

INFECÇÕES GESTACIONAIS E RISCO DE TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO NA PROLE: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

GESTATIONAL INFECTIONS AND RISK OF NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS IN OFFSPRING: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

¹Maria Clara Costa Cerqueira, graduanda do curso de medicina AFYA – Araguaína; ¹João Gustavo Rodrigues Ribeiro, graduando do curso de medicina AFYA – Araguaína
foconojoaleco800@gmail.com;

²Myrella Lessio Castro, professora do curso de medicina AFYA – ARAGUAÍNA.

Eixo Temático: 1

RESUMO

Introdução: Infecções gestacionais representam determinantes ambientais críticos para alterações estruturais e funcionais no neurodesenvolvimento fetal. **Objetivo:** Avaliar sistematicamente a associação entre infecções maternas e o risco subsequente de neurodivergências na prole. **Método:** Revisão sistemática de coortes e meta-análises (2015-2026) abordando patógenos clássicos (grupo STORCH) e emergentes (ZIKV e SARS-CoV-2). **Resultados:** Evidenciou-se risco globalmente elevado para transtornos neurológicos. Infecções bacterianas relacionam-se ao Transtorno do Espectro Autista (TEA), enquanto quadros sistêmicos e o uso de antibióticos aumentam o risco de TDAH e epilepsia em até 30%. O ZIKV correlaciona-se a manifestações severas de autismo na síndrome congênita e a atrasos linguísticos potencialmente transitórios em normocéfalos. Na pandemia de COVID-19, os déficits de comunicação atrelaram-se sobretudo ao estresse ambiental, restando à viremia direta atrasos neuromotores finos discretos, confirmando-se a segurança da vacinação materna. Fisiopatologicamente, o dano é mediado pela Ativação Imunológica Materna (MIA), cuja hipersecreção de citocinas prejudica gravemente a sinaptogênese. **Conclusão:** A agressão neuroinflamatória gestacional consolida-se como fator de risco imperativo para neurodivergências, exigindo rigoroso rastreio e monitoramento clínico longitudinal das crianças expostas até a idade escolar.

Palavras-chave: Infecções congênicas. Neurodesenvolvimento. Gestação. Ativação imune materna.

ABSTRACT

Background: Gestational infections represent critical environmental determinants for structural and functional alterations in fetal neurodevelopment. Objective: To systematically evaluate the association between maternal infections and the subsequent risk of neurodivergences in offspring. Methods: A systematic review of cohort studies and meta-analyses (2015-2026) addressing classical (STORCH group) and emerging pathogens (ZIKV and SARS-CoV-2). Results: An overall elevated risk for neurological disorders was demonstrated. Bacterial infections are associated with Autism Spectrum Disorder (ASD), while systemic maternal infections and antibiotic use increase the risk of ADHD and epilepsy by up to 30%. ZIKV correlates with severe autism manifestations in the congenital syndrome and potentially transient language delays in normocephalic children. During the COVID-19 pandemic, communication deficits were primarily linked to environmental stress, whereas direct viremia was restricted to mild fine neuromotor delays, corroborating the safety of maternal vaccination. Pathophysiologically, the neural damage is mediated by Maternal Immune Activation (MIA), wherein cytokine hypersecretion severely impairs synaptogenesis. Conclusion: Gestational neuroinflammatory insult is established as an imperative risk

factor for neurodivergences, demanding rigorous screening and longitudinal clinical monitoring of exposed children until school age.

Keywords: Congenital infections. Neurodevelopment. Pregnancy. Maternal immune activation.

INTRODUÇÃO

O neurodesenvolvimento fetal é uma fase altamente sensível a interações gene-ambiente¹, sendo transtornos como o autismo (TEA) fortemente influenciados por exposições intrauterinas². A Ativação Imunológica Materna (MIA), causada por infecções e febre, pode duplicar o risco de TEA, demonstrando que a inflamação materna é o principal agente do dano neural, e não apenas o patógeno³. Essa reação imunológica predispõe os filhos a psicoses e TDAH⁴, além de causar prejuízos socioemocionais precoces⁵. Enquanto a relação entre influenza e esquizofrenia ainda não possui um consenso metodológico⁶, a pandemia de COVID-19 evidenciou que o estresse psicossocial gera danos independentes da infecção biológica⁷, agravados pela desigualdade socioeconômica⁸. Como infecções graves e o uso pré-natal de antibióticos aumentam os riscos de deficiência intelectual⁹, TDAH e epilepsia¹⁰. Esta revisão busca analisar a relação causal entre infecções gestacionais e neurodivergências na prole para orientar intervenções clínicas efetivas.

MÉTODO

Conduziu-se uma revisão sistemática pautada nas diretrizes PRISMA e estruturada pela estratégia PICO, resultando na seguinte questão norteadora: "Em gestantes, a ocorrência de infecções durante a gestação, quando comparada à ausência de infecções, está associada a maior risco de neurodivergências na prole?", investigando a associação entre infecções gestacionais e neurodivergências na prole sob a métrica de funcionalidade global da CIF/OMS, ultrapassando a mera análise de lesões estruturais¹¹. A busca bibliográfica abrangeu as bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e SciELO (2015 a 2026), utilizando descritores booleanos, tais como: (*Pregnancy OR Prenatal OR Maternal*) AND (*Infection OR Fever OR Inflammation OR Zika OR SARS-CoV-2 OR TORCH*) AND (*Neurodevelopmental Disorders OR Autism OR ADHD OR Schizophrenia OR Intellectual Disability*); para selecionar coortes, estudos caso-controle e meta-análises que avaliaram infecções maternas confirmadas ou suspeitas em qualquer trimestre gestacional. Foram excluídos relatos de caso e estudos sem pareamento ou controle socioeconômico adequado. A triagem metodológica priorizou avaliações longitudinais e caracterizações clínicas sindrômicas rigorosas, fundamentais para a

delimitação prognóstica de desfechos complexos, como as anomalias neurosensoriais e estruturais da infecção congênita pelo ZIKV¹³.

RESULTADOS

Infecções intrauterinas aumentam o risco de neurodivergências na prole, como a deficiência intelectual decorrente de danos neurais ou citocinas⁹ e o TDAH¹⁴. O tratamento com antibióticos pode agravar o TDAH e está associado à epilepsia devido à disbiose materno-fetal¹⁰. Infecções bacterianas têm forte ligação com o autismo⁴, risco que se agrava quando combinado a fatores socioambientais, como estresse e idade avançada⁸. Por outro lado, a relação entre influenza materna e esquizofrenia ainda carece de evidências científicas sólidas⁶.

Os patógenos do grupo STORCH causam lesões congênitas e impactos neurodivergentes a longo prazo, destacando-se o citomegalovírus (CMV) como um forte preditor de autismo e surdez neurosensorial devido à inflamação fetal¹. Além disso, os prejuízos motores e cognitivos decorrentes da sífilis congênita e da toxoplasmose vão além das anomalias anatômicas visíveis¹¹. Em prematuros extremos, o local da inflamação dita a gravidade do dano neural: infecções maternas cervicovaginais aumentam consideravelmente o risco de déficits motores infantis, o que não é observado nas infecções urinárias isoladas¹².

A Síndrome Congênita da Zika (SCZ) causa danos neurológicos severos, incluindo microcefalia, espasticidade e déficits neurosensoriais¹³. A infecção fetal no 1º trimestre aumenta significativamente o risco de anomalias¹⁵, resultando frequentemente em paralisia cerebral incapacitante¹⁶. Em crianças expostas que nascem sem microcefalia, o desafio está nos atrasos tardios de linguagem e motricidade fina, que surgem entre 12 e 24 meses¹⁷ e se agravam aos 36 meses devido às maiores exigências do desenvolvimento¹⁸. Contudo, graças à neuroplasticidade, as defasagens precoces em casos assintomáticos podem ser superadas até os quatro anos de idade¹⁹. Avaliações aos três anos mostram que essas crianças alcançam o mesmo nível motor e cognitivo de seus pares, indicando que as dificuldades de linguagem são fortemente influenciadas pelo ambiente²⁰.

O impacto da epidemia do ZIKV vai além da infecção biológica, causando atrasos (especialmente de linguagem) em crianças gestadas durante o período epidêmico, mesmo sem exposição intrauterina ao patógeno. Esse efeito é impulsionado pelo estresse psicossocial materno e pelas restrições da crise sanitária, representando um risco ambiental de magnitude comparável à própria infecção fetal²¹.

A exposição intrauterina ao SARS-CoV-2 pode reduzir o desempenho motor dos bebês, associando a febre gestacional a atrasos neuromotores específicos²². No entanto, esses déficits

(motores e auditivos) costumam ser leves e temporários, e estudos comprovam a total segurança neurológica da vacinação materna²³. Assim como na epidemia de Zika²⁴, o ambiente foi determinante: o estresse e o isolamento da pandemia elevaram os prejuízos de comunicação em crianças não expostas ao vírus, enquanto a infecção direta gerou apenas disfunções neuromotoras leves⁷.

CONCLUSÃO

As infecções gestacionais (STORCH e patógenos emergentes) elevam consistentemente o risco de neurodivergências na prole, a exemplo do TEA e TDAH, processo mediado fundamentalmente pela Ativação Imunológica Materna (MIA) e neuroinflamação sináptica durante os trimestres iniciais de vulnerabilidade. Contudo, em lactentes normocéfalos e assintomáticos, os prejuízos tendem a ser leves ou transitórios, evidenciando que estressores socioeconômicos e ambientais determinam atrasos cognitivos e linguísticos com magnitude análoga à exposição patogênica direta. Clinicamente, exige-se a implementação de rastreio infeccioso pré-natal rigoroso e monitoramento multidisciplinar longitudinal de toda criança exposta até a fase escolar, independentemente de anomalias anatômicas ao nascimento. Ademais, futuras investigações devem integrar perfis de suscetibilidade genética a determinantes socioambientais visando otimizar modelos terapêuticos e preventivos definitivos em puericultura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jung AW, Supptitz J, Hummes PN, Rodrigues RJK, Nunes ML. The relationship between congenital infections and autism spectrum disorder: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2026;102(5):101591.
2. Li Y. Global autism prevalence, and exploring Montessori as a practical educational solution: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2025;16:1604937.
3. Croen LA, Qian Y, Ashwood P, Zerbo O, Schendel D, Pinto-Martin J, et al. Infection and fever in pregnancy and autism spectrum disorders: findings from the Study to Explore Early Development. *Autism Res*. 2019;00:1-11.
4. Khandakar R, Harris F, Carr VJ, Green MJ, Watkeys OJ. Prenatal and childhood infections as risk factors for psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2026;189:106861.

5. Hall HA, Speyer LG, Murray AL, Auyeung B. Prenatal maternal infections and children's socioemotional development: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(10):1641-50.
6. Fung SG, Fakhraei R, Condran G, Regan AK, Dimanlig-Cruz S, Ricci C, et al. Neuropsychiatric outcomes in offspring after fetal exposure to maternal influenza infection during pregnancy: a systematic review. *Reprod Toxicol*. 2022;113:155-69.
7. Hessami K, Norooznezhad AH, Monteiro S, Barrozo ER, Shirdel Abdolmaleki A, Arian SE, et al. COVID-19 pandemic and infant neurodevelopmental impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2238941.
8. Kazantzidou P, Antonopoulou K, Costarelli V, Papanikolaou G. Environmental factors associated with autism spectrum disorder in Southern Europe: a systematic review. *Int J Dev Disabil*. 2025;71(1):30-40.
9. Rezaeinejad M, Riahi SM, Moghadam KB, Tadi MJ, Geraili Z, Parsa H, et al. The association between maternal infection and intellectual disability in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(10):e0292226.
10. Tao Q, Shen Y, Li Y, Luo H, Yuan M, Gan J. Prenatal exposure to antibiotics and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2022;13:1045865.
11. Soares-Marangoni DA, Arguelho AO, Mendonça ASGB, Wiesiolek CC, Lima-Alvarez CD, Chiquetti EM, et al. STORCH Brazil: multicenter cohort study protocol to investigate neurodevelopmental paths and functioning in infants exposed to STORCH in Brazil. *BMC Pediatr*. 2025;25:217.
12. Leviton A, Allred EN, Kuban KC, O'Shea TM, Paneth N, Onderdonk AB, et al. The development of extremely preterm infants born to women who had genitourinary infections during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2016;183(1):28-35.
13. Melbourne-Chambers R, Palmer P, Brown Y, James-Powell T, Tapper J, Mowatt L, et al. Clinical findings and neurodevelopmental outcome in Jamaican children with suspected congenital Zika syndrome. *Paediatr Int Child Health*. 2025;45(1-2):18-25.
14. Ayubi E, Mansori K. Maternal infection during pregnancy and attention-deficit hyperactivity disorder in children: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2022;51(12):2674-87.
15. Venancio FA, Quilião ME, Gabeira SC, Torrentes de Carvalho A, Leite SH, de Lima SM, et al. Early and long-term adverse outcomes of in utero Zika exposure. *Pediatrics*. 2025;155(2):e2024067552.

16. Ribeiro MFM, Queiróz KBP, Prudente COM. Desenvolvimento motor de crianças expostas ao zika vírus: revisão sistemática. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2022;22(4):753-65.
17. Lopes MCB. Vírus Zika em gestantes assintomáticas: casuística de um centro de referência e a repercussão no neurodesenvolvimento dos filhos [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz; 2024.
18. Alvarado-Domenech LI, Rivera-Amill V, Appleton AA, Rosario-Villafañe V, Repollet-Carrera I, Borges-Rodríguez M, et al. Early childhood neurodevelopmental outcomes in children with prenatal Zika virus exposure: a cohort study in Puerto Rico. *J Pediatr.* 2022;247:38-45.e5.
19. Max R, Toval-Ruiz C, Becker-Dreps S, Gajewski AM, Martinez E, Cross K, et al. Neurodevelopment in preschool children exposed and unexposed to Zika virus in utero in Nicaragua: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2024;12(7):e1129-38.
20. Alves JAB, Lopes MCB, Gomes Junior SC, Costa RP, Amaral Y, Brandão PG, et al. Neurodevelopment of children exposed and unexposed to Zika virus in pregnancy: a cross-sectional analysis. *Cien Saude Colet.* 2026;31(8):e07652026.
21. de Britto JAA, Lopes MCB, Guida LC, de Freitas MRB, Barros LBP, Gomes Junior SC, et al. Desenvolvimento de crianças nascidas durante a epidemia do vírus Zika no Brasil: uma geração em risco?. *Cien Saude Colet.* 2025;30(4):c15022023.
22. Fajardo Martinez V, Zhang D, Paiola S, Mok T, Cambou MC, Kerin T, et al. Neuromotor repertoires in infants exposed to maternal COVID-19 during pregnancy: a cohort study. *BMJ Open.* 2023;13(1):e069194.
23. Rizzo M, Tubassum R, Kaplan C, Konde M, Martin L, Gigase F, et al. Systematic review and meta-analysis: the associations of prenatal exposure to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination with child neurodevelopment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2026;65(2):e06861.
24. Ohki CMY, Benazzato C, van der Linden V, França JV, Toledo CM, Machado RRG, et al. Zika virus infection impairs synaptogenesis, induces neuroinflammation, and could be an environmental risk factor for autism spectrum disorder outcome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2024;1870:167097.