



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO PROFISSIONAL DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

RENATA DE BARROS BRUNO XIMENES

**RELAÇÃO ENTRE EVENTOS ADVERSOS NA INFÂNCIA MATERNA E O
DESENVOLVIMENTO INFANTIL: REVISÃO SISTEMÁTICA**

FORTALEZA

2019

RENATA DE BARROS BRUNO XIMENES

RELAÇÃO ENTRE EVENTOS ADVERSOS NA INFÂNCIA MATERNA E O
DESENVOLVIMENTO INFANTIL: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional da Saúde da Mulher e da Criança da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Atenção Integrada e Multidisciplinar à Saúde da Mulher e da Criança.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite

FORTALEZA

2019

RELAÇÃO ENTRE EVENTOS ADVERSOS NA INFÂNCIA MATERNA E O
DESENVOLVIMENTO INFANTIL: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional da Saúde da Mulher e da Criança da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Atenção Integrada e Multidisciplinar à Saúde da Mulher e da Criança.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Simony Lira do Nascimento
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Danna Mota Moreia
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- X35r Ximenes, Renata de Barros Bruno.
Relação entre Eventos Adversos na Infância Materna e o Desenvolvimento Infantil: Revisão Sistemática / Renata de Barros Bruno Ximenes. – 2019.
74 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Saúde da Mulher e da Criança, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite.
1. Experiências Adversas na Infância Materna. 2. Eventos Adversos na Infância Materna. 3. Experiências Adversas na Infância. 4. Desenvolvimento infantil. 5. Revisão Sistemática. I. Título.
CDD 610
-

AGRADECIMENTOS

São tantos queridos que estiveram ao meu lado durante esta caminhada, que temo não ser tão enfática e clara ao expressar os meus agradecimentos. Aos meus colegas de trabalho e aos meus alunos pela compreensão nas minhas ausências. Aos meus colegas de mestrado por terem feito este ano ser leve e prazeroso, apesar de todos os desafios e dificuldades. À toda equipe do IPREDE, que na pessoa do Prof. Dr. Sullivan Mota, cultivaram em meu coração a semente do amor pela pediatria e a vontade de fazer a diferença na vida das crianças e de suas famílias. Ao meu genial orientador Prof. Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite, por sua dedicação e disponibilidade. Obrigada por abrir as portas da Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento para mim; obrigada por “comprar” as minhas ideias e sonhos. Aos meus familiares, vocês são minha base e porto seguro. Em especial, gostaria de ressaltar a tia Glauce (Profa. Dra. Glauce S. de Barros Viana) por ser fonte de inspiração e minha “consultora” em pesquisa. Aos meus amados pais, Glaucenira e Afonso. O quê seria de mim sem vocês? Vem de vocês o sangue de professor que corre em minhas veias. Sou o que sou porquê vocês sonharam comigo, torceram por mim a cada obstáculo a ser vencido e comemoraram a cada vitória. À minha menina, Mariana, meu maior amor; agradeço, filha, pela sua paciência nas minhas ausências e por me lembrar diariamente que a minha maior missão é ser sua mãe. Ao meu esposo, Christian, pois além de coautor deste trabalho, foi quem mais me incentivou, apoiou e vibrou comigo a cada passo do processo. Esse mestrado também é seu! E ao meu bom Deus. Foi maravilhoso ver a Sua mão a me guiar e iluminar o meu caminho.

A Deus.

Aos meus pais, meu esposo e minha filha.

“Em todas estas coisas, porém, somos mais que vencedores, por meio daquele que nos amou.”

Romanos 8:37

RESUMO

Há vinte anos, foi conduzido o primeiro estudo para relatar as Experiências Adversas na Infância (*Adverse Childhood Experiences - ACEs*) e sua relação com os desfechos na vida adulta. Os efeitos da exposição ao trauma infantil também podem ser transmitidos para futuras gerações. Portanto, buscamos avaliar se existe uma associação entre os ACEs maternos e o impacto negativo no desenvolvimento da prole. Realizamos uma revisão sistemática de acordo com as diretrizes do MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*) e com o PRISMA-E (*Preferred Reporting Items for Systematic review with a Focus on Health Equity*). O protocolo foi registrado no PROSPERO # CRD42018111456. Foi utilizado acrônimo PECOS para construção da estratégia de busca, que foi realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE, Embase, CINAHL, Web of Science, SCOPUS, LILACS, SciELO e OpenGrey. Foram incluídos estudos observacionais que mostraram os desfechos de saúde (desenvolvimento global, cognitivo, linguagem ou arquitetura cerebral) de crianças nascidas de mães expostas a eventos adversos até 18 anos de idade. Somente artigos com resumos em inglês, português ou espanhol e publicados nos últimos 20 anos, a partir de 01/01/1998 em diante, foram considerados. Foram selecionados ao final 6 estudos (5 coorte e 1 transversal). O risco de viés e a qualidade dos estudos também foram avaliados utilizando STROBE - *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* e NOS - *Newcastle-Ottawa Scale*. A RS identificou que ACEs maternos estão associados com o impacto negativo no desenvolvimento global infantil, com alteração da estrutura cerebral, com Transtorno Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e com autismo, na prole.

Palavras-chave: “Experiências Adversas na Infância Materna”, “Eventos Adversos na Infância Materna”, “Experiências Adversas na Infância”, “Eventos Adversos na Infância”, “Desenvolvimento Infantil”, “Revisão Sistemática”.

ABSTRACT

Twenty years ago, it was conducted the first study to access Adverse Childhood Experiences (ACEs) and their relation to outcomes in adulthood. The effects of exposure to childhood trauma can also be transmitted to other generations. The systematic review (SR), therefore, is established to determine if there is a reliable association between maternal ACEs in childhood and altered child development. We conducted a systematic review according to the guidelines of the MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology) and the PRISMA-E (Preferred Reporting Items for Systematic review with a Focus on Health Equity). The protocol was register with PROSPERO #CRD42018111456. A comprehensive search strategy was conducted in the following databases, using PECOS strategy: MEDLINE, Embase, CINAHL, Web of Science, SCOPUS, LILACS, SciELO and OpenGrey. We included observational studies that showed offspring's health outcomes (global development, cognitive, language, or brain architecture) from mothers exposed to adverse events up to 18 years of age. Only articles with summaries in English, Portuguese or Spanish and published in the last 20 years, from 01/01/1998 onwards, were considered. Six studies (5 cohort and 1 cross-sectional) were selected at the end. Risk of bias and quality of the studies were also be assessed (STROBE - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), NOS – Newcastle-Ottawa Scale). SR identified that maternal ACEs were associated with a negative impact on global child development, altered brain structure, Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), and with autism in the offspring.

Keywords: “Maternal Adverse Childhood Experiences”, “Adverse Childhood Experiences”, “ACE”, “Child Development”, “Systematic Review”.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Três categorias de ACEs	15
FIGURA 2	Pirâmide dos ACEs – Revisada	18
FIGURA 3	Árvore “The Pair of ACEs”	21
FIGURA 4	Resposta do Acrônimo PECOS	27

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Pessoas que sofreram 4 ou mais ACEs em relação a quem não sofreu ACEs – Estudo dos ACEs (<i>ACEs Study</i>)	16
QUADRO 2	Síntese dos Dados dos Estudos Incluídos	32
QUADRO 3	Avaliação do risco de viés dos estudos de coorte incluídos – Newcastle Ottawa Scale – NOS (2013)	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

11 β -HSD2	11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2
AAS	<i>Assessing Abuse Scale</i>
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ACEs	<i>Adverse Childhood Experiences</i>
ACES-Q	<i>Adverse Childhood Experiences Questionnaire</i>
ADI-R	<i>Autism Diagnostic Interview - Revisado</i>
ASQ-3	<i>Ages and Stages Questionnaire, 3rd. edition</i>
CTQ-14	<i>Childhood Trauma Questionnaire</i>
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMBASE	<i>Excerpta Medical dataBASE</i>
IC	Intervalo de Confiança
IPREDE	Instituto da Primeira Infância
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MOOSE	<i>Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology</i>
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
ONG	Organização Não Governamental
PAS-CTS	<i>Physical Assault Scale of the Conflict Tactics Scales</i>
pCRH	<i>Placental Corticotrophin Hormone</i>
PEAS-CTQ	<i>Physical and Emotional Abuse Subscale of the Childhood Trauma Questionnaire</i>
PECOS	<i>Population, Exposure, Control, Outcomes, Study Design</i>
PEDS	<i>Parents Evaluation of Developmental Status</i>
PIB	Produto Interno Bruto
PRISMA-E	<i>Preferred Reporting Items for Systematic review with a Focus on Health Equity</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RR	Risco Relativo

RS	Revisão Sistemática
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SMS-PCCTS	<i>Sexual Maltreatment Scale of the Parent-Child Conflict Tactics Scales</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-traumático

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	Eventos Adversos na Infância (ACEs) e suas consequências	14
2.2	ACEs e prováveis mecanismos envolvidos	16
2.3	Epidemiologia dos ACEs	19
2.4	ACEs e Resiliência	21
2.5	ACEs e transmissão intergeracional	22
2.6	Justificativa	23
2.7	Revisão Sistemática	24
3	OBJETIVOS	25
3.1	Objetivo Geral	25
3.2	Objetivos Específicos	25
4	METODOLOGIA	26
4.1	Protocolo e Registro	26
4.2	Crterios de Elegibilidade e Resultados de Interesse	26
4.3	Estratgia de Busca	27
4.4	Seleção de Estudo (<i>Screening</i>)	28
4.5	Extração de Dados	29
4.6	Risco de Viés em Estudos Individuais	30
4.7	Sntese e Análise de Dados	30
5	RESULTADOS	30
5.1	Seleção dos Estudos	30
5.2	Sntese dos Dados dos Estudos Incluídos	31
5.2.1	<i>ACEs maternos e atraso desenvolvimento global</i>	35
5.2.2	<i>ACEs maternos e arquitetura cerebral</i>	35
5.2.3	<i>ACEs maternos e TDAH</i>	36
5.2.4	<i>ACEs maternos e autismo</i>	36
5.3	Avaliação do Risco de Viés e Qualidade Metodológica dos Estudos Incluídos	37
6	DISCUSSÃO	41
7	CONCLUSÃO	47

REFERÊNCIAS	49
ANEXO A – ACES QUESTIONNAIRE	55
ANEXO B - ANEXO B - VERSÃO PORTUGUESA DO ACE QUESTIONNAIRE	56
ANEXO C – REGISTRO PROSPERO	58
ANEXO D – NEWCASTLE OTTAWA SCALE – NOS	59
ANEXO E - NEWCASTLE OTTAWA SCALE - NOS – TRADUÇÃO	60
ANEXO F - STRENGTHENING THE REPORTING OF OBSERVATIONAL STUDIES IN EPIDEMIOLOGY – STROBE	61
APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA	63
APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE SCREENING	64
APÊNDICE C – INSTRUMENTO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	65
APÊNDICE D – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	66
APÊNDICE E – ARTIGO PROTOCOLO REVISÃO SISTEMÁTICA	67
APÊNDICE F – PRODUTO TÉCNICO I	68
APÊNDICE G – PRODUTO TÉCNICO II	69

1 INTRODUÇÃO

Estamos diante de uma sociedade desestruturada com surgimento de problemas de desenvolvimento infantil em idades precoces, sejam na área de saúde mental, bem como cognição e linguagem. Estimativas indicam que 250 milhões de crianças (43%) menores de 5 anos em países de baixa renda e de renda média correm o risco de não atingir seu potencial de desenvolvimento (BLACK *et al.* 2017). As crianças brasileiras estão expostas, muitas vezes, a ambientes impróprios e com múltiplos fatores de risco para alterações de comportamento e desenvolvimento, tais como: abuso, punição física, baixo nível socioeconômico e pais separados (MURRAY *et al.*, 2013).

Nesse contexto, o tema da primeira infância vem recebendo destaque crescente. Cada vez mais se reconhece que é um período ímpar para o desenvolvimento e a aprendizagem do indivíduo. No entanto, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2009), calcula-se que cerca de 200 milhões de crianças pequenas ao redor do mundo não aproveitam seu potencial devido à pobreza extrema, nutrição insuficiente e assistência de saúde inadequada.

Conforme o estatuto da criança e do adolescente (BRASIL, 1990), é fundamental reafirmar o respeito ao direito de todas as crianças à atenção, desenvolvimento e educação de qualidade. Isto significa que para garantir a igualdade de oportunidades devem ser implantados programas de assistência à primeira infância que compensem tais dificuldades em fases tão precoces da vida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Eventos Adversos na Infância (ACEs) e suas consequências

Há 20 anos, Felitti e colaboradores realizaram o primeiro estudo (*ACEs Study*) para identificar os eventos adversos na infância (*Adverse Childhood Experiences* - ACEs) e sua relação com desfechos na vida adulta (FELITTI *et al.*, 1998). Os ACEs correspondem a fontes de estresse que as pessoas podem sofrer no início da vida, geralmente antes dos 18 anos e são agrupados em três categorias: abuso, negligência e disfunção familiar (Figura 1). Há uma relação dose-resposta entre o número de ACEs e as consequências negativas à saúde de tal

forma que, quanto maior o número de ACEs, maiores as chances de desenvolver uma doença ou comportamento de risco (HUGHES *et al.*, 2017).

Figura 1 – Três categorias de ACEs



Fonte: Robert Wood Johnson Foundation (2013) – Tradução livre.

O questionário de triagem “*Adverse Childhood Experiences Questionnaire*” (ACE-Q) atual é composto por 10 categorias com perguntas relacionadas a abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência física, negligência emocional, disfunção familiar por abuso de substância, doença mental, violência no lar, comportamento criminal em casa e divórcio ou separação dos pais, que ocorreram antes dos 18 anos de idade. Cada resposta “sim” para uma pergunta contida em uma categoria equivale a 1 (um) escore ACE presente, sendo o valor máximo igual a 10 (dez) (Anexos A e B).

Eventos adversos na infância são experiências que variam em gravidade, frequentemente crônicos, ocorrendo no ambiente familiar ou social de uma criança, que causam danos ou sofrimento, interrompendo a saúde física e psicológica e o desenvolvimento dela (KALMAKIS E CHANDLER, 2015). Podem afetar a saúde e o bem-estar das crianças, não apenas no momento em que os ACEs ocorrem, mas também na vida adulta e são reconhecidos

como um problema de saúde pública (FELITTI *et al.*, 1998; KALMAKIS E CHANDLER, 2015). Os ACEs são surpreendentemente comuns, mesmo nos primeiros anos de vida, mas geralmente não são reconhecidos. Podem ser identificados durante a infância pelo relato de crianças e cuidadores e começar a manifestar seus danos já durante esta fase da vida (FELITTI, 2009; OH *et al.*, 2018). Vários estudos mostraram que os ACEs estão associados a fatores de risco relacionados à saúde, como abuso de substâncias, comportamentos sexuais de risco, obesidade, doenças cardiovasculares, câncer e diabetes (FELITTI *et al.*, 1998; DONG *et al.*, 2004; CHUNG *et al.*, 2010; KALMAKIS E CHANDLER, 2015; HUGHES *et al.*, 2017) (Quadro 1).

Quadro 1- Pessoas que sofreram 4 ou mais ACEs em relação a quem não sofreu ACEs –
Estudo dos ACEs (*ACEs Study*)

- 2,2 x maior probabilidade de ter doença cardíaca isquêmica
- 2,4 x maior chance de ter um acidente vascular cerebral
- 1,9 x mais chances de ter câncer
- 1,6 x mais chances de ter diabetes
- 12,2 x mais propensos a tentativa de suicídio
- 10,3 x mais propensos a usar drogas injetáveis
- 7,4 x mais chances de ser um alcoólatra

Fonte: Felitti (1998)

2.2 ACEs e prováveis mecanismos envolvidos

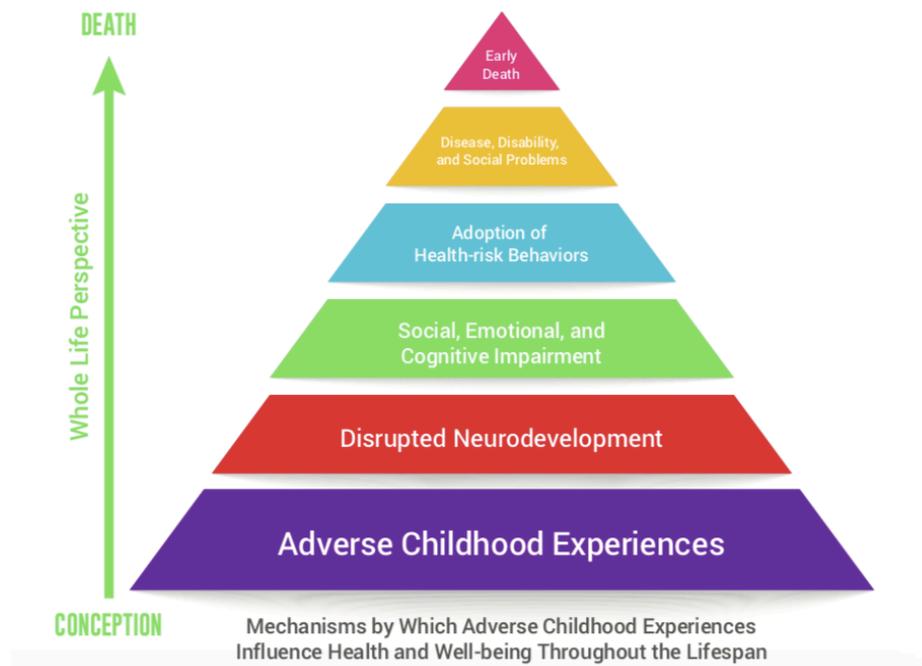
Segundo Shonkoff e colaboradores (2012), do *Center on the Developing Child at Harvard University*, existem três tipos de estresse: positivo, tolerável e o tóxico. O estresse positivo é de baixa intensidade e por breve período, onde a criança tem o suporte socioemocional de um adulto; temos como exemplo o primeiro dia da escola ou quando é necessário tomar uma vacina. Esse estresse é muito importante para o amadurecimento e construção da resiliência no indivíduo. O segundo tipo é o estresse tolerável, onde a criança passa por uma situação difícil por um período mais prolongado, porém ela recebe o suporte

socioemocional adequado (SHONKOFF *et al.*, 2012); como a morte de um ente querido, onde a criança recebeu atenção adequada e suporte afetivo. Por ter um relacionamento protetor, o estresse que poderia ser capaz de causar danos, não vai acarretar em mudanças permanentes (SHONKOFF *et al.*, 2012).

Por fim, o estresse tóxico é quando ocorre uma ativação forte, frequente ou prolongada dos sistemas de resposta ao estresse do corpo (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, destacando-se o hormônio cortisol), na ausência de um relacionamento de suporte de um adulto. Na alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal há uma desregulação da produção de cortisol e adrenalina, com ineficiente sistema de *feedback* negativo, levando a um aumento dos níveis de cortisol (SHONKOFF *et al.*, 2012). Esse fenômeno leva à ruptura de circuitos cerebrais, alterando a arquitetura cerebral, em uma fase de alta plasticidade, onde o cérebro é altamente sensível a alterações químicas (SHONKOFF *et al.*, 2012). O estresse grave em fase tenra da infância produz uma cascata de eventos que têm o potencial de alterar o desenvolvimento do cérebro (CHUNG *et al.*, 2010; SHONKOFF *et al.*, 2012; HUGHES *et al.*, 2017). Os fatores de risco avaliados no Estudo dos ACEs (FELITTI *et al.*, 1998) incluem exemplos de vários estressores que são capazes de induzir uma resposta de estresse tóxico.

Crianças que sofreram ACEs podem também apresentar um aumento significativo de níveis séricos de proteína C reativa clinicamente relevantes na idade adulta (DANESE *et al.*, 2007, MATTHEWS *et al.*, 2014). A inflamação, em geral, e a proteína C reativa, especificamente, estão relacionadas ao risco posterior de doença cardiovascular e outras doenças crônicas (MATTHEWS *et al.*, 2014). Além disso, mais de 10% dos casos de inflamação de baixo grau na população podem ser atribuídos a maus tratos na infância (DANESE *et al.*, 2007). Os resultados sugerem que o impacto dessas experiências adversas na infância no estado de saúde do adulto é forte e cumulativo (OH *et al.*, 2018) (Figura 2).

Figura 2 – Pirâmide dos ACEs – Revisada - Mecanismos pelos quais as experiências adversas na infância influenciam a saúde e o bem-estar ao longo da vida



Fonte: Pirâmide ACEs Revisada – Center for Youth Wellness (2015)

Alguns estudos sugerem que ACEs podem causar alterações epigenéticas. O mecanismo epigenético dá-se por alterações no genoma, como uma assinatura dessas experiências ambientais, sem alterar a sequência de nucleotídeos, afetando assim os fenótipos a longo prazo (ZHANG E MEANY, 2010; SHONKOFF *et al.*, 2012; PROVENCAL E BINDER, 2015). O termo epigenética refere-se a uma ampla gama de fatores que produz mudanças estruturais na cromatina, complexo de DNA e proteínas, principalmente histonas, que se encontram dentro do núcleo celular e que podem alterar a expressão gênica (SHONKOFF *et al.*, 2012; BLAZE *et al.*, 2015; PROVENCAL E BINDER 2015). Especificamente, as modificações epigenéticas incluem metilação e desmetilação do DNA, modificações das histonas e RNA não-codificantes. Evidências recentes também sugerem que os telômeros, as sequências finais que protegem o DNA, também estão sujeitos às mesmas modificações epigenéticas (BLAZE *et al.*, 2015). O impacto de fatores ambientais sobre o tipo e a extensão das mudanças epigenéticas depende muito do estágio de desenvolvimento em que eles ocorrem. O *timing* desses eventos ambientais, portanto, desempenha um papel importante nas consequências epigenéticas a longo prazo.

(BLAZE *et al.*, 2015; PROVENCAL E BINDER 2015). Essas alterações podem tanto ocorrer no período pré-natal, como logo após o nascimento e durante a infância (TALGE *et al.*, 2007; PEÑA; MONK; CHAMPAGNE, 2012).

Recentemente, a microbiota intestinal surgiu como um dos fatores que podem desempenhar um papel na maneira como o corpo responde aos ACEs (O'MAHONY *et al.*, 2017). Um estudo realizado na Holanda constatou que os bebês de mães com alto estresse cumulativo (ou seja, relato de estresse e altas concentrações de cortisol) durante a gravidez tinham a microbiota com características inflamatórias (ZIJLMANSA *et al.*, 2015). É cada vez mais aceito que a microbiota gastrointestinal contribui substancialmente para moldar o desenvolvimento do sistema nervoso central, devido à comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro. É possível que situações aberrantes que afetem um dos órgãos no início da vida possam afetar o outro (O'MAHONY *et al.*, 2017).

Entende-se por desenvolvimento infantil como o processo pelo qual cada criança evolui da infância indefesa para a vida adulta independente (BELLMAN, M.; BYRNE, O.; SEGE, R., 2013). O crescimento e desenvolvimento do cérebro e do sistema nervoso central é frequentemente denominado desenvolvimento neuropsicomotor e é geralmente dividido em quatro domínios principais: 1. habilidades motoras grossas e finas; 2. fala e linguagem; 3. social, pessoal e atividades da vida diária e 4. desempenho e cognição (BELLMAN, M.; BYRNE, O.; SEGE, R., 2013).

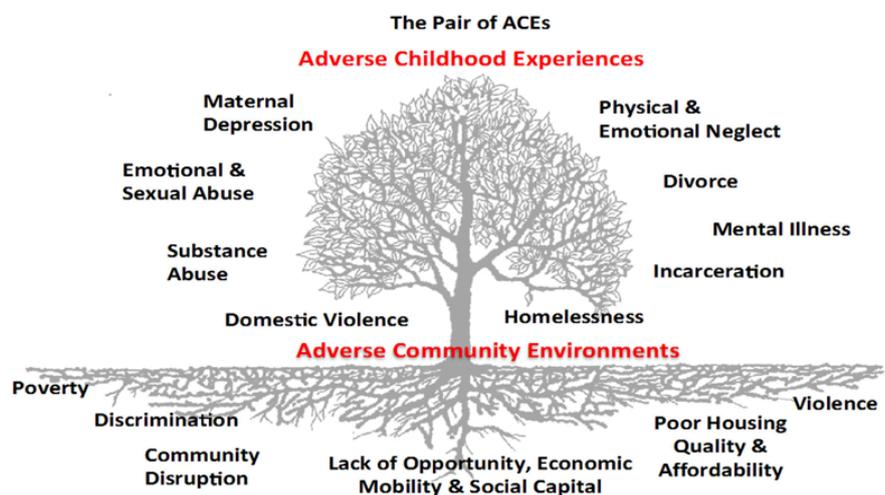
Muitos clínicos usam o termo “atraso global no desenvolvimento” para um atraso significativo em dois ou mais dos quatro principais domínios de desenvolvimento listados acima. O termo deficiência ou transtorno do desenvolvimento abrange um grupo heterogêneo de condições que começam cedo na vida e apresentam atraso ou um padrão anormal de progressão em um ou mais domínios de desenvolvimento. Crianças com transtorno do espectro do autismo se enquadram nessa categoria (BELLMAN, M.; BYRNE, O.; SEGE, R., 2013).

É importante salientar que o termo “desenvolvimento” difere em seu conceito do termo “comportamento”. O comportamento pode ser definido como a maneira pela qual um indivíduo se comporta ou age, ou seja, é modo como um indivíduo age em relação às pessoas, à sociedade ou aos objetos. Pode ser ruim ou bom. Pode ser normal ou anormal de acordo com as normas da sociedade (UNESCO, 2000).

2.3 Epidemiologia dos ACEs

Os ACEs podem ocorrer em todas as raças, classes econômicas e regiões geográficas; no entanto, há uma prevalência muito maior de ACEs para aqueles que vivem na pobreza (AAP, 2014). Corroborando com esse dado, em pesquisa recente realizada no Instituto da Primeira Infância (IPREDE) - organização não governamental (ONG), situada na cidade de Fortaleza - onde aproximadamente 81% das famílias acompanhadas pertencem à classe social “D” e “E” segundo a classificação da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), foi verificado que em torno de 38% das mães entrevistadas tinham entre 1 a 3 ACEs e 50% com 4 ou mais ACEs, ou seja, 88% apresentaram pelo menos 1 ACEs (MENESCAL, 2018). Ao compararmos esses dados com o Estudo do ACEs (FELITTI et al., 1998), no qual a amostra do estudo era representada em sua maioria de brancos, de classe média, com nível de educação superior completo e residentes na Califórnia (estado dos EUA com um dos maiores PIBs mundiais), onde a prevalência foi de 52,1% para pessoas com 1 ACEs e 6,2% com 4 ou mais ACEs, vemos uma grande discrepância entre as duas populações estudadas. Soares *et al.*, (2016) realizaram um estudo de coorte em Pelotas, no estado do Rio Grande do Sul, onde também evidenciaram uma alta taxa de ACES. Foi observado que 85% dos adolescentes entrevistados tinham sofrido um ou mais eventos adversos na infância e que 7,1% das meninas e 3,2% dos meninos tinham sofrido quatro ou mais ACEs.

A amostra populacional do IPREDE reflete a realidade das classes menos favorecidas de Fortaleza, sendo considerada uma população vulnerável, que necessita de cuidados tanto no campo da saúde física como no contexto socioeconômico e psicossocial. Esses dados revelam que as crianças estão sendo afetadas por contextos de vida muito desfavoráveis, o que pode comprometer de modo permanente o processo de desenvolvimento infantil, em particular, as bases para o funcionamento do seu cérebro, do desenvolvimento intelectual, da personalidade e do comportamento social - aspectos que sabidamente ocorrem nos primeiros anos de vida (SHONKOFF *et al.*, 2012).

Figura 3 – Árvore “*The Pair of ACEs*”

Fonte: Ellis e Dietz (2017)

Em 2017, Ellis e Dietz criaram a imagem da árvore “*The Pair of Aces*” (O Par de ACEs – tradução livre) (Figura 3). A ideia surgiu da necessidade de ilustrar a relação entre a adversidade dentro de uma família e a adversidade dentro de uma comunidade. As folhas na árvore representam os "sintomas" dos ACEs que são facilmente reconhecidos em ambientes clínicos e educacionais. A árvore é plantada em solo pobre impregnado de desigualdades, roubando nutrientes necessários para sustentar uma comunidade saudável e próspera. Quando as famílias vivem em comunidades onde são comuns a insegurança alimentar, a violência doméstica, os desafios à paternidade, o desemprego, os sistemas educacionais inadequados, o crime e as questões de justiça social, o resultado é um ambiente em que os ACEs são abundantes, levando ao estresse tóxico.

2.4 ACEs e Resiliência

Os últimos anos trouxeram uma melhor compreensão de como um cérebro saudável se desenvolve e o efeito, positivo ou negativo, que o ambiente de uma criança tem nesse processo. Vários sistemas - sociais / comportamentais, neuroendócrinos e genéticos - são influenciados pelas primeiras experiências e interagem uns com os outros à medida que a criança cresce e se

desenvolve. A habilidade de um indivíduo de superar com sucesso as experiências negativas do trauma depende de muitos fatores relacionados à interação complexa entre esses sistemas (AAP, 2014). O tipo de resposta ao estresse precipitado pela adversidade pode ser influenciado pela natureza da adversidade, a reatividade ao estresse do indivíduo (que por sua vez é influenciada por predisposições genéticas e experiências anteriores) e o nível de apoio socioemocional (as experiências socioemocionais saudáveis alimentam e fortalecem a resiliência) (GARNER, 2013)

Assim, embora a reatividade ao estresse possa ser predisposta geneticamente, ela também é moldada por experiências individuais precoces. Essa variabilidade individual na reatividade ao estresse pode explicar, pelo menos em parte, as diferentes respostas à adversidade. Portanto, a própria adversidade pode não importar tanto quanto o tipo de resposta ao estresse que ela provoca (GARNER, 2013). Existe uma grande variação na forma como as crianças respondem ao estresse tóxico. Algumas crianças parecem não ser afetadas, enquanto outras desenvolvem uma variedade de consequências psicológicas, comportamentais e físicas. A resiliência seria a melhor justificativa para explicar esse fenômeno (HORNOR, 2017).

A resiliência é definida como a capacidade de resistir e prosperar, apesar da adversidade (MASTEN E BARNES, 2018). A resiliência é o resultado da presença de fatores de proteção no momento em que o evento adverso acontece, como, por exemplo, o apoio socioemocional que promove a regulação emocional diante da adversidade (GARNER, 2013). Três grandes categorias de fatores de proteção foram identificadas: a do próprio indivíduo (temperamento e inteligência / capacidade cognitiva), a qualidade das relações da criança e os fatores ambientais mais amplos, como uma vizinhança segura e uma escola de qualidade (HORNOR, 2017).

2.5 ACEs e transmissão intergeracional

O ambiente familiar e da comunidade (presença de ACEs) no período pré-natal e pós-natal são de grande influência para os desfechos negativos em crianças por toda a vida. Evidências de estudos prospectivos mostram que, se a mãe está com quadro de depressão, ansiedade ou estresse durante a gestação (pré-natal), é mais provável que seus filhos apresentem desfechos negativos no desenvolvimento neurológico (TALGE et al., 2007; VAN DEN BERGH et al., 2005). Trabalhos recentes em humanos demonstraram que as consequências negativas também podem ser transmitidas para gerações subsequentes, começando durante a

vida intrauterina através da alteração na fisiologia feto-placentária devido a exposição materna aos eventos adversos na infância, especificamente na liberação do hormônio corticotrofina placentária (pCRH) (MOOG *et al.*, 2016). Em comparação com mulheres não expostas, as gestantes que sofreram trauma na infância (ACEs) apresentaram um aumento de quase 25% no pCRH ao final da gestação. O aumento das concentrações de cortisol materno e fetal na gravidez mostraram alterações no temperamento e comportamento dos filhos (DE WEERTH *et al.*, 2003; DAVIS *et al.*, 2007), atraso no desenvolvimento cognitivo (DAVIS E SANDMAN, 2010; HUGHES *et al.*, 2017; OH *et al.*, 2018) e alterações na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (O'CONNOR *et al.*, 2013). Outros estudos ressaltam que os eventos adversos maternos poderiam ser transmitidos para a próxima geração no período pós-natal por mecanismos indiretos, como práticas parentais deficientes e doença mental materna (PLANT *et al.*, 2017). A revisão sistemática (RS) de Plant e colaboradores (2017), a qual sintetizou os achados de 12 estudos (45.723 díades mãe-filho), mostrou evidências de uma associação global entre a história de maus-tratos na infância materna e alterações emocionais e comportamentais dos filhos durante a infância e a adolescência.

2.6 Justificativa

Com essas advertências citadas acima em mente, os pediatras estão estrategicamente situados para estimular um novo pensamento sobre o alcance da atenção primária à saúde das crianças e suas famílias. Mesmo antes de uma criança frequentar a escola ou interagir com outros sistemas, a criança geralmente visita um pediatra para uma checagem de rotina. Na verdade, todos os sistemas que tocam a vida das crianças, bem como as mães, antes e durante a gravidez, oferecem uma oportunidade para alavancar esta base de conhecimento tornando possível o desenvolvimento saudável ao longo da vida (FELITTI, 2009; SHONKOFF *et al.*, 2012).

É fundamental reduzir o estresse tóxico e construir resiliência individual e comunitária para melhorar os resultados na saúde infantil (ELLIS E DIETZ, 2017). Construir resiliência em pacientes pediátricos oferece uma oportunidade de melhorar a saúde e o bem-estar da próxima geração, aumentar a produtividade nacional e reduzir os gastos com cuidados de saúde para doenças crônicas (TRAUB E BOYNTON-JARRETT, 2017).

Condutas simples podem ser tomadas para diminuir a sequelas dos ACEs. Pesquisas indicam que as seguintes intervenções podem atenuar a desregulação da rede neuro-endócrina-

imune associada à exposição aos ACEs e ajudar na construção da resiliência. São elas: exercício regular, boa nutrição, sono de qualidade, saúde mental, práticas de meditação e relacionamentos de suporte (SLOPEN, McLAUGHLIN, SHONKOFF, 2014; HARRIS E RENSCHLER, 2015).

Embora não possamos evitar todas as exposições adversas, podemos reforçar o apoio social para crianças, famílias e comunidades vulneráveis, para que juntas possam prosperar. É de suma importância identificar precocemente os ACEs, inclusive ACEs que ocorreram na infância materna, para que a intervenção seja realizada o quanto antes, diminuindo assim os possíveis efeitos deletérios na saúde da criança (AAP, 2014). O impacto de uma abordagem bem-sucedida aqui pode ser tão grande como a de uma vacina altamente eficaz (FELITTI, 2009).

2.7 Revisão Sistemática

Conforme o exposto, estamos diante de um grave problema de saúde pública, contra o qual é preciso agir energicamente para combatê-lo. Uma das primeiras medidas necessárias para a mudança é o embasamento científico. São indispensáveis evidências confiáveis para fundamentar a tomada de decisão em saúde, tanto na medicina como em outras áreas da saúde. A medicina apresenta avanços científicos e tecnológicos inquestionáveis, abrindo um leque grande de opções ao médico e ao paciente. Assim, é de suma importância a utilização da RS, por ser um instrumento de síntese de evidências que avalia criticamente e interpreta todas as pesquisas relevantes disponíveis para uma questão particular. Trata-se de um método sistemático para identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências, utilizando uma metodologia confiável, rigorosa e auditável (BRASIL, 2014a), sendo capaz de nos dar o embasamento necessário para uma prática clínica responsável.

Na pirâmide de evidência, a Revisão Sistemática (RS) com metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR) encontra-se no topo. Porém, os ECR nem sempre são adequados ou viáveis para responder determinadas questões de pesquisa, em particular sobre fatores de risco. Isso ocorre principalmente por não ser ético randomizar pacientes para expô-los a potenciais fatores de risco, além de outros problemas como questões políticas ou de infraestrutura (MALTA *et al.*, 2010). Assim, nas situações em que não seja factível a realização

de ensaios clínicos randomizados, os estudos observacionais apresentam-se como uma alternativa (MALTA *et al.*, 2010; BRASIL, 2014b).

Porém, as RS de estudos observacionais têm suas limitações. As principais deficiências são decorrentes das limitações do delineamento dos estudos primários (transversais, coortes e de estudo caso-controle). Basicamente, a presença de variáveis de confusão, ausentes ou controladas em ensaios clínicos randomizados, pode gerar medidas de associação enviesadas nos estudos observacionais (BRASIL, 2014b). Outra possível dificuldade encontrada, devido à natureza dos estudos observacionais, é a presença de heterogeneidade entre os estudos. Caso a heterogeneidade seja muito elevada não é recomendada a realização de metanálise e as medidas de associação entre exposição e desfecho dos estudos não podem ser apresentadas de forma agregada (BRASIL, 2014b).

Buscamos com essa RS identificar, avaliar e sintetizar a base de evidências, nos últimos 20 anos, da relação entre os eventos adversos na infância materna (ACEs) e o desenvolvimento da prole, além de analisar a qualidade da evidência encontrada. Temos como intuito chamar a atenção de gestores e profissionais de saúde para a presença de ACEs e suas consequências.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Realizar uma RS na literatura científica dos últimos 21 anos sobre a relação entre experiências adversas na infância materna e o desenvolvimento da prole.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar nos estudos encontrados na literatura científica a relação entre eventos adversos na infância materna e a associação com desenvolvimento global da prole (desfecho primário).
- Avaliar nos estudos encontrados na literatura científica a relação entre eventos adversos na infância materna e a associação com a cognição, linguagem e na formação da arquitetura cerebral da prole (desfechos secundários).

- Analisar a qualidade da evidência encontrada na literatura científica dos estudos selecionados.
- Sintetizar os estudos encontrados na literatura científica sobre relação de eventos adversos na infância materna e desenvolvimento infantil.
- Identificar nos estudos encontrados na literatura científica as principais alterações no desenvolvimento de filhos de mães que sofreram eventos adversos na infância.
- Correlacionar nos estudos encontrados na literatura científica o número de eventos adversos na infância materna e a associação com desenvolvimento infantil.

4 METODOLOGIA

4.1 Protocolo e Registro

Foi realizada uma RS para identificar artigos publicados sobre o impacto de eventos adversos na infância materna no desenvolvimento de sua prole. A pergunta norteadora foi: “Os eventos adversos que ocorreram na infância materna estão associados com impacto negativo no desenvolvimento global de seu filho?”. A revisão foi concluída e reportada de acordo com as diretrizes do MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*) (STROUP *et al.*, 2000), bem como pelo PRISMA-E (*Preferred Reporting Items for Systematic review with a Focus on Health Equity*) (WELCH *et al.*, 2012) e está registrada com PROSPERO de número: CRD42018111456 (Anexo C).

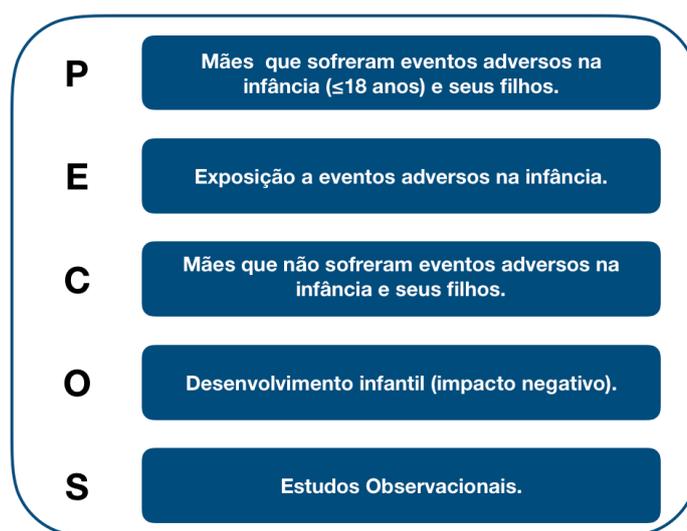
4.2 Critérios de Elegibilidade e Resultados de Interesse

Foram incluídos estudos observacionais que mostraram os desfechos de saúde (desenvolvimento global, cognitivo, linguagem ou arquitetura cerebral) de crianças nascidas de mães expostas a eventos adversos até 18 anos de idade. Somente artigos com resumos em inglês, português ou espanhol e publicados nos últimos 20 anos, a partir de primeiro de janeiro de 1998 em diante, foram considerados.

Para identificar estudos relevantes, foram identificados critérios específicos de inclusão e exclusão como População, Exposição, Controles, Resultados e Estudo (sigla em inglês: PECOS) (WELCH *et al.*, 2012; BRASIL, 2014b) como segue: *População*: mães que sofreram

eventos adversos nos primeiros 18 anos de vida e seus filhos. *Exposição*: eventos adversos na infância materna. *Controles*: mães que não foram expostas a eventos adversos na infância e seus filhos. *Outcomes* (Resultados): o impacto no desenvolvimento infantil (desfecho primário), bem como cognitivo, de linguagem e/ou arquitetura cerebral (desfechos secundários). *Study design* (Delineamento de estudo): estudo de método observacional (p.ex. coorte, transversal, caso-controle) examinando a associação entre eventos adversos na infância materna e o impacto no desenvolvimento do filho (Figura 4). Foram excluídos da revisão estudos que mensuraram o desenvolvimento infantil de forma indireta (avaliando indicadores de saúde materna e socioeconômica), estudos experimentais em animais e estudos qualitativos.

Figura 4 – Resposta do Acrônimo PECOS.



Fonte: elaboração própria (2018).

4.3 Estratégia de Busca

Foram pesquisadas as bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase, SCOPUS, Web of Science, CINAHL, LILACS, SciELO. A busca utilizada foi baseada na estratégia PECOS (WELCH *et al.*, 2012; BRASIL, 2014b) e foram utilizados os seguintes termos combinados por meio dos operadores booleanos “OR” e “AND”: (“Maternal Adverse Child* Experience*” OR “Maternal Child* Abuse” OR “Maternal child* trauma” OR “Maternal child*

neglect” OR “Maternal child* maltreatment” OR “Maternal child* victim*”) AND (“Child Development”), os quais foram adaptados conforme os requerimentos de cada base de dados.

Pesquisas suplementares (*handsearching*) de periódicos-chave e sites de literatura cinzenta – OpenGrey (www.opengrey.eu) foram realizadas. Todos os resultados foram importados para o gerenciador de referências EndNote® - versão X9 e foi feita a remoção de duplicatas.

A construção da estratégia de busca foi feita considerando-se termos que caracterizam a questão de pesquisa estruturada pelo acrônimo PECOS. Sugere-se não definir termos para o item “O” de desfecho para não atribuir uma especificidade não desejada na etapa de recuperação de artigos, principalmente em revisões sistemáticas de estudos randomizados (BRASIL, 2014a). Porém, no caso de estudos observacionais, os termos que caracterizam o desfecho são essenciais, principalmente quando o desenho de estudo é caso-controle, em que a seleção dos casos parte da presença do desfecho. Por outro lado, termos que caracterizem a letra “C” de controle não são importantes, pois muitas vezes, o controle é a situação de não exposição ao fator em estudo (BRASIL, 2014b). O uso de filtros para a busca de estudos observacionais (letra “S” do acrônimo) ainda é uma recomendação controversa (BRASIL, 2014b). Outra consideração importante foi o fato de não terem sido encontrados descritores para os termos utilizados para o “P” de população. Assim, após algumas tentativas e por sugestões de pesquisadores com experiência em RS, foi construída a estratégia de busca descrita no Apêndice A.

4.4 Seleção de Estudos (*Screening*)

Foi utilizado um processo de duas etapas para avaliar os resultados da pesquisa bibliográfica. O processo de avaliação da elegibilidade passou por uma etapa de triagem de artigos, com leitura de título e resumo e uma etapa de confirmação, pela leitura do texto completo. Perguntas de triagem com base nos critérios de inclusão para ambos os níveis de rastreamento foram formuladas. Antes de conduzir a triagem formal, foi realizado um exercício de calibração para testar e refinar as perguntas de triagem. Inicialmente, títulos e resumos recuperados do banco de dados e pesquisas na web e citações de estudos relevantes foram selecionados por dois pesquisadores independentes para avaliar sua relevância em potencial para uma revisão completa. As discrepâncias foram resolvidas através de discussão com um

terceiro revisor. Na segunda etapa, dois revisores avaliaram independentemente o texto completo de todos os registros retidos. As discrepâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.

Foram selecionados estudos observacionais do tipo coorte, transversal e caso-controle, que avaliaram a associação entre a experiência adversa na infância materna e seu impacto na saúde e desenvolvimento da prole.

Os artigos foram: (1) publicados em inglês, espanhol ou português, (2) incluíram a verificação de eventos adversos no período da infância da mãe (≤ 18 anos), (3) mediram o desenvolvimento da prole no período da infância (≤ 18 anos), entre eles: desenvolvimento global, cognitivo, linguagem ou arquitetura cerebral e (4) avaliaram a associação entre (2) e (3). Foram excluídos da revisão estudos que mensuraram o desenvolvimento infantil de forma indireta (avaliando indicadores de saúde materna e socioeconômica), estudos experimentais em animais e estudos qualitativos. Os artigos foram recuperados para revisão de texto completo quando atenderam aos critérios de inclusão (Apêndice B).

Para os estudos com dados insuficientes para avaliar a elegibilidade, entramos em contato com os autores do estudo por e-mail para esclarecimento, porém, após duas tentativas não houve resposta do autor e um estudo foi excluído da revisão por não conter dados suficientes (BUSS *et al.*, 2016). Caso mais de uma publicação relatasse resultados da mesma população de estudo, escolheríamos a publicação com o maior tamanho de amostra ou que fornecesse mais informações, porém isso não ocorreu. Resumos publicados em conferências acadêmicas foram avaliados caso a caso, mas não houve nenhum que contemplasse os critérios de elegibilidade.

4.5 Extração de Dados

Antes de executar a extração de dados, um exercício de calibração foi realizado para testar e refinar o formulário de extração de dados. Dois revisores extraíram e documentaram, de forma independente, os dados de cada estudo incluído. Os dados extraídos foram: (1) características gerais do estudo: título e autores, ano de estudo, localização geográfica; (2) método: desenho do estudo e método de análise de dados; (3) participantes: população do estudo, número de participantes em cada grupo; (4) desfecho da saúde infantil (conforme tenham sido classificados como desfecho primário ou secundário); (5) a presença de eventos

adversos na infância da mãe acessados através de questionário e (6) possíveis fatores de confusão e interação (Apêndice C).

4.6 Risco de Viés em Estudos Individuais

A qualidade metodológica de cada estudo incluído na RS foi verificada mediante a escala STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (MALTA *et al.*, 2010). O risco de viés foi baseado na *Newcastle-Ottawa Scale* – NOS (WELLS *et al.*, 2013) para avaliação da qualidade de estudos não-randomizados em meta-análise. A NOS avalia o viés em três aspectos: a seleção dos grupos do estudo; a comparabilidade dos grupos; a apuração da exposição para estudos caso-controle ou desfecho de interesse para estudos coorte. Para o primeiro aspecto, dá-se o máximo de quatro estrelas; para o segundo, duas; e, por fim, para o terceiro, três estrelas. (Anexos D, E e F)

4.7 Síntese e Análise de Dados

Os dados inseridos no Microsoft Word Office® foram: autor, ano, revista, país, desenho do estudo, número da amostra, variáveis e instrumentos utilizados para acessar os ACEs maternos e para identificar / triar o desenvolvimento infantil, bem como os desfechos secundários e principais resultados. Os resultados dos estudos foram resumidos e tabulados de acordo com as variáveis listadas acima e os dados discutidos em uma revisão narrativa. Não houve dados suficientes para realizar uma metanálise pois os estudos diferenciavam entre si em relação à metodologia aplicada, características da população estudada e, principalmente, em relação aos desfechos.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos Estudos

A busca nas bases de dados identificou 2.073 artigos. Desses, 159 eram duplicatas, resultando em 1.914 artigos. Após a leitura de todos os títulos e resumos por dois juízes independentes, foram identificados sete artigos para leitura completa (MOOG *et al.*, 2018;

RACINE *et al.*, 2018; ROBERTS *et al.*, 2018; CHOI *et al.*, 2017; SUN *et al.*, 2017; BUSS *et al.*, 2016; ROBERTS *et al.*, 2014). Nenhum artigo foi excluído por causa do idioma. Dois artigos foram excluídos: um por não contemplar os critérios de inclusão após leitura completa (CHOI *et al.*, 2017) e um por não conter dados suficientes, mesmo após duas tentativas de contato com o autor (BUSS *et al.*, 2016). Ao final dessa etapa, foram selecionados cinco estudos para inclusão na RS. Um (1) artigo foi identificado por *handsearching* (FOLGER *et al.*, 2018) e assim incluído na análise, porém nenhum artigo foi identificado na busca em literatura cinzenta ou em conferências acadêmicas. As características gerais dos 6 estudos (MOOG *et al.*, 2018; RACINE *et al.*, 2018; ROBERTS *et al.*, 2018; SUN *et al.*, 2017; ROBERTS *et al.*, 2014; FOLGER *et al.*, 2018) incluídos na análise estão disponíveis no Quadro 2. Três estudos tiveram como desfecho o desenvolvimento global da criança (RACINE *et al.*, 2018; SUN *et al.*, 2017; FOLGER *et al.*, 2018), um sobre alteração na arquitetura cerebral (MOOG *et al.*, 2018), um sobre o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (ROBERTS *et al.*, 2018) e um sobre autismo (ROBERTS *et al.*, 2014). O Fluxograma da seleção de estudos encontra-se no Apêndice D.

5.2 Síntese dos Dados dos Estudos Incluídos

O quadro 2 apresenta de forma sintetizada as principais características e achados dos estudos avaliados.

Quadro 2 – Síntese dos Dados dos Estudos Incluídos

Código	Autor/ Revista/ Ano	País	Tipo de estudo	Número de sujeitos	Variáveis analisadas	Principal Desfecho	Principais resultados	Base de dados
I	Moog, N.K. <i>et al.</i> / Biological Psychiatry/ 2018	USA Alemanha	Coorte prospectiva	80 díades	Maus tratos na infância materna (CTQ) e anatomia cerebral do RN (RNIM). Variáveis foram ajustadas para Confundidores: depressão materna durante a gestação e maus tratos na gestação.	Anatomia cerebral	Filhos de mães que sofreram maus-tratos na infância têm volume cerebral 6% menor do que filhos de mães que não sofreram maus-tratos na infância.	MEDLINE
II	Racine, N. <i>et al.</i> / Pediatrics/ 2018	Canadá	Coorte	1994 díades	ACEs maternos (ACE-Q) e o desenvolvimento infantil aos 12 meses (ASQ-3). Confundidores/mediadores: 1. Psicossocial – risco psicossocial na gestação e pós-parto. 2. Biológico – Risco de Saúde da mãe na gestação e risco de saúde do RN. 3. Risco socioeconômico materno.	Desenvolvimento aos 12 meses	Risco biológico e psicossocial no período pré e pós-natal servindo como mecanismo (indireto) entre ACEs materno e atraso no desenvolvimento infantil aos 12 meses. Não foi significante a relação direta entre ACEs materno e o desenvolvimento infantil aos 12 meses.	CINAHL
III	Roberts, A.L. <i>et al.</i> / American Journal of Epidemiology/ 2018	USA	Coorte (Nurses' Health Study II - NHSII)	Mães n=49.497 Filhos com TDAH n=7.607 Filhos controle n=102.151	Mulheres expostas a abuso físico, emocional (CTQ) e/ou sexual (SMS-PCCTS e PAS-CTS) na infância e TDAH em seus filhos (ADHD Rating Scale-IV). Confundidores/ mediadores: fatores de risco perinatal e indicadores socioeconômico.	Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)	O risco de TDAH foi maior nos filhos de mães expostas a abuso físico e emocional na infância ou abuso sexual na infância. (RR _{severe} abuse = 1.37, 95% CI: 1.26, 1.49; P < 0.0001). Filhos com TDAH e todos os fatores perinatais adversos foram mais prevalentes em mulheres expostas a abuso grave do que em mulheres não expostas. Ajuste para indicadores socioeconômicos apenas atenuou ligeiramente a associação de abuso materno com o risco de TDAH em filhos.	CINAHL

Quadro 2 (continuação)

Código	Autor/ Revista/ Ano	País	Tipo de estudo	Número de sujeitos	Variáveis analisadas	Principal desfecho	Principais resultados	Base de dados
IV	Sun, J. <i>et al.</i> / American Journal of Preventive Medicine/ 2017	USA	Transversal	1293 mães (>4 meses e <4 anos)	ACEs maternos e o risco de desenvolvimento infantil (PEDS). Confundidores/ mediadores: sintomas de depressão materna e percepção materna da própria saúde.	Desenvolvimento infantil (>4 meses e <4 anos)	1 a 3 ACEs - 1.86 (95% CI= 1.16, 3.00) vezes de reportar uma preocupação e 1.70 (95% CI=1.07, 2.72) vezes de reportar pelo menos 2 preocupações, comparado com mães sem ACEs. 4 ou mais ACEs - 2.21 (95% CI= 1.26, 3.87) vezes de reportar uma preocupação e 1.76 (95% CI=1.02, 3.05) vezes de reportar pelo menos 2 preocupações, comparado com mães sem ACEs. Os sintomas depressivos das mães são um mediador potencial na associação entre os ACEs e o PEDS.	MEDLINE
VI	Roberts, A.L. <i>et al.</i> / JAMA Psychiatry/ 2014	USA	Coorte (Nurses' Health Study II - NHSII)	Mães com filhos com autismo n=541; Mães com filhos sem autismo n=52.498.	Abuso físico, emocional e/ou sexual na infância materna (PEAS, CTQ e AAS) e Autismo (ADI-R) nos filhos. Potenciais mediadores: peso ao nascer, tabagismo e uso de álcool durante a gestação, exposição a trauma emocional, abuso físico e sexual por parceiro íntimo, uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina, idade materna ao nascimento da criança e situação socioeconômica materna na infância.	Autismo	A exposição ao abuso foi associada ao aumento do risco de autismo em crianças de maneira crescente e monotônica. Quanto maior o nível de abuso maior a prevalência de autismo (1,8% versus 0,7% em mulheres não abusadas, P = 0,005) e maior risco para autismo ajustado para fatores demográficos (razão de risco = 3,7, intervalo de confiança de 95% = 2,3-5,8). Todas as circunstâncias adversas perinatais foram mais prevalentes em mulheres que sofreram abuso, exceto baixo peso ao nascer. Ajustada para fatores perinatais, a associação entre abuso materno e autismo foi levemente atenuada (maior nível de abuso, razão de risco = 3,0, intervalo de confiança de 95% = 1,9, 4,9). Circunstâncias perinatais adversas representaram apenas uma pequena parcela desse risco aumentado.	CINAHL

Quadro 2 (continuação)

Código	Autor/ Revista/ Ano	País	Tipo de estudo	Número de sujeitos	Variáveis analisadas	Principal desfecho	Principais resultados	Base de dados
VII	Folger, A.T. <i>et al.</i> / Pediatrics/ 2018	USA	Coorte retrospectiv a	311 mães, 122 pais e 363 crianças (100 pacientes cuja mãe e pai foram avaliados).	Pais que sofreram ACEs (ACE- Q) e o desenvolvimento de seus filhos aos 24 meses (ASQ-3) e intervenção precoce (9-24 meses). Confundidores/ Mediadores: Dados sociodemográficos, Resiliência dos pais e depressão materna pós-parto.	Desenvolvimento aos 24 meses	Para cada ACEs materno adicional houve um aumento de 18% no risco de desenvolver atraso no desenvolvimento (RR: 1,18, 95% IC: 1,08-1,67) Para cada ACEs paterno também houve aumento do risco para cada ACEs adicional (1,34, 95% IC: 1, 07-1,67) - porém a mostra era pequena. Efeitos permanecem mesmo após ajustado para co-variáveis e confundidores. Mães com três ou mais ACEs são 2,23 vezes de ter uma criança com suspeita de atraso no desenvolvimento. Pais com 2 ou mais ACEs estava associado com quase 4 vezes mais de suspeita de atraso de desenvolvimento de seus filhos. Houve um maior efeito estimado sobre o risco de desenvolvimento de bebês quando as mães relataram baixa (RR: 1,20, IC 95%: 1,07-1,34) versus alta (RR: 1,11, IC 95%: 0,88) –1,40) fatores de proteção.	Hand Searching

CTQ-14 Childhood Trauma Questionnaire; RNM – Ressonância Nuclear Magnética; ACE-Q - Adverse Childhood Experiences Questionnaire; ASQ-3 - Ages and Stages Questionnaire, 3rd. edition; SMS-PCCTS - Sexual Maltreatment Scale of the Parent-Child Conflict Tactics Scales; PAS-CTS - Physical Assault Scale of the Conflict Tactics Scales; PEDS - Parents Evaluation of Developmental Status; PEAS - CTQ - Physical and Emotional Abuse Subscale of the Childhood Trauma Questionnaire; AAS - Assessing Abuse Scale; ADI-R - Autism Diagnostic Interview - Revisado

5.2.1 ACEs maternos e atraso no desenvolvimento global

Dos seis estudos selecionados, três avaliaram o desfecho do desenvolvimento global da prole de mães que sofreram ACEs na infância (SUN *et al.*, 2017; RACINE *et al.*, 2018; FOLGER *et al.*, 2018). No estudo de Racine *et al.* 2017 o risco biológico e psicossocial no período pré e pós-natal seria o fator mediador (mecanismo indireto) entre ACEs materno e o atraso no desenvolvimento infantil aos 12 meses. Dentre os estudos selecionados o de Sun *et al.* 2017 foi o único estudo transversal e analisou crianças entre 4 meses e 4 anos e seus pais. Observou-se uma relação direta entre mães com 4 ou mais ACEs – RR: 2,21 (IC95%: 1,26-3,87) de relatar uma preocupação com o desenvolvimento do filho e RR: 1,76 (IC95%: 1,02-3,05) de relatar pelo menos 2 preocupações com o desenvolvimento do filho, comparado com mães sem ACEs. Os sintomas depressivos das mães seriam mediadores potenciais da associação entre os ACEs e o desenvolvimento da prole (SUN *et al.*, 2017). O estudo de Folger *et al.* 2018 foi o único a avaliar também ACEs tanto nas mães como nos pais. Eles observaram que as mães com três ou mais ACEs tinham 2,23 vezes mais chances de ter uma criança com suspeita de atraso no desenvolvimento aos 24 meses. Os efeitos permaneceram mesmo após ajustados para covariáveis e confundidores. Três ou mais ACEs materno estava associado com risco nos domínios da comunicação, motor grosso e motor fino de seus filhos. Para cada ACEs paterno adicional, houve aumento do risco para desenvolvimento infantil da prole (1,34, 95% IC: 1,07-1,67). Os pais que apresentaram 2 ou mais ACEs estavam associados com quase 4 vezes mais chances de ter uma criança com suspeita de atraso de desenvolvimento. Apesar da presença de dados significativos no estudo, a amostra de pais era pequena e não foram realizadas outras análises da associação com domínios específicos.

5.2.2 ACEs maternos e anatomia cerebral

Somente um artigo contemplou o desfecho anatomia cerebral (MOOG *et al.*, 2018) e o mesmo constatou que filhos de mães que sofreram maus-tratos na infância têm volume cerebral global 6% menor quando comparado aos filhos de mães que não sofreram maus-tratos na infância, principalmente às custas de substância cinzenta. Não foi observado uma alteração significativa entre os volumes do hipocampo e amígdala dos filhos de mães que sofreram ACEs e o grupo controle. Todos os modelos foram controlados para o status socioeconômico materno,

complicações obstétricas, obesidade materna, violência interpessoal, estresse pré e pós-parto precoce, idade gestacional do bebê ao nascimento, sexo infantil e idade pós-natal em que foi realizado a ressonância nuclear magnética (RNM).

5.2.3 ACEs maternos e TDAH

O estudo de Roberts *et al.* 2018 foi o único a avaliar o risco de TDAH na prole de mães com ACEs. Os autores constataram que o risco de TDAH foi maior nos filhos de mães expostas a abuso físico e emocional na infância ou ao abuso sexual na infância (RR: 1,37; 95% CI: 1,26-1,49; $P < 0.0001$). Filhos com TDAH e todos os fatores perinatais adversos foram mais prevalentes em mulheres expostas a abuso grave do que em mulheres não expostas. Ajuste para indicadores socioeconômicos apenas atenuou a associação entre abuso materno e o risco de TDAH nos filhos. Oitenta e seis mulheres (81,1%) completaram a Escala de Classificação do TDAH-IV em relação ao seu filho. A escala foi validada e considerada estável ao longo de um período de 4 semanas e correlaciona-se significativamente com o comportamento em sala de aula e a precisão das tarefas. Na amostra de validação, todas as meninas pontuaram acima do percentil 90, 63,8% dos meninos obtiveram pontuação acima do percentil 90 e 81,1% dos meninos obtiveram pontuação acima do percentil 80, mostrando uma boa correlação com o auto relato materno.

5.2.4 ACEs maternos e autismo

Roberts *et al.* 2014 avaliaram o risco de autismo em crianças filhas de mulheres que sofreram ACEs. Utilizaram a mesma base de dados populacional do estudo de Roberts *et al.*, 2018, o *Nurses' Health Study II*. Esses autores observaram que quanto maior o nível de abuso, maior a prevalência de autismo (1,8% *versus* 0,7% em mulheres não abusadas, $P = 0,005$) e maior risco para autismo ajustado para fatores demográficos (razão de risco: 3,7; IC95%: 2,3-5,8). Todas as circunstâncias adversas perinatais foram mais prevalentes em mulheres que sofreram abuso, exceto baixo peso ao nascer. Ajustada para fatores perinatais, a associação entre abuso materno e autismo foi levemente atenuada (maior nível de abuso, razão de risco: 3,0; IC95% 1,9 - 4,9). Apesar do desfecho ter sido obtido pelo relato dos pais, o diagnóstico de autismo foi validado em uma subamostra de casos por entrevista telefônica com 50 mães

selecionadas aleatoriamente, usando o *Autism Diagnostic Interview - Reviewed* (ADI-R). Nesse subestudo, 43 crianças (86%, IC 95%: 74% - 93%) preencheram os critérios de ADI-R para um diagnóstico de autismo, definido por atingir os pontos de corte em todos os três domínios e ter início aos 3 anos de idade. As outras crianças não atenderam aos critérios ADI-R por pouco, pois pontuaram próximo ao ponto de corte, podendo estar dentro do espectro autista.

5.3 Avaliação do Risco de Viés e Qualidade Metodológica dos Estudos Incluídos

Todos os estudos analisados foram de revistas internacionais, indexadas e com revisão por pares. Metodologicamente, os artigos de coorte (MOOG *et al.*, 2018; RACINE *et al.*, 2018; ROBERTS *et al.*, 2018; ROBERTS *et al.*, 2014; FOLGER *et al.*, 2018) foram bem avaliados ao utilizar a escala STROBE (MALTA *et al.*, 2010), bem como tiveram baixo/moderado risco de viés pelo NOS (WELLS *et al.*, 2013) (Quadro 3). O único estudo transversal (SUN *et al.*, 2017) incluído na RS também apresentou metodologia adequada segundo critérios do STROBE (MALTA *et al.*, 2010).

Quadro 3 – Avaliação do risco de viés dos estudos de coorte incluídos – Newcastle Ottawa Scale – NOS (2013)

Estudos Analisados	Seleção			Comparabilidade da coorte		Desfecho			Total	Classificação	
	Representatividade da Coorte exposta	Seleção da Coorte não exposta selecionada da mesma comunidade	Determinação da exposição	O desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	Controles do estudo (selecionar o fator mais importante)	Controles do estudo para qualquer fator adicional	Determinação do desfecho	Seguimento foi suficiente para a ocorrência do desfecho			Adequação de acompanhamento da coortes
Moog, N.K. <i>et al.</i> , 2018 (I)	O tamanho da amostra era pequeno, composta por uma amostra de conveniência de gestantes e mães saudáveis.	Sim*	Entrevistas estruturadas*	Sim*	Sim*	Sim*	Registro acoplado*	Sim*	Os sujeitos perdidos não diferiam do grupo remanescente*	8*/9*	Boa Qualidade
Racine, N. <i>et al.</i> , 2018 (II)	A maioria das mães tinha elevada escolaridade e alta renda familiar anual. Reduz validade externa para população em vulnerabilidade social.	Sim*	Auto relato (questionário estruturado)	Sim*	Sim*	Sim*	Registro acoplado*	Sim*	30% de perda. As mães com maior escolaridade e maior renda tinham maior probabilidade de permanecer no estudo.	7*/9*	Boa Qualidade
Roberts, A.L. <i>et al.</i> , 2018 (III)	Dados base populacional do Nurses' Health Study II (14 estados americanos)*	Sim*	Auto relato	Não	Sim*	Sim*	Registro acoplado* 86 mulheres (81,1%) completaram a Escala de Classificação do TDAH-IV.	Sim*	Sim*	7*/9*	Boa Qualidade

Quadro 3 (continuação)

Estudos Analisados	Seleção			Comparabilidade da coorte		Desfecho			Total	Classificação	
	Representatividade da Coorte exposta	Seleção da Coorte não exposta selecionada da mesma comunidade	Determinação da exposição	O desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	Controles do estudo (selecionar o fator mais importante)	Controles do estudo para qualquer fator adicional	Determinação do desfecho	Seguimento foi suficiente para a ocorrência do desfecho			Adequação de acompanhamento da coortes
Roberts, A.L. <i>et al.</i> , 2014 (VI)	Dados base populacional do Nurses' Health Study II (14 estados americanos) *	Sim*	Auto relato	Não	Sim*	Sim*	Registro acoplado* O desfecho autismo foi validado em uma subamostra de casos por entrevista telefônica de 50 mães selecionadas aleatoriamente, usando o <i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i> (ADI-R).	Sim*	Sim* 84%; taxa de respondentes	7*/9*	Boa Qualidade

Quadro 3 (continuação)

Estudos Analisados	Seleção			Comparabilidade da coorte		Desfecho		Total	Classificação		
	Representatividade da Coorte exposta	Seleção da Coorte não exposta selecionada da mesma comunidade	Determinação da exposição	O desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	Controles do estudo (selecionar o fator mais importante)	Controles do estudo para qualquer fator adicional	Determinação do desfecho			Seguimento foi suficiente para a ocorrência do desfecho	Adequação de acompanhamento o da coortes
Folger, A.T. <i>et al.</i> , 2018 (VII)	91% da amostra era de um mesmo local, na região metropolitana de Portland, Oregon. Quase 20% não respondeu qual etnia. Setor privado Coorte retrospectiva. Amostra de pais respondentes - 363 de 1822 (19,9%). Pais sem medida de ACE (1276) tinham características basais diferentes (brancos e contribuinte privado). Amostra final=363.	Sim*	Auto relato	Sim*	Sim*	Sim*	Registro acoplado* Mensuração realizada por instrumentos de triagem (que superestima o desfecho) e apenas das crianças que permaneceram na coorte por 2 anos (viés de seleção).	Sim* O desfecho principal poderia ter sido mensurado em idades anteriores a definida pelo estudo (menos de 24 meses). Muitas crianças deixaram a coorte antes da idade de 24 meses.	183 (33,5%) pacientes foram excluídos por perderem o acompanhamento tinham maior probabilidade de ser não-branco e tinham seguro de saúde público. O número de ACEs e outras variáveis não foram significativamente diferentes.	6*/9*	Qualidade Razoável

Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas (☒) no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio do resultado; Qualidade razoável: 2 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho / exposição; Má qualidade: 0 ou 1 estrela no domínio de seleção OU 0 estrelas no domínio de comparabilidade OU 0 ou 1 estrelas no domínio de resultado / exposição.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo é a primeira revisão sistemática a abordar ACEs maternos e alteração no desenvolvimento da prole. O estudo de Plant *et al.*, 2017 difere do nosso, pois foi uma RS que abordou traumas maternos na infância e psicopatologias na prole. Ele afirma que os eventos adversos maternos poderiam ser transmitidos para a próxima geração no período pós-natal por mecanismos indiretos, como práticas parentais deficientes e doença mental materna. Em nosso trabalho, apesar da grande divergência entre os estudos avaliados, principalmente em relação aos desfechos abordados, todos eles mostraram algum impacto negativo no desenvolvimento dos filhos de mães que sofreram eventos adversos na infância.

A revisão sistemática identificou que eventos adversos na infância materna estão relacionados com impacto negativo no desenvolvimento global da prole. Os principais achados revelaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, alteração na arquitetura cerebral, TDAH e autismo. A maioria dos estudos excluídos na fase de triagem não apresentou como escopo o tema em questão. A maior parte abordava as consequências de eventos adversos na infância no próprio indivíduo e não na sua prole. Nenhum artigo foi excluído por conta do idioma. Apesar do primeiro estudo ACEs (FELITTI *et al.*, 1998) já ter mais de 20 anos, todos os estudos selecionados para a nossa RS foram publicados nos últimos 5 anos, mostrando o quão recente é o estudo sobre o ACEs maternos e a transmissão intergeracional.

Apenas dois estudos selecionados utilizaram o *ACE Questionnaire* – ACE-Q completo (SUN *et al.*, 2017; FOLGER *et al.*, 2018), que incluíam todas as 10 categorias. O estudo de RACINE *et al.*, 2018 não incluiu negligência física e negligência psicológica. MOOG *et al.*, 2018 não contemplou nenhuma categoria da disfunção familiar. Os outros estudos (ROBERTS *et al.*, 2014; ROBERTS *et al.*, 2018) avaliaram apenas o abuso físico, abuso psicológico e abuso sexual. Os estudos que não utilizaram todas as 10 categorias de ACEs podem ter uma possível diminuição da sensibilidade.

Os três artigos que abordaram o desfecho “desenvolvimento global” (RACINE *et al.*, 2018; SUN *et al.*, 2017 e FOLGER *et al.*, 2018) divergiram na metodologia, na forma de identificar os eventos adversos na infância materna, a idade da criança quando o desfecho foi avaliado e os resultados encontrados, não sendo possível agregar os dados. O estudo da Racine *et al.* 2018 revelou riscos cumulativos biológicos e psicossociais, desde a gravidez ao período pós-natal, que servem de mediadores entre ACEs maternos (ACES-Q) e desenvolvimento

infantil aos 12 meses de idade (*Age and Stages Questionnaire – 3rd. Edition – ASQ-3*). Esses mediadores seriam responsáveis por 12,2% da variância no desenvolvimento infantil aos 12 meses. Nesse estudo, primeiro Racine e colaboradores sugerem que a transmissão das adversidades maternas para seus filhos deve-se a dois mecanismos indiretos: mecanismo biológico e mecanismo psicossocial (ambiente). O mecanismo biológico ocorreria através de dois caminhos. Um seria pelo risco materno durante a gestação via risco da saúde do bebê ao nascimento ($p < 0,01$) e o outro pela associação dos dois riscos (saúde materna e saúde do bebê) ($p < 0,02$), ambos mostrando valores significativos. O mecanismo psicossocial seria através do risco psicossocial durante a gestação e no pós-parto e via comportamento materno hostil no pós-parto ($p < 0,001$). Um segundo aspecto, os autores acreditam que o mediador durante a gestação seria o estresse, enquanto que no período pós-natal o mediador seria o comportamento materno. A revisão sistemática de Plant *et al.*, 2017 também relata o comportamento materno (principalmente raiva, depressão, ansiedade e distúrbio afetivo) como um mediador entre os ACEs maternos, porém utilizando outro desfecho qual seja, as alterações do comportamento infantil. Não foi evidenciado um efeito significativo entre ACEs maternos e desenvolvimento infantil via risco socioeconômico (RACINE *et al.*, 2018). Diferentemente do estudo de Sun *et al.* 2017 e Folger *et al.*, 2018, no estudo de Racine *et al.* 2018, a relação direta entre ACEs maternos e desenvolvimento infantil aos 12 meses não foi significativa ($p > 0,05$). Apesar de uma amostra grande (1994 díades), o estudo apresenta como limitação sua baixa validade externa ao generalizar os dados para uma população de risco social, pois a amostra, em sua maioria, foi composta por mães com alta escolaridade (62% com nível superior) e com alta renda familiar (69%).

O estudo de Folger *et al.*, 2018 foi o único a utilizar eventos adversos na infância materna e paterna (ACES-Q) e, como mediador de proteção, a resiliência na infância dos pais, medido através do *Southern Kennebec Healthy Start Resilience Questionnaire*. Assim como o estudo de Sun *et al.*, 2017, o estudo de Folger *et al.*, 2018 também avaliou a depressão materna pós-natal como possível mediador entre ACEs maternos e desenvolvimento infantil. O estudo revelou que tanto ACEs maternos como paternos estão relacionados com atraso no desenvolvimento infantil aos 24 meses (FOLGER *et al.*, 2018). Tanto Folger *et al.*, 2018 quanto Sun *et al.*, 2017 encontram uma associação cumulativa entre Aces maternos e desenvolvimento infantil. Para cada ACE materno adicional houve, um aumento de 18% de risco para atraso do desenvolvimento infantil aos 24 meses (RR: 1,18; IC 95%:1,08-1,29) e um padrão similar foi

encontrado para ACEs paternos (RR: 1,34; IC 95%: 1,07-1,67) (FOLGER *et al.*, 2018). ACEs maternos ≥ 2 ou ≥ 3 estão significativamente associados ao atraso no desenvolvimento infantil e o efeito permanece mesmo após ajuste das covariáveis e confundidores (FOLGER *et al.*, 2018). O estudo de Folger *et al.*, 2018 também dividiu a avaliação do desenvolvimento infantil em categorias conforme o domínio avaliado: domínio motor grosso, motor fino, comunicação, resolução de problema e socioemocional e relacionou os ACEs maternos com cada domínio. Foi evidenciado uma associação de ACEs maternos principalmente com o domínio de resolução de problemas e ao comparar o grupo com ≥ 3 ACEs *versus* < 3 houve risco aumentado para os domínios da comunicação, motor grosso e motor fino. Apesar da interação entre ACEs maternos e resiliência materna não ter sido significativa ($p=0,564$), um padrão foi observado: ACEs maternos teriam uma grande estimativa de efeito sobre o risco de atraso no desenvolvimento infantil quando as mães relataram pouco (RR: 1,20; IC 95%: 1,07-1,34) *versus* muito (RR: 1,11; IC 95%: 0,88-1,40) fatores de proteção (FOLGER *et al.*, 2018). Apesar de ter apresentado uma associação de ACEs maternos com sintomas depressivos maternos ($p=0,025$), não houve efeito indireto da depressão materna (mediador) entre ACEs maternos e atraso do desenvolvimento infantil aos 24 meses ($p=0,78$) (FOLGER *et al.*, 2018). Esse achado diverge do estudo de Sun *et al.* 2017, o qual evidenciou uma possível mediação da depressão materna entre ACEs maternos e a suspeita de risco de desenvolvimento infantil (*Parentent's Evaluation of Developmental Status* - PEDS) de 68,9% ($p<0,0010$), apesar da limitação temporal inerente ao delineamento desse estudo (transversal).

O estudo de Sun *et al.*, 2017 utilizou um questionário diferente para avaliar o desenvolvimento infantil (PEDS), mas assim como o ASQ-3, é um instrumento de triagem para desenvolvimento infantil validado. Ele avalia a preocupação dos pais em relação ao desenvolvimento dos seus filhos e as crianças que os pais têm 2 ou mais preocupações são consideradas de risco para atraso no desenvolvimento infantil. Assim como o estudo de Folger *et al.*, 2018, o de Sun *et al.*, 2017 também encontrou uma relação direta e cumulativa entre ACEs maternos e o risco de atraso no desenvolvimento infantil. Mães que apresentaram 1-3 ACEs e mães com ≥ 4 ACEs tinham 1,70 (IC 95%: 1,07-2,72) e 1,76 (IC 95%: 1,02-2,03) vezes mais chances de apresentar 2 preocupações dos pais, respectivamente.

Moog *et al.*, 2018 foi o único estudo que examinou o efeito intergeracional da exposição materna a traumas na infância sobre a estrutura cerebral do filho lactente *versus* o grupo controle. Em outro estudo do mesmo grupo foi proposto um modelo que sugere que a vida

intrauterina representa um período particularmente sensível quanto aos efeitos da exposição materna aos ACEs, podendo seus efeitos ser transmitidos para a prole (BUSS *et al.*, 2017). Portanto, a proposta inicial de Moog *et al.*, 2018 foi realizar a ressonância nuclear magnética (RNM) no período neonatal para excluir uma provável influência do ambiente no pós-natal e, assim, confirmar a hipótese que a alteração cerebral possa acontecer tão cedo como na vida intrauterina. Porém, 67,5% das crianças realizaram a RNM após 30 dias de vida (média de 26 dias +/- 13 dias; entre 5 e 64 dias de vida).

A diferença observada no volume cerebral global, avaliados por meio de imagem de RNM, entre os descendentes de mães expostas a traumas na infância *versus* mães não expostas foi de 6%, principalmente às custas da substância cinzenta. Carmona *et al.*, 2005 encontraram uma redução de 5,4% do volume cerebral, também às custas de substância cinzenta, de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDHA) em comparação ao grupo controle. Um estudo longitudinal em adolescentes que nasceram muito baixo peso (<1.500g) foi evidenciado uma redução do volume do córtex cerebral, às custas de substância cinzenta, e essa redução foi associada a sintomas de TDAH (BOTELLERO *et al.*, 2017). Outro artigo encontrou uma diminuição do volume da substância cinzenta em cérebros de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA) em relação ao grupo controle (GREIMEL *et al.*, 2013). O estudo de Moog *et al.*, 2018 não observou alteração no tamanho da amígdala e do hipocampo dos lactentes filhos de mães que sofreram ACEs, diferente de outros estudos que evidenciaram aumento da amígdala em crianças de 7 anos do sexo feminino, cujas mães tiveram níveis elevados de cortisol no início da gestação (BUSS *et al.*, 2012) e em crianças 4,5 anos do sexo feminino, cujas mães tiveram sintomas depressivos nos períodos pré e pós-natal (WEN *et al.*, 2017). No estudo de Moog *et al.*, 2018 não houve diferença do tamanho da amígdala e hipocampo entre os sexos após ajuste das variáveis. O estudo apresenta alguns limitantes: a amostra foi por conveniência, relativamente pequena (n=80) e alguns lactentes fizeram a RNM após o período neonatal (31-64 dias de vida). Os dados foram ajustados para possíveis confundidores como estresse durante a gestação, depressão durante a gestação e no pós-parto, *status* socioeconômico materno, a presença de algum risco de complicação obstétrica, uso de medicação, índice de massa corpórea (IMC), sexo do bebê e idade do bebê que foi realizada a RNM (MOOG *et al.*, 2018).

Os últimos dois estudos (ROBERTS *et al.*, 2014 e ROBERTS *et al.*, 2018) foram realizados com a mesma base de dados, o estudo *Nurses' Health Study II*, que é uma coorte em

curso de 116.429 enfermeiras dos Estados Unidos matriculadas em 1989 e acompanhadas bianualmente. As enfermeiras eram originalmente de 14 estados americanos, mas agora residem em todos os 50 estados do país. O primeiro, Roberts *et al.*, 2014 buscou determinar se a exposição materna ao trauma na infância (abuso físico e emocional ou abuso sexual na infância) estaria associada ao risco de autismo e se o possível aumento do risco seria explicado pela maior prevalência de circunstâncias adversas perinatais entre as mulheres vítimas de abuso. Foram selecionadas 451 mães com filhos com relatos de TEA e randomicamente selecionado um grupo controle de 52.498 de díades da mesma base de dados. A exposição ao abuso foi associada ao aumento do risco de autismo em crianças, mesmo após ajuste das variáveis para circunstâncias adversas perinatais. Quanto maior o nível de abuso, maior foi a associação com a prevalência de autismo (1,8% *versus* 0,7% em mulheres não abusadas, $P=0,005$). Houve um maior risco para autismo após ajuste para fatores demográficos (RR: 3,7; IC 95%: 2,3-5,8). Todas as circunstâncias adversas perinatais (exceto baixo peso ao nascer) foram mais prevalentes em mulheres que sofreram abuso e apenas uma pequena porção desses fatores foi responsável pelo aumento do risco de autismo.

O estudo de Roberts *et al.*, 2014, no entanto, apresentam duas fortes limitações: primeiro, o autismo infantil, os traumas na infância maternos e as exposições gestacionais foram acessadas pelo relato dos participantes, ou seja, não constitui um diagnóstico; contudo, o diagnóstico de autismo foi validado em uma subamostra de casos por entrevista telefônica de 50 mães selecionadas aleatoriamente, usando o *Autism Diagnostic Interview-Review* (ADI-R). Em segundo lugar, as mulheres relataram sua exposição aos traumas na infância depois de saber que tinham um filho com autismo. Caso o conhecimento do estado de autismo do filho tenha afetado o relato de traumas maternos, isso poderia ter influenciado os resultados; no entanto, os traumas maternos e autismo foram avaliados em questionários separados por intervalo de quatro anos, reduzindo assim a probabilidade de viés.

No segundo estudo, Roberts *et al.*, 2018 examinaram se a exposição materna ao abuso físico e emocional ou abuso sexual na infância estaria associada ao TDAH em seus filhos. Eles também examinaram se haveria um aumento da exposição a circunstâncias perinatais adversas (tabagismo materno, uso de álcool e antidepressivos, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, IMC pré-gestacional, abortamento prévio, vitimização por parceiro íntimo e peso ao nascimento do recém-nascido abaixo da ideal idade gestacional) e se o menor nível socioeconômico poderia ser responsável por um possível risco elevado de TDAH em filhos de mulheres expostas aos

abusos na infância. O risco de TDAH foi maior nos filhos de mães expostas a abuso físico e emocional ou abuso sexual na infância, mesmo após ajuste das variáveis perinatais, e mais acentuado em crianças do sexo feminino do que masculino (para abuso severo, em crianças do sexo feminino, RR:2,29; IC 95%: 1,73-3,04 e em crianças do sexo masculino, RR:1,57; IC 95%: 1,28-1,92). Os filhos com TDAH e todos os fatores perinatais adversos foram mais prevalentes em mulheres expostas ao abuso grave do que em mulheres não expostas. O ajuste para indicadores socioeconômicos apenas atenuou a associação de abuso materno com o risco de TDAH em filhos.

Como é comum em grandes estudos epidemiológicos, para limitar a quantidade dos entrevistados e devido às restrições financeiras, foi utilizado o relato materno para diagnóstico de TDAH. O TDAH, como em outros transtornos neuropsiquiátricos da infância, pode ocorrer erros de diagnóstico com bastante frequência, o que pode ter influenciado nos resultados do estudo. Além disso, mulheres que foram fortemente afetadas por suas experiências de abuso podem não ter terminado a sua educação e, portanto, não seriam elegíveis para participação nesta coorte, o que pode ter estimativas de efeito enviesado para a hipótese nula. Uma subamostra de oitenta e seis mulheres (81,1%) completaram a Escala de Classificação do TDAH-IV em relação ao seu filho. Apesar da principal limitação do estudo recair sobre o relato materno para o diagnóstico de TDAH, 48,8% das crianças haviam sido diagnosticadas por um neurologista ou psiquiatra, 38,1% por um pediatra e 13,1% por outro profissional de saúde, a maioria estava em uso de medicamentos (86,9%) e tinha ido a um especialista (85,5%). Nessa subamostra todas as meninas pontuaram acima do percentil 90, 63,8% dos meninos obtiveram pontuação acima do percentil 90 e 81,1% dos meninos obtiveram pontuação acima do percentil 80. Esses dados estão em conformidade com o relato materno. Os estudos de Roberts *et al.* (2014 e 2018) são os únicos encontrados na literatura que avaliaram traumas na infância materna com TDAH e autismo.

A principal limitação da nossa RS foi aquela inerente ao tipo de delineamento dos estudos avaliados. Por serem estudos observacionais (coorte e transversal), há considerável probabilidade da presença de viés (BRASIL, 2014b). Por conta disso, os estudos de coorte foram analisados individualmente e todos tiveram baixo/moderado risco de viés conforme a NOS (WELLS *et al.*, 2013). Foram também analisados individualmente, os de coorte e o transversal, segundo a qualidade metodológica através do STROBE (MALTA *et al.*, 2010) e tiveram boa validade interna, diminuindo a limitação da nossa RS. Outra limitação foi a

escassez de estudos sobre o tema, tanto em grandes bases de dados como na literatura cinzenta, mostrando que a nossa intenção de abordar o tema de ACEs maternos e transmissão intergeracional e sua associação com o desenvolvimento infantil da prole foi provavelmente precoce. Apesar do primeiro estudo sobre ACEs (*ACEs Study*) (FELITTI *et al.*, 1998) já tenha mais de 20 anos, o estudo demorou a ser difundido na comunidade acadêmica e apenas na última década vem se estudando a transmissão intergeracional dos ACEs e sua associação com comportamento e psicopatologias na prole, sendo sua associação com o desenvolvimento infantil da prole ainda mais recente (últimos 5 anos). O atual interesse pelo tema da transmissão intergeracional dos ACEs e desenvolvimento infantil da prole, por sua vez, também pode sobrevalorizar a estimativa de efeito uma vez que estudos “negativos”, geralmente, levam mais tempo para serem publicados (*lag-time bias*) (BRASIL, 2014c).

A maioria dos ACEs são preveníveis, mas uma vez exposto ao risco, as sequelas podem perdurar por toda uma vida e serem transmitidas para a próxima geração. É de fundamental importância interromper o ciclo negativo dos ACEs, tanto na prevenção da exposição como na prevenção das suas consequências. O *timing* é crucial, uma vez que quanto mais precoce for a intervenção, melhores os resultados para a vida do indivíduo e de sua prole. Identificar as mães que sofreram ACEs, realizando uma triagem ainda no pré-natal, pode ser o momento ideal para interromper esse ciclo, pois poderíamos limitar os efeitos diretos e indiretos que os ACEs maternos possam ter sobre o desenvolvimento infantil. Os eventos adversos e outros traumas na infância não ditam o futuro da mulher e de seus filhos. Os eventos adversos e fatores de proteção experimentados em conjunto têm o potencial de promover a resiliência (AAP, 2014).

7 CONCLUSÃO

Os eventos adversos na infância materna estão relacionados com impacto negativo no desenvolvimento global da prole. Os principais achados revelam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, alteração na arquitetura cerebral, TDAH e autismo. Houve relação de efeito cumulativo: quanto mais severo o trauma na infância, maior a chance de impacto negativo no desenvolvimento infantil da prole.

Não foi possível agregar os dados obtidos, uma vez que os estudos divergiam quanto a metodologia, população e desfecho. Cada estudo foi avaliado individualmente e tiveram boa qualidade metodológica e baixo/moderado risco de viés.

Esperamos chamar a atenção de gestores e profissionais de saúde para a presença de ACEs maternos e suas consequências e ajudar na criação de estratégias que irão otimizar o desenvolvimento infantil e amortecer possíveis desfechos negativos na vida da mãe e de seus filhos. São essenciais novas medidas para triagem precoce de ACEs maternos para interromper o ciclo negativo dos ACEs. Ainda são necessários mais estudos para a qualidade da evidência ser mais robusta, principalmente estudos tipo coorte prospectivo em diferentes populações, assim como ensaios clínicos avaliando o resultado de intervenções sobre a resiliência, tanto a materna como a infantil e ensaios sobre intervenções em aspectos específicos da relação ACEs e desenvolvimento infantil.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS – AAP. *Adverse Childhood Experiences and the Lifelong Consequences of Trauma*, 2014. Disponível em: <www.aap.org/traumaguide>.

BELLMAN, M.; BYRNE, O.; SEGE, R. Developmental assessment of children. **British Medical Journal**, v.346; e8687; jan/2013.

BLAZE, J.; ASOK, A.; ROTH, T.L. The long-term impact of adverse caregiving environments on epigenetic modifications and telomeres. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v.9, article 79, Abril 2015.

BLACK, M.M.; WALKER, S.P.; FERNALD, L.C.H.; ANDERSEN, C.T.; DIGIROLAMO, A.M.; LU, C.; MCCOY, D.C.; FINK, G.; SHAWAR, Y. R.; SHIFFMAN, J.; DEVERCELLI, A.E.; WODON, Q.T.; VARGAS-BARÓN, E.; MCGREGOR, S.G. Early childhood development coming of age: science through the life course. For the Lancet Early Childhood Development Series Steering Committee. **The Lancet**, v. 389, jan. 2017.

BOTELLERO V.L.; SKRANES J.; BJULAND K.J.; HÅBERG A.K.; LYDERSEN S.; BRUBAKK A.M.; INDREDAVIK M.S.; MARTINUSSEN M. A longitudinal study of associations between psychiatric symptoms and disorders and cerebral gray matter volumes in adolescents born very preterm. **BMC Pediatrics**. v. 17, n. 1, p.45; Fev 2017.

BRASIL, lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. **Estatuto da criança e do adolescente**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8069.htm>. Acesso em: 10 ago. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Saúde da criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil**. Secretaria de Políticas de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

_____. _____. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 1. Ed., 1. Reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.

_____. _____. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciências e Tecnologia – Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.

_____. _____. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014c.

BUSS, C.; DAVIS, E.P.; SHAHBABA, B.; PRUESSNER, J.C.; HEAD, K.; SANDMAN, C.A. Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. **PNAS**, e1312–e1319, 23 de Abril de 2012.

BUSS, C.; ENTRINGER, S.; MOOG, N.K.; TOEPFER, P.; FAIR, D.A.; SIMHAN, H.N.; HEIM, C.M.; WADHWA, P.D.; Intergenerational Transmission of Maternal Childhood Maltreatment Exposure: Implications for Fetal Brain Development. **Journal of The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v.56, n.5. Maio 2017.

BUSS, C.; STALDER, T.; ENTRINGER, S.; MOOG, N.; KIRSCHBAUM, C.; HEIM, C.; WADHWA, P. Maternal preconceptional and gestational stress, hair cortisol concentrations during pregnancy and newborn brain integrity. Abstracts / **Psychoneuroendocrinology**, s.71S, p.1-77; 2016.

CARMONA, S.; VILARROYA, O.; BIELSA, A.; TRÈMOLS, V.; SOLIVA, J.C.; ROVIRA, M.; TOMÀS, J.; RAHEB, C.; GISPERT, J.D.; BATLLE, S.; BULBENA, A. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. **Neuroscience Letters**, v. 389, n. 2, p. 88-93; 2005.

CHOI, K. W.; SIKKEMA, K. J.; VYTHILINGUM, B.; GEERTS, L.; FAURE, S. C.; WATT, M. H.; ROOS, A.; STEIN, D. J. Maternal childhood trauma, postpartum depression, and infant outcomes: Avoidant affective processing as a potential mechanism. **Journal of Affective Disorders**, v.211, p.107–115; 2017.

CHUNG, E.K.; NURMOHAMED, L.; MATHEW, L.; ELO, I.T.; COYNE, J.C.; CULHANE, J.F. Risky Health Behaviors Among Mothers-to-Be: The Impact of Adverse Childhood Experiences. **Academic Pediatrics**, v. 10, p. 245-51, 2010.

DANESE, A.; PARIANTE, C. M.; CASPI, A.; TAYLOR, A.; POULTON, R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. **Proceedings of the National Academy of Sciences – PNAS**, v. 104, n. 4, p.1319–1324, Jan. 2007.

DAVIS, E.P.; GLYNN, L.M.; SCHETTER, C.D.; HOBEL, C.; CHICZ-DEMET, A.; SANDMAN, C.A. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.46, p.737–746, 2007.

DAVIS, E.P.; SANDMAN, C.A. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. **Child Development**, v.81, p.131–148, 2010.

DE WEERTH, C; VAN HEES, Y.; BUITELAAR, J.K. Prenatal maternal cortisol levels and infant behavior during the first 5 months. **Early Human Development**, v.74, p.139-151, 2003.

DONG, M.; GILES, W.H; FELITTI, V.J.; DUBE, S.R.; WILLIAMS, J.E.; CHAPMAN, D.P.; ANDA, R.F. Insights into Causal Pathways for Ischemic Heart Disease Adverse Childhood Experiences Study. **Circulation**, v.10, p.1761-1766, 2004.

ELLIS, W.R; DIETZ, W.H. A New Framework for Addressing Adverse Childhood and Community Experiences: The Building Community Resilience Model. **Academic Pediatrics**, v.17, n.7S, Setembro-Outubro de 2017.

FELITTI, V.J.; ANDA, R.F.; NORDENBERG, D.; WILLIAMSON, D.F.; SPITZ, A.M.; EDWARDS, V.; *et al.* Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. **American Journal of Preventive Medicine**, v.14, n.4, p.245-58, 1998.

FELITTI, V.J. Commentary – Adverse Childhood Experiences and Adult Health. **Academic Pediatrics**, v. 9, p.131-2, 2009.

FOLGER, A.T.; EISMANN, E.A.; STEPHENSON, N.B.; SHAPIRO, R.A.; MACALUSO, M.; BROWNRIGG, M.E.; GILLESPIE, R.J. Parental Adverse Childhood Experiences and Offspring Development at 2 Years of Age. **Pediatrics**, v.141, n.4, e20172826, 2018.

FRANKLIN, T.B.; RUSSIG, H.; WEISS, I.C.; GRÄFF, J.; LINDER, N.; MICHALON, A.; VIZI, S.; MANSUY, I.M. Epigenetic Transmission of the Impact of Early Stress Across Generations. **Society of Biological Psychiatry**, v. 68, p. 408-415, 2010.

GARNER, A.S. Home Visiting and the Biology of Toxic Stress: Opportunities to Address Early Childhood Adversity. **Pediatrics**, v. 132, s. 2, Nov/2013.

GREIMEL, E.; NEHRKORN, B.; SCHULTE-RÜTHER, M.; FINK, G.R.; NICKL-JOCKSCHAT, T.; HERPERTZ-DAHLMANN, B.; KONRAD, K.; EICKHOFF, S.B. Changes in grey matter development in autism spectrum disorder. **Brain Structure and Function**, v.218, p.929-942, 2013.

HARRIS, N.B.; RENSCHLER, T. Center for Youth Wellness ACE-Questionnaire (*CYW ACE-Q Child, Teen, Teen SR*). **Center for Youth Wellness**. San Francisco, CA. 2015.

HORNOR, G. Resilience. **Journal of Pediatric Health Care**, v. 31; n. 3; p. 384-390. Maio/junho 2017.

HUGHES, K.; BELLIS, M. A.; HARDCASTLE, K. A.; SETHI, D.; BUTCHART, A.; MIKTON, C.; JONES, L.; DUNNE, M. P. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Public Health**. V. 2, e356–66. Agosto de 2017.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. New York: Wiley-Blackwell, Cap. 10, p. 295-333. 2011.

IPREDE. Instituto da Primeira Infância. **Plano de Ação – 2018**. Disponível em: <<http://www.iprede.org.br/wp-content/uploads/2018/04/Plano-de-ação-IPREDE-2017.pdf>>. Acesso em novembro de 2018.

KALMAKIS, K. A.; CHANDLER, G. E. Health consequences of adverse childhood experiences: A systematic review. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 27, Issue 8, 2015.

MALTA, M. et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública**. V.44, p. 559-565; 2010.

MASTEN, A.S.; BARNES, A.J. Resilience in Children: Developmental Perspectives. **Children**, v.5, n.98, julho de 2018.

MATTHEWS, K.A.; CHANG, Y.; THURSTON, R.C; BROMBERGER, J.T. Child abuse is related to inflammation in mid-life women: Role of obesity. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 36, p. 29–34, 2014.

MENESCAL, J.V.; MACHADO, M.M.T.; MOTA, F.S.B; LEITE, Á.J.M. IPREDE: Acolhendo e Enriquecendo Vínculos entre Mãe e Filho. **Extensão em Ação**, Fortaleza, v.2, n.11, Jul./Out. 2016. Edição especial.

MENESCAL, J. V. **Experiências Adversas na Infância de Mães e a Correlação com o Vínculo Materno de Crianças Assistidas numa Instituição de Primeira Infância**. 2018. 77 f. Dissertação (Mestrado Profissional da Saúde da Mulher e da Criança) – Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

MOOG, N.K.; BUSS, C.; ENTRINGER, S.; SHAHBABA, B.; GILLEN, D.L.; CALVIN, J.; HOBEL, C.J.; WADHWA, P.D. Maternal Exposure to Childhood Trauma Is Associated During Pregnancy with Placental-Fetal Stress Physiology. **Biological Psychiatry**, v.79, p.831–839. Maio 2016.

MOOG, N.K.; ENTRINGER, S.; RASMUSSEN, J.M.; STYNER, M.; GILMORE, J.H.; KATHMANN, N.; HEIM, C.M.; WADHWA, P.D.; BUSS, C. Intergenerational Effect of Maternal Exposure to Childhood Maltreatment on Newborn Brain Anatomy. **Biological Psychiatry**, V. 83, Issue 2, p. 120-127. Jan 2018.

MURRAY, J.; ANSEMI, L.; GALLO, E.A.G.; FLEITLICH-BILYK, B.; BORDIN, I. A. Epidemiology of childhood conduct problems in Brazil: Systematic review and meta-analysis. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 48, n. 10, p. 1527–1538, 2013.

O’CONNOR, T.G.; BERGMAN, K.; SARKAR, P.; GLOVER, V. Prenatal cortisol exposure predicts infant cortisol response to acute stress. **Developmental Psychobiology**, v.55, p.145–155, 2013.

OH, D.L.; JERMAN, P.; MARQUES, S. S.; KOITA, K.; BOPARAI, S. K. P.; HARRIS, N.B.; BUCCI, M. Systematic review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity. **BMC Pediatrics**, v.18, n.83, 2018.

O’MAHONY S.M.; CLARKE G.; DINAN T.G.; CRYAN J.F. Early-Life Adversity and Brain Development: Is the Microbiome a Missing Piece of the Puzzle? **Neuroscience**, v. 342, p. 37–54, 2017.

PEÑA, C.J.; MONK, C.; CHAMPAGNE, F.A. Epigenetic Effects of Prenatal Stress on 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-2 in the Placenta and Fetal Brain Epigenetic Effects of Prenatal Stress on 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-2 in the Placenta and Fetal Brain. **Plos One**, v.7, n. 6, e39791, Jun. 2012.

PLANT, D.T.; PAWLBY, S.; PARIANTE, C.M.; JONES, F.W. When one childhood meets another – maternal childhood trauma and offspring child psychopathology: A systematic review. **Clinical Child Psychology and Psychiatry**, p. 1–18, 2017.

PROVENCAL, N.; BINDER, E.B. The neurobiological effects of stress as contributors to psychiatric disorders: focus on epigenetics. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 30, p. 31-37, 2015.

RACINE, N.; PLAMONDON, A.; MADIGAN, S. *et al.* Maternal Adverse Childhood Experiences and Infant Development. **Pediatrics**, v.141, n.2, e20172495, 2018.

ROBERTS, A. L.; LIEW, Z.; LYALL, K.; ASCHERIO, A.; WEISSKOPF, M. G. Association of Maternal Exposure to Childhood Abuse with Elevated Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Offspring. **American Journal of Epidemiology**, v. 187, n.9, p. 1896-1906; 2018.

ROBERTS, A. L.; LYALL, K.; RICH-EDWARDS, J.W.; ASCHERIO, A.; WEISSKOPF, M.G. Association of maternal exposure to childhood abuse with elevated risk for autism in offspring. **JAMA Psychiatry**, v.70, n5, p. 508-515, maio de 2013.

SHONKOFF, J.P.; GARNER, A.S.; SIEGEL, B. S.; DOBBINS, M. I.; EARLS, M. F.; MCGUINN, L.; PASCOE, J.; WOOD, D. L. Technical Report – The Lifelong Effects of Early Childhood Adversity and Toxic Stress. **American Academy of Pediatrics**, v. 129, p. e232–e246, 2012.

SLOPEN N.; MCLAUGHLIN K.A.; SHONKOFF J.P. Interventions to Improve Cortisol Regulation in Children: A Systematic Review. **Pediatrics**, v.133, n. 2, Fev/ 2014.

SOARES, A. L. G.; HOWE, L. D.; MATIJASEVICH, A.; WEHRMEISTER, F.C.; MENEZES, A.M.B.; GONÇALVES, H. Adverse Childhood Experiences: Prevalence and related factors in adolescents of a Brazilian birth cohort. **Child Abuse & Neglect**, v. 51, p. 21–30, 2016.

STROUP, D.F. et al. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. **Journal of the American Medical Association**. V. 2083, p. 2008-2012. 2000.

SUN, J.; PATEL, F.; ROSE-JACOBS, R.; FRANK, D.A; BLACK, M.M.; CHILTON, M. Mothers' Adverse Childhood Experiences and Their Young Children's Development. **American Journal of Preventive Medicine**, v.53, n.6, p.882-891; 2017.

TALGE, N.M.; NEAL, C.; GLOVER, V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v.48, p.245–261, 2007.

TEICHER, M.H.; ANDERSEN, S.L.; POLCARI, A.; ANDERSON, C.M.; NAVALTA, C.P. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 25, n. 2, p. 397-426. Jun. 2002.

TRAUB, F.; BOYNTON-JARRETT, R. Modifiable Resilience Factors to Childhood Adversity for Clinical Pediatric Practice. **Pediatrics**, v. 139; I.5; Mai/ 2017.

UNESCO. Regional Training Seminar on Guidance and Counselling. **Behaviour Modification**. Module 4. Fev/ 2000. Disponível em: http://www.unesco.org/education/mebam/module_4.pdf. Acesso em: jun/ 2019.

VAN DEN BERGH B.R.; MULDER E.J.; MENNES M. *et al.* Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, p. 237-258, 2005.

WELCH, V.; PETTICREW, M.; TUGWELL, P.; MOHER, D.; O'NEILL, J.; WATERS, E.; et al. PRISMA-Equity 2012 Extension: Reporting Guidelines for Systematic Reviews with a Focus on Health Equity. **PloS Med**, v.9, n.10, e1001333, 2012.

WELLS, G.A.; SHEA, B.; O'CONNELL, D.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSOS, M.; TUGWELL, P. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses** (2013). Acesso em: 20/04/2019. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>.

WEN, D.J.; POH, J.S.; NI, S.N.; CHONG, Y-S.; CHEN, H.; KWEK, K.; SHEK, L.P.; GLUCKMAN, P.D.; FORTIER, M.V.; MEANEY, M.J.; QIU, A. Influences of prenatal and postnatal maternal depression on amygdala volume and microstructure in young children. **Translational Psychiatry**, v.7, e1103, 2017.

ZHANG, T.Y.; MEANEY, M.J. Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. **Annual Review of Psychology**, v. 61, p. 439-466, C431–C433, 2010.

ZIJLMANSA M.A.C.; KORPELAB K.; RIKSEN-WALRAVENA J.M.; VOSB W.M.; WEERTHA C. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. **Psychoneuroendocrinology**, v.53, p. 233-245, 2015.

ANEXO A – ACE QUESTIONNAIRE (ACE-Q)

Adverse Childhood Experience (ACE) Questionnaire Finding your ACE Score ra hbr 10 24 06

While you were growing up, during your first 18 years of life:

1. Did a parent or other adult in the household **often** ...
Swear at you, insult you, put you down, or humiliate you?
or
Act in a way that made you afraid that you might be physically hurt?
Yes No If yes enter 1 _____
2. Did a parent or other adult in the household **often** ...
Push, grab, slap, or throw something at you?
or
Ever hit you so hard that you had marks or were injured?
Yes No If yes enter 1 _____
3. Did an adult or person at least 5 years older than you **ever** ...
Touch or fondle you or have you touch their body in a sexual way?
or
Try to or actually have oral, anal, or vaginal sex with you?
Yes No If yes enter 1 _____
4. Did you **often** feel that ...
No one in your family loved you or thought you were important or special?
or
Your family didn't look out for each other, feel close to each other, or support each other?
Yes No If yes enter 1 _____
5. Did you **often** feel that ...
You didn't have enough to eat, had to wear dirty clothes, and had no one to protect you?
or
Your parents were too drunk or high to take care of you or take you to the doctor if you needed it?
Yes No If yes enter 1 _____
6. Were your parents **ever** separated or divorced?
Yes No If yes enter 1 _____
7. Was your mother or stepmother:
Often pushed, grabbed, slapped, or had something thrown at her?
or
Sometimes or often kicked, bitten, hit with a fist, or hit with something hard?
or
Ever repeatedly hit over at least a few minutes or threatened with a gun or knife?
Yes No If yes enter 1 _____
8. Did you live with anyone who was a problem drinker or alcoholic or who used street drugs?
Yes No If yes enter 1 _____
9. Was a household member depressed or mentally ill or did a household member attempt suicide?
Yes No If yes enter 1 _____
10. Did a household member go to prison?
Yes No If yes enter 1 _____

Now add up your "Yes" answers: _____ This is your ACE Score

ANEXO B - VERSÃO PORTUGUESA DO ACE QUESTIONNAIRE

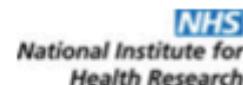
1. **Abuso emocional:** *“Quantas vezes os seus pais, padrastos ou outro adulto que vivia em sua casa o insultou ou lhe disse palavrões? “, “Quantas vezes os seus pais ou outros adultos que viviam em sua casa agiram de forma que o deixou com medo que o magoassem fisicamente?”, e “Quantas vezes os seus pais, padrastos ou outro adulto que vivia em sua casa ameaçou bater ou atirar com alguma coisa, mas não o fez? “.*
2. **Abuso físico:** *“Com que frequência lhe bateram?”, “Com que severidade lhe bateram?” (que varia entre 0 “não forte” e 4 “muito forte”), “Quantas vezes os seus pais ou outros adultos que viviam em sua casa efectivamente o puxou, agarrou ou atirou com alguma coisa?”, e “Quantas vezes os seus pais ou outros adultos que viviam em sua casa lhe bateram com tanta força que deixou marcas ou feriu?”.*
3. **Abuso sexual:** *“Algum adulto tocou ou acariciou o seu corpo de uma forma sexualizada?”, “Tocou o corpo delas de uma forma sexualizada?” “Tentaram ter algum tipo de relação sexual (oral, anal ou vaginal) consigo?”, “Tiveram algum tipo de relação sexual (oral, anal ou vaginal) consigo?”.*
 - a. **Negligência física:** *“Não tinha o suficiente para comer.”, “Os meus pais estavam demasiado bêbados ou perturbados para cuidar da família.”, e pelos seguintes itens invertidos “Sabia que existia alguém para me cuidar e proteger.”, “Havia quem lavasse a roupa.”, “Havia quem me levasse ao médico caso necessitasse.*
4. **Negligência emocional:** *“Havia alguém na minha família que me ajudava a sentir especial ou importante.”, “Senti-me amado”, “As pessoas da minha família tomavam conta uns dos outros.”, “As pessoas da minha família sentiam-se próximas umas das outras.”, “A minha família era fonte de força e suporte.”.*
5. **Exposição a violência doméstica:** *“Com que frequência o seu pai, padrasto ou namorado da mãe puxou, agarrou ou atirou com alguma coisa?”, “Pontapeou, mordeu, bateu com a mão, ou bateu com algum objecto?”, “Bateu repetidamente durante alguns minutos?”, “Ameaçou com uma faca ou arma, ou usou uma faca ou arma para magoar?”.*

6. **Abuso de substâncias no ambiente familiar:** *“Viveu com alguém que tivesse um problema com o álcool ou fosse alcoólico?”*, e *“Havia alguém em sua casa que usasse drogas?”*.
7. **Divórcio ou separação parental:** *“Os seus pais eram divorciados ou separados?”*.
8. **Prisão de um membro da família:** *“Alguém em sua casa esteve na prisão?”*.
9. **Doença mental ou suicídio:** *“Havia alguém em sua casa deprimido ou com alguma doença mental?”*, e *“Alguma das pessoas que vivia consigo tentou suicidar-se ou suicidou-se?”*.

Fonte: SILVA, S.; MAIA, A. Versão Portuguesa do *Family ACE Questionnaire* (Questionário da História de Adversidade na Infância). Universidade do Minho, Portugal, 2008.

ANEXO C – REGISTRO PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Relationship between maternal adverse childhood experience and infant development: a systematic review

Renata Ximenes, Jose Christian Ximenes, Alvaro Madeiro

Citation

Renata Ximenes, Jose Christian Ximenes, Alvaro Madeiro. Relationship between maternal adverse childhood experience and infant development: a systematic review. PROSPERO 2018 CRD42018111456 Available from:

http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018111456

Review question

What is the relationship between Maternal Adverse Childhood Experience (ACE) and infant development? Evaluating the relationship between maternal adverse childhood experience before age of 18 and its impact on her child's health outcomes: child development (global or/and cognitive or/and language or/and socioemotional/behavioral) or/and brain architecture.

Searches

It will be searched on electronic database from 1998 onwards and published in English, Spanish or Portuguese: MEDLINE (via PubMed) EMBASE, SciELO, LILACS, Scopus, Web of Science, and CINAHL. The literature searches of peer reviewed publications will be supplemented by scanning the reference lists of relevant studies and systematic reviews. The main search strategy will be based on the following terms and will be adapted to the requirements of the databases:

("Adverse Childhood Experiences" OR "maternal child" abuse" OR "maternal child" maltreatment" OR "maternal child" trauma" OR "maternal child" victim" OR "maternal child" neglect" OR "maternal child" adverse experience") AND ("Child development")

Types of study to be included

Observational method study (i.e. cohort, cross-sectional, case-control) examining the link between maternal adverse childhood experience and its impact in child health and development.

Condition or domain being studied

Maternal adverse childhood experience and infant development.

For primary outcome: global infant development

For Secondary outcomes: Infant's socioemotional/behavioral, cognitive, language, and brain architecture.

Participants/population

Mothers who suffered adverse experience in the first 18 years of life and the development of their children and compare them with children of mothers who did not suffer adverse experience in childhood.

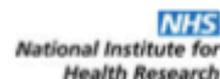
Intervention(s), exposure(s)

Maternal Adverse Childhood Experience

Comparator(s)/control

Mothers who were not exposed to adverse childhood experience and their offspring.

PROSPERO International prospective register of systematic reviews



Infant socioemotional / behavioral
Infant cognitive
Infant language
Development of brain architecture

Data extraction (selection and coding)

Titles and abstracts retrieved from the database and web searches and citations of relevant studies will be screened by two independent researchers to assess their potential relevance for full review. Any discrepancies will be resolved through discussion with a third reviewer if indicated.

As the publication objectives indicate, the following kind of studies will be included:

Observational method study (i.e. cohort, cross-sectional, case-control) examining the link between maternal adverse childhood experience and its impact in child health and development.

Inclusion criteria: (1) published in English, Spanish or Portuguese (2) included measurement of maternal maltreatment experiences in the childhood period (<18 years), (3) measured child development (global or/and cognitive or/and language or/and socioemotional/behavioral) or/and brain architecture in the childhood period (<18 years) and (4) tested for association between (2) and (3).

Exclusion criteria:

Studies that evaluated child development in an indirect way (evaluating maternal and socioeconomic health indicators).

Data extraction:

All abstracts and titles of retrieved citations will be screened for eligibility. Articles will be retrieved for full-text review if they met inclusion criteria.

A standardized pre-piloted extraction form will be developed by the team and subsequently tested on 3 articles and revised iteratively as needed. Extracted information will include:

General study characteristics (title and authors, year of study, geographical location);

Study characteristics: study design and method of data-analysis;

Participants: study population, number of participants in each group, patient characteristics such as age, gender, co-morbidities;

Child health outcome (as reflected in primary and secondary outcomes)

The presence of adverse events in the mother's childhood accessed through the ACE questionnaire.

For studies with insufficient data to evaluate the eligibility, we will contact the study authors by email for clarification.

Risk of bias (quality) assessment

Quality assessments will be undertaken by two independent reviewers. Any discrepancies will be resolved through discussion with a third reviewer.

Disoordant results were resolved by consensus following the PECOS steps (Patient, Exposure, Comparison, Outcomes and Study) being used for final inclusion in the study:

Participants: inclusion criteria, exclusion criteria.

Exposure: maternal adverse childhood experience.

Comparison: mothers who were not expose to adverse childhood experience.

Outcomes: Child development (global or/and cognitive or/and language or/and socioemotional/behavioral problems) or/and brain architecture.

The methodological quality of each study will be evaluated using the STROBE - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology scale (MALTA, et al. 2010) and the overall quality of evidence will be assessed using GRADE (GUYATT, et al. 2008).

Strategy for data synthesis

Data will be enter into Microsoft Office Excel with the following: author and year, study design, characteristics of the sample, instrument used do access maternal ACEs and to identify/trial child development, as the secondary outcomes. Results from the studies will be summarized and tabulated according to the variables listed above. We intend to used Software R for statistical analysis.

Analysis of subgroups or subsets

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

If possible, we intend to do a subgroup analysis by age and the association of specific maternal ACE with primary and secondary outcomes.

Contact details for further information

Renata Ximenes
drarenataximenes@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Ceara
www.ufc.br

Review team members and their organisational affiliations

Ms Renata Ximenes. Federal University of Ceara
Dr Jose Christian Ximenes. General Hospital of Fortaleza
Professor Alvaro Madeiro. Federal University of Ceara

Collaborators

Ms Sarah Roddy. Loma Linda University

Anticipated or actual start date

18 October 2018

Anticipated completion date

31 January 2019

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest**Language**

English

Country

Brazil

Stage of review

Review_Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

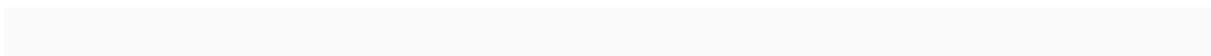
Child; Child Development; Female; Humans; Infant; Life Change Events; Mothers

Date of registration in PROSPERO

18 October 2018

Date of publication of this version

18 October 2018

Details of any existing review of the same topic by the same authors**Stage of review at time of this submission**

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Versions

18 October 2018

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

ANEXO D - NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE - COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community*
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community*
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort*
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)*
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)*
 - c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Fonte: WELLS, G.A.; SHEA, B.; O'CONNELL, D.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSOS, M.; TUGWELL, P. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses** (2013). Acesso em: 20/04/2019. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>.

ANEXO E - NEWCASTLE – OTTAWA: ESCALA DE ACESSO DE QUALIDADE - PARA ESTUDOS DE COORTES

Tradução simples (não validada)

Nota: Um estudo pode ser premiado com no máximo uma estrela (*) para cada item numerado dentro das categorias. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para cada item da categoria Comparabilidade.

Seleção

1) Representatividade da Coorte exposta.

- a) verdadeiramente representativa da média _____ (descrever) na comunidade *
- b) um pouco representativa da média _____ na comunidade *
- c) grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários
- d) não há descrição de derivação da coorte

2) Seleção da Coorte não exposta.

- a) selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta *
- b) selecionada a partir de uma fonte diferente
- c) não há descrição de derivação da coorte não exposta

3) Determinação da Exposição.

- a) registro seguro (p. ex., registros cirúrgicos) *
- b) entrevistas estruturadas *
- c) auto-relato escrito
- d) sem descrição

4) Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo.

- a) sim *
- b) não

Comparabilidade

1) Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise.

- a) controles do estudo para _____ (selecione o fator mais importante) *
- b) controle do estudo para qualquer fator adicional * (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)

Desfecho

1) Determinação do desfecho.

- a) avaliação cega independente *
- b) registro acoplado *
- c) auto relato
- d) sem descrição

2) O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos?

- a) sim (escolha um adequado período de seguimento para o desfecho de interesse) *
- b) não

3) Adequação de acompanhamento da coortes.

- a) seguimento completo – todos os indivíduos *
- b) perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número perdido – > _____ % (selecione um adequado %) seguimento, ou descrição fornecida daqueles perdidos) *
- c) taxa de seguimento < _____ % (selecione um adequado %) e sem descrição das perdas
- d) nenhuma declaração

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciências e Tecnologia – Brasília: Ministério da Saúde, 2014b

ANEXO F - STRENGTHENING THE REPORTING OF OBSERVATIONAL STUDIES IN EPIDEMIOLOGY - STROBE (2007).

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (<i>setting</i>)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)

Desfecho	15 ^a	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

Fonte: MALTA, M. et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública**. V.44, p. 559-565; 2010.

APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA

Estratégia de Busca MEDLINE

#1. (“Child development” [Mesh] OR (“Development, Child”) OR (“Infant Development”)
OR (“Development, Infant”)

#2. “maternal adverse child* experience*”

#3. “maternal child* abuse”

#4. “maternal child* maltreatment”

#5. “maternal child* trauma”

#6. “maternal child* victim*”

#7. “maternal child* neglect”

#8. (((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7

#9. (#1) AND #8 Publication date from 1998/01/01 to 2018/10/19

Estratégia de Busca EMBASE

(‘child development’/exp AND ‘maternal adverse child* experience*’ OR ‘maternal child*
abuse’ OR ‘maternal child* maltreatment’ OR ‘maternal child* trauma’ OR ‘maternal child*
victim*’ OR ‘maternal child* neglect’) AND [1998-2018]/py

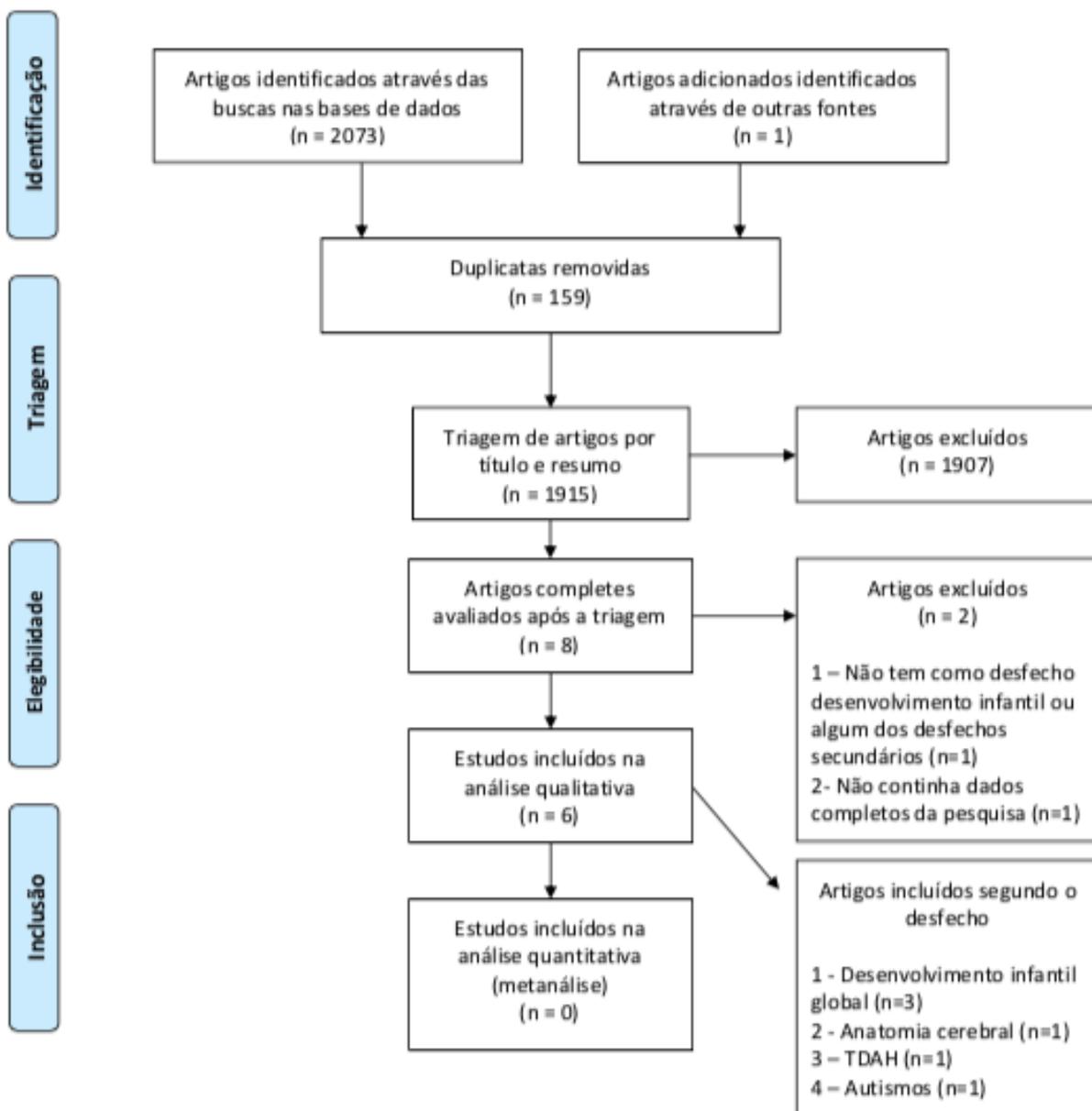
APÊNDICE B – INSTRUMENTO *SCREENING*

CÓDIGO DO ARTIGO: Autores: Revista: ISSN:
BASE DE DADOS/ SITE:
DATA DA PUBLICAÇÃO: A PARTIR DE 1998:
IDIOMA: INGLÊS – PORTUGUÊS – ESPANHOL
ESTUDO OBSERVACIONAL: COORTE – TRANSVERSAL – CASO/CONTROLE
1) Incluir a verificação de eventos adversos no período da infância da mãe (≤ 18 anos):
2) Medir o desenvolvimento da prole no período da infância (≤ 18 anos),
3) Avaliar a associação entre (1) e (2):
ATENDE A TODOS OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO?
EXCLUSÃO: mensuraram o desenvolvimento infantil de forma indireta (avaliando indicadores de saúde materna e socioeconômica) ou estudo experimental em animais ou estudo qualitativo?

APÊNDICE C – INSTRUMENTO EXTRAÇÃO DE DADOS

CÓDIGO DO ARTIGO: Autores: Revista: ISSN: DOI: Qualis: Data:
BASE DE DADOS:
SITE:
PALAVRAS-CHAVE:
PAÍS:
OBJETIVOS:
DELINEAMENTO:
MÉTODO: N da amostra: Seleção da amostra: Critérios de inclusão e exclusão: Local do estudo: Métodos estatísticos utilizados:
VARIÁVEIS DEPENDENTES – DESFECHOS: 1. Primário: Como foi avaliado/acessado? Questionários utilizados: Tempo de follow-up: Análise estatística 2. Secundários: Qual? Como foi avaliado/acessado? Questionários utilizados: Tempo de follow-up: Análise estatística
VARIÁVEIS INDEPENDENTES Fatores de exposição (ACEs) Potenciais fatores de confusão:
PRINCIPAIS RESULTADOS:
COMENTÁRIOS: Limitações do estudo: Validação Interna: Validação externa: STROBE: NOS:

APÊNDICE D – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS



APÊNDICE E – ARTIGO PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000014644>

Study Protocol Systematic Review

Medicine®

OPEN

Relationship between maternal adverse childhood experiences and infant development

A systematic review (protocol)

Renata de Barros Bruno Ximenes, MD^{a,*}, José Christian Machado Ximenes, MD, PhD^b,
Simony Lira Nascimento, PhD^c, Sarah M. Roddy, MD^d, Álvaro Jorge Madeiro Leite, MD, MPH, PhD^e

Abstract

Introduction: Twenty years ago, the first study was conducted to assess adverse childhood experiences (ACEs) and their relation to outcomes in adulthood. The effects of exposure to childhood trauma can also be transmitted to other generations. There are some studies that suggest the hypothesis that intergenerational transmission may begin during intrauterine life through the change in placental-fetal physiology due to maternal exposure to adverse events in childhood. Those exposures can lead to a variety of conditions such as altered brain architecture, increase in placental corticotrophin hormone (pCRH) at the end of gestation, or emotional and behavioral changes during childhood and adolescence. The systematic review, therefore, is established to determine if there is a reliable association between maternal ACEs in childhood and altered child development.

Method: We will conduct a systematic review according to the guidelines of the meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) and with the preferred reporting items for systematic review with a focus on health equity (PRISMA-E). A comprehensive search strategy will be conducted in the following databases: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science, SCOPUS, Lilacs, and SciELO. Following a 2-step screening process, data including the full reference, objectives, target population, description of the exposure (ACEs), outcome measures, study design, length of follow-up period, and the study results will be extracted, synthesized, and reported. Risk of bias and quality of the studies will also be assessed.

Dissemination and ethics: The results of this review will be disseminated through peer-reviewed publication. Because all of the data used in this systematic review has been published, this review does not require ethical approval.

Discussion: This systematic review of the last 20 years will summarize and present the evidence for the relationship between maternal ACEs and the development of her child.

Systematic Review registration: PROSPERO #CRD42018111456.

Abbreviations: ACEs = adverse childhood experiences, MOOSE = meta-analysis of observational studies in epidemiology, pCRH = placental corticotrophin hormone, PECOS = population, exposure, controls, outcomes, and study designs.

Keywords: ACEs, adverse childhood experiences, child development, maternal adverse childhood experiences, systematic review protocol

APÊNDICE F – PRODUTO TÉCNICO

Revista Primeira Infância, v.2, n.2, p. 18-19, dezembro de 2018

ISSN: 2595-1114

Estresse na infância



Renata de Barros Bruno Ximenes
Pediatra, Professora do Curso de Medicina da Unichristus, Mestranda em Saúde da Mulher e da Criança pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

Soa estranho falar de estresse na infância, pois usualmente refere-se ao estresse como uma prerrogativa somente do adulto. Pergunta-se muitas vezes como uma criança poderia sofrer com estresse, se seu único “desafio” do dia é fazer a tarefa de casa ou tentar conseguir a figurinha do álbum da copa.

Mas para entender melhor o assunto, deve-se voltar um pouco e conhecer o que de fato é estresse. O que se chama de estresse nada mais é do que a resposta própria do corpo humano ao perigo iminente. Essa resposta capacita o indivíduo a pensar mais rápido para tomar decisões de “vida ou morte” com eficiência, como por exemplo, fugir de um cachorro furioso e ainda ser capaz de subir num poste. Então, porque o estresse pode ser tão maléfico? O problema reside quando esse “cachorro furioso” está constantemente ao redor e, muitas vezes, dentro da própria casa, ativando de forma constante e intensa a resposta ao estresse.

A resposta ao estresse leva ao aumento de um hormônio chamado cortisol, esse hormônio é responsável pela resposta de inflamação do nosso corpo. Para compreender melhor o que é inflamação imagine que você machucou o dedo mindinho quando cortava uma fruta. No mesmo instante você sentiu dor, porém a dor se intensifica após algumas horas. A aparência do seu dedo

mindinho mudou, agora está com vermelhidão e inchaço ao redor do ferimento. Isso ocorre por conta da resposta inflamatória do corpo que, nesse caso, apesar do desconforto, proporcionará a cicatrização do ferimento. Contudo, o que pode acontecer se essa resposta inflamatória for não somente no dedo mindinho, mas em todo o corpo, atingindo inclusive o cérebro, de forma constante e intensa?

Chega-se agora a definição do que é estresse tóxico. Tóxico porque ativa de forma crônica o sistema de resposta inflamatória do corpo, sendo capaz de prejudicar as mais diversas funções e órgãos, inclusive o funcionamento e desenvolvimento do cérebro. Na primeira infância, principalmente nos primeiros 1000 dias de vida (do início da gestação até os dois anos de vida pós-natal) esse processo pode ser devastador.

Em longo prazo, essas alterações podem causar perdas importantes como a capacidade de concentração, de relacionar-se com o outro, de manter um emprego ou, até mesmo, de cuidar de uma família.

Um quadro de um artista cearense, Descartes Gadelha, retrata de forma tocante as crianças que sofreram estresse tóxico e perderam a alegria e magia própria da infância. Na imagem há apenas uma criança solitária e emagrecida, de olhar perdido e triste em meio ao caos (acervo MAUC-UFC).

APÊNDICE G – PRODUTO TÉCNICO



O que é ComJuntos?

É um projeto social, sem fins lucrativos, criado com o objetivo de levar conhecimento científico sobre saúde infantil para um público leigo (pais e cuidadores).

Quem faz parte?

Renata de Barros Bruno Ximenes – médica, pediatra, professora universitária, mãe da Mariana e esposa do Christian;

Raquel Meneses Maia – médica, neonatologista, preceptora da residência em neonatologia, na espera do Lucas e esposa do Dhyegor;

Márcia Alves Lopes Bezerra – advogada, mãe do Heitor e da Marisa e esposa do Humberto;

Andreza Pinto Esquerdo Santos – enfermeira, coordenadora de pesquisas (intervenção relacional) IPREDE/UQAW, mãe do Israel e Raul e esposa do Rodrigo.

Nossa história e missão...

Amigas há muito anos, cremos que, por providência do alto, fomos unidas por acreditar num mesmo propósito e estilo de vida. Desde então, vários projetos sociais foram construídos, todos eles visando o cuidar e ajudar o próximo. Dentre eles, visitas a abrigos e projetos sociais, levando auxílio material, lúdico e espiritual; curso de culinária saudável; palestras de saúde para público leigo; promoção de rodas de conversa entre mulheres com profissionais da área da saúde, dentre outros.

Hoje, nos deparamos com um novo desafio. Como mães sentimos na pele as dificuldades diárias na educação dos nossos filhos e vimos a necessidade de ajudar outros pais nessa caminhada. Seja pela insegurança, a invasão das mídias sócias nas nossas casas, a falta de relacionamento de qualidade entre pais e filhos, a terceirização do cuidado e educação dos filhos, o estrondoso aumento de problemas de saúde mental nas famílias, inclusive entre as próprias crianças, pelas tragédias que vemos

constantemente nos noticiários; a verdade é que motivos e justificativas não faltaram para nos impulsionar.

Assim nasceu ComJuntos: um projeto social, sem fins lucrativos, tendo como missão a educação dos pais e familiares, no intuito de auxiliá-los na promoção da saúde mental dos filhos diante dos atuais desafios familiares e sociais; com objetivo de promover um ambiente saudável, fortalecimento dos vínculos, qualidade de vida e cuidado no período crítico da formação do ser, a infância. Ajudar a desvendar como se dá o pleno desenvolvimento e crescimento infantil, à luz da ciência, e o que é necessário para que assim ocorra. Além da trazer para a realidade da família um estilo de vida onde Deus faça parte.

Vivemos num país onde a desigualdade social é tremenda e sabemos da dicotomia que nossa sociedade vive. Mas mãe é mãe em qualquer lugar e situação. Todas precisamos de ajuda. Assim, decidimos contemplar esses dois públicos, um que aparentemente tem acesso a informação e à saúde, porém carece de ajuda e um outro que de fato é carente desses recursos e vivem em vulnerabilidade social. Os dois públicos serão abordados em momentos diferentes, mas com os mesmos temas e conteúdos, com alguma adaptação para a realidade em que cada um vive. Serão palestras mensais seguidas de uma roda de conversa, com a presença de um profissional convidado da área abordada.

O projeto terá dois pilares, um de levar informação e o outro de levar doações para as instituições carentes que adotamos: o Projeto Joãozinho e o IPREDE.

O porquê do nome ComJuntos?

O nome surgiu numa conversa há um ano com um querido amigo, onde chegamos à conclusão que o essencial é a união entre os membros da família para o pleno desenvolvimento dos filhos. A família pertence à sociedade e esta tem o dever de servir de rede de apoio aos pais para o sucesso da educação e formação dos filhos. Como diz o ditado africano: “É preciso uma tribo para criar uma criança”.

O nome ComJuntos é a junção de “com” e “juntos”, duas palavras que por si já conotam o sentido de soma e união. Formando uma palavra que tem a fonética igual a “conjuntos”, termo matemático para coleção de elementos que pertencem ao mesmo grupo. ComJuntos: {pais, filhos}; {saúde, educação}; {neurociência, pediatria}.

O significado dos elementos que compõem a logomarca ComJuntos (por Alexandre Café):

Balão verde representa os pais de braços abertos. Está posicionado na letra “T” formando uma cruz estilizada. Simboliza a necessidade da presença de Deus na estrutura da família e que esse direcionamento deve vir dos pais. A cor reflete a vontade dos pais de dar o seu melhor para os filhos e que esse amor seja transformado em liberdade, na esperança que nossos filhos um dia alçarão voo como adultos que darão bons frutos para a sociedade.

Balão amarelo representa os filhos. Essa cor foi escolhida para demonstrar a atenção que devemos ter no acompanhamento e na educação dos nossos pequenos.

Balão vermelho faz a interseção, unindo os outros balões, representando o amor que deve existir na família. O elemento primordial para transformação e sucesso que almejamos para os nossos filhos.

Mídias Sociais

Facebook: @comjuntos.org

Instagram: @comjuntos

O programa

1º. Encontro: Tema 1 - Local: Prupê pra Brincar (25/05/19)

2º. Encontro: Tema 2 - Local: HGOffice (22/06/19)

Temas: Módulo I

1. O estresse na infância - ACEs (eventos adversos na infância) - estresse tóxico e suas consequências.
2. Vínculo: começo, meio e fim - Importância do vínculo
3. Construindo a autoestima - Auto estima / bullying infantil
4. Tempo: quantidade é qualidade? - Qualidade de tempo com os filhos (Brincar)
5. Na era das eletrônicos - mídias sociais, eletrônicos e suas consequências
6. Depressão/Ansiedade
7. Relacionamento do casal e sua importância para os filhos
8. Limites x Amor – busca pelo equilíbrio - obediência/ disciplina
9. Desafios Alimentares – a alimentação saudável e seus desafios
10. Resiliência – vencendo as frustrações –Flexibilidade / como construí-la/ resiliência como fator de proteção