
03	Gustavson et al. 2019	Noruega	Scientific Reports (A1 – 4.380)	Estudo de coorte (III)	Examinar associações entre febre materna durante a gravidez e diagnóstico de TDAH na prole.
04	Leppert et al. 2019	Reino Unido	JAMA Psychiatry (A1 – 21.596)	Estudo de coorte (III)	Testar se os escores de risco poligênico materno para transtornos do neurodesenvolvimento foram associados a exposições precoces previamente associadas aos transtornos.
05	Hamad et al. 2020	Canadá	Canadian Medical Association Journal (A1 – 8.262)	Estudo de coorte (III)	Examinar a associação entre a exposição pré-natal a antibióticos e o risco de TDAH.
06	Hall et al. 2021	Reino Unido	Journal of Attention Disorders (A1 – 3.256)	Estudo de coorte (III)	Examinar as ligações entre infecções pré-natais registradas no hospital e relatadas pela mãe e TEA, TDAH e TEA e TDAH concomitantes.

Nota: *NE - Nível de evidência. Fonte: Dados obtidos no estudo.

Por meio do Quadro 3 é possível analisar algumas informações importantes acerca dos estudos realizados. No total, 26.836 casos de TDAH e 330.572 controles foram incluídos nas análises. Verifica-se que cinco estudos avaliaram qualquer tipo de infecção materna (ID02, ID03, ID04, ID05 e ID06) e apenas um estudo avaliou a infecção geniturinária (ID01). Apesar de ser observada acentuada heterogeneidade entre os estudos, verificou-se, em todas as pesquisas, que a infecção materna durante a gravidez estava associada a um risco aumentado de TDAH na prole, mesmo na existência de alguns fatores genéticos e sociais de confusão. Especificamente em dois estudos (ID02 e ID05), verificou-se que tal associação não foi encontrada na análise de correspondência entre irmãos, sugerindo que a confusão por fatores genéticos e sociais pode explicar em grande parte a associação observada.

Quadro 3: Análise da associação entre infecção materna na gestação e a ocorrência de TDAH, Recife (PE), Brasil, 2022.

ID	Número de participantes	Tipo de infecção analisada	Principais resultados
01	2.230 casos; 86.727 controles	Infecção geniturinária	As análises não revelaram associação geral entre a exposição materna a febre ou infecções e TDAH na prole - aHR [‡] : 1,03; IC95%*: 0,93–1,13 e aHR [‡] : 1,01, IC95%*: 0,92– 1,11. Quando as exposições foram consideradas durante períodos gestacionais específicos, taxas aumentadas de TDAH foram observadas após febre nas semanas gestacionais 9–12 (aHR [‡] : 1,33, IC95%*: 1,12–1,58) e infecções geniturinárias nas semanas 33–36 (aHR [‡] : 1,60; IC95%*: 1,13–2,26).
02	264 casos; 17.197 controles	Qualquer infecção	Em toda a população, a infecção materna na gestação foi associada ao TDAH na prole ([†] HR = 2,31, *IC95% = 2,04–2,61). Essa associação foi atenuada ao considerar as covariáveis medidas ([†] HR = 1,86, *IC95% = 1,65–2,10). A associação foi ainda mais atenuada ao ajustar para fatores não medidos compartilhados entre primos ([†] HR = 1,52, *IC95% = 1,12–2,07). Finalmente, a associação foi totalmente atenuada nas comparações entre irmãos ([†] HR = 1,03, *IC95% = 0,76–1,41).
03	2.941 casos; 97.009 controles	Qualquer infecção	As crianças expostas à febre materna no primeiro trimestre de gestação receberam um diagnóstico de TDAH com mais frequência do que as crianças não expostas ([€] OR = 1,31, *IC95% = 1,06–1,61). Para crianças expostas duas vezes ou mais no primeiro trimestre, o [€] OR foi de 2,64 (*IC = 1,36–5,14).
04	4.617 casos; 3.358 controles	Qualquer infecção	TDAH foi associado a vários fatores pré-natais, incluindo infecções ([€] OR = 1,11; *IC95% = 1,04–1,18).
05	16.290 casos; 171.315 controles	Qualquer infecção	A dispensação pré-natal de antibióticos foi associada ao aumento do risco de TDAH ([†] HR = 1,22; *IC95% = 1,18–1,26). Duas análises de controle negativo indicaram uma associação positiva com TDAH, apesar da falta de um mecanismo biológico razoável, o que sugeriu que a associação observada entre a dispensação de antibióticos pré-natal e o risco de TDAH foi provavelmente devido a fatores de confusão.
06	494 casos; 14.966 controles	Qualquer infecção	Os resultados de modelos logísticos não ajustados mostraram que a ocorrência de qualquer infecção pré-natal, registrada no hospital ou relatada pela mãe, estava associada ao aumento das chances de TDAH ([€] OR = 1,47; *IC95% = 1,04–2,07).

Notas: *IC95% - Intervalo de confiança de 95%; [‡]aHR - Taxa de risco ajustada; [†]HR - Hazard Ratios (Proporções de Perigo); [€]OR - Odds Ratio (Razão de probabilidade). Fonte: Dados obtidos no estudo.

4. Discussão

À luz dos resultados, verificou-se que a ocorrência de infecção materna durante o período gestacional pode estar fortemente associada a um risco aumentado de TDAH na prole. No entanto, tal associação não foi encontrada nos estudos com relação a análise de correspondência entre irmãos, sugerindo que a confusão por fatores genéticos e sociais pode explicar em grande parte a associação observada.

Nesta linha de raciocínio, tem sido sugerido que o comportamento alterado observado após a exposição à infecção no útero pode ser resultado do impacto de organismos infecciosos no sistema imunológico materno (Bergdolt & Dunaevsky, 2019). O aumento de citocinas inflamatórias no soro materno e no líquido amniótico pode penetrar na placenta e, assim, afetar o cérebro em desenvolvimento (Tsukada et al., 2019).

Isto ocorre porque o período fetal no desenvolvimento dos mamíferos é uma janela crítica de crescimento caracterizada por rápidas mudanças na organização neuronal (Al-Haddad et al., 2019). A interrupção do desenvolvimento cerebral neste momento pode ter uma influência de longo prazo na função comportamental e cognitiva da prole. Pesquisadores relataram uma associação significativa entre a exposição à infecção durante a gravidez e um risco aumentado de autismo e psicose. Portanto, estes pesquisadores afirmam que é razoável especular que a infecção materna durante a gravidez também pode alterar o risco de TDAH na prole (Jiang et al., 2016; Jiang et al., 2020).

Um número crescente de estudos epidemiológicos tem explorado supostos fatores de risco ambiental para compreender melhor as causas da TDAH. Por exemplo, o tabagismo materno durante a gravidez foi há muito tempo considerado um fator de risco causal para a TDAH, mas esta visão foi desafiada em uma série de estudos quase-experimentais. Estes estudos sugerem que a associação entre fumar durante a gravidez e TDAH reflete a confusão familiar em vez de efeitos causais (Skoglund et al., 2014; Knopik et al., 2016)

Nosso estudo, assim como os analisados nos resultados, ressaltam a importância de ser cauteloso quanto a interpretação de resultados de observação padrão, porque as associações estatísticas indicam o aumento dos riscos, não refletindo necessariamente os efeitos de causalidade (Thapar & Rutter, 2009). Vários estudos anteriores, não incluídos nesta revisão devido ao recorte temporal, relatam uma associação entre infecção materna durante a gestação e a ocorrência de TDAH na prole. Um estudo observacional dos Estados Unidos identificou que a infecção do trato urinário materno estava associada ao aumento das probabilidades de TDAH (Taxa de risco ajustada = 1,29; intervalo de confiança 95% = 1,23-1,35) (Mann & McDermott, 2011).

Reitera-se que as análises de exposição a infecções dos estudos analisados não foram feitas para trimestres específicos, mas exclusivamente para o conjunto da gravidez, devido ao baixo número de casos em comparação com os controles, o que reduz o poder estatístico para análises confiáveis em um nível mais detalhado. Assim, análises que são mais refinadas podem identificar mais janelas de tempo específicas durante a gravidez, quando certas infecções aumentaram o risco de TDAH na prole e que pode ser robusta para comparações entre irmãos (Scola & Duong, 2017).

Pode ser que a infecção materna na gestação influencie o feto ou criança de forma diferente, dependendo do tipo de infecção. Por exemplo, nas infecções do trato urinário, bactérias ou vírus poderiam alcançar diretamente o feto ou o recém-nascido ao descer o canal vaginal. Por outro lado, os estudos epidemiológicos apoiam a associação entre a exposição pré-natal a vários patógenos infecciosos e distúrbios psiquiátricos, sugerindo que a ativação imunológica geral (por exemplo, níveis elevados de citocinas), em vez do tipo de patógeno pode ser um caminho subjacente comum, aumentando o risco de distúrbios mentais (Marttunen, & Raevuori, 2016; Scola & Duong, 2017).

Ao todo, este estudo contribui com novos conhecimentos para a pesquisa sobre fatores de risco ambiental para a TDAH, uma vez que, sendo o tema de máxima importância, poucas pessoas sabem a respeito desse assunto (Mende et al., 2021). Porém, salienta-se que esta revisão teve como principal limitação o pequeno número de estudos incluídos na amostra

final, principalmente quando foram utilizadas análises diferentes, o que pode ter influenciado nos resultados identificados.

5. Conclusão

Verificou-se que a infecção materna na gestação pode estar associada estatisticamente a ocorrência de TDAH na prole, de tal modo que essa associação pode ser parcialmente explicada por fatores genéticos e familiares não mensurados nos estudos analisados. No entanto, os resultados, conforme pesquisadores, devem ser interpretados com cautela devido à grave heterogeneidade e ao número limitado de estudos incluídos. Desta forma, sugere-se que mais estudos observacionais robustos sejam realizados a fim de verificar se fatores de confusão (genéticos e sociais) podem estar envolvidos na associação entre infecção materna na gestação e a ocorrência de TDAH.

Referências

- Al-Haddad, B. J. S., Oler, E., Armistead, B., Elsayed, N. A., Weinberger, D. R., Bernier, R., et al. (2019). The fetal origins of mental illness. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 221(6), 549-562.
- Bergdolt, L., & Dunaevsky, A. (2019). Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Prog. Neurobiol.* 175, 1-19.
- Blomstrom, E. A., Karlsson, H., Gardner, R., Jorgensen, L., Magnusson, C., & Dalman, C. (2016). Associations between maternal infection during pregnancy, childhood infections and the risk of subsequent psychotic disorder — A Swedish cohort study of nearly 2 million individuals. *Schizophrenia Bulletin.* 42(1), 125–133.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). (1998). *Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências.* Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19610.htm
- Dreier, J. W., Andersen, A. M. N., Hvolby, A., Garne, E., Andersen, P. K. & Berg-Beckhoff, G. (2016). Fever and infections in pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 57(4), 540-548.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., et al. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry.* 57(11), 1313–1323.
- Flinkkila, E., Keski-Rahkonen, A., Marttunen, M., & Raevuori, E. A. (2016). Prenatal inflammation, infections and mental disorders. *Psychopathology.* 49(5), 317–333.
- Gage, S. H., Munafò, M. R. & Davey Smith, G. (2016). Causal inference in developmental origins of health and disease (DOHaD) research. *Annu Rev Psychol.* 67,567-585.
- Ginsberg, Y., D’Onofrio, B. M., Rickert, M. E., Class, Q. A., Rosenqvist, M. A., Almqvist, C., et al. (2019). Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and attention-deficit hyperactivity disorder in offspring: a quasi-experimental family-based study. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 60(2), 160-168.
- Gustavson, K., Ask, H., Ystrom, E., Stoltenberg, C., Lipkin, W. I., Suren, P., et al. (2019). Maternal fever during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder. *Sci. Rep.* 9, 9519.
- Hall, C. L., Newell, K., Taylor, J., Sayal, K. & Hollis, C. (2015). Services for young people with attention deficit/hyperactivity disorder transitioning from child to adult mental health services: a national survey of mental health trusts in England. *J Psychopharmacol.* 29(1), 39-42.
- Hall, H. A., Speyer, L. G., Murray, A. L. & Auyeung, B. (2021). Prenatal maternal infections and children’s neurodevelopment in the UK millennium cohort study: a focus on ASD and ADHD. *J. Atten. Disord.* 26(4), 616-628.
- Hamad, A. F., Alessi-Severini, S., Mahmud, S., Brownell, M. & Kuo, I. F. (2020). Prenatal antibiotic exposure and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *CMAJ.* 192(20), 527-535.
- Hodgkins, P., Setyawan, J., Mitra, D., Davis, K., Quintero, J., Fridman, M., et al. (2013). Management of ADHD in children across Europe: patient demographics, physician characteristics, and treatment patterns. *Eur J Pediatr.* 172(7), 895–906.
- Jiang, H. Y., Xu, L. L., Shao, L., Xia, R. M., Yu, Z. H., Ling, Z. X., et al. (2016). Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 58, 165-172.
- Jiang, H. Y., Zhang, X., Pan, L. Y. & Ma, Y. C. Childhood infection and subsequent risk of psychotic disorders in adults: a systematic review and meta-analysis. *Asian J. Psychiatr.* 54, 102275.
- Khandaker, G. M., Cousins, L., Deakin, J., Lennox, B. R., Yolken, R., & Jones, P. B. (2015). Inflammation and immunity in schizophrenia: Implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry.* 2(3), 258–270.
- Kim, D. R., Bale, T. L., & Epperson, C. N. (2015). Prenatal programming of mental illness: Current understanding of relationship and mechanisms. *Current Psychiatry Reports.* 17(2), 5.

- Kim, J. H., Kim, J. Y., Lee, J., Jeong, G. H., Lee, E., Lee, S., et al. (2020). Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *Lancet Psychiatry*. 7(11), 955-970
- Knopik, V. S., Marceau, K., Bidwell, L. C., Palmer, R. H., Smith, T. F., Todorov, A., et al. (2016). Smoking during pregnancy and ADHD risk: A genetically informed, multiplexer approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 171(7), 971–981.
- Leppert, B., Havdahl, A., Riglin, L., Jones, H. J., Zheng, J., Davey Smith, G., et al. (2019). Association of maternal neurodevelopmental risk alleles with early-life exposures. *JAMA Psychiatry*. 76(8), 834-842.
- Mann, J. R., & McDermott, S. (2011). Are maternal genitourinary infection and pre-eclampsia associated with ADHD in school-aged children? *J Atten Disord*. 15(8), 667–673.
- Mendes, M., Mourão, I. S. S., Tourinho, E. F., Barros, K. P. S., Silva, K. R. L., Mourão, P. A., et al. (2021). TDAH: Transtorno e Déficit de Atenção e Hiperatividade. *Research, Society and Development*. 10(16), e305101623653.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., et al (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev*. 4(1), 1-9.
- Nascimento, J. W. A., Santos, R. S., Santos, T. M. R., Silva, A. L. B., Rodrigues, L. D. C., Silva, V. W., et al. (2021). Complications associated with intimate partner violence in pregnant women: a systematic review. *Int. J. Dev. Res*. 11(7), 48924-48928.
- Posner, J., Polanczyk, G.V. & Sonuga-Barke, E. (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 395(10222), 450-462.
- Quintero, J., Ramos-Quiroga, J. A., Sebastián, J. S., Montañés, F., Fernández-Jaén, A., Martínez-Raga, J., et al. (2018). Health care and societal costs of the management of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain: a descriptive analysis. *BMC Psychiatry*. 18, 40.
- Scola, G. & Duong, A. (2017). Prenatal maternal immune activation and brain development with relevance to psychiatric disorders. *Neuroscience*. 346, 403–408.
- Skoglund, C., Chen, Q., D’Onofrio, B.M., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2014). Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 55(1), 61–68.
- Stillwell, S., Fineout-Overholt, E., Melnyk, B. M. & Williamson, K. M. (2010). Evidence– based practice: step by step. *Am J Nurs*; 110(5), 41-47.
- Thapar, A., Rice, F., Hay, D., Boivin, J., Langley, K., Van Den Bree, M., et al. (2009). Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a novel design. *Biol Psychiatry*. 66(8), 722–727
- Tsukada, T., Shimada, H., Sakata-Haga, H., Iizuka, H. & Hatta, T. (2019). Molecular mechanisms underlying the models of neurodevelopmental disorders in maternal immune activation relevant to the placenta. *Congenit. Anom*. 59(3), 81-87.
- Zerbo, O., Qian, Y., Yoshida, C., Grether, J. K., Van de Water, J., & Croen, L. A. (2015). Maternal infection during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 45(12), 4015–4025.