



ruep

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
v. 20, n. 60, jul./set. 2023
ISSN 2318-2083 (eletrônico)

LAURA GOMES FERREIRA MORI OSORIO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

BEATRIZ FERRAZ SILVA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em setembro de 2023.
Aprovado em dezembro de 2023.*

REPRODUÇÃO ASSISTIDA E INCIDÊNCIA DE TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Objetivo: Investigar se as técnicas de fertilização assistida estão associadas à maior incidência de transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). **Métodos:** Revisão sistemática conduzida nas plataformas MedLine, Scielo e Lilacs, com a seleção de 5 artigos para análise. Foram incluídos estudos observacionais retrospectivos, prospectivos e transversais. Artigos que não respondiam ao objetivo primário ou que contemplavam outros desenhos de estudo foram excluídos. **Resultado:** Um dos artigos, dentre os 5 analisados pela nossa revisão sistemática, encontrou associação significativa para maior incidência de TDAH. Em contrapartida, os outros 4 artigos restantes não encontraram associação significativa para tal desfecho. **Conclusão:** A partir da análise sistemática dos estudos, não foi possível obter dados suficientes para uma correlação significativa entre a técnica de fertilização assistida e a incidência de TDAH.

Palavras-Chave: técnica de reprodução assistida. transtorno de déficit de atenção e incidência.

ASSISTED REPRODUCTION AND INCIDENCE OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Objective: To investigate whether assisted fertilization techniques are associated with higher incidence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Methods:** Systematic review conducted in MedLine, Scielo and Lilacs platforms, with the selection of 5 articles for analysis. Retrospective, prospective, and cross-sectional observational studies were included. Articles that did not answer the primary objective or that contemplated other study designs were excluded. **Result:** One of the 5 articles analyzed in our systematic review found a significant association with a higher incidence of ADHD. In contrast, the other 4 remaining articles found no significant association for such an outcome. **Conclusion:** From the systematic review of the studies, it was not possible to obtain sufficient data for a significant correlation between assisted fertilization technique and the incidence of ADHD.

Keywords: assisted reproduction technique. attention deficit disorder and incidence.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150
Boqueirão - Santos - São Paulo
11050-071

<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>
revista.unilus@lusiada.br

Fone: +55 (13) 3202-4100

INTRODUÇÃO

A fertilização assistida entende-se por todos os tipos de tratamento que incluem a manipulação *in vitro* de espermatozoides, óocitos ou embriões, com o objetivo de se estabelecer uma gravidez. A técnica, inicialmente, estava indicada para infertilidade, mas, atualmente, também abrange pessoas que desejam postergar o momento da paternidade. De acordo com dados da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), entre 2020 e 2021, mais de 36 mil gestações clínicas foram obtidas no Brasil com técnicas de reprodução assistida. (1) (2).

A reprodução humana assistida pode ser dividida em várias técnicas, sendo que as principais são: inseminação artificial (IIU), fertilização *in vitro* (FIV), injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICIS) e a transferência de embriões congelados (TEC). (3)

Apesar da ampla utilização da técnica, ainda há preocupações quanto à sua segurança, sobretudo em relação à saúde e ao desenvolvimento da criança. Uma dessas questões considera o desenvolvimento futuro de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) por essa criança, uma vez que não se sabe ao certo o impacto da reprodução assistida no desenvolvimento embrionário inicial desse ser. Outras preocupações incluem: déficit cognitivo, alterações visomotoras e de percepção visual, alterações psíquicas, entre outras. (4).

O TDAH representa, junto com a dislexia, a principal causa de comprometimento escolar e está presente em 7% das crianças no Brasil. Desde os anos 80, o TDAH tem sido interpretado como uma doença neuropsiquiátrica que surge na infância e persiste até a idade adulta. Atualmente, é descrito pelas autoridades médicas internacionais como um sério problema de saúde pública. O impacto desse transtorno na sociedade é enorme, considerando-se seu alto custo financeiro, o estresse nas famílias, o prejuízo nas atividades acadêmicas e vocacionais, bem como efeitos negativos na autoestima das crianças e adolescentes. A tríade sintomatológica clássica da síndrome caracteriza-se por desatenção, hiperatividade e impulsividade. A etiologia do transtorno é multifatorial. Do ponto de vista do fenótipo, o TDAH resulta da interação de vários fatores ambientais e genéticos que atuam na manifestação de seus diversos quadros clínicos. (5) (6).

O objetivo dessa revisão sistemática é compreender se existe alguma correlação entre as técnicas de fertilização assistida e o desenvolvimento de TDAH.

MÉTODO

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo as bases do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A busca das evidências iniciou-se a partir da elaboração da questão clínica: “O uso de fertilização assistida aumenta o risco de TDAH em comparação a crianças sem fertilização assistida? ”.

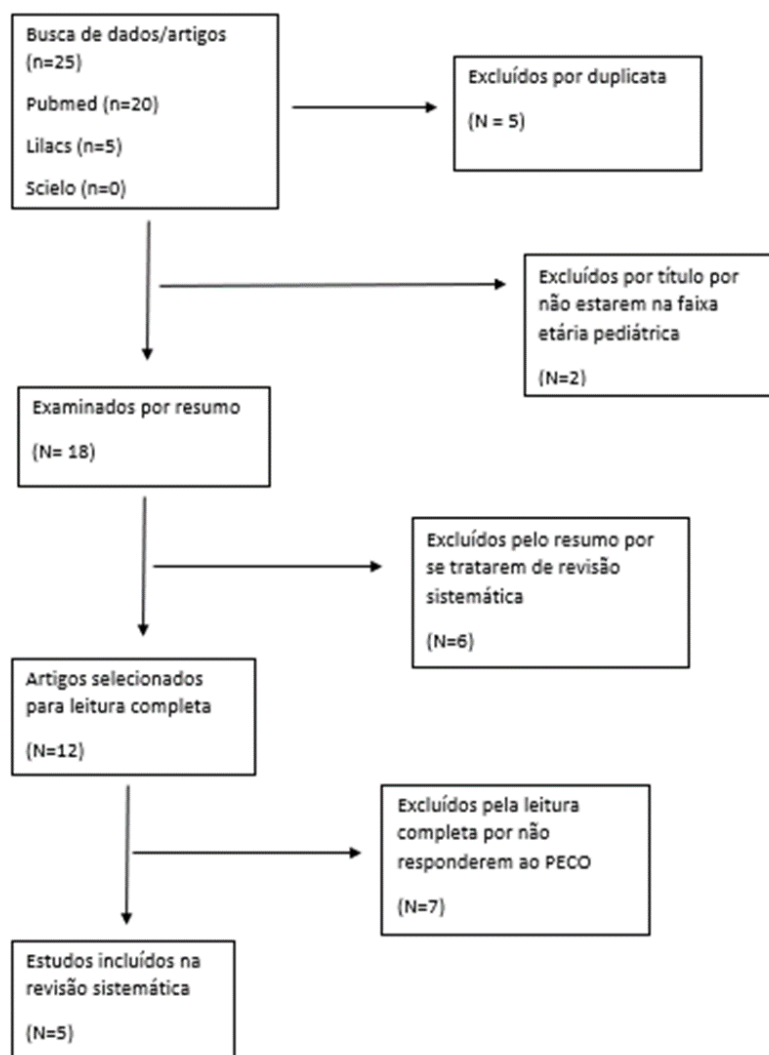
O diagnóstico de TDAH foi considerado a partir da Classificação Internacional de Doenças (CID). No caso do TDAH, o CID correspondente é o CID F90.

Para estruturar a dúvida clínica, utilizou-se adaptação do acrônimo PECO (pacientes, exposição, comparação e desfecho), considerando-se como objetivo primário a avaliação da incidência de TDAH em pacientes submetidos a métodos de fertilização assistida comparados a crianças que não foram submetidas a fertilização assistida. A pesquisa de estudos foi realizada nas plataformas MedLine, Scielo e Lilacs com a seguinte estratégia de busca: (assisted reproductive technique OR assisted reproductive technics OR assisted reproductive technic OR assisted reproductive techniques OR assisted reproductive technology OR assisted reproductive technologies) AND (attention deficit disorders with hyperactivity OR ADHD OR attention deficit hyperactivity disorder OR Hyperkinetic Syndrome OR ADDH OR attention deficit disorder OR minimal brain dysfunction).

A seleção de artigos foi realizada sem limite de ano de publicação ou de idioma, sendo incluídos estudos observacionais retrospectivos, prospectivos e transversais. Artigos que não respondiam ao objetivo primário ou que contemplavam outros desenhos de estudo foram excluídos. O fluxograma de seleção dos artigos encontra-se na figura 1. Após a aplicação dos critérios de seleção, 5 artigos foram selecionados para análise.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelo Newcastle-Ottawa Scale (NOS). (7).

Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos



RESULTADOS

A avaliação da incidência de TDAH na população submetida à fertilização assistida encontra-se na Tabela 1. A avaliação do risco de viés dos estudos selecionados através do NOS encontra-se sumarizado na tabela 2.

Tabela 1- Características clínicas e incidência de TDAH na população submetida a fertilização assistida

Autor (ano) / País	Desenho de estudo	População estudada	Técnica de reprodução assistida	Incidência de TDAH
Adel Farhi a (2021) Israel	Coorte prospectivo	1161 crianças de 7 a 8 anos FA: 561 (48,32%) x Controles: 600	FIV: 82 ICSI: 52	Não houve diferenças entre os grupos em relação ao déficit de atenção, tempo, comutação e atenção sustentada (IC 95%, p = 0,05).
Adel Farhi (2020) Israel	Coorte prospectivo	759 crianças de 7 a 8 anos FA 358 (47,16%) x controles: 431	FIV	Um aumento não significativo no TDAH foi encontrado para o tratamento de reprodução assistida em crianças (FA: 9,6%, SC 5,5%, P 0,18) (RR 1,45, IC 95% 0,81-2,61, p > 0,05). 56 crianças foram relatadas por suas mães como sendo com diagnóstico de TDAH. O risco de TDAH diagnosticado também foi significativamente aumentado para meninos (RR 1,93, IC 95% 1,12-3,35, p < 0,05) e os nascidos prematuro (RR 2,43, IC 95% 1,11-5,28).
Khalid Al-Hathlol (2020) Arabia Saudita	Coorte prospectivo	158 crianças de 8 a 16 anos FA: 79 (50%) x Controles: 79	FIV	FIV: 9 (11%), SC: 5 (6,3%) p 0,26. O número de crianças com resultados de TDAH foi semelhante em ambos os grupos (OR 2.56 IC 0.48 – 13.4 p 0.26).
Shai Levin (2018) Israel	Coorte retrospectiva	242.187 crianças até 18 anos FA: 4324 (1,78%) x Controles: 237.863	FIV: 2603 crianças IO: 1721 crianças	Distúrbios de déficit de atenção foi mais comum no grupo de indução da ovulação (OR 1,18, p 1,03 - 1,36) -> 2 FIV 4 IO = 6 (0,13%) p 0.011 -> ajuste ano de nascimento, idade materna, paridade, tabagismo, BMI, educação materna.
Källén (2010) Suécia	Coorte retrospectivo	2.417.886 pessoas de 3 a 28 anos FA: 28.158 (1,16%) x Controles: 2.389.728	FIV	FIV: 239 crianças (0,84%) Total: 29.687 crianças Odds ratio 1.18, IC 95% 1.03 - 1.36 *método utilizado: prescrições de medicamentos utilizados exclusivamente para essa condição.

LEGENDA:

FA: fertilização assistida
 FIV: fertilização in vitro
 ICSI: injeção intra-citoplasmática
 IO: indução de ovulação
 SC: concepção espontânea
 CBCL: Children Behavior Checklist
 TRF: Teacher Report Form

Tabela 2- Escala de Newcastle-Ottawa para avaliação de risco de viés de estudo.

Pontuação Escala Newcastle Ottawa				
Estudo	Selection	Comparability	Exposure	Total score
Adel Farhi (2021)	***	**	***	8
Adel Farhi (2020)	***	**	***	8
Khalid Al-Hathlol (2020)	****	*	***	8
Shai Levin (2018)	****	**	***	9
Källén (2010)	***	***	***	9

DISCUSSÃO

A finalidade dessa revisão sistemática é de analisar a influência da técnica de fertilização assistida sobre o desenvolvimento de TDAH na infância.

De acordo com a revisão sistemática realizada por Bay et al (2013), o procedimento de técnica de fertilização assistida pode influenciar no neurodesenvolvimento fetal. Isso porque, esses procedimentos envolvem hiperestimulação farmacológica, manuseio e cultura de gametas e embriões em um período particularmente vulnerável do desenvolvimento. A hiperestimulação farmacológica é uma técnica que utiliza medicamentos que induzem a ovulação, podendo interferir na neuroembriogênese. Tal fato reforça ainda mais os resultados encontrados no trabalho de Shain Lavin (2018), o qual encontrou desfechos significativos na incidência de TDAH apenas em relação ao grupo concebido por indução de ovulação. Além disso, a técnica de fertilização assistida pode afetar na embriogênese e no controle epigenético inicial, potencialmente contribuindo para possibilidade de interferência no desenvolvimento do sistema nervoso em fases precoces da vida intra-uterina. (8).

Källén et al (2010) apresentou o único estudo, dentre os 5 analisados por essa revisão sistemática, com significância estatística para maior incidência de TDAH em crianças submetidas a fertilização assistida. Tal trabalho é o que apresenta a maior amostra dentre as coortes analisadas, o que deve ser frisado na interpretação de nossos resultados. Além disso, a magnitude desse efeito foi modesta, com Odds ratio de 1.18 e intervalo de confiança muito próximo ao 1.00 (1.03-1.36), aumentando a dúvida se realmente essa associação é relevante do ponto de vista populacional. (9).

As diferentes metodologias dos diferentes estudos analisados dificultam a comparação entre eles, como, por exemplo, a heterogeneidade do tamanho da amostra, desde $n=158$ (a de menor tamanho) até $n= 2.417.886$ (a de maior tamanho). Dentro das amostras também há diferenças que podem atrapalhar nos resultados por sua grande variedade, por exemplo, a média de idade dos participantes (que oscila entre 3 a 28 anos). Além disso, diferentes períodos de acompanhamento foram realizados, além do uso de diferentes técnicas de reprodução assistida (FIV, ICSI, IO).

Nosso estudo revelou que a incidência de TDAH na população submetida a técnica de reprodução assistida ainda é controversa. Desse modo, são necessários mais estudos para poder estabelecer uma causalidade entre a relação da técnica de reprodução assistida e o desenvolvimento de TDAH na infância, com coortes multicêntricas envolvendo grande amostragem, podendo ainda ser avaliado separadamente cada método de reprodução assistida, mantendo um bom padrão de risco de viés metodológico que foi encontrado nos estudos selecionados para a presente revisão.

CONCLUSÃO

A partir da análise sistemática dos estudos, não foi possível obter dados suficientes para uma correlação significativa entre a técnica de fertilização assistida e a incidência de TDAH.

REFERÊNCIAS

1. Moura M; Souza, MCB; Scheffer, BB. Reprodução assistida: Um pouco de história. Rev. SBPH, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 23-42, dez.2009
2. 14º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões (SisEmbrio). Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/divulgado-relatorio-sobre-fertilizacao-in-vitro-no-pais-em-2020-e-2021>.
3. Pereira, Karla Keila Pereira Caetano Souza, and Oslânia de Fátima Alves de Fátima. "As principais técnicas de reprodução humana assistida." Saúde & Ciência Em Ação 2.1, p.26-37, 2016.
4. Farhi A, Gabis LV, Frank S, Glasser S, Hirsh-Yechezkel G, Brinton L, Scoccia B, Ron-El R, Orvieto R, Lerner-Geva L. Cognitive achievements in school-age children born following assisted reproductive technology treatments: A prospective study. Early Hum Dev. 2021 Apr;155:105327. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105327. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33607602.
5. Couto, T. S., Melo-Junior, M. R., & Gomes, C. R. A. (2010). ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH): uma revisão. Ciências & Cognição, 15(1), pp. 241-251.
6. Revista Brasileira de Psiquiatria 2000; 22(Supl II): 7-11
<https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000600003>
7. Wells, G, Shea, B, O'Connell, D, et al; The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2011.
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
8. Bjørn Bay 1, Erik Lykke Mortensen, Ulrik Schiøler Kesmodel. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. 2013 Jun 28. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.034. PMID: 23810272. Acesso em 17 de outubro de 2022.
9. A J Bengt Källén 1, O Orvar Finnström, Anna P Lindam, Emma M E Nilsson, Karl-Gösta Nygren, Petra M Otterblad Olausson. Is there an increased risk for drug treated attention deficit/ hyperactivity disorder in children born after in vitro fertilization? 2011 May 15. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.12.004. PMID: 21288748. Acesso em 18 de outubro de 2022.