



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA  
E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

**Adelar Pedro Franz**

**Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Crianças  
Muito Prematuras e/ou com Muito Baixo Peso ao Nascer:  
Avaliação da Prevalência e Desenvolvimento de uma  
Calculadora de Risco**

**Porto Alegre, 2020**

**Adelar Pedro Franz**

**Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Crianças Muito Prematuras e/ou com Muito Baixo Peso ao Nascer: Avaliação da Prevalência e Desenvolvimento de uma Calculadora de Risco**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Psiquiatria à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

**ORIENTADOR:**

Prof. Dr. Luis Augusto Rohde

**COORIENTADORES:**

Profa. Dra. Rita de Cassia Silveira

Prof. Dr. Renato Soibelman Procianoy

Dr. Carlos Renato Moreira-Maia

**Porto Alegre, 2020**

## CIP - Catalogação na Publicação

Franz, Adelar Pedro

Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Crianças Muito Prematuras e/ou com Muito Baixo Peso ao Nascer: Avaliação da Prevalência e Desenvolvimento de uma Calculadora de Risco / Adelar Pedro Franz. -- 2020.

204 f.

Orientador: Luis Augusto Paim Rohde.

Coorientadores: Rita de Cassia Silveira, Renato Soibelmann Procianoy, Carlos Renato Moreira-Maia.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Nascimento muito prematuro. 2. Muito baixo peso ao nascer. 3. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. 4. Meta-análise. 5. Prognóstico. I. Rohde, Luis Augusto Paim, orient. II.

Silveira, Rita de Cassia, coorient. III. Procianoy, Renato Soibelmann, coorient. IV. Moreira-Maia, Carlos Renato, coorient. V. Título.  
Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

**ADELAR PEDRO FRANZ**

### **Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Crianças Muito Prematuras e/ou com Muito Baixo Peso ao Nascer: Avaliação da Prevalência e Desenvolvimento de uma Calculadora de Risco**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Psiquiatria à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

**Porto Alegre, ..... de ..... de 2020.**

A comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese “Fatores de Risco para Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Crianças Muito Prematuras e/ou com Muito Baixo Peso ao Nascer”, elaborada por Adelar Pedro Franz como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

---

Dr. Giovanni Abrahão Salum Júnior (UFRGS) - Relator

---

Dr. Ygor Arzeno Ferrão (UFCSPA)

---

Dra. Analuiza Camozzato de Pádua (UFCSPA)

---

Prof. Dr. Luis Augusto Rohde - Orientador

*“A tarefa  
não é tanto ver  
aquilo que ninguém viu,  
mas pensar  
o que ninguém ainda pensou  
sobre aquilo  
que todo mundo vê.”*

*Arthur Schopenhauer.*

***A minha família e, especialmente a minha esposa.***

## AGRADECIMENTOS

*Ao professor Luis Augusto Rohde, pela orientação neste trabalho, pelo modelo de médico, professor e pesquisador, pela oportunidade, confiança e estímulos constantes.*

*Aos professores Rita de Cássia Silveira e Renato Soibelmann Procianoy pela coorientação, pelo entusiasmo em idealizar este trabalho, pelas ricas discussões, por acreditarem em mim e por me estimularem a seguir em frente.*

*Ao Dr. Carlos Renato Moreira-Maia pela confiança, pela paciência, pelas revisões detalhadas e pelos ensinamentos técnicos e estatísticos.*

*Às psicólogas Bárbara e Flávia pela realização das testagens psicológicas e pelo companheirismo.*

*Ao Arthur, pela fundamental ajuda nas análises estatísticas do segundo artigo.*

*Ao ProDAH, ao grupo de pesquisas das coortes de Pelotas e de Hong-Kong por apostarem no nosso projeto e pela intenção de seguir aprofundando nossa pesquisa.*

*Aos pacientes e familiares, pela acolhida e colaboração, sem a qual inviabilizaria a realização deste projeto.*

*Ao amigo e colega Pedro Lopes Ritter pelo companheirismo e pela amizade.*

*Aos residentes de psiquiatria do Hospital Municipal Getúlio Vargas, em Sapucaia do Sul, do Hospital Mãe de Deus e do Grupo Hospitalar Conceição, em Porto Alegre, pelo entusiasmo, pela oportunidade de trilhar os primeiros passos como docente e pela amizade.*

*Às cunhadas Eula e Monique, e ao cunhado Homero, pela paciência e por ter limitado alguns dos seus finais de semana.*

*À minha família, em especial aos meus pais Blasio Remi e Maria Lourdes, e aos meus irmãos Delmar, Eliane e Lucas, por seu apoio, confiança e compreensão.*

*A Rúbia, minha esposa, pelo seu incentivo, sua paciência e pelo seu infinito amor.*

*Aos meus futuros filhos que, embora ainda nem projetados, já têm uma probabilidade predita de 100% de receberem amor, dedicação e cuidado.*

## SUMÁRIO

	<b>ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	<b>9</b>
	<b>LISTA DE SÍMBOLOS</b> .....	<b>10</b>
	<b>RESUMO</b> .....	<b>11</b>
	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>13</b>
	<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
1.1	PREMATURIDADE E BAIXO PESO AO NASCER .....	16
1.1.1	<b>Definições:</b> .....	<b>16</b>
1.1.2	<b>Epidemiologia:</b> .....	<b>16</b>
1.1.3	<b>Etiologia:</b> .....	<b>17</b>
1.1.4	<b>Mortalidade:</b> .....	<b>18</b>
1.1.5	<b>Morbidade:</b> .....	<b>19</b>
1.2	TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE.....	19
<b>2.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>21</b>
2.1	PREMATURIDADE/BAIXO PESO AO NASCER E TDAH .....	21
2.2	ESPECIFICIDADES FENOTÍPICAS DO TDAH EM PREMATUROS. 22	
2.3	MECANISMOS QUE VINCULAM PREMATURIDADE AO TDAH .....	23
2.3.1	<b>Genética</b> .....	<b>23</b>
2.3.2	<b>Origem Desenvolvimental</b> .....	<b>25</b>
2.3.3	<b>Isquemia-Hipóxia</b> .....	<b>25</b>
2.3.4	<b>Crescimento Compensatório</b> .....	<b>25</b>
2.3.5	<b>Neuroinflamação</b> .....	<b>26</b>
2.4	FATORES DE RISCO PARA TDAH EM PREMATUROS .....	27
2.4.1	<b>Considerações Metodológicas dos Fatores de Risco</b> .....	<b>27</b>
2.4.2	<b>Fatores Maternos:</b> .....	<b>28</b>
2.4.2.1	Baixo Nível Socioeconômico .....	28
2.4.2.2	Diabetes Mellitus Materno .....	28
2.4.2.3	Transtornos Hipertensivos da Gravidez .....	29
2.4.2.4	Infecção Materna.....	30

2.4.2.5	Corioamnionite .....	31
<b>2.4.3</b>	<b>Fatores Neonatais: .....</b>	<b>31</b>
2.4.3.1	Sexo .....	31
2.4.3.2	Pontuações de Apgar .....	33
2.4.3.3	Hipoglicemia Neonatal.....	33
2.4.3.4	Score for Neonatal Acute Physiology-II (SNAP-II).....	34
2.4.3.5	Síndrome do Desconforto Respiratório .....	34
2.4.3.6	Displasia Broncopulmonar.....	35
2.4.3.7	Ventilação Mecânica .....	36
2.4.3.8	Retinopatia da Prematuridade.....	37
2.4.3.9	Hemorragia Peri-intraventricular.....	37
2.4.3.10	Leucomalácia Periventricular .....	38
2.4.3.11	Convulsões Neonatais.....	39
2.4.3.12	Circunferência da Cabeça .....	40
2.4.3.13	Pequeno para a Idade Gestacional .....	41
2.4.3.14	Nutrição Parenteral e Recuperação do Peso ao Nascer .....	42
2.4.3.15	Enterocolite Necrosante .....	43
2.4.3.16	Sepse .....	44
2.4.3.17	Tempo de Internação Hospitalar .....	45
2.5	MODELOS DE PREDIÇÃO E CALCULADORAS DE RISCO .....	45
<b>3.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>48</b>
<b>4.</b>	<b>JUSTIFICATIVAS .....</b>	<b>65</b>
<b>5.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>66</b>
5.1	OBJETIVO GERAL.....	66
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	66
<b>6.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....</b>	<b>67</b>
<b>7.</b>	<b>ARTIGOS .....</b>	<b>68</b>
7.1	ARTIGO 1.....	68
7.2	ARTIGO 2.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>8.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>133</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>135</b>
9.1	COMENTÁRIO PUBLICADO DO ARTIGO 1 .....	135



9.2	PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO RELACIONADA À TESE .....	141
9.3	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	161
9.4	ADULT ADHD SELF REPORT SCALE.....	164

## ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AIG</b>	Adequado para a Idade Gestacional
<b>AUC</b>	Area Under the Curve
<b>CBCL</b>	Child Behavior Checklist
<b>CPAP</b>	Continuous Positive Airway Pressure
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>DSM-5</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition
<b>EP</b>	Extremamente Prematuro
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>GIG</b>	Grande para a Idade Gestacional
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>MBPN</b>	Muito Baixo Peso ao Nascer
<b>MP</b>	Muito Prematuro
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PIG</b>	Pequeno para a Idade Gestacional
<b>ProDAH</b>	Programa de Transtornos de Déficit de Atenção e Hiperatividade
<b>QI</b>	Quociente de Inteligência
<b>RC</b>	Razão de Chance
<b>SDQ</b>	Strengths and Difficulties Questionnaire
<b>TDAH</b>	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
<b>UFRGS</b>	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>%</b>	Porcentagem
<b>&lt;</b>	Maior que
<b>=</b>	Igual a
<b>&gt;</b>	Menor que
<b>cm</b>	Centímetro
<b>d</b>	Tamanho de efeito d de Cohen
<b>g</b>	Gramma
<b>Kg</b>	Quilograma
<b>r</b>	Coefficiente de correlação de Pearson
<b>t</b>	Teste t de Student

## RESUMO

A incidência de nascimento prematuro e de baixo peso ao nascer permanece alta em todo o mundo. Além de uma alta taxa de mortalidade, os sobreviventes podem enfrentar muitas morbidades ao longo da vida, como transtornos motores, sensoriais, cognitivos e psiquiátricos, especialmente os recém-nascidos muito prematuros (MP) e os de muito baixo peso (MBPN). O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), um transtorno psiquiátrico com alta prevalência, morbidade e custos em saúde, é um dos problemas do neurodesenvolvimento mais comuns descritos nessa população. Embora os recém-nascidos MP/MBPN pareçam ter maior risco futuro de TDAH, a magnitude desse risco não está bem definida. Além disso, vários fatores de risco pré-natais e neonatais podem desempenhar um papel significativo na associação ou etiologia do TDAH em indivíduos MP/MBPN. O objetivo desta tese de doutorado é de revisar sistematicamente e meta-analisar o risco de indivíduos MP/MBPN de desenvolver tanto TDAH como apresentarem uma sintomatologia dimensional do transtorno em comparação com controles com idade e/ou peso de nascimento normais. Buscou-se também desenvolver um modelo preditivo multivariável e criar uma calculadora de risco individualizada para ajudar os médicos a identificar, entre os recém-nascidos MP/MBPN, aqueles com maior probabilidade de ter TDAH no futuro usando preditores rotineiramente coletados nas unidades de terapia intensiva neonatal. No primeiro artigo, em uma revisão sistemática e meta-análise de doze estudos (n=1.787), mostrou-se que tanto os sujeitos MP/MBPN quanto os extremamente prematuros/extremamente baixo peso ao nascer (EP/EBPN) apresentam maior risco de TDAH [Razão de Chances (RC): 3,04; IC 95%, 2,19–4,21]. As análises de subgrupos demonstraram que, quanto mais extremos os casos, maiores as RC (MP/MBPN, RC: 2,25; IC 95%, 1,56–3,26; EP/EBPN, RC: 4,05; IC 95%, 2,38–6,87). Concluímos que os indivíduos MP/MBPN têm um risco aumentado de diagnóstico de TDAH em comparação com os controles, e esses achados são ainda mais fortes no grupo EP/EBPN. Por fim, no segundo artigo, construímos um escore de risco e uma calculadora de risco para o TDAH, com base em sete fatores de risco avaliados em uma coorte clínica de 104 crianças MP/MBPN (sepsis tardia confirmada por hemocultura, enterocolite necrosante, convulsões neonatais,

leucomalácia periventricular, síndrome do desconforto respiratório, tempo de internação e número total de sintomas de TDAH da mãe). A calculadora, disponível em <https://jscalc.io/calc/unaQG5TuvzVzuzmV>, apresentou bons parâmetros de desempenho e é uma ferramenta clínica prática potencial para a identificação precoce de crianças MP/MBPN com alto risco de diagnóstico futuro de TDAH. A presente tese de doutorado trouxe elementos para o dimensionamento da associação entre MP/MBPN e TDAH e constatou quais fatores de risco podem prever um futuro diagnóstico de TDAH.

**Palavras-chave:** Nascimento Muito Prematuro. Muito Baixo Peso ao Nascer. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade. Meta-análise. Prognóstico.

## ABSTRACT

The incidence of preterm birth and low birth weight remains high worldwide. Besides a high mortality rate, survivors can face many lifelong morbidities, such as motor, sensorial, cognitive, and psychiatric disorders, especially very preterm (VP) and very low birth weight (VLBW) newborns. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), a psychiatric disorder with high prevalence, morbidity, and health costs, is one of the most common neurodevelopmental disorders described in this population. Although VP/VLBW newborns seem to have a higher risk of later ADHD, the magnitude of the risk is not well-defined. Also, several pre-/perinatal risk factors may play a significant role in the association or etiology of ADHD in VP/VLBW individuals. The purpose of this doctoral thesis was to systematically review and meta-analyze the risk of VP/VLBW individuals to develop ADHD categorical diagnosis/dimensional symptomatology compared to controls with normal birth age and/or weight. In addition, we sought to develop a multivariable predictive model and to build an individualized risk calculator to help clinicians to identify, among VP/VLBW newborns, those who are most likely to have ADHD in the future using predictors that are routinely collected in neonatal intensive care unit setting. In the first article, in a systematic review and meta-analysis of twelve studies (n=1,787), we showed that both VP/VLBW and extremely preterm/extremely low birth weight (EP/ELBW) subjects have a higher risk of developing ADHD [odds ratio (OR): 3.04; 95% CI, 2.19–4.21]. Subgroup analyses demonstrated that the more extreme the cases, the higher the ORs (VP/VLBW, OR: 2.25; 95% CI, 1.56–3.26; EP/ELBW, OR: 4.05; 95% CI, 2.38–6.87). We concluded that VP/VLBW subjects have an increased risk of ADHD diagnosis compared to controls and these findings are even stronger in the EP/ELBW group. Finally, in the second article, we built a risk score and a risk calculator for ADHD based on seven risk factors assessed in a clinical cohort of 104 VP/VLBW children (late-onset sepsis confirmed by blood culture, necrotizing enterocolitis, neonatal seizures, periventricular leukomalacia, respiratory distress syndrome, length of hospital stay and total number of maternal ADHD symptoms). The calculator, available at <https://jscalc.io/calc/unaQG5TuvzVzuzmV>, showed good performance parameters and is a potential practical clinical tool for early identification of VP/VLBW children at

high risk of future ADHD diagnosis. The present doctoral thesis shed light on the magnitude of the association between VP/VLBW children and ADHD and found which risk factors can predict future ADHD diagnosis.

**Keywords:** Very Preterm Birth. Very Low Birth Weight. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Meta-analysis. Prognosis.

## APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado se intitula “Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Crianças Muito Prematuras e/ou com Muito Baixo Peso ao Nascer: Avaliação da Prevalência e Desenvolvimento de uma Calculadora de Risco”, sendo apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 14 de fevereiro de 2020.

Os estudos desenvolvidos nesta tese são resultado de uma parceria entre o Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade (ProDAH) vinculado ao Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência e ao Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e a Unidade de Internação Neonatal e Ambulatório do Serviço de Neonatologia do HCPA – Seguimento de Prematuros.

A motivação inicial para o desenvolvimento desta tese partiu da curiosidade acerca dos desfechos comportamentais nas crianças que nasceram muito prematuras (MP) ou com muito baixo peso ao nascer (MBPN). Apesar da redução da mortalidade destas crianças no período neonatal, há relatos de alta incidência de morbidades crônicas entre os sobreviventes, com destaque para os transtornos do neurodesenvolvimento e, em particular, para problemas comportamentais, como o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). O contato na prática clínica com essas crianças e com o sofrimento dos seus pais despertaram meu interesse em contribuir com a produção de conhecimento científico na área, um caminho necessário para a melhoria da assistência destes pacientes.

Considerando-se esta possível relação entre prematuridade e o desenvolvimento de TDAH, nossa questão de pesquisa focou-se na investigação da associação entre estas patologias e na tentativa de ampliar o conhecimento acerca dos possíveis fatores relacionados à prematuridade/baixo peso ao nascer que pudessem estar mediando esta associação e, através destes fatores, poder identificar precocemente os recém-nascidos MP/MBPN que tivessem maior risco de desenvolver TDAH.



Desse modo, o primeiro estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura e meta-análise que teve por objetivo avaliar o risco de crianças que nasceram MP/MBPN de posteriormente desenvolverem TDAH, utilizando-se critérios diagnósticos, tanto categóricos quanto dimensionais bem definidos.

Como foram encontradas associações consistentes entre MP/MBPN e TDAH, o segundo estudo se propôs a avaliar o diagnóstico de TDAH em 104 crianças de aproximadamente 6 anos que nasceram MP/MBPN de uma coorte na unidade de Neonatologia do HCPA, e investigou os fatores de risco perinatais para o desenvolvimento do transtorno, com o intuito de desenvolver uma calculadora de risco para TDAH baseado nestes fatores.

Esta tese está organizada em cinco partes. Na primeira parte, **Introdução**, abordam-se conceitos gerais sobre prematuridade, baixo peso ao nascer e TDAH. A segunda parte, **Revisão de Literatura**, faz-se uma revisão das evidências disponíveis da associação entre estas patologias, das especificidades fenotípicas do TDAH nesta população, dos potenciais mecanismos envolvidos e resume as evidências disponíveis dos fatores de risco para TDAH em indivíduos que nasceram prematuros ou com baixo peso ao nascer. A terceira parte conta com a **Justificativa, Objetivos e Considerações Éticas** desta tese. Na quarta parte, encontram-se os textos dos artigos científicos na íntegra: **Artigo 1** (Franz et al., 2018, publicado no *Pediatrics* em 2018) e o **Artigo 2** (pronto para submissão). Na quinta parte, realizam-se as **Considerações Finais**.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 PREMATURIDADE E BAIXO PESO AO NASCER

#### 1.1.1 Definições:

De acordo com a Organização Mundial da Saúde – (OMS) (1), a Prematuridade é definida pela como o nascimento que ocorre antes de 37 semanas completas de gestação. Pode ser classificada nos seguintes subtipos, de acordo com a idade gestacional de nascimento (2):

- Prematuro: < 37 semanas;
- Muito Prematuro (MP): < 32 semanas;
- Extremo Prematuro (EP): < 28 semanas.

Como a obtenção da idade gestacional necessita da recordação do último período menstrual, de ecografia, ou do exame minucioso do recém-nascido, costuma-se também classificar a prematuridade de acordo com o peso ao nascer, conforme segue (2):

- Baixo Peso ao Nascer: < 2.500 gramas;
- Muito Baixo Peso ao Nascer (MBPN): < 1.500 gramas;
- Extremo Baixo Peso ao Nascer (EBPN): < 1.000 gramas.

A classificação da prematuridade pelo peso ao nascer tem a vantagem de ser de mais fácil obtenção, permanecendo um importante indicador de saúde pública, especialmente em locais onde a avaliação precisa da idade gestacional não é possível (3).

#### 1.1.2 Epidemiologia:

Estima-se que 14,84 milhões de bebês nasceram prematuros em 2014, correspondendo a 10,6% de todos os nascidos vivos em todo o mundo, sendo que as taxas de prevalência podem variar de 8,7% em países europeus a 13,4% no norte da África (4). Mais de 60% dos bebês prematuros nasceram no sul da Ásia e na África

subsaariana, onde 52% dos nascimentos no mundo ocorrem (5). O nascimento prematuro também afeta países ricos. Por exemplo, os Estados Unidos da América (EUA) possuem altas taxas e são um dos dez países com o maior número de nascimentos prematuros. Dos 65 países que possuem dados de tendência temporal estimada, apenas três (Croácia, Equador e Estônia) reduziram as taxas de nascimentos prematuros entre 1990 e 2010 (5).

Apesar de a maioria dos prematuros nascerem próximo das 37 semanas de gestação (84,3% entre a 32ª e 37ª semana de gestação), um número significativo ocorre em faixas mais graves de prematuridade: 10,4% ocorreram entre a 28ª e a 32ª semana, e 5,2% ocorreram antes da 28ª semana (5).

Já a prevalência mundial estimada de baixo peso ao nascer em 2015 foi de 14,6%, correspondendo a 20,5 milhões de nascidos vivos, 91% destes ocorrendo em países de renda baixa e média, principalmente sul da Ásia (48%) e África Subsaariana (24%) (6). Crianças de MBPN correspondem a 1,42% de todos os nascimentos nos EUA em 2015 (7).

A respeito de dados nacionais, o Brasil é o décimo país no mundo com o maior número de nascimentos prematuros (5). Dados de 2017 indicaram que, de cerca de 3 milhões de nascidos vivos desse ano, 319 mil (10,9%) nasceram prematuros. Destes, 45 mil (14,1%) nasceram com menos de 32 semanas (MP). Dos 150 mil que nasceram com baixo peso ao nascer em 2017, 36 mil (24%) tinham menos de 1.500 g (MBPN) (8).

### **1.1.3 Etiologia:**

O nascimento prematuro é uma síndrome com uma variedade de causas que podem ser amplamente classificadas em dois grupos: parto prematuro espontâneo e parto prematuro iniciado pelo profissional (indução do parto ou cesariana eletiva por indicação fetal, materna ou por iatrogenia) (9).

Globalmente, os países que representam a maior carga no número de prematuros têm níveis muito baixos de nascimentos prematuros iniciados pelo profissional, sendo que a maioria dos países africanos tem taxas de cesarianas

inferiores a 5% (10). No entanto, muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento apresentam um número cada vez maior de nascimentos prematuros iniciados por profissionais, muitos deles realizados na ausência de uma indicação médica bem definida (11).

O nascimento prematuro espontâneo é um processo complexo, sendo que a causa precisa não é identificada em até metade dos casos (12). A história individual ou familiar de nascimento prematuro é um forte fator de risco (13). Outros fatores incluem idade materna jovem ou avançada, intervalos curtos de gestação, baixo índice de massa corporal materno, gravidez múltipla, doença não transmissível pré-existente, hipertensão na gravidez e infecções (14, 15).

Já os fatores que influenciam especificamente o baixo peso ao nascer são similares, e incluem extremos da idade materna (especialmente menores de 16 anos ou maiores de 40 anos), gravidez múltipla, complicações obstétricas, condições maternas crônicas (por exemplo, transtornos hipertensivos da gravidez), infecções, condições nutricionais, fatores ambientais como poluição do ar em ambientes fechados e uso de tabaco e drogas (16-19).

#### **1.1.4 Mortalidade:**

Em países de alta renda, metade dos bebês com menos de 25 semanas têm conseguido sobreviver, mas com evidências crescentes de grande incapacidade (20). Apesar disso, nascimento prematuro e baixo peso ao nascer foram responsáveis por cerca de 17% das mortes de crianças em 2016 nos EUA (21).

Por outro lado, em contextos de baixa e média renda, os prematuros entre 32 e 37 semanas de gestação nem sequer têm cuidados básicos e são responsáveis pela maioria dos bebês prematuros que morrem. Em 2016, as principais causas de morte em crianças menores de 5 anos de idade decorreram de complicações do parto prematuro, representando aproximadamente 16% de todas as mortes, e 35% das mortes entre recém-nascidos (22).

### 1.1.5 Morbidade:

Mesmo com a alta mortalidade, os avanços no atendimento neonatal de bebês prematuros e de muito baixo peso ao nascer (introdução de aparelhos de *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP), ventilação mecânica, uso de surfactante exógeno, administração rotineira de esteroides pré-natais, evitação de administração crônica pós-natal de esteroides, melhor definição do alvo apropriado para a saturação de oxigênio (23)) aumentaram significativamente as taxas de sobrevivência, principalmente em países desenvolvidos (24). Contudo, as que sobrevivem apresentam risco de desenvolver várias comorbidades (25). A curto prazo, podem apresentar síndrome do desconforto respiratório, retinopatia da prematuridade, displasia broncopulmonar, sepse de início tardio, enterocolite necrosante, hemorragia peri-intraventricular, leucomalácia periventricular, entre outros (26, 27). Já a longo prazo, o risco é o desenvolvimento de uma ampla gama de transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo transtornos motores, sensoriais, cognitivos, e o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) (28-30).

Esses riscos de mortalidade e morbidade são maiores para as crianças mais prematuras ou com peso ao nascer mais baixo, como os bebês MP e especialmente para os bebês EP (2, 31, 32).

## 1.2 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

O TDAH é um dos transtornos do neurodesenvolvimento mais comuns na infância e adolescência, caracterizado por um padrão de dificuldade em manter a atenção e/ou por comportamento com excessiva hiperatividade/impulsividade, incompatíveis com a faixa etária (33). Possui uma prevalência mundial estimada de 3.4% [intervalo de confiança de 95% (IC 95%) de 2.6–4.5] entre crianças e adolescentes (34). É um transtorno altamente comórbido com outras patologias psiquiátricas e a persistência dos sintomas até a idade adulta pode ocorrer em aproximadamente 65% dos casos (35).

O TDAH está relacionado a uma série de desfechos adversos na infância, adolescência e na vida adulta, como aumento do risco de lesões (36); aumento da utilização de serviços de saúde (37); mau relacionamento com colegas (38); mau desempenho escolar (39); qualidade de vida pior (40); divórcio (41); acidentes de trânsito (42); desemprego (43); criminalidade (44); maior labilidade emocional, mais neuroticismo, transtornos de ansiedade, transtornos de humor (45); abuso de substâncias (46); suicídio (47) e mortalidade prematura (48); Além disso, o TDAH pode ser um estressor para as famílias pois, além dos resultados adversos acima, as crianças com TDAH tendem a ser mais difíceis de criar (49).

Por fim, o TDAH é um fardo para a sociedade – o custo anual foi estimado entre 143 a 266 bilhões de dólares somente nos EUA, destacando-se os custos de tratamento e educação para crianças, perda de produtividade e renda para adultos, além de altos custos indiretos para as famílias (50).

Em relação à etiologia, há fortes evidências de uma contribuição hereditária para o desenvolvimento do TDAH. Contudo, nem todo risco para o TDAH é genético, e deve-se notar que, além do risco ambiental puro, as estimativas de herdabilidade também incluem um elemento de interação do gene-ambiente (51). Fatores ambientais, responsáveis por 10 a 40% da variação associada ao TDAH (52), são importantes por representarem a parcela potencialmente prevenível do transtorno (53). O grande ônus do TDAH para indivíduos, famílias e sociedade tem levado a um crescente campo de pesquisa sobre fatores de risco ambientais para o TDAH, incluindo a prematuridade e o baixo peso ao nascer.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 PREMATURIDADE/BAIXO PESO AO NASCER E TDAH

Nos últimos anos, pesquisas sobre prematuridade e baixo peso ao nascer, através de estudos clínicos e epidemiológicos, têm se dedicado cada vez mais a analisar desfechos neurocomportamentais que ocorrem após o nascimento prematuro e seus respectivos antecedentes e correlatos. Destes, um dos transtornos mais consistentemente encontrado em crianças ou adolescentes que nasceram prematuras ou com baixo peso ao nascer é o TDAH (54, 55). Entretanto, em uma revisão de Sciberras et al. (2017) (51), de todos os fatores de risco pré-natais propostos para o TDAH, nenhum deles pode ser confirmado como causal, incluindo nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, pois quanto mais forte era o desenho do estudo, menor a probabilidade de apoiar uma associação.

Até o momento, ainda não foram realizadas meta-análises especificamente projetadas para avaliar a associação entre MP/MBPN e TDAH. Além disso, há muitas limitações nas poucas meta-análises existentes, nas quais os pesquisadores avaliaram associações entre prematuridade ou baixo peso ao nascer e transtornos mais gerais do neurodesenvolvimento.

Em uma meta-análise de 2002 sobre desfechos cognitivos e comportamentais de crianças nascidas prematuras em idade escolar, Bhutta et al. (29) mostraram que crianças nascidas prematuras tinham um risco aumentado em 2,64 vezes para o TDAH (IC 95%, 1,85–3,78) e frequentemente manifestavam sintomas externalizantes quando atingiam a idade escolar. Entretanto essa meta-análise limitou sua busca a estudos de caso-controle e não incluiu artigos que avaliavam crianças com baixo peso ao nascer. Além disso, o pequeno número de estudos incluídos (7 amostras de 6 estudos) tornou seus resultados menos robustos.

Outra meta-análise, de Aarnoudse-Moens et al. (2009) (30) avaliou desempenho acadêmico, problemas comportamentais e função executiva em crianças MP/MBPN. Os autores descobriram que problemas de atenção medidos por pais e professores por meio do *Achenbach's Child Behavior Checklist* e do *Teachers*

*Report Form* eram mais pronunciados em indivíduos MP/MBPN do que nos controles normais. Eles também encontraram uma forte correlação entre desfechos adversos e nível de maturidade ao nascer: crianças menores e mais prematuras eram mais propensas a ter problemas de comportamento internalizantes, externalizantes, e fraco desempenho acadêmico do que bebês mais pesados e maduros. Entretanto, a pesquisa de artigos foi limitada a um período de 10 anos, o que pode ter excluído estudos relevantes. Os autores observaram que o pequeno número de estudos limitou o poder de algumas análises correlacionais, além de detectarem possível viés de publicação em estudos sobre as classificações dos professores nos problemas comportamentais.

Serati et al. (2017) (56), em uma revisão sistemática da literatura sobre o papel das complicações obstétricas e neonatais no diagnóstico de TDAH na infância, descobriram que o baixo peso ao nascer (tamanho de efeito  $d$  de Cohen: 0,31–1,64) e nascimento prematuro (tamanho de efeito  $d$  de Cohen: 0,41–0,68) foram os fatores mais importantes associados a um diagnóstico futuro de TDAH. Os autores não encontraram uma relação proporcional clara entre redução de peso e aumento do risco do TDAH para pesos ao nascer abaixo de 2.500 g. Sobre o nascimento prematuro, eles alertaram que diferentes estudos usavam diferentes definições de nascimento prematuro, o que impediu avaliações adicionais.

Momany et al. (2018) (57), em uma meta-análise da associação entre peso ao nascer e sintomas de TDAH, encontraram uma associação pequena, mas significativa. Os indivíduos nascidos com baixo peso ao nascer manifestaram maiores sintomas de TDAH [coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ): - 0,15]. No entanto, este estudo não foi realizado em MP/MBPN e não avaliou o TDAH do ponto de vista diagnóstico. Verificou-se que tipo de amostra, peso médio de nascimento, região geográfica, informante dos sintomas de TDAH, método de medição de sintomas de TDAH e etnia contribuíram significativamente para a heterogeneidade nos tamanhos dos efeitos.

## 2.2 ESPECIFICIDADES FENOTÍPICAS DO TDAH EM PREMATUROS



Apesar da falta de evidências consistentes, pesquisadores sugerem que indivíduos nascidos prematuros ou com baixo peso ao nascer que desenvolvem TDAH apresentam especificidades fenotípicas que divergem de indivíduos com TDAH que nasceram a termo e com peso de nascimento normal. Isso inclui: maior prevalência de complicações gestacionais e neonatais (30, 58), menor incidência de comorbidades psiquiátricas (59-61), menor Quociente de Inteligência (QI) e piores parâmetros neuropsicológicos (29, 62-64), maior estabilidade diagnóstica do TDAH da infância até a vida adulta (59, 63), e maior predominância de sintomas de desatenção (54, 55, 60). Além disso, crianças prematuras com TDAH não apresentam o padrão típico (65) de maior prevalência no sexo masculino em comparação ao sexo feminino (59, 61, 66).

## 2.3 MECANISMOS QUE VINCULAM PREMATURIDADE AO TDAH

### 2.3.1 Genética

Nas últimas décadas, estudos de famílias, gêmeos e adoção mostram que o TDAH apresenta uma herdabilidade estimada de 74%, o que destaca o papel genético em sua etiologia (67). Vários loci genéticos foram implicados, mas todos com uma contribuição individual pequena para o desenvolvimento de TDAH (67). Cerca de um terço da herdabilidade do TDAH é devida a um componente poligênico que compreende muitas variantes comuns, cada uma contribuindo com um pequeno efeito para o risco de TDAH (67).

Da mesma forma, estima-se que o baixo peso ao nascer tenha uma alta herdabilidade, de aproximadamente 50%, afetando a capacidade de sobrevivência de um feto em desenvolvimento, tanto no útero quanto após o nascimento (68). Também existe agregação familiar no parto prematuro, já que mulheres nascidas prematuramente têm um risco maior de terem parto prematuro, e esse risco aumenta em 80% nas mulheres cujas irmãs tiveram parto prematuro (69).

Apesar destas fortes contribuições genéticas, alguns estudos postulam que a associação entre TDAH e baixo peso ao nascer não parece ser devida a uma

suscetibilidade genética comum (57). Em um estudo utilizando dados da população de gêmeos da Suécia, as associações entre o peso ao nascer e sintomas de TDAH foram semelhantes para gêmeos monozigóticos e dizigóticos. Os autores deste estudo concluíram que existe uma associação independente entre o baixo peso ao nascer e sintomas de TDAH, mesmo após o controle de todos os confundidores ambientais e genéticos compartilhados, sugerindo uma via causal entre peso ao nascimento e TDAH (70). Em um estudo longitudinal de diferenças entre gêmeos, Lim et al. (2018) (71) também apontaram para a natureza causal da associação observada entre peso ao nascer e sintomas de TDAH usando gêmeos monozigóticos para controlar confundidores genéticos e ambientais compartilhados. A associação persistiu desde a infância até a adolescência e foi mais forte e mais persistente para desatenção em comparação com hiperatividade/impulsividade. Achados similares de causalidade também foram encontrados em um estudo utilizando dados longitudinais de gêmeos na Holanda (72).

Entretanto, inferências de causalidade entre prematuridade/baixo peso ao nascer e TDAH ainda não estão totalmente esclarecidas uma vez que fatores genéticos maternos podem estar confundindo esta associação. Mães com alto risco genético para o TDAH também podem estar em risco aumentado para intercorrências adversas durante a gravidez, o que foi evidenciado por Leppert et al. (2019) (73), em um estudo de coorte de base populacional de 7.921 mães. O escore poligênico de risco para TDAH das mães foi associado a uma série de intercorrências gestacionais/neonatais que, por sua vez, estão relacionadas a distúrbios do neurodesenvolvimento, como o TDAH na prole. Já escores poligênicos de risco para outros distúrbios do neurodesenvolvimento, como o transtorno do espectro autista e esquizofrenia mostraram pouca evidência de associação com intercorrências gestacionais/neonatais neste estudo. Os autores deste estudo destacam a necessidade de considerar cuidadosamente possíveis confundidores genéticos e diferentes abordagens ao avaliar os efeitos das intercorrências pré-natais e neonatais nos distúrbios do neurodesenvolvimento dos filhos.

### **2.3.2 Origem Desenvolvimental**

A hipótese das origens desenvolvimentais da saúde e da doença (do inglês “*Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis*”) pode ajudar a explicar a ligação entre prematuridade/baixo peso ao nascer e TDAH (57). Essa teoria propõe que mudanças no ambiente pré-natal durante períodos sensíveis de desenvolvimento podem resultar em alterações epigenéticas, estruturais ou fisiológicas a longo prazo que, por um lado, “programam” o feto em desenvolvimento a se adaptar às perturbações do ambiente pré-natal, mas deixando-o, por outro lado, mal adaptado para o ambiente pós-natal, e aumentando assim o risco para condições crônicas de saúde como diabetes, doença cardiovascular, asma, câncer, osteoporose e transtornos neuropsiquiátricos (74-78).

### **2.3.3 Isquemia-Hipóxia**

Consistente com a hipótese das origens desenvolvimentais da saúde e da doença, uma revisão recente de Smith et al. (2016) (79) postulou uma via etiológica que liga o peso ao nascer ao TDAH por meio da isquemia-hipóxia pré-natal, que consiste no suprimento insuficiente de sangue e oxigênio no período intrauterino. Conforme revisado nesse artigo, durante eventos prolongados de isquemia-hipóxia pré-natal, ocorre uma expressão gênica alterada no cérebro e nos tecidos periféricos em desenvolvimento e alterações epigenéticas no sentido de se adaptar ao contexto da isquemia-hipóxia e promover sua sobrevivência. Entretanto, essa expressão gênica alterada e as alterações epigenéticas em resposta à isquemia-hipóxia duradoura podem, a longo prazo, aumentar o risco para transtornos do neurodesenvolvimento, como uma vulnerabilidade para o TDAH (79).

### **2.3.4 Crescimento Compensatório**

Outra hipótese levantada para explicar a ligação entre baixo peso ao nascer e TDAH é o crescimento compensatório (80), que consiste no ganho de peso extra nos

primeiros anos de vida, geralmente através de fórmulas nutricionais, para compensar e se igualar ao peso de indivíduos da mesma idade. Apesar dos efeitos positivos, o crescimento compensatório rápido em bebês saudáveis nascidos a termo (com peso normal ou pequeno para a idade gestacional) pode estar associado a efeitos adversos a longo prazo, como obesidade e outras doenças crônicas (80). Entretanto, isso não parece válido para bebês prematuros, que podem obter ganhos posteriores no neurodesenvolvimento com o ganho rápido de peso na infância (80). Adicionalmente, ainda não está claro se esse mecanismo atua no TDAH, já que um estudo realizado por Groen-Blokhuis et al. (2011) (72) não encontrou associação entre crescimento compensatório e futuros problemas de desatenção.

### **2.3.5 Neuroinflamação**

Numa revisão feita por Dunn et al. (2019) (81) sobre neuroinflamação como um fator de risco para TDAH, o autor destaca as seguintes evidências do papel da neuroinflamação na fisiopatologia do TDAH: a) a comorbidade acima do acaso de TDAH com transtornos inflamatórios e autoimunes, b) estudos iniciais indicando uma associação com o TDAH e aumento de citocinas séricas, c) evidências preliminares de estudos genéticos demonstrando associações entre polimorfismos em genes associados às vias inflamatórias e ao TDAH, d) evidências emergentes de que a exposição precoce a fatores ambientais pode aumentar o risco de TDAH por meio de um mecanismo inflamatório e e) evidências de modelos animais de ativação imune materna documentando desfechos comportamentais e neurais consistentes com TDAH.

De fato, a exposição precoce a fatores ambientais pode promover a ativação de células imunes e da microglia (82), causando alterações nas citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, envolvidas no metabolismo do triptofano e nas vias dopaminérgicas envolvidas no TDAH (83, 84). Além disso, sabe-se que o aumento da inflamação durante a gravidez pode ser um dos determinantes do baixo peso ao nascer (85).

## 2.4 FATORES DE RISCO PARA TDAH EM PREMATUROS

Apesar de uma forte influência genética, diversas morbidades típicas de crianças prematuras ou com baixo peso ao nascer e de suas mães podem exercer um papel significativo no futuro desenvolvimento do TDAH (56). Levando-se em conta a evidência de associação entre prematuridade e o baixo peso ao nascer com TDAH e ao fato de termos uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes do cérebro em desenvolvimento como potencial fator causal para transtornos neuropsiquiátricos (86), os estudos começaram a investigar o papel dos fatores de risco pré-natais e neonatais desta associação.

### 2.4.1 Considerações Metodológicas dos Fatores de Risco

Conforme destaca Momany et al. (2018) (57), um grande volume de estudos que avaliam possíveis fatores de risco para TDAH apresentam resultados positivos, mas, de maneira geral, apresentam uma série de limitações metodológicas que devem ser consideradas:

- a) Os estudos de desenho caso-controle geralmente são baseados em questionários ou entrevistas com as mães vários anos após o nascimento, com a possibilidade de viés de memória, além de muitas vezes apresentarem amostras relativamente pequenas ou selecionadas.
- b) Nos estudos de coorte, o desfecho avaliado tem sido frequentemente sintomas ou comportamentos relacionados ao TDAH em vez do diagnóstico formal. As medidas usadas para avaliar o diagnóstico de TDAH variam de simples autorrelatos, uso ou não de medicação para TDAH, vários tipos de questionários diferentes (muitas vezes só de triagem para o TDAH) e entrevistas que, na maioria das vezes, possuem validade diagnóstica limitada, ou o uso exclusivo de testagens que avaliam as funções neuropsicológicas de atenção.
- c) Resultados diferentes de acordo com o tipo de informante (autorrelato, pais, professores, médico).

- d) Diferentes definições e pontos de corte utilizados na avaliação dos fatores pré-natais e neonatais.
- e) Pouco tempo de seguimento nos estudos de coorte, ou tempos de seguimentos muito variados, dificultando comparações de indivíduos com a mesma idade.
- f) Há muita variabilidade empregada nos desenhos dos estudos para investigar o peso ao nascer e os sintomas de TDAH. Alguns estudos dicotomizam indivíduos com base no peso ao nascer, outros com base no status de TDAH, e ainda outros estudos examinam uma ou ambas as variáveis como medidas contínuas.

Levando essas limitações metodológicas em conta, segue uma revisão dos principais fatores de risco pré-natais e neonatais possivelmente associados ao TDAH, com ênfase na população de indivíduos que nasceram prematuros ou com baixo peso ao nascer.

## **2.4.2 Fatores Maternos:**

### **2.4.2.1 Baixo Nível Socioeconômico**

O baixo nível socioeconômico é considerado um fator de risco para problemas atencionais durante a infância entre crianças nascidas prematuras (54, 87, 88). Esta variável relaciona-se com uma variedade de fatores, incluindo etnia, estresse psicossocial e escolaridade maternos (89) e está associada a pior acesso a cuidados pré-natais, pior nutrição e menor peso ao nascer do bebê (90, 91). Larson et al. (2014) (92) mostraram que a baixa renda familiar na primeira infância tinha uma associação dose-dependente com o TDAH, mesmo após o controle de confundidores (RC para o quartil 1: 2,09; IC 95%, 2,00–2,19; quartil 2: 1,36; IC 95%, 1,30–1,42; quartil 3: 1,13; IC 95%, 1,08–1,18).

### **2.4.2.2 Diabetes Mellitus Materno**

Estudos realizados numa coorte (93) de 333.182 nascimentos entre 1995 a 2012 constatou que a gravidade do diabetes materno (diabetes tipo 1 preexistente > diabetes tipo 2 preexistente > diabetes mellitus gestacional requerendo uso de medicamentos antidiabéticos) influencia o risco de TDAH. Em comparação com crianças não expostas ao diabetes materno, as RC ajustadas para TDAH em crianças foram de 1,57 (IC 95%, 1,09–2,25) para exposição ao diabetes tipo 1, 1,43 (IC 95%, 1,29–1,60) para diabetes tipo 2, 1,26 (IC 95%, 1,14–1,41) para diabetes gestacional que requer uso de medicamentos antidiabéticos e 0,93 (IC 95%, 0,86–1,01) para diabetes mellitus gestacional que não requer medicamentos (não significativo). Porém, o risco de TDAH não foi associado ao diabetes mellitus gestacional tomado como um todo ( $p=0,50$ ).

Uma recente revisão sistemática e meta-análise (94) de 2019 avaliou a associação entre diabetes mellitus parental e risco de TDAH na prole. Com dados de 13 estudos observacionais, contendo 5.052.736 participantes, os pesquisadores descobriram que o diabetes mellitus pré-gestacional materno foi associado a um risco aumentado de TDAH na prole (RC: 1,40; IC 95%, 1,31–1,50) nas análises ajustadas. Também foram observados riscos aumentados de TDAH na prole entre aqueles com diabetes tipo 1 materno preexistente (RC: 1,39; IC 95%, 1,27–1,52) e diabetes tipo 1 paterno (RC: 1,20; IC 95%, 1,13–1,28) nas análises ajustadas.

#### 2.4.2.3 Transtornos Hipertensivos da Gravidez

Os transtornos hipertensivos da gravidez [hipertensão crônica (essencial/secundária), hipertensão do jaleco branco, hipertensão mascarada, hipertensão gestacional transitória, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia] afetam 5% a 15% de todas as gestações e, portanto, estão entre as complicações pré-natais mais comuns (95, 96). Getahun et al. (2013) (97), ao examinarem prontuários de quase 82.000 crianças de 5 a 11 anos, descobriram que crianças expostas a asfixia ao nascimento (Apgar menor que 7 em 5 minutos), síndrome do desconforto respiratório neonatal e pré-eclâmpsia tiveram um risco significativamente maior (26%, 47% e 34%, respectivamente) de TDAH em comparação com crianças não expostas.

Esse risco aumentado permaneceu o mesmo em todos os grupos étnicos. Análises adicionais por idade gestacional revelaram que a pré-eclâmpsia permaneceu um preditor significativo de TDAH, independentemente da idade gestacional no parto. Já a síndrome do desconforto respiratório obteve um risco leve ou ausente de TDAH quando avaliada nas gestações a termo.

Maier et al. (2018) (98), em uma revisão sistemática e meta-análise, concluíram que os filhos expostos a transtornos hipertensivos da gravidez tinham 30% mais chances de ter TDAH em comparação com os filhos não expostos (RC ajustado: 1,29; IC 95%, 1,22–2,36). Examinando a associação entre pré-eclâmpsia e TDAH isoladamente não fez com que a estimativa se alterasse (RC: 1,28; IC 95%, 1,22 – 1,36). As chances de TDAH aumentaram 70% quando foram avaliadas associações com outros transtornos hipertensivos da gravidez (RC: 1,70; IC 95%, 1,06–2,72). No entanto, essa diferença de subgrupo não foi estatisticamente significativa ( $p=0,24$ ).

Dos possíveis mecanismos propostos para explicar essas associações, o autor (98) hipotetiza que a disfunção placentária, associada a transtornos hipertensivos da gravidez, pode resultar em menor perfusão placentária e estresse oxidativo (99). Por sua vez, a disponibilidade subótima de nutrientes e oxigênio para o feto, atribuível à insuficiência placentária, pode afetar o cérebro em desenvolvimento, aumentando o risco para transtornos do neurodesenvolvimento (100, 101). Böhm et al. (2019) (102) em um estudo avaliando o efeito de transtornos hipertensivos da gravidez no risco de TDAH na prole, cita que as alterações anatômicas descritas em crianças de gestações complicadas por pré-eclâmpsia também foram implicadas no TDAH e especula que a via inflamatória materna pode ser uma das principais candidatas para explicar essas associações.

#### 2.4.2.4 Infecção Materna

Em um estudo realizado por Mann et al. (2011) (103) para investigar a hipótese de que infecção gênito-urinária materna estava associada ao aumento do risco de TDAH, foram coletados dados do *Medicaid* em mulheres grávidas e seus filhos na Carolina do Sul – EUA, nascidos de 1996 a 2002. Com dados de acompanhamento



até 2008, casos de TDAH foram identificados no período escolar com base nos diagnósticos feitos nos arquivos do *Medicaid* da criança. Das 84.721 crianças acessadas, infecção gênero-urinária materna foi associada a chances significativamente aumentadas de TDAH (RC: 1,29; IC 95%, 1,23–1,35). A pré-eclâmpsia também foi associada ao aumento do risco (RC: 1,19; IC 95%, 1,07–1,32). Crianças cujas mães tiveram infecção geniturinária e pré-eclâmpsia tiveram 53% mais chances de ter TDAH, em comparação com aquelas que não tiveram exposição. Quando foram examinados os diagnósticos específicos, infecção por clamídia/uretrite não-gonocócica, tricomoníase, infecção do trato urinário e candidíase foram associados ao aumento do risco de TDAH, enquanto infecção por gonorreia não evidenciou aumento de risco.

#### 2.4.2.5 Corioamnionite

A corioamnionite, geralmente associada a uma resposta inflamatória fetal, é uma causa comum de parto prematuro (104). Em um estudo gerador de hipóteses (105) com dados de uma coorte de nascimentos de Boston – EUA, a corioamnionite histológica placentária e o nascimento prematuro aumentaram de maneira aditiva as chances de TDAH (RC ajustada: 2,75; IC 95%, 1,55–4,90). Essa associação foi mais pronunciada quando o parto prematuro foi espontâneo do que no parto prematuro clinicamente indicado. O parto prematuro isolado, na ausência de corioamnionite, teve apenas uma associação moderada com o TDAH.

### 2.4.3 Fatores Neonatais:

#### 2.4.3.1 Sexo

Estudos que examinaram o sexo como moderador da associação entre peso ao nascer e sintomas de TDAH produziram resultados conflitantes, conforme segue.

Um estudo de Ask et al. (2018) (106) investigou se o sexo moderava a associação entre idade gestacional ao nascer e sintomas de TDAH em crianças com

5 anos de idade. Após o ajuste para fatores genéticos e ambientais, as crianças nascidas prematuras tiveram uma pontuação média 0,24 desvios padrão (DP) (IC 95%, 0,14–0,34) maior nos testes de sintomas de TDAH, em comparação com crianças nascidas na semana gestacional 40. O sexo moderou a associação da idade gestacional com os sintomas do TDAH e a associação pareceu ser mais forte entre as meninas, sugerindo que as consequências negativas do nascimento prematuro foram mais pronunciadas nas meninas. Eles comentaram que uma pontuação alta em desatenção pode ser um reflexo de construtos relacionados como, por exemplo, de ansiedade, que é mais prevalente entre meninas do que meninos, uma possível explicação para a diferença de sexos observada.

Um estudo de Murray et al. (2015) (107) identificou que nas meninas, as dificuldades de atenção estavam associadas a ser Pequeno para Idade Gestacional (PIG, peso ao nascer abaixo do percentil 10), circunferência da cabeça menor, baixo índice ponderal e baixo peso ao nascer em modelos não ajustados (RC para baixo peso: 1,65; IC 95%, 1,26–2,17,  $p < 0,001$ ), mas nenhuma dessas associações foi identificada em meninos. Os autores concluíram que meninas com crescimento fetal prejudicado podem ser mais vulneráveis a certos ambientes intrauterinos subótimos, que aumentam o risco de dificuldades de atenção na infância.

Já Momany et al. (2017) (108) examinou associações entre peso ao nascer e TDAH, e até que ponto essa associação foi moderada pelo sexo. O peso ao nascer previu significativamente o TDAH, e o baixo peso ao nascer associou-se a maior taxa de TDAH nos homens, mas não nas mulheres. Os resultados permaneceram inalterados quando controlados para uma série de confundidores, incluindo idade dos pais, uso de tabaco na gestação, psicopatologia comórbida, além de outros indicadores de saúde materno-infantil durante o período pré-natal e neonatal. Martel et al. (2013) (109) propôs que a Teoria da Seleção Sexual poderia explicar por que os homens têm um risco aumentado de desenvolver TDAH após a exposição a fatores de risco no início da vida, como o baixo peso ao nascer. A hipótese é de que a desinibição e a busca por sensações podem ser importantes marcadores de risco para transtornos externalizantes de início na infância em homens. A teoria sugere que essa maior vulnerabilidade em homens pode ser um produto de sua maior exposição à

testosterona pré-natal, o que os torna mais suscetíveis a estressores pré-natais que prejudicam a neurotransmissão dopaminérgica, especialmente para aqueles com alelos genéticos associados à função dopaminérgica mais baixa.

#### 2.4.3.2 Pontuações de Apgar

Um estudo de base populacional mostrou que, além do nascimento prematuro e do baixo peso ao nascer, baixos índices de Apgar, fenda oral e epilepsia materna aumentam o risco de TDAH na vida adulta, persistindo até 40 anos após o nascimento (110). Em outro grupo de crianças extremamente prematuras, a medida de Apgar menor do que 8 no quinto minuto foi associada ao uso de medicamentos para tratamento do TDAH (87). Em uma meta-análise de 2016 (111) sobre associação entre hipóxia-isquemia perinatal e TDAH, incluído 45.821 casos e 9.207.363 controles, constatou que os seguintes fatores estavam associados ao TDAH: pré-eclâmpsia (RC: 1,31; IC 95%, 1,26–1,37), índice de Apgar menor que 7 aos 5 minutos (RC: 1,31; IC 95%, 1,12–1,54), apresentação pélvica/transversal (RC: 1,14; IC 95%, 1,06–1,23) e prolapso de cordão umbilical (RC: 1,10; IC 95%, 1,06–1,15).

#### 2.4.3.3 Hipoglicemia Neonatal

Hipoglicemia neonatal após diabetes gestacional foi associada a déficits de longo prazo na atenção e disfunção cerebral mínima. Num estudo sueco (112), 13 crianças com e 15 sem hipoglicemia neonatal foram investigadas aos 8 anos de idade e foram comparados com 28 controles saudáveis pareados por idade. Crianças com hipoglicemia neonatal apresentaram significativamente mais sintomas de TDAH e disfunção cerebral mínima do que os controles. Quatro filhos de mães diabéticas com hipoglicemia neonatal foram avaliados pelos pais como hiperativas, impulsivas e facilmente distraídas, mas nenhum no grupo controle ( $\chi^2$ : 10,5;  $p=0,004$ ). Atividades eletroencefalográficas anormais nas regiões fronto-temporal e fronto-parietal foram observadas nessas crianças, o que é consistente com achados de crianças com TDAH (113).

#### 2.4.3.4 Score for Neonatal Acute Physiology-II (SNAP-II)

O escore SNAP-II consiste em uma pontuação com base em sinais vitais rotineiramente disponíveis e testes laboratoriais obtidos durante as primeiras 12 horas pós-natais (114). Em uma coorte (115) de 874 crianças nascidas antes de 28 semanas de gestação, os escores altos no SNAP-II ( $\geq 30$ ), presentes em 23% dos participantes, foram associados a um risco aumentado de TDAH, tanto pelo relato dos pais ( $p=0,03$ ) como pelo relato de professores ( $p=0,003$ ). Eles também encontraram associações com comprometimento cognitivo (QI, função executiva, e linguagem), desfechos neurológicos adversos (epilepsia, função motora grossa prejudicada), disfunção social (transtorno do espectro autista) e adversidades relacionadas à educação (desempenho escolar baixo e necessidade de apoio educacional).

#### 2.4.3.5 Síndrome do Desconforto Respiratório

A síndrome do desconforto respiratório é também conhecida como doença da membrana hialina ou deficiência de surfactante. Getahun et al. (2013) (97), ao examinarem prontuários de quase 82.000 crianças de 5 a 11 anos, descobriram que crianças expostas a asfixia ao nascimento (Apgar menor que 7 em 5 minutos), Síndrome do Desconforto Respiratório neonatal e pré-eclâmpsia tiveram um risco significativamente maior (26%, 47% e 34%, respectivamente) de TDAH em comparação com crianças não expostas. Análises adicionais por idade gestacional revelaram que a pré-eclâmpsia permaneceu um preditor significativo de TDAH, independentemente da idade gestacional no parto. Já a síndrome do desconforto respiratório obteve um risco leve ou ausente de TDAH quando avaliada nas gestações a termo.

Farel et al. (116) avaliaram crianças de MBPN, com e sem doença pulmonar crônica, uma complicação frequente da síndrome do desconforto respiratório e da displasia broncopulmonar. Embora ambos os grupos terem apresentado escores de sintomatologia 1 desvio padrão (DP) abaixo da média na *Conners Hyperactivity Rating*

*Scale*, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos. Já nas testagens neuropsicológicas, crianças com doença pulmonar crônica foram classificadas como tendo um comprometimento atencional significativamente maior (59%) do que as crianças com MBPN sem doença pulmonar crônica (32%).

#### 2.4.3.6 Displasia Broncopulmonar

Ainda há pouca informação disponível sobre problemas comportamentais em crianças com displasia broncopulmonar. Embora sejam necessárias mais pesquisas para determinar o impacto da displasia broncopulmonar nas habilidades de atenção, sabe-se que essa população tende a ter problemas para concentrar e manter a atenção (117).

Um estudo prospectivo realizado por Short et al. (2003) (118) acompanhou crianças com MBPN, com e sem displasia broncopulmonar, e com peso normal ao nascer até os 8 anos de idade. Mais crianças com displasia broncopulmonar receberam o diagnóstico de TDAH do que as crianças com MBPN sem displasia broncopulmonar ou nascidas a termo. Embora os pais e professores não tenham conseguido diferenciar as crianças com displasia broncopulmonar como tendo mais problemas de atenção (pela *Conners Rating Scale*), diferenças significativas foram encontradas nas tarefas de atenção medidas por testagens neuropsicológicas (*Continuous Performance Test*) entre aquelas com displasia broncopulmonar e as nascidas a termo. Os autores sugerem que essa medida de atenção aos 8 anos poderia ser uma indicação precoce de déficits de atenção que poderiam ficar mais evidentes ao longo do tempo. Como várias crianças com displasia broncopulmonar foram incapazes de concluir as testagens neuropsicológicas e como as mesmas não foram realizadas em crianças com escores de QI abaixo de 70, isso pode ter subestimado a gravidade das dificuldades de atenção nessas crianças.

Gray et al. (2007) (119), numa coorte de 78 crianças com displasia broncopulmonar nascidas com 26 a 33 semanas de gestação, encontraram mais problemas internalizantes entre as com displasia broncopulmonar em idade escolar quando comparadas com controles prematuros usando a *Child Behavior Checklist*

(CBCL) preenchida pelos pais. Pouca variação foi encontrada nos escores da *Teacher Report Form* da CBCL entre as crianças prematuras com displasia broncopulmonar. Entretanto, quando as crianças com displasia broncopulmonar foram comparadas com colegas de sala de aula, diferenças significativas foram encontradas em vários aspectos do comportamento, incluindo desatenção ( $p=0,0001$ ), comportamentos internalizantes ( $p=0,01$ ), problemas totais ( $p=0,001$ ), sociais ( $p=0,047$ ) e de pensamento ( $p=0,047$ ).

#### 2.4.3.7 Ventilação Mecânica

Apesar de sua função pretendida para proteger o cérebro de hipoxemia e asfixia, a ventilação mecânica pode ter muitos efeitos adversos no cérebro de um bebê prematuro. Destes, podemos citar: o aumento da pressão intracraniana, flutuações nas velocidades de fluxo arterial e venoso cerebrais (120), alteração da hemodinâmica cerebral e da oxigenação devido à aspiração e reposicionamento rotineiro do tubo endotraqueal necessário ao usar um ventilador (121, 122), episódios de hipocapnia e hiperóxia associados a danos cerebrais (123), lesão pulmonar, aumento de citocinas inflamatórias que causam lesões na substância branca (124), entre outros. Tomados em conjunto, todos esses fatores podem contribuir para danos cerebrais difusos e sutis e afetar o processo de maturação cerebral em bebês EBPN, o que poderia levar ao desenvolvimento futuro de TDAH.

Estudos recentes sobre a microestrutura da substância branca em EP constataram que o número de dias em ventilação mecânica foi um fator contribuinte independente para a lesão difusa da substância branca (125, 126), o que já foi relacionado a um aumento na densidade de astrócitos, infiltração capilar, indicativo de invasão de macrófagos, atraso na mielinização e gliose em modelos animais (127). No entanto, a associação entre anormalidades da substância branca e TDAH em neonatos prematuros submetidos à ventilação mecânica prolongada necessita de mais investigação.

Indredavik et al. (2010) (58), num estudo de 65 adolescentes de MBPN, falhou em encontrar associação entre o uso de ventilação mecânica no período neonatal e

sintomas de TDAH. Entretanto, um estudo realizado por Tsai et al. (2014) (128), com um banco de dados nacional, de tamanho amostral bem maior (728 sujeitos), com seguimento retrospectivo de 10 anos, mostrou que indivíduos de EBPN em ventilação mecânica por mais de 15 dias no período neonatal tiveram 1,95 vezes (IC 95%, 1,02–3,76,  $p < 0,05$ ) mais chance de ter TDAH do que os bebês que usavam ventilador por 2 dias ou menos.

#### 2.4.3.8 Retinopatia da Prematuridade

Leviton et al. (2018) (129) estudaram os antecedentes de triagem positiva para TDAH em crianças de 10 anos de idade, nascidas EP. Pais e professores preencheram a *Child Symptom Inventory-4*, que fornece informações sobre os sintomas do TDAH com base nos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition* (DSM-5). Os pais também informaram se um médico havia feito um diagnóstico de TDAH e se medicação havia sido prescrita. Os seguintes fatores de risco apresentaram achados estatisticamente significativos: idade materna jovem, obesidade materna, tabagismo materno, uso de magnésio para profilaxia de convulsão, infecção placentária pelo *Mycoplasma sp*, idade gestacional baixa, baixo peso ao nascer, ser mãe solteira, sexo masculino, ventilação mecânica depois dos 7 dias de nascimento, recebimento de sedativo, retinopatia da prematuridade, enterocolite necrosante, recebimento de antibióticos e ventriculomegalia na tomografia cerebral. No entanto, o perfil de risco da triagem positiva para o TDAH diferiu entre os diferentes tipos de informantes. Para explicar a variável retinopatia da prematuridade, os autores sugeriram que a exposição a um antecedente comum, como hiperóxia relativa (130), ou a uma vulnerabilidade comum associada a uma idade gestacional especialmente baixa (131) poderia explicar esse achado positivo.

#### 2.4.3.9 Hemorragia Peri-intraventricular

Entre prematuros de MBPN, a hemorragia peri-intraventricular (e presumivelmente o dano cerebral resultante (58)) e crescimento cefálico abaixo do

normal (132) estariam associados a dificuldades atencionais. Em um estudo prospectivo, lesões da substância branca detectadas por ultrassom foram associadas com um risco 2,7 vezes maior de TDAH aos 6 anos de idade (133). Imagens de ressonância magnética também têm demonstrado correlatos estruturais de problemas atencionais. Entre os adolescentes de MBPN, o estreitamento do corpo caloso e volume reduzido de substância branca foram associados a dificuldades atencionais, mas não à hiperatividade (134). *Diffuse Tensor Imaging*, que identifica a interrupção ou desorganização da substância branca, indica que anisotropia fracionada reduzida na cápsula externa e em fascículos médio e superior está associada a escores mais altos de desatenção na *ADHD Rating Scale IV* (135).

#### 2.4.3.10 Leucomalácia Periventricular

Choi et al. (2016) (136) investigou desfechos neurodesenvolvimentais de 100 crianças prematuras com leucomalácia periventricular confirmada por ressonância magnética cerebral e revelou associações significativas entre a gravidade da leucomalácia periventricular e funções cognitivas e sociais adaptativas em crianças prematuras. Das 100 crianças, 11 tiveram problemas de atenção/hiperatividade de acordo com a *Conners Parent Rating Scale* abreviada e 26 tiveram problemas de atenção de acordo com as pontuações da CBCL, mas não foi demonstrada relação entre as frequências de problemas atencionais e os diferentes níveis de gravidade de leucomalácia periventricular.

Especificamente na população com prematuridade/baixo peso ao nascer, uma grande coorte australiana de 189 crianças que nasceram EP/EBPN (137) forneceu fortes evidências de que essa população apresenta maior risco de comprometimento de atenção. O grupo EP/EBPN, em comparação com 173 crianças nascidas a termo/peso normal ao nascer, teve taxas significativamente elevadas de comprometimento da atenção seletiva, sustentada, alternada e dividida, bem como de sintomas de TDAH. Não foram identificados efeitos significativos de gênero ou gradiente de idade gestacional. Entre todos os fatores neonatais analisados neste estudo (idade gestacional, peso ao nascer, sexo, displasia broncopulmonar,



corticosteroides pós-natais, enterocolite necrosante, leucomalácia periventricular cística e hemorragia intraventricular grau 3 ou 4) apenas enterocolite necrosante ( $t=2,3$ ,  $p=0,026$ ) e leucomalácia periventricular cística ( $t=-2,1$ ,  $p=0,035$ ) foram preditores independentes de atenção seletiva prejudicada aos 8 anos de idade. Como isso não foi encontrado para outros domínios de atenção, os autores concluíram que os fatores neonatais não eram independentes, mas estavam relacionados e tendiam a coexistir, e essa multicolinearidade explicaria em parte por que os preditores selecionados não estavam relacionados de forma independente a outros domínios de atenção além da atenção seletiva. Apesar disso, a variância explicada dos domínios de atenção pelos fatores de risco neonatais em conjunto foi apenas modesta (4 a 11%).

Um estudo que avaliou efeitos de longo prazo da leucomalácia periventricular na espessura cortical e sua relação com anormalidades cognitivas e comportamentais mostrou que um aumento atípico na espessura cortical pode ser responsável por problemas comportamentais em crianças prematuras com leucomalácia periventricular (138). Neste estudo, os escores de problemas atencionais foram maiores na leucomalácia periventricular e correlacionados com os incrementos da espessura cortical nas áreas frontais direitas. Outra pesquisa sugeriu que a localização do infarto hemorrágico periventricular no lobo temporal ou frontal parecia estar relacionada a problemas comportamentais em crianças prematuras (139).

#### 2.4.3.11 Convulsões Neonatais

Convulsões neonatais têm sido associadas a transtornos comportamentais de longo prazo, incluindo o TDAH (140-142). Como essa condição envolve alterações na função do lobo pré-frontal (143, 144), postula-se que os substratos neurológicos subjacentes ao TDAH possam ser permanentemente alterados por convulsões que ocorrem no início da vida. Uma grande coorte populacional de todas as crianças nascidas na Dinamarca de 1990 a 2007, acompanhada até 2012, mostrou uma forte associação entre epilepsia na infância e desenvolvimento subsequente de TDAH, mesmo após o ajuste para fatores de risco socioeconômicos, perinatais e histórico

familiar de epilepsia, convulsões febris ou transtornos psiquiátricos (145). Neste estudo, crianças com epilepsia tiveram uma taxa de incidência ajustada de TDAH de 2,72 (IC 95%, 2,53–2,91) em comparação com crianças sem epilepsia. Pineda et al. (2007) (146) encontraram associação entre convulsões neonatais e TDAH (RC ajustado: 5,6; IC 95%, 1,4–22,5) em uma amostra colombiana de 200 crianças com TDAH entre 6 e 11 anos de idade e 286 controles saudáveis. No entanto, como discutido por Serati et al. (2017) (56) em uma revisão sistemática do papel de complicações obstétricas e neonatais no TDAH na infância, esses dados são muito fracos para tirar conclusões definitivas sobre a associação entre convulsões neonatais e TDAH.

#### 2.4.3.12 Circunferência da Cabeça

O crescimento restrito do cérebro no período fetal pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de TDAH. Alguns estudos prévios (147, 148) associam uma circunferência da cabeça menor ao nascimento com uma frequência mais alta de sintomas de TDAH, mas outros não encontraram essa associação (149). Numa população de 893 indivíduos, Heinonen et al. (2011) (148) encontraram que uma menor circunferência da cabeça ao nascimento estava relacionada a mais sintomas de TDAH aos 56 meses de vida. Outro estudo semelhante, de Lahti et al. (2006) (147), encontrou uma associação protetora entre circunferência da cabeça maior ao nascimento e TDAH. Ele também sugeriu que essa medida era um preditor mais forte de sintomas de hiperatividade e desatenção do que o próprio peso ao nascer (147). Já Murray et al. (2015) (107), em um estudo de coorte de 3.749 nascimentos não encontrou associação entre parâmetros de crescimento pré-natal e sintomas de TDAH, somente quando estratificou as análises por sexo. As meninas com circunferência da cabeça menor estavam associadas positivamente aos problemas de atenção na CBCL (107). Ferrer et al. (2018) (150), em uma grande amostra populacional encontrou associações independentes entre os escores z de circunferência da cabeça ao nascimento e sintomas de desatenção pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition* (DSM-IV) aos 1–1,5 anos e

aos 4 anos, enquanto que os sintomas de impulsividade e hiperatividade não foram associados a nenhuma medida de circunferência da cabeça pré-natal, neonatal ou pós-natal.

Em um estudo de coorte nacional dinamarquês baseado em registros sobre circunferência da cabeça ao nascer e transtornos do desenvolvimento infantil (151), microcefalia foi associada a um risco aumentado de TDAH [Hazard Ratio (HR): 1,22; IC 95%, 1,12–1,32]. A macrocefalia foi associada a um risco ligeiramente reduzido de TDAH (HR: 0,90; IC 95%, 0,82–0,99). A associação entre microcefalia e TDAH foi um pouco mais forte em crianças nascidas prematuras. Essas associações, no entanto, desapareceram quando foram feitas análises nos seus irmãos. Análises em crianças normocefálicas mostraram associação entre menor perímetro cefálico e aumento do risco de TDAH. Uma circunferência da cabeça no limite inferior da normocefalia em comparação com uma circunferência da cabeça no limite superior foi associada a um risco aumentado de TDAH (HR: 1,52; IC 95%, 1,43–1,63), mesmo após comparações com os irmãos. Além disso, também existem estudos que relataram relações entre pequeno volume cerebral e sintomas de TDAH (152-154).

#### 2.4.3.13 Pequeno para a Idade Gestacional

É provável que o crescimento fetal restrito atue na via causal do TDAH devido à diminuição da nutrição no útero, levando ao desenvolvimento cerebral perturbado e, conseqüentemente, a problemas no neurodesenvolvimento (70). Um estudo de 2015 mostrou que, entre pares de gêmeos monozigóticos, sintomas de TDAH estavam relacionados às diferenças de peso de nascimento entre eles (70).

Em um estudo de Tanis et al. (2012) (155), 28 crianças MP e PIG, nascidas entre 2000 e 2001, foram comparadas com 28 crianças MP, mas Adequadas para Idade Gestacional (AIG), pareadas por idade gestacional, sexo e ano de nascimento. Aos 8,6 anos, as crianças PIG obtiveram pontuações mais baixas na atenção seletiva ( $p=0,026$ ) e percepção visual ( $p=0,025$ ). A mediana do QI total das crianças PIG foi de 94 em comparação com 95 nos controles (não significativo). O QI de desempenho foi significativamente menor em crianças PIG (89 vs. 95,  $p=0,043$ ), enquanto o QI

verbal não foi (95 vs. 95). Além disso, as habilidades motoras totais ( $p=0,048$ ) e as habilidades motoras finas ( $p=0,021$ ) foram piores em crianças PIG. Os autores concluíram que as diferenças entre os grupos eram pequenas, sugerindo que o comprometimento do funcionamento de crianças PIG MP é atribuível ao fato de terem nascido MP e não ao fato de serem PIG.

Em um estudo realizado por Sucksdorff et al. (2015) (156), bebês nascidos PIG (menor ou igual a 2 DP) apresentaram risco duas vezes maior de TDAH na análise univariada e, após o ajuste para fatores de confusão, a RC foi de 1,80 (IC 95%, 1,58–2,05). Um risco significativamente aumentado também foi observado nos grupos de peso para a idade gestacional de -2,0 a -1,5 DP e de -1,5 a -1,0 DP, resultando em RCs ajustadas de 1,36 (IC 95%, 1,21–1,52) e 1,14 (IC 95%, 1,04–1,24), respectivamente. Os bebês nascidos grandes para a idade gestacional (GIG, acima de 2 DP) tiveram risco aumentado em 1,21 vezes (IC 95%, 1,05–1,40), de acordo com o modelo ajustado.

No entanto, um grande estudo de coorte (157) encontrou uma associação entre o status PIG e problemas de atenção apenas entre meninas nascidas a termo, e outro estudo não encontrou um risco aumentado de TDAH entre crianças PIG no modelo ajustado (158).

#### 2.4.3.14 Nutrição Parenteral e Recuperação do Peso ao Nascer

Bebês prematuros, especialmente os de MBPN e EBPN, são suscetíveis a falhas de crescimento na vida pós-natal se as demandas nutricionais não forem atendidas. O baixo crescimento pós-natal em prematuros está associado a desfechos adversos no neurodesenvolvimento durante a infância (159). A nutrição parenteral precoce é de suma importância para fornecer proteína e energia apropriadas em bebês de MBPN quando a nutrição enteral não é viável ou está abaixo do ideal. Foi demonstrado que o uso precoce da nutrição parenteral em bebês prematuros previne o catabolismo proteico, induz o balanço positivo de nitrogênio, diminui a perda de peso pós-natal, reduz mortalidade, incidência de displasia broncopulmonar, enterocolite

necrosante, melhora o crescimento pós-natal e possivelmente melhora os desfechos neurodesenvolvimentais (159, 160).

#### 2.4.3.15 Enterocolite Necrosante

Em uma coorte (161) de crianças nascidas entre 1994 e 2000 no Reino Unido, avaliando as consequências a longo prazo do diagnóstico de enterocolite necrosante neonatal confirmada ou suspeita, sintomas de TDAH relatados pelos pais na *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) aos 7 anos foram associados à ocorrência de enterocolite necrosante no período neonatal na análise univariada [18/118 (15%) nos com enterocolite necrosante vs. 462/6316 (7%) no grupo sem enterocolite necrosante; RC: 2,24; IC 95%, 1,34–3,72]. No entanto, como esse risco maior não se confirmou nas análises ajustadas, os autores concluíram que essa associação com TDAH era mediada por outras morbidades neonatais associadas à enterocolite necrosante.

Como já relatado acima, especificamente na população com prematuridade/baixo peso ao nascer, uma grande coorte australiana de 189 crianças que nasceram EP/EBPN (137) forneceu fortes evidências de que essa população apresenta maior risco de comprometimento de atenção. O grupo EP/EBPN, em comparação com 173 crianças nascidas a termo/peso normal ao nascer, teve taxas significativamente elevadas de comprometimento da atenção seletiva, sustentada, alternada e dividida, bem como de sintomas de TDAH. Não foram identificados efeitos significativos de gênero ou gradiente de idade gestacional. Entre todos os fatores neonatais analisados neste estudo (idade gestacional, peso ao nascer, sexo, displasia broncopulmonar, corticosteroides pós-natais, enterocolite necrosante, leucomalácia periventricular cística e hemorragia intraventricular grau 3 ou 4) apenas enterocolite necrosante ( $t=2,3$ ,  $p=0,026$ ) e leucomalácia periventricular cística ( $t=-2,1$ ,  $p=0,035$ ) foram preditores independentes de atenção seletiva prejudicada aos 8 anos de idade. Como isso não foi encontrado para outros domínios de atenção, os autores concluíram que os fatores neonatais não eram independentes, mas estavam relacionados e tendiam a coexistir, e essa multicolinearidade explicaria em parte por que os preditores selecionados não estavam relacionados de forma independente a outros

domínios de atenção além da atenção seletiva. Apesar disso, a variância explicada dos domínios de atenção pelos fatores de risco neonatais em conjunto foi apenas modesta (4 a 11%).

#### 2.4.3.16 Sepses

Sepses tardias (sepses após 72 horas de vida), é uma complicação relativamente comum do nascimento prematuro, afetando 21% dos recém-nascidos de MBPN (162). Num estudo prospectivo caso-controle (163), 32 crianças MP/MBPN de 6 a 9 anos que tiveram sepses tardias comprovada por hemocultura após o nascimento, quando comparadas a 18 controles pareados por idade gestacional, tiveram pior controle atencional (DP: 0,94; IC 95%, 0,32–1,62,  $p=0,011$ ) e de memória (DP: 0,61; IC 95%, 0,04–1,17,  $p=0,033$ ) nas testagens neuropsicológicas. No entanto, nenhuma associação foi encontrada para sintomas de TDAH. A maioria deles também teve problemas motores (68%) e seu QI foi consideravelmente menor do que nos controles (89 vs. 98).

Já em uma coorte regional de 110 crianças nascidas MP na Nova Zelândia (164), infecção neonatal confirmada aumentou o risco para problemas de neurodesenvolvimento aos 9 anos de idade (risco relativo de 1,4 a 3,1, comparado aos não-infectados). Mesmo após o ajuste para sexo, restrição de crescimento intrauterino, idade gestacional ao nascimento, suporte inotrópico e risco social da família, a infecção neonatal permaneceu um preditor independente significativo de TDAH (RC: 3,6; IC 95%, 1,6–8;  $p=0,001$ ), comprometimento motor grave (RC: 3,3; IC 95%, 1,3–8;  $p=0,01$ ) e, marginalmente, atraso cognitivo (RC: 2,0; IC 95%, 1–3,9;  $p=0,05$ ). Eles também descobriram que uma infecção suspeita apresenta menos risco ao desenvolvimento do que uma infecção confirmada. Outro estudo (84) constatou que bebês EP com níveis sanguíneos elevados de proteínas relacionadas à inflamação tinham maior probabilidade de apresentar problemas de comportamento aos 24 meses de idade, sendo déficits de atenção os mais comuns.

#### 2.4.3.17 Tempo de Internação Hospitalar

Uma longa permanência do bebê MP/MBPN no hospital, influenciada principalmente pela idade gestacional ao nascimento e pelas suas condições clínicas (165), pode expô-lo a riscos associados ao ambiente hospitalar. Isso inclui luzes brilhantes, excesso de barulho, infecções hospitalares, exposição a produtos químicos por meio de equipamento médico, interação social restrita entre pais e bebê (166, 167), que são importantes para os desfechos neurocomportamentais a longo prazo nessa população (167). O estresse relacionado à dor neonatal prediz espessura cortical aos 7 anos de idade em crianças nascidas muito prematuras (168) e está relacionado a problemas de neurodesenvolvimento (169, 170). Comparados com bebês menos expostos ao estresse, bebês prematuros com níveis mais altos de exposição ao estresse apresentam alterações na estrutura do cérebro quando atingem a idade equivalente ao bebê nascido a termo (171). A inflamação crônica pode ser uma possível mediadora, uma vez que altos níveis sustentados de citocinas pró-inflamatórias estão associados a problemas de neurodesenvolvimento (172).

### 2.5 MODELOS DE PREDIÇÃO E CALCULADORAS DE RISCO

Nas últimas décadas, várias áreas da medicina começaram a elaborar modelos preditivos para avaliar como uma combinação de fatores de risco e proteção influencia o risco de desenvolver doenças (173). A partir desses modelos, é possível construir calculadoras de risco, que permitem ao clínico inserir variáveis relevantes e estimar a probabilidade de um determinado resultado ocorrer durante um determinado período. Uma das calculadoras de risco mais conhecida é a Framingham Risk Score (174), que é usada para estratificar o risco de doença cardiovascular após um período de 10 anos. Ela apresenta boa discriminação (área sob a curva, (em inglês, AUC) de 0.763 para homens e 0.793 para mulheres) e calibração, possibilitando assim intervir adequadamente para diminuir o risco.

Apesar de ainda ser limitado, o desenvolvimento desses modelos em psiquiatria tem aumentado nos últimos anos. Uma recente revisão sistemática de

Bernardini et al. (2017) (175) mostrou que é viável desenvolver modelos de predição de risco para transtornos psiquiátricos. Essa revisão encontrou 24 estudos que desenvolveram modelos de predição para transtornos psicóticos, 12 para transtorno depressivo maior, 4 para transtorno de estresse pós-traumático, 2 para transtorno de ansiedade generalizada e 1 para transtorno bipolar. De maneira geral, os autores encontraram bons resultados, principalmente para transtornos psicóticos.

Não temos conhecimento de tentativas anteriores de criar uma calculadora de risco para prever o diagnóstico de TDAH em recém-nascidos MP/MBPN. Um estudo de Scwenke et al. (2018) (176) usou características de gravidez e nascimento para prever o TDAH em uma coorte hospitalar de nascimentos, mas não se concentraram na população MP/MBPN. Neste estudo, apenas o tabagismo e o índice de Apgar 1 minuto após o nascimento foram preditores de TDAH no modelo de regressão logística multivariável. O tabagismo durante a gravidez apresentou uma RC de 2,63 (IC 95%, 1,39–4,97), e um maior índice de Apgar foi associado a um menor risco de TDAH na criança (RC: 0,76; IC 95%, 0,61–0,94). Não foram encontradas associações significativas com o desenvolvimento posterior de TDAH para os escores de Apgar aos 5 e 10 minutos após o trabalho de parto, modo de parto, nível educacional da mãe, número de gravidezes, aleitamento materno, uso de álcool durante a gravidez, idade no momento do trabalho de parto, peso ao nascer, valor do pH da artéria umbilical ou duração da gravidez. No entanto, este estudo teve um seguimento de apenas 15,4% e vários fatores de risco e desfechos potenciais foram coletados retrospectivamente com base em questionários enviados à mãe. Para o TDAH, por exemplo, foi perguntado à mãe apenas se sabia que seu filho tinha um diagnóstico de TDAH e se a criança estava tomando medicação para a doença. Nenhuma calculadora de risco foi desenvolvida neste estudo.

Em outro estudo, Caye et al. (2019) (177) desenvolveram uma calculadora de risco baseada em características da infância para prever TDAH na vida adulta, com desempenho satisfatório (AUC: 0,82 (IC 95%, 0,79–0,83)). Esta calculadora de risco incluiu os seguintes preditores: sexo, status socioeconômico, família monoparental, sintomas de TDAH, transtornos disruptivos comórbidos, maus-tratos na infância, depressão materna e QI.



Em suma, a prematuridade e o baixo peso ao nascer são problemas de saúde pública muito significativos, dada a sua prevalência, mortalidade e morbidade, especialmente nos indivíduos MP/MBPN. A ocorrência aumentada de fatores de risco entre os pacientes prematuros ou com muito baixo peso ao nascer para o desenvolvimento de TDAH provavelmente reflete mais um somatório de complicações observadas durante a gestação, durante o parto ou no período neonatal do que um fator de risco independente. Desta forma, o papel de cada um dos fatores de risco para TDAH na população de MP/MBPN necessita ser esclarecido. Até o momento ainda não existem modelos preditivos que avaliem o peso que cada fator pré-natal ou neonatal exerce no risco de desenvolvimento de TDAH, nem calculadoras para quantificar esse risco.

### 3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1977;56(3):247-53.
2. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *Bmj*. 2004;329(7467):675-8.
3. Hughes MM, Black RE, Katz J. 2500-g Low Birth Weight Cutoff: History and Implications for Future Research and Policy. *Maternal and child health journal*. 2017;21(2):283-9.
4. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global health*. 2019;7(1):e37-e46.
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
6. Blencowe H, Krusevec J, de Onis M, Black RE, An X, Stevens GA, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *The Lancet Global health*. 2019;7(7):e849-e60.
7. Martin, J. A., Hamilton, B. E., Osterman, M. J., Curtin, S. C., & Matthews, T. J. (2015). Births: final data for 2013. *National vital statistics reports: from the centers for disease control and prevention, national center for health statistics, national vital statistics system*, 64, 1–65.
8. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC. Disponível em <http://datasus.gov.br>. Acesso em dezembro de 2019.
9. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(2):113-8.
10. Lawn JE, Kinney M, Lee AC, Chopra M, Donnay F, Paul VK, et al. Reducing intrapartum-related deaths and disability: can the health system deliver? *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the*

- International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2009;107 Suppl 1:S123-40, S40-2.
11. Gyamfi-Bannerman C, Fuchs KM, Young OM, Hoffman MK. Nonspontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(5):456 e1-6.
  12. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2008;87(6):590-600.
  13. Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Annals of medicine*. 2008;40(3):167-95.
  14. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *The New England journal of medicine*. 2010;362(6):529-35.
  15. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
  16. Althabe F, Moore JL, Gibbons L, Berrueta M, Goudar SS, Chomba E, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in adolescent pregnancies: The Global Network's Maternal Newborn Health Registry study. *Reproductive health*. 2015;12 Suppl 2:S8.
  17. Amegah AK, Quansah R, Jaakkola JJ. Household air pollution from solid fuel use and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *PloS one*. 2014;9(12):e113920.
  18. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(10):e0186287.
  19. Pereira PP, Da Mata FA, Figueiredo AC, de Andrade KR, Pereira MG. Maternal Active Smoking During Pregnancy and Low Birth Weight in the Americas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2017;19(5):497-505.
  20. Petrou S, Henderson J, Bracewell M, Hockley C, Wolke D, Marlow N, et al. Pushing the boundaries of viability: the economic impact of extreme preterm birth. *Early human development*. 2006;82(2):77-84.
  21. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian B, Arias E. Deaths: Final Data for 2016. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and*

- Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. 2018;67(5):1-76.
22. UN Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and trends in child mortality: Report 2017. New York: United Nations Children's Fund, 2017.
  23. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesthesia and analgesia*. 2015;120(6):1337-51.
  24. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *Bmj*. 2008;336(7655):1221-3.
  25. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(2):147 e1-8.
  26. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
  27. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *The New England journal of medicine*. 2008;358(16):1700-11.
  28. Lorenz JM, Wooliever DE, Jetton JR, Paneth N. A quantitative review of mortality and developmental disability in extremely premature newborns. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1998;152(5):425-35.
  29. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama*. 2002;288(6):728-37.
  30. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717-28.
  31. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR, et al. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2005;90(2):F134-40.
  32. Serenius F, Kallen K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmstrom G, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *Jama*. 2013;309(17):1810-20.

33. American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.
34. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2015;56(3):345-65.
35. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine*. 2006;36(2):159-65.
36. Dalsgaard S, Leckman JF, Mortensen PB, Nielsen HS, Simonsen M. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *The lancet Psychiatry*. 2015;2(8):702-9.
37. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005;366(9481):237-48.
38. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of general psychiatry*. 1993;50(7):565-76.
39. Galera C, Melchior M, Chastang JF, Bouvard MP, Fombonne E. Childhood and adolescent hyperactivity-inattention symptoms and academic achievement 8 years later: the GAZEL Youth study. *Psychological medicine*. 2009;39(11):1895-906.
40. Peasgood T, Bhardwaj A, Biggs K, Brazier JE, Coghill D, Cooper CL, et al. The impact of ADHD on the health and well-being of ADHD children and their siblings. *European child & adolescent psychiatry*. 2016;25(11):1217-31.
41. Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC, Aleardi M. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(4):524-40.
42. Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Sjolander A, Larsson H. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA psychiatry*. 2014;71(3):319-25.
43. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(12):1295-303.

44. Lichtenstein P, Larsson H. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *The New England journal of medicine*. 2013;368(8):776.
45. Hechtman L, Swanson JM, Sibley MH, Stehli A, Owens EB, Mitchell JT, et al. Functional Adult Outcomes 16 Years After Childhood Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: MTA Results. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2016;55(11):945-52 e2.
46. Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M, Thomsen PH. ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood - a naturalistic long-term follow-up study. *Addictive behaviors*. 2014;39(1):325-8.
47. Furczyk K, Thome J. Adult ADHD and suicide. *Attention deficit and hyperactivity disorders*. 2014;6(3):153-8.
48. Dalsgaard S, Ostergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*. 2015;385(9983):2190-6.
49. Munoz-Silva A, Lago-Urbano R, Sanchez-Garcia M, Carmona-Marquez J. Child/Adolescent's ADHD and Parenting Stress: The Mediating Role of Family Impact and Conduct Problems. *Frontiers in psychology*. 2017;8:2252.
50. Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, et al. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012;51(10):990-1002 e2.
51. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence. *Current psychiatry reports*. 2017;19(1):1.
52. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta paediatrica*. 2007;96(9):1269-74.
53. Halperin JM, Bedard AC, Curchack-Lichtin JT. Preventive interventions for ADHD: a neurodevelopmental perspective. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2012;9(3):531-41.
54. Hack M, Taylor HG, Schluchter M, Andreias L, Drotar D, Klein N. Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2009;30(2):122-30.
55. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in

- the EPICure study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010;49(5):453-63 e1.
56. Serati M, Barkin JL, Orsenigo G, Altamura AC, Buoli M. Research Review: The role of obstetric and neonatal complications in childhood attention deficit and hyperactivity disorder - a systematic review. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2017;58(12):1290-300.
  57. Momany AM, Kamradt JM, Nikolas MA. A Meta-Analysis of the Association Between Birth Weight and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of abnormal child psychology*. 2018;46(7):1409-26.
  58. Indredavik MS, Vik T, Evensen KA, Skranes J, Taraldsen G, Brubakk AM. Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2010;31(4):286-94.
  59. Johnson S, Wolke D. Behavioural outcomes and psychopathology during adolescence. *Early human development*. 2013;89(4):199-207.
  60. Johnson S, Kochhar P, Hennessy E, Marlow N, Wolke D, Hollis C. Antecedents of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children Born Extremely Preterm. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2016;37(4):285-97.
  61. Indredavik MS, Vik T, Heyerdahl S, Kulseng S, Fayers P, Brubakk AM. Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2004;89(5):F445-50.
  62. Johnson S. Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2007;12(5):363-73.
  63. Breeman LD, Jaekel J, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Attention problems in very preterm children from childhood to adulthood: the Bavarian Longitudinal Study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2016;57(2):132-40.
  64. Anderson PJ, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study G. Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s. *Pediatrics*. 2004;114(1):50-7.
  65. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016;387(10024):1240-50.

66. Elgen I, Sommerfelt K, Markestad T. Population based, controlled study of behavioural problems and psychiatric disorders in low birthweight children at 11 years of age. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2002;87(2):F128-32.
67. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry*. 2019;24(4):562-75.
68. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R, Irgens LM. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *American journal of epidemiology*. 2007;165(7):734-41.
69. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, Masse B, Lefebvre F, Tessier R, et al. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(5):1177-84.
70. Pettersson E, Sjolander A, Almqvist C, Anckarsater H, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, et al. Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: a within-twin pair analysis. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2015;56(4):453-9.
71. Lim KX, Liu CY, Schoeler T, Cecil CAM, Barker ED, Viding E, et al. The role of birth weight on the causal pathway to child and adolescent ADHD symptomatology: a population-based twin differences longitudinal design. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2018;59(10):1036-43.
72. Groen-Blokhuis MM, Middeldorp CM, van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Evidence for a causal association of low birth weight and attention problems. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011;50(12):1247-54 e2.
73. Leppert B, Havdahl A, Riglin L, Jones HJ, Zheng J, Davey Smith G, et al. Association of Maternal Neurodevelopmental Risk Alleles With Early-Life Exposures. *JAMA psychiatry*. 2019.
74. Barker DJ. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition*. 1997;13(9):807-13.
75. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *Journal of internal medicine*. 2007;261(5):412-7.
76. Mandy M, Nyirenda M. Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations. *International health*. 2018;10(2):66-70.



77. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Seminars in reproductive medicine*. 2009;27(5):358-68.
78. Gillman MW. Developmental origins of health and disease. *The New England journal of medicine*. 2005;353(17):1848-50.
79. Smith TF, Schmidt-Kastner R, McGeary JE, Kaczorowski JA, Knopik VS. Pre- and Perinatal Ischemia-Hypoxia, the Ischemia-Hypoxia Response Pathway, and ADHD Risk. *Behavior genetics*. 2016;46(3):467-77.
80. Singhal A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. *Annals of nutrition & metabolism*. 2017;70(3):236-40.
81. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2019;182:22-34.
82. Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology*. 2016;233(9):1623-36.
83. Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ, Myint AM. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism--effects of medication. *Behavioral and brain functions* : *BBF*. 2010;6:29.
84. O'Shea TM, Joseph RM, Kuban KC, Allred EN, Ware J, Coster T, et al. Elevated blood levels of inflammation-related proteins are associated with an attention problem at age 24 mo in extremely preterm infants. *Pediatric research*. 2014;75(6):781-7.
85. Niu Z, Xie C, Wen X, Tian F, Yuan S, Jia D, et al. Potential pathways by which maternal second-hand smoke exposure during pregnancy causes full-term low birth weight. *Scientific reports*. 2016;6:24987.
86. Marsh R, Gerber AJ, Peterson BS. Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2008;47(11):1233-51.
87. Lindstrom K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics*. 2011;127(5):858-65.
88. Scott MN, Taylor HG, Fristad MA, Klein N, Espy KA, Minich N, et al. Behavior disorders in extremely preterm/extremely low birth weight children in

- kindergarten. *Journal of developmental and behavioral pediatrics* : JDBP. 2012;33(3):202-13.
89. Adler N, Bush NR, Pantell MS. Rigor, vigor, and the study of health disparities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109 Suppl 2:17154-9.
  90. Gray SC, Edwards SE, Schultz BD, Miranda ML. Assessing the impact of race, social factors and air pollution on birth outcomes: a population-based study. *Environmental health : a global access science source*. 2014;13(1):4.
  91. Silal SP, Penn-Kekana L, Harris B, Birch S, McIntyre D. Exploring inequalities in access to and use of maternal health services in South Africa. *BMC health services research*. 2012;12:120.
  92. Larsson H, Sariaslan A, Langstrom N, D'Onofrio B, Lichtenstein P. Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2014;55(5):428-35.
  93. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Getahun D, Page KA, Buchanan TA, et al. Maternal Gestational Diabetes Mellitus, Type 1 Diabetes, and Type 2 Diabetes During Pregnancy and Risk of ADHD in Offspring. *Diabetes care*. 2018;41(12):2502-8.
  94. Zeng Y, Tang Y, Yue Y, Li W, Qiu X, Hu P, et al. Cumulative evidence for association of parental diabetes mellitus and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2019.
  95. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PloS one*. 2014;9(12):e1113715.
  96. Olson-Chen C, Seligman NS. Hypertensive Emergencies in Pregnancy. *Critical care clinics*. 2016;32(1):29-41.
  97. Getahun D, Rhoads GG, Demissie K, Lu SE, Quinn VP, Fassett MJ, et al. In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2013;131(1):e53-61.
  98. Maher GM, O'Keeffe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2018;75(8):809-19.

99. Spencer RN, Carr DJ, David AL. Treatment of poor placentation and the prevention of associated adverse outcomes--what does the future hold? *Prenatal diagnosis*. 2014;34(7):677-84.
100. Nomura Y, John RM, Janssen AB, Davey C, Finik J, Buthmann J, et al. Neurodevelopmental consequences in offspring of mothers with preeclampsia during pregnancy: underlying biological mechanism via imprinting genes. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017;295(6):1319-29.
101. Pinheiro TV, Brunetto S, Ramos JG, Bernardi JR, Goldani MZ. Hypertensive disorders during pregnancy and health outcomes in the offspring: a systematic review. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2016;7(4):391-407.
102. Bohm S, Curran EA, Kenny LC, O'Keeffe GW, Murray D, Khashan AS. The Effect of Hypertensive Disorders of Pregnancy on the Risk of ADHD in the Offspring. *Journal of attention disorders*. 2019;23(7):692-701.
103. Mann JR, McDermott S. Are maternal genitourinary infection and pre-eclampsia associated with ADHD in school-aged children? *Journal of attention disorders*. 2011;15(8):667-73.
104. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *Journal of pregnancy*. 2013;2013:412831.
105. Raghavan R, Helfrich BB, Cerda SR, Ji Y, Burd I, Wang G, et al. Preterm birth subtypes, placental pathology findings, and risk of neurodevelopmental disabilities during childhood. *Placenta*. 2019;83:17-25.
106. Ask H, Gustavson K, Ystrom E, Havdahl KA, Tesli M, Askeland RB, et al. Association of Gestational Age at Birth With Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *JAMA pediatrics*. 2018;172(8):749-56.
107. Murray E, Matijasevich A, Santos IS, Barros AJ, Anselmi L, Barros FC, et al. Sex differences in the association between foetal growth and child attention at age four: specific vulnerability of girls. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2015;56(12):1380-8.
108. Momany AM, Kamradt JM, Ullsperger JM, Elmore AL, Nigg JT, Nikolas MA. Sex moderates the impact of birth weight on child externalizing psychopathology. *Journal of abnormal psychology*. 2017;126(2):244-56.

109. Martel MM. Sexual selection and sex differences in the prevalence of childhood externalizing and adolescent internalizing disorders. *Psychological bulletin*. 2013;139(6):1221-59.
110. Halmoy A, Klungsoyr K, Skjaerven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2012;71(5):474-81.
111. Zhu T, Gan J, Huang J, Li Y, Qu Y, Mu D. Association Between Perinatal Hypoxic-Ischemic Conditions and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis. *Journal of child neurology*. 2016;31(10):1235-44.
112. Stenninger E, Flink R, Eriksson B, Sahlen C. Long-term neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1998;79(3):F174-9.
113. Kuperman S, Johnson B, Arndt S, Lindgren S, Wolraich M. Quantitative EEG differences in a nonclinical sample of children with ADHD and undifferentiated ADD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35(8):1009-17.
114. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *The Journal of pediatrics*. 2001;138(1):92-100.
115. Logan JW, Dammann O, Allred EN, Dammann C, Beam K, Joseph RM, et al. Early postnatal illness severity scores predict neurodevelopmental impairments at 10 years of age in children born extremely preterm. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2017;37(5):606-14.
116. Farel AM, Hooper SR, Teplin SW, Henry MM, Kraybill EN. Very-low-birthweight infants at seven years: an assessment of the health and neurodevelopmental risk conveyed by chronic lung disease. *Journal of learning disabilities*. 1998;31(2):118-26.
117. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in perinatology*. 2006;30(4):227-32.
118. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kercksmar C, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics*. 2003;112(5):e359.
119. Gray PH, O'Callaghan MJ, Poulsen L. Behaviour and quality of life at school age of children who had bronchopulmonary dysplasia. *Early human development*. 2008;84(1):1-8.

120. Cowan F, Thoresen M. The effects of intermittent positive pressure ventilation on cerebral arterial and venous blood velocities in the newborn infant. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1987;76(2):239-47.
121. Limperopoulos C, Gauvreau KK, O'Leary H, Moore M, Bassan H, Eichenwald EC, et al. Cerebral hemodynamic changes during intensive care of preterm infants. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1006-13.
122. Shah AR, Kurth CD, Gwiazdowski SG, Chance B, Delivoria-Papadopoulos M. Fluctuations in cerebral oxygenation and blood volume during endotracheal suctioning in premature infants. *The Journal of pediatrics*. 1992;120(5):769-74.
123. Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, Paneth N. Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatric research*. 2001;50(6):712-9.
124. Dammann O, O'Shea TM. Cytokines and perinatal brain damage. *Clinics in perinatology*. 2008;35(4):643-63, v.
125. Alexandrou G, Martensson G, Skiold B, Blennow M, Aden U, Vollmer B. White matter microstructure is influenced by extremely preterm birth and neonatal respiratory factors. *Acta paediatrica*. 2014;103(1):48-56.
126. Pogribna U, Yu X, Burson K, Zhou Y, Lasky RE, Narayana PA, et al. Perinatal clinical antecedents of white matter microstructural abnormalities on diffusion tensor imaging in extremely preterm infants. *PloS one*. 2013;8(8):e72974.
127. Loeliger M, Inder T, Cain S, Ramesh RC, Camm E, Thomson MA, et al. Cerebral outcomes in a preterm baboon model of early versus delayed nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics*. 2006;118(4):1640-53.
128. Tsai WH, Hwang YS, Hung TY, Weng SF, Lin SJ, Chang WT. Association between mechanical ventilation and neurodevelopmental disorders in a nationwide cohort of extremely low birth weight infants. *Research in developmental disabilities*. 2014;35(7):1544-50.
129. Leviton A, Hooper SR, Hunter SJ, Scott MN, Allred EN, Joseph RM, et al. Antecedents of Screening Positive for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Ten-Year-Old Children Born Extremely Preterm. *Pediatric neurology*. 2018;81:25-30.
130. Reich B, Hoeber D, Bendix I, Felderhoff-Mueser U. Hyperoxia and the Immature Brain. *Developmental neuroscience*. 2016;38(5):311-30.

131. Hadi AM, Hamdy IS. Correlation between risk factors during the neonatal period and appearance of retinopathy of prematurity in preterm infants in neonatal intensive care units in Alexandria, Egypt. *Clinical ophthalmology*. 2013;7:831-7.
132. Peterson J, Taylor HG, Minich N, Klein N, Hack M. Subnormal head circumference in very low birth weight children: neonatal correlates and school-age consequences. *Early human development*. 2006;82(5):325-34.
133. Whitaker AH, Van Rossem R, Feldman JF, Schonfeld IS, Pinto-Martin JA, Tore C, et al. Psychiatric outcomes in low-birth-weight children at age 6 years: relation to neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Archives of general psychiatry*. 1997;54(9):847-56.
134. Indredavik MS, Skranes JS, Vik T, Heyerdahl S, Romundstad P, Myhr GE, et al. Low-birth-weight adolescents: psychiatric symptoms and cerebral MRI abnormalities. *Pediatric neurology*. 2005;33(4):259-66.
135. Skranes J, Vangberg TR, Kulseng S, Indredavik MS, Evensen KA, Martinussen M, et al. Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 3):654-66.
136. Choi JY, Rha DW, Park ES. The Effects of the Severity of Periventricular Leukomalacia on the Neuropsychological Outcomes of Preterm Children. *Journal of child neurology*. 2016;31(5):603-12.
137. Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, Spencer-Smith MM, Roberts G, Doyle LW, et al. Attention problems in a representative sample of extremely preterm/extremely low birth weight children. *Developmental neuropsychology*. 2011;36(1):57-73.
138. Zubiaurre-Elorza L, Soria-Pastor S, Junque C, Sala-Llonch R, Segarra D, Bargallo N, et al. Cortical thickness and behavior abnormalities in children born preterm. *PloS one*. 2012;7(7):e42148.
139. Soltirovska Salamon A, Groenendaal F, van Haastert IC, Rademaker KJ, Benders MJ, Koopman C, et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of preterm infants with a periventricular haemorrhagic infarction located in the temporal or frontal lobe. *Developmental medicine and child neurology*. 2014;56(6):547-55.
140. Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *Journal of child neurology*. 2009;24(6):727-33.

141. Dunn DW. Neuropsychiatric aspects of epilepsy in children. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2003;4(2):101-6.
142. Pineda DA, Puerta IC, Merchan V, Arango CP, Galvis AY, Velasquez B, et al. [Perinatal factors associated with attention deficit/hyperactivity diagnosis in Colombian Paisa children]. *Revista de neurologia*. 2003;36(7):609-13.
143. Sheridan MA, Hinshaw S, D'Esposito M. Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;46(10):1357-66.
144. Kleen JK, Sesque A, Wu EX, Miller FA, Hernan AE, Holmes GL, et al. Early-life seizures produce lasting alterations in the structure and function of the prefrontal cortex. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2011;22(2):214-9.
145. Bertelsen EN, Larsen JT, Petersen L, Christensen J, Dalsgaard S. Childhood Epilepsy, Febrile Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. *Pediatrics*. 2016;138(2).
146. Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC, Merchan V, Arango CP, Galvis AY, et al. Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder: study of a genetic isolate. *European child & adolescent psychiatry*. 2007;16(5):337-46.
147. Lahti J, Raikkonen K, Kajantie E, Heinonen K, Pesonen AK, Jarvenpaa AL, et al. Small body size at birth and behavioural symptoms of ADHD in children aged five to six years. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2006;47(11):1167-74.
148. Heinonen K, Raikkonen K, Pesonen AK, Andersson S, Kajantie E, Eriksson JG, et al. Trajectories of growth and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a longitudinal study. *BMC pediatrics*. 2011;11:84.
149. Stathis SL, O'Callaghan M, Harvey J, Rogers Y. Head circumference in ELBW babies is associated with learning difficulties and cognition but not ADHD in the school-aged child. *Developmental medicine and child neurology*. 1999;41(6):375-80.
150. Ferrer M, Garcia-Esteban R, Iniguez C, Costa O, Fernandez-Somoano A, Rodriguez-Delhi C, et al. Head circumference and child ADHD symptoms and cognitive functioning: results from a large population-based cohort study. *European child & adolescent psychiatry*. 2019;28(3):377-88.
151. Aagaard K, Bach CC, Henriksen TB, Larsen RT, Matthiesen NB. Head circumference at birth and childhood developmental disorders in a nationwide cohort in Denmark. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2018;32(5):458-66.

152. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama*. 2002;288(14):1740-8.
153. Kivilevitch Z, Gabis LV, Katorza E, Achiron R. Fetal cerebral ventricular atria width of 8-10mm: A possible prenatal risk factor for adolescent treated Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Research in developmental disabilities*. 2016;49-50:76-85.
154. O'Dwyer L, Tanner C, van Dongen EV, Greven CU, Bralten J, Zwiers MP, et al. Brain volumetric correlates of autism spectrum disorder symptoms in attention deficit/hyperactivity disorder. *PloS one*. 2014;9(6):e101130.
155. Tanis JC, van der Ree MH, Roze E, Huis in 't Veld AE, van den Berg PP, Van Braeckel KN, et al. Functional outcome of very preterm-born and small-for-gestational-age children at school age. *Pediatric research*. 2012;72(6):641-8.
156. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, et al. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2015;136(3):e599-608.
157. O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003;112(2):301-7.
158. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2014;133(1):e14-22.
159. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatric research*. 2011;69(6):522-9.
160. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2017;22(1):2-7.
161. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, Kenyon S, Salt A, Taylor D, et al. Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2012;97(5):F318-22.
162. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285-91.



163. van der Ree M, Tanis JC, Van Braeckel KN, Bos AF, Roze E. Functional impairments at school age of preterm born children with late-onset sepsis. *Early human development*. 2011;87(12):821-6.
164. Rand KM, Austin NC, Inder TE, Bora S, Woodward LJ. Neonatal Infection and Later Neurodevelopmental Risk in the Very Preterm Infant. *The Journal of pediatrics*. 2016;170:97-104.
165. Seaton SE, Barker L, Jenkins D, Draper ES, Abrams KR, Manktelow BN. What factors predict length of stay in a neonatal unit: a systematic review. *BMJ open*. 2016;6(10):e010466.
166. Merritt TA, Pillers D, Prows SL. Early NICU discharge of very low birth weight infants: a critical review and analysis. *Seminars in neonatology : SN*. 2003;8(2):95-115.
167. Santos J, Pearce SE, Stroustrup A. Impact of hospital-based environmental exposures on neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Current opinion in pediatrics*. 2015;27(2):254-60.
168. Ranger M, Chau CM, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson B, et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PloS one*. 2013;8(10):e76702.
169. Valeri BO, Holsti L, Linhares MB. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *The Clinical journal of pain*. 2015;31(4):355-62.
170. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, Synnes AR, Cepeda IL, Keidar A, et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain*. 2009;143(1-2):138-46.
171. Gorzilio DM, Garrido E, Gasparido CM, Martinez FE, Linhares MB. Neurobehavioral development prior to term-age of preterm infants and acute stressful events during neonatal hospitalization. *Early human development*. 2015;91(12):769-75.
172. Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KC, Michael O'Shea T, Dammann O, et al. Systemic inflammation on postnatal days 21 and 28 and indicators of brain dysfunction 2 years later among children born before the 28th week of gestation. *Early human development*. 2016;93:25-32.
173. Tripepi G, Heinze G, Jager KJ, Stel VS, Dekker FW, Zoccali C. Risk prediction models. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the*

European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2013;28(8):1975-80.

174. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
175. Bernardini F, Attademo L, Cleary SD, Luther C, Shim RS, Quartesan R, et al. Risk Prediction Models in Psychiatry: Toward a New Frontier for the Prevention of Mental Illnesses. *The Journal of clinical psychiatry*. 2017;78(5):572-83.
176. Schwenke E, Fasching PA, Faschingbauer F, Pretscher J, Kehl S, Peretz R, et al. Predicting attention deficit hyperactivity disorder using pregnancy and birth characteristics. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018;298(5):889-95.
177. Caye A, Agnew-Blais J, Arseneault L, Goncalves H, Kieling C, Langley K, et al. A risk calculator to predict adult attention-deficit/hyperactivity disorder: generation and external validation in three birth cohorts and one clinical sample. *Epidemiology and psychiatric sciences*. 2019:1-9.

#### 4. JUSTIFICATIVAS

- a) As taxas de prematuridade/baixo peso ao nascer têm se mantido altas em todo mundo. Além disso, o progresso alcançado em neonatologia tem permitido que recém-nascidos MP/MBPN tenham cada vez mais chances de sobreviver, mantendo as prevalências desta população em alta nas últimas décadas.
- b) A população de recém-nascidos MP/MBPN parece ter chances maiores de desenvolver problemas atencionais quando comparada a recém-nascidos a termo, entretanto ainda não há meta-análise desenhada especificamente para avaliar o diagnóstico categórico bem estabelecido de TDAH nesta população.
- c) Vários fatores de risco associados à prematuridade/baixo peso ao nascer têm sido implicados no desenvolvimento de TDAH, entretanto a maioria destes foram avaliados individualmente. Ainda não há estudo que quantifique o possível peso que cada fator de risco pré-natal ou neonatal exerce no desenvolvimento futuro de TDAH em recém-nascidos MP/MBPN.
- d) A prevalência de TDAH é a mais alta entre os transtornos psiquiátricos externalizantes da infância e adolescência, causando vários prejuízos ao indivíduo, à família e à sociedade.
- e) Não há até o momento instrumentos disponíveis para predizer o risco individualizado que recém-nascidos MP/MBPN têm de desenvolver TDAH.
- f) Uma melhor compreensão do papel destes fatores de risco pode levar a estratégias de prevenção e intervenção precoce.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral desta tese de doutorado é de estabelecer o risco que crianças MP/MBPN têm de desenvolver o diagnóstico de TDAH e investigar a influência dos fatores de risco associados à prematuridade/baixo peso ao nascer para o desenvolvimento de TDAH. Por fim, produzir um instrumento para prever o risco individualizado que recém-nascidos MP/MBPN têm de desenvolver TDAH.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

#### **Artigo 1: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis**

##### **Objetivo Primário:**

- a) Verificar o risco de indivíduos que nasceram MP/MBPN receberem um diagnóstico categórico de TDAH obtido por instrumentos diagnósticos validados.

##### **Objetivos Secundários:**

- a) Examinar nessa população o diagnóstico de TDAH de acordo com escalas de classificação dimensional validadas.
- b) Descrever as características pré-natais e neonatais mais frequentemente encontradas em indivíduos MP/MBPN que podem estar associados à ocorrência de TDAH.

#### **Artigo 2: Predicting Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Very Preterm/Very Low Birth Weight Newborns**

- a) Desenvolver um modelo preditivo multivariável e criar uma calculadora de risco individualizada on-line para ajudar os médicos a identificar, entre os recém-nascidos MP/MBPN, aqueles com maior probabilidade de ter TDAH no futuro usando preditores que são usualmente disponíveis ao nascimento.

## **6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Este projeto foi financiado pelo Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade do HCPA e pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do mesmo hospital.

O projeto desta pesquisa foi submetido e aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (número 15-0384) e foi registrado na Plataforma Brasil (número CAAE: 46376115.1.0000.5327). Não houve prejuízo à assistência ao paciente em momento algum. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos participantes pode ser encontrado no ANEXO 9.3.

## 7. ARTIGOS

### 7.1 ARTIGO 1

**Título:** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis

**Status:** Aceito em outubro de 2017, publicado em janeiro de 2018 na revista Pediatrics. Fator de Impacto: 5,417 (2018).

**Citação:** Franz AP, Bolat GU, Bolat H, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: a meta-analysis. Pediatrics. 2018;**141**(1):e20171645. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1645>.

**Versão do manuscrito publicada:**

### **Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis**

Adelar Pedro Franz, MD,<sup>a</sup> Gul Unsel Bolat, MD,<sup>b</sup> Hilmi Bolat, MD,<sup>c</sup> Alicia Matijasevich, MD, PhD,<sup>d</sup> Iná Silva Santos, MD, PhD,<sup>e</sup> Rita C Silveira, MD, PhD,<sup>f</sup> Renato Soibelman Procianoy, MD, PhD,<sup>f</sup> Luis Augusto Rohde, MD, PhD,<sup>g,h</sup> Carlos Renato Moreira-Maia, MD, PhD<sup>a</sup>

**Affiliations:**

<sup>a</sup> Graduate Program in Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;

<sup>b</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey;

<sup>c</sup> Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey;

<sup>d</sup> Department of Preventive Medicine, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil;

<sup>e</sup> Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil;

<sup>f</sup> Neonatology Section, Department of Pediatrics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;

<sup>g</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;

<sup>h</sup> National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, São Paulo, Brazil.

**Address correspondence to:** Carlos Renato Moreira-Maia, Graduate Program in Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 400 N, Bairro Santana, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, (crm.maia@gmail.com), 90035-003.

**Short title:** ADHD and VLBW Infants.

**Funding Source:** The Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Programa de Transtornos de Déficit de Atenção e Hiperatividade - ProDAH - Hospital de Clínicas de Porto Alegre supported the study.

**Financial Disclosure:** Carlos Renato Moreira-Maia, Alicia Matijasevich, and Iná S. Santos receive financial research support from a Brazilian government agency: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Luis Augusto Rohde receives financial research support from both CAPES and CNPq. The remaining authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**Conflict of Interest:** Carlos Renato Moreira-Maia received fees for the development of educational materials for Novartis, Libbs, and Pfizer, and served as a consultant to or on the speakers' bureau of Novartis and Shire. CRMM also received travel awards from the Health Technology Assessment Institute (IATS), Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS); and travel, accommodation and registration support to the fourth and fifth World Congress on ADHD from the World Federation of ADHD. Luis Augusto Rohde has received grant or research support from, served as a consultant to, and served on the speakers' bureau of Eli Lilly and Co., Janssen, Medice, Novartis, and Shire. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by Dr. Rohde have received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies: Eli Lilly and Co., Janssen, Novartis, and Shire. Dr. Rohde has received travel grants from Shire to take part in the 2015 WFADHD congress. The other authors have no conflicts of interest to disclose.

**Systematic Review Registration:** PROSPERO 2016: CRD42016049421 ([http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42016049421](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016049421)).

**Abbreviations:**

**ADHD:** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

**CBCL:** Child Behavior Checklist

**CI:** Confidence Interval

**DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**ELBW:** Extremely Low Birth Weight

**EP:** Extremely Preterm

**H/I:** Hyperactivity/Impulsivity

**ICD:** International Classification of Diseases

**LBW:** Low Birth Weight

**NBW:** Normal Birth Weight

**NOS:** Newcastle-Ottawa Scale

**OR:** Odds Ratio



**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

**SDQ:** Strengths and Difficulties Questionnaire

**SMD:** Standard Mean Difference

**VLBW:** Very Low Birth Weight

**VP:** Very Preterm

**WHO:** World Health Organization

**Table of Contents Summary:** This meta-analytic study documents that Very Preterm/Very Low Birth Weight have a higher risk of later Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder defined both categorically and dimensionally.

**Contributor's Statement Page:**

Adelar Pedro Franz conceptualized and designed the study, helped in data collection and drafted the initial manuscript.

Gul Unsel Bolat, Hilmi Bolat, Rita C Silveira and Renato Soibelman Procianoy Alicia Matijasevich, and Iná Silva Santos helped in data collection and critically reviewed the manuscript.

Luis Augusto Rohde conceptualized and designed the study, helped in data collection and critically reviewed the manuscript.

Carlos Renato Moreira-Maia conceptualized and designed the study, helped in data collection, carried out the analyses and reviewed the manuscript.

All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Abstract

**Context:** Although Very and Extremely Preterm (VP/EP) and Very and Extremely Low Birth Weight (VLBW/ELBW) newborns seem to have a higher risk of later Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), the magnitude of the risk is not well-defined.

**Objective:** To systematically review and meta-analyze the risk of VP/VLBW and EP/ELBW individuals to develop ADHD categorical diagnosis/dimensional symptomatology compared to controls with normal weight and/or birth age.

**Data Sources:** PsycINFO, MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases.

**Study Selection:** Cross-sectional, prospective or retrospective studies with no time or language restriction.

**Data Extraction:** Independent reviewers screened and extracted data using predefined standard procedures.

**Results:** Twelve studies (n=1,787) relying on categorical diagnosis showed that both VP/VLBW and EP/ELBW subjects have a higher ADHD risk (OR: 3.04 higher than controls; 95% CI, 2.19–4.21). Subgroup analyses demonstrated that the more extreme the cases, the higher the ORs (VP/VLBW, OR: 2.25; 95% CI, 1.56–3.26; EP/ELBW, OR: 4.05; 95% CI, 2.38–6.87). Twenty-nine studies (n=3,504) contributed data on ADHD symptomatology and found significant associations with Inattention (SMD: 1.31; 95% CI, 0.66–1.96), Hyperactivity/Impulsivity (SMD: 0.74; 95% CI, 0.35–1.13), and combined symptoms (SMD: 0.55; 95% CI, 0.42–0.68) when compared to controls.

**Limitations:** Heterogeneity was significantly high for all analyses involving the three ADHD dimensions.

**Conclusions:** Our results provide evidence that VP/VLBW subjects have an increased risk of ADHD diagnosis and symptomatology compared to controls and these findings are even stronger in the EP/ELBW group. Future research should address which prematurity/low birth weight-related risk factors lead to ADHD.

## INTRODUCTION

Prematurity is an important public health issue due to its high prevalence rates and related morbidity and mortality (1). In 2010, the worldwide prevalence of preterm births was estimated at 11.1% (14.9 million), and a significant amount of these were born Very Preterm (10.4%, 1.6 million) and Extremely Preterm (5.2%, 0.78 million) (2).

Preterm or low birth weight children seem to have more cognitive and psychiatric disorders, as well as an increased risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (3). ADHD is a neurodevelopmental disorder characterized by a non-episodic pattern of inattentive and/or hyperactive/impulsive symptoms, occurring more frequently than expected for the patient's age (4). The worldwide ADHD prevalence is estimated between 3.4 (5) and 5.3% (6) in children and adolescents, and the disorder can persist over time, with an adult prevalence rate of about 2.5% (7). Compared to those with typical development, children and adolescents affected by ADHD frequently present lower educational achievement and self-esteem and higher levels of social impairment, antisocial behavior, and substance abuse, as well as greater involvement in criminal activities and traffic accidents (8, 9).

Some studies suggest a gradient correlation, where the higher the level of prematurity/low birth weight, the higher the ADHD prevalence (10) or risk (11, 12). Thus, Very Preterm (VP)/Very Low Birth Weight (VLBW) and Extremely Preterm (EP)/Extremely Low Birth Weight (ELBW) individuals represent the highest risk groups for ADHD. There is also evidence from a longitudinal prospective cohort study (13) that ADHD diagnosis is more stable in these groups from childhood through adulthood than in term-born individuals.

Despite the data suggesting that VP/VLBW and/or EP/ELBW is clinically relevant to ADHD, no meta-analysis specifically designed to address the risk of VP/VLBW to develop ADHD has been published. Moreover, the very few meta-analyses evaluating associations between more general neurodevelopmental disorders and prematurity/low birth weight present significant shortcomings. A previous meta-analysis (14) of the cognitive and behavioral outcomes of preterm-born school-aged children limited the search to case-control studies and excluded articles

evaluating primarily Low Birth Weight (LBW) children. In addition, the small number of included studies (7 samples from 6 studies) makes its results less robust. This study showed that children born preterm had a 2.64-fold increased risk for ADHD and frequently manifested externalizing symptoms by the time they reached school age. In another meta-analysis (15), VP/VLBW children's academic achievement, behavioral and executive functioning were evaluated, but its literature search was limited to a 10-year span, which could exclude relevant studies. The authors noted that the small number of studies limited the power of some correlational analyses, and they also detected potential publication bias in studies on teacher ratings of behavioral problems.

Although a definitive ADHD etiology has not yet been elucidated, a multifactorial interplay of genes and non-inherited factors are implicated in its causal pathway (16). Several pre-/perinatal factors and preterm morbidities (e.g., necrotizing enterocolitis, periventricular hemorrhage, leukomalacia, bronchopulmonary dysplasia, neonatal chronic lung disease, low Apgar score, white matter injury, slow head growth, etc. (17)) may play a significant role in the etiology of ADHD in premature individuals.

We conducted a systematic review and meta-analysis on the effects of VP/VLBW on ADHD diagnosis and dimensional symptoms. The primary aim of our study was to verify the risk of VP/VLBW and EP/ELBW subjects to be diagnosed with ADHD obtained by validated diagnostic instruments. Our second aim was to examine ADHD diagnosis according to validated dimensional rating scales. Additionally, we sought to describe the most frequent perinatal characteristics, such as clinical/neurological comorbidities found in VP/VLBW subjects that might be associated with the occurrence of ADHD. We hypothesized that there would be a strong and clinically relevant risk of VP/VLBW children, adolescents, and adults to develop categorically- and dimensionally-defined ADHD.

## **METHODS**

### **Eligibility Criteria**

Studies included in this systematic review were peer-reviewed cross-sectional, prospective (including cohorts) or retrospective follow-up studies of subjects diagnosed with ADHD or dimensional symptoms and VP, VLBW, EP or ELBW. The search parameters included no initial cutoff date, and the final search was performed in April 2017. No publication language was ruled out.

## **Participants**

We included studies with children, adolescents, and adults where one or more of the following conditions were assessed: VP, VLBW, EP or ELBW. Premature/low birth weight individuals must have been compared with a control group of subjects born near or at normal birth weight (NBW) ( $\geq 2,500$  g) or near, at, or over 37 weeks of gestational age. Categorical ADHD diagnosis must have been established according to DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, or DSM-5 criteria, and Hyperkinetic Disorder (HKD) diagnosis was also accepted according to ICD-9 or ICD-10 criteria. Clinical assessment must have been performed either with validated diagnostic instruments (Online Appendix, Figure 1) or with validated scales for assessing ADHD symptoms and questions addressing other pertinent DSM or ICD criteria. To select adequate instruments to assess ADHD dimensionally, we accepted a list of scales included in a recently published Cochrane meta-analysis on the dimensional diagnosis of ADHD (18), added by two other instruments: the *Child Behavior Checklist* (CBCL) Attention Problem scale and the Hyperactivity scale of the *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ). These scales were included since they are part of the two best-known instruments for assessing psychopathology in children and adolescents, and their accuracy has been tested for ADHD symptomatology (19) (Online Appendix, Figure 2).

## **Information Sources**

The bibliographic search included the PsycINFO, MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases. The search strategy for each database can be found in the

Online Appendix, Figure 3. Hand searches for published, unpublished and ongoing studies were performed by reviewing the bibliography section of the included full texts. We also e-mailed the most productive researchers in the field to obtain information on any ongoing or unpublished studies. If the author did not respond after two weeks, a second e-mail was sent.

## **Study Records**

*Data management.* The studies were uploaded to the *Covidence* production platform (<https://www.covidence.org/>), where duplicates were identified and manually excluded. The data were extracted to a Google spreadsheet according to predefined criteria (described in this section) and independently entered by two authors.

*Selection Process.* The two-step online selection process began with title and abstract screening: three independent reviewers (A.P.F., G.U.B., and H.B) read the titles and abstracts, and included studies according to the inclusion/exclusion criteria. Any discrepancies were resolved among the reviewers. An independent reviewer (L.A.R.) acted as arbitrator whenever consensus could not be achieved. The process concluded with full text screening: four independent reviewers (A.P.F., G.U.B., H.B., and C.R.M.M.) working in pairs read the full text of the studies selected in step 1 to determine whether the inclusion criteria were met. At this point, any discrepancies were resolved among the reviewers. A third reviewer (L.A.R.) acted as arbitrator whenever consensus was not reached.

## **Data collection process:**

Data were collected and double-checked by two reviewers (A.P.F. and C.R.M.M), with a third reviewer (L.A.R.) acting as arbitrator. When multiple reports from the same group of individuals were identified, the following inclusion criteria were used: 1<sup>st</sup>) the most complete data necessary for the meta-analysis; 2<sup>nd</sup>) age range for data collection (<18 years old); 3<sup>rd</sup>) larger sample size.

Whenever necessary, the authors were contacted by e-mail to resolve questions emerging from the extraction process or to request additional data. If no response was received from the corresponding author, a second message was sent after two weeks. If there was no response, we sent an e-mail to the senior author before discarding the study from the data collection process.

### **Included Data**

We collected the following information from each selected study: first author and year of publication; country in which the sample was collected; place (i.e., hospital, neighborhood, or study sample name) and year of data collection; study design; presence of multiple births; mean age (weeks) and mean weight (grams) at birth; gender; mean age or age range at ADHD evaluation, severity of prematurity/underweight (i.e., whether VP, EP, VLBW or ELBW), information source (i.e. parents, teachers, or self-report); the name of the diagnostic instrument and ADHD rating scale; clinical/neurological and psychiatric comorbidities.

### **Study Factor and Outcomes**

VP and VLBW were defined as gestational age less than 32 weeks and as birth weight less than 1,500 g, respectively (20). EP and ELBW are sub-groups of VP/VLBW with higher degrees of prematurity/low birth weight: less than 28 weeks and less than 1,000 g, respectively (20).

The primary outcome was categorically-defined ADHD. The diagnosis could have been established through structured diagnostic interviews with parents or adult subjects. The same procedure was applied to ADHD rating scales filled out by subjects, parents and/or teachers to collect data on ADHD dimensional symptoms.

### **Risk of Bias Assessment**



All studies included for data extraction were independently assessed for bias. Two researchers (A.P.F. and C.R.M.M.) independently rated the studies according to a modified version of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) which assesses the quality of nonrandomized studies for systematic reviews and meta-analyses (21). A similar procedure was used in a recent publication (22). On its original scale, a study is judged from three major perspectives: (1) the selection of study groups, (2) the comparability of the groups, and (3) ascertainment of either the exposure or outcome of interest for case-control or cohort studies, respectively (21). We used only the first two perspectives, since the third item was already part of the inclusion criteria for our review (see Online Appendix, Figure 4). All four sub-items of the “selection” perspective could receive a maximum score of one star, whereas “comparability” could receive two stars. Thus, each study could have received a minimum of zero (low quality and high risk of bias) and a maximum of 6 stars (high quality, low risk of bias).

## Data Synthesis

Effect sizes were calculated as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) for categorical data, according to the number of ADHD and non-ADHD subjects among the VP and/or VLBW, EP and/or ELBW and controls. To avoid zero-cases, the Cochrane Collaboration-recommended approach of including 0.5 was applied (23). For rating scales with continuous data, we calculated the standardized mean difference (SMD) with 95% CI. Given the expected diversity of methodology in the studies, we used the DerSimonian and Laird's random-effects models (24), which incorporate the effect of heterogeneity in the overall result to estimate the pooled effect sizes for both categorical and dimensional variables. When studies provided data from more than one information source (i.e. parents, teacher, and patients), *a priori* preference was given to parent data. To evaluate the effect of individual studies on effect size, the jackknife method was applied. Jackknife sensitivity analysis is a common procedure used in meta-analysis to test the stability of the outcomes. This is done by recalculating the effect size by removing a different study each time and then repeating the analyses (25). Heterogeneity was assessed with the  $I^2$  statistic. To further evaluate the effects

of heterogeneity, we performed meta-regression analyses, examining the effects of age, article quality, the occurrence of multiple births, information source, country and rating scale. For the final multivariate meta-regression model, we selected only those co-variables associated with a  $p \leq 0.2$  in univariate analyses (26). In addition, we evaluated publication bias using Egger's statistical test (27). Meta-analysis was computed in the R software meta-package (version 4.7-0) (28). Meta-regression analyses were performed in STATA 13.0.

## RESULTS

Of 519 references identified in the literature search, 34 studies were included in the final analysis. Figure 1 presents the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (29) trial selection flowchart. Studies included in the final analysis are reported in Table 1 (Characteristics of studies included as categorical ADHD diagnosis for VP/VLBW or EP/ELBW) and Table 2 (Characteristics of studies included as ADHD rating scales with continuous data for VP/VLBW or EP/ELBW). The 94 full texts excluded from the final analysis and the reasons for their exclusion can be found in Online Appendix, Table 6. The most frequent reason for eligibility phase exclusion was "Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores" (N=37) (the list of instruments accepted for inclusion can be found in Figures 1 and 2 of the Online Appendix). E-mail correspondence with the most productive researchers in the field identified no ongoing or unpublished studies.

Seven studies (13, 30-35) were entered as both diagnostic instruments (categorical data) and rating scales (continuous data) in the meta-analysis. The EPICure Study was entered in both dimensional and categorical analyses, since the same population was assessed in different times and with distinct evaluation methods: Samara 2008 (36) (dimensional) and Johnson 2010 (37) (categorical). The same was done for the Central-West Canadian Cohort: Boyle 2011 (38) (dimensional) and Van Lieshout 2015 (39) (categorical). Woodward 2016 (35) was also entered in both categorical and dimensional analyses, since information from the dimensional scale,

*Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ), was collected from the subjects at 2 years of age, and categorical diagnosis was performed at 9 years of age with the Development and Well-being Assessment (DAWBA). One publication (33) included two cohorts, but data were only available under request from the 2004 Pelotas cohort data managers. The “Rainbow Babies and Children's Hospital” name was given to two different cohorts. The participants were born between 1977 and 1979 for one (40), and between 1992 and 1995 for the other (41).

Twelve studies involving 1,787 subjects were included in the categorical diagnosis analysis. Subject mean age and birth weight ranged from 26 (34) to 30.6 (13) weeks, and from 818 (34) to 1320 g (13), respectively. Eight studies (13, 30, 32-35, 37, 42) reported patient assessment during childhood, three during adolescence (31, 43, 44), and one during adulthood (39). Five studies reported female predominance (32, 34, 39, 43, 44), 4 studies reported male predominance (13, 31, 35, 42), and 3 studies (30, 33, 37) did not report on gender.

Twenty-nine studies (3,504 individuals) were included for analysis of ADHD symptomatology according to ADHD rating scales. The age and birth weight ranged from 24.9 (45) to 31 weeks (46) and from 719 (47) to 1320 g (13), respectively. Twenty-three studies assessed ADHD during childhood (13, 30, 32-36, 41, 45, 46, 48-60), four during adolescence (31, 47, 61, 62) and two during adulthood (38, 40). We again found a predominance of females in the 15 studies (32, 34, 38, 40, 41, 46, 47, 51-54, 56-58, 61).

In both the categorical (Table 1) and the dimensional (Table 2) studies, clinical/neurological correlates and psychiatric comorbidities were only sporadically reported, so no further analysis could be performed.

### **Prematurity/birth weight and ADHD diagnosis**

We found a significant risk of both VP/VLBW and EP/ELBW subjects to develop ADHD (pooled OR: 3.04; 95% CI, 2.19–4.21;  $I^2=17%$ ,  $p=0.27$ ), as shown in Figure 2. The subgroup analysis demonstrated that the more extreme the case, the higher the OR: VP/VLBW, OR: 2.25 (95% CI, 1.56–3.26),  $I^2=0%$ ,  $p=0.82$  and EP/ELBW, OR: 4.05

(95% CI, 2.38–6.87),  $I^2=34\%$ ,  $p=0.21$ . The subgroup analysis according to raters showed an OR: 3.13 (95% CI, 2.10–4.68),  $I^2=27\%$ ,  $p=0.20$  for parents, and OR: 2.53 (95% CI, 1.31–4.89),  $I^2=0\%$ ,  $p=0.41$  for patients (Online Appendix, Figure 5). No potential publication bias was found in this group of studies according to Egger's test,  $t=0.89$  ( $p=0.39$ ).

The sensitivity analysis is presented in the Online Appendix, Table 1. In the EP/ELBW group, the procedure did not change the OR significantly, but the exclusion of Burnett 2014 (43) and Scott 2012 (34) dropped the heterogeneity from 34% to 0% ( $p=0.50$ ). In the overall analysis, there was no significant change in the OR, but the heterogeneity dropped from 17% ( $p=0.27$ ) to 0% ( $p=0.56$  and  $p=0.85$ ) with the exclusion of Breeman 2016 (13) and Scott 2012 (34) respectively.

### **Prematurity/birth weight and ADHD symptomatology**

The forest plot of the overall pooled SMD for inattention, H/I, and combined symptoms are presented in Figures 3 through 5. Compared to controls, the SMD was significantly higher for H/I (SMD:0.74; 95% CI, 0.35–1.13;  $I^2=95\%$ ,  $p<0.01$ ), inattention (SMD: 1.31; 95% CI, 0.66–1.96;  $I^2=97\%$ ,  $p<0.01$ ), and combined symptoms (SMD: 0.55; 95% CI, 0.42–0.68;  $I^2=81\%$ ,  $p<0.01$ ), since no intervals crossed the zero axis. On the other hand, the comparison among the three dimensions is not significant, as all 95% CI are included in the same range, as demonstrated in figures 3, 4, and 5.

The overall heterogeneity was high for all three dimensions, except the combined dimension in the VP/VLBW group (moderate  $I^2=54\%$ ,  $p<0.01$ ). No potential publication bias was found, as demonstrated by the Egger's test ( $t=2.10$ ;  $p=0.07$  and  $t=1.81$ ;  $p=0.10$  for inattention and H/I, respectively). However, a potential bias was detected for the combined dimension ( $t=2.38$ ;  $p=0.02$ ).

The sensitivity analysis for the combined presentation can be found in the Online Appendix, Table 2. The exclusion of Dahl 2006 (61) and Hack 2004 (40) reduced the heterogeneity from moderate to low levels in the VP/VLBW group. In the EP/ELBW group, the exclusion of Grunewaldt 2014 (51) reduced the heterogeneity

from 90% to 72%, while the study's exclusion reduced heterogeneity in the overall analysis from 81% ( $p<0.01$ ) to 62% ( $p<0.01$ ).

The most important modifications in the sensitivity analysis for H/I (Online Appendix, Table 3), were the lack of significance in the VP/VLBW analysis with the exclusion of Brogan 2014 (49), Hack 2004 (40), Hanke 2003 (52), Indredavik 2010 (31), and Levy-Shiff 1994 (62). The exclusion of Grunewaldt 2014 (51) reduced the heterogeneity from 92% ( $p<0.01$ ) to 0% ( $p=0.45$ ) in the EP/ELBW group. Regarding inattention (Online Appendix, Table 4), the exclusion of Brogan 2014 (49), Hack 2004 (40), and Indredavik 2010 (31) resulted in a lack of significance in the VP/VLBW analysis. Heterogeneity dropped from high to moderate after the exclusion of Grunewaldt 2014 (51) and Indredavik 2010 (31) in the EP/ELBW and VP/VLBW groups, respectively. The exclusions altered neither the significance of the overall SMD nor the heterogeneity in either dimension.

### **Meta-regression**

A meta-regression was not performed for categorically-defined ADHD, since low heterogeneity was found in the meta-analysis of this group.

With respect to the ADHD rating scales, we performed individual analysis for continuous and categorical co-variables to better understand the heterogeneity. We included one co-variable into the model at a time for each of the ADHD symptom dimensions: age, article quality, country, occurrence of multiple births and information source (raters). As shown in the Online Appendix, Table 5, countries reaching a flexible  $p\leq 0.2$  were to be included in a final multivariate meta-regression model; however, this was not feasible due to the lack of additional co-variables.

### **DISCUSSION**

This systematic review and meta-analysis evaluated the risk of VP/VLBW (and EP/ELBW) individuals to develop ADHD, emphasizing well-defined categorical and dimensional diagnoses, and providing evidence of robust associations. Twelve

categorical diagnosis studies assessing a total of 1,787 subjects suggest that VP/VLBW and EP/ELBW individuals are about 3 times more likely to be diagnosed with ADHD than term-born controls. In the VP/VLBW group, this likelihood is approximately doubled, whereas in the EP/ELBW group it is increased fourfold. Furthermore, 29 studies on ADHD symptom, involving a total of 3,504 individuals, demonstrate that both inattention and H/I symptoms are similarly associated with VP/VLBW newborns, with large effect sizes found for the inattention and H/I dimensions and a moderate effect size for the total symptom scores.

Previous studies have suggested similar findings. A meta-analysis of the cognitive and behavioral outcomes of preterm-born school-aged children by Bhutta et al. (2002) (14) also found a significantly higher risk of ADHD diagnosis in preterm infants than controls (OR: 2.64, 95% CI, 1.85–3.78). In addition, they found that preterm children were at significant risk of reduced cognitive performance and other non-developmentally expected behaviors at school age. Interestingly, they found a gradient correlation, since gestational age and birth weight were directly proportional to the mean cognitive test scores. Moreover, Aarnoudse-Moens et al. (2009) (15), a meta-analysis on academic achievement, behavioral problems, and executive function, found that CBCL/TRF attention problems measured by teachers and parents were more pronounced in VP/VLBW children than in NBW controls. They also found a strong correlation between adverse outcomes and level of maturity at birth: smaller and more premature children were more prone to internalizing and externalizing behavior problems and poor academic achievement than heavier, more mature infants.

Our finding of higher ADHD risk in the EP/ELBW group than the VP/VLBW group endorses the idea of a gradient correlation (10-12) between prematurity/low birth weight and ADHD. Regarding the ADHD presentations, we found a similar risk for both inattentive and H/I types. Previous investigations have reported that EP had only a risk to develop the ADHD-inattentive type (37, 41) while others report risk for both ADHD inattentive and H/I (37, 48). Furthermore, we found a predominance of females in the VP/VLBW groups, although ADHD is typically associated with a high prevalence of males in the general population (63). Several studies have suggested that preterm born individuals with ADHD have phenotypic specificities which diverge from the non-

premature ADHD counterparts. These include a predominance of inattention symptoms, less psychiatric comorbidity (64, 65), higher diagnostic stability from childhood to adulthood (13), more perinatal clinical/neurological complications, and major disabilities (13, 15, 43, 66, 67). In addition, the preponderance of males, which is typically seen in non-premature ADHD, was also not observed in preterm subjects (64).

Despite the fact that both clinical/neurological and psychiatric comorbidities were reported in some of the studies, further analyses were not possible due to the heterogeneity of the data described. It is important to note that our findings suggesting a robust risk of VP/VLBW subjects to develop ADHD are similar to those found in other behavioral and psychiatric disorders. In a previous meta-analysis, Burnett et al. (2011) (68) showed that a prevalence of any psychiatric diagnosis in preterm/LBW individuals was 3.66 times higher (95% CI, 2.57–5.21) than NBW controls. Similarly, they found a high risk for anxiety or depressive disorder (OR: 2.86; 95% CI, 1.73–4.73), although the study did not provide data on ADHD or other psychiatric diagnoses. Another meta-analysis (69) found a significant association between autism diagnosis and LBW, but not preterm birth. The reasons for increased vulnerability to ADHD, behavioral and psychiatric problems in preterm birth/low birth weight individuals remain unknown but a number of hypotheses have been put forward, including pre- and post-natal adversities, such as the environmental problems they must face, as well as parental and biological issues such as hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulations and perinatal systemic inflammation, which could cause structural and functional brain disorders such as ADHD and other psychiatric and developmental disorders (17, 68, 70-72).

Certain limitations should be considered when interpreting our findings. First, potentially important articles were excluded during the eligibility phase for not using validated diagnostic instruments or the rating scales selected in our protocol. Second, many studies were excluded due to different data definitions (i.e. different categorizations for prematurity/birth-weight levels). Third, although excluding grey literature from our review may have led to the over-representation of studies with statistically significant findings (73), a recent systematic review from the OPEN

consortium (74) demonstrated that the exclusion of such studies has a negligible impact on effect sizes. Fourth, the heterogeneous reporting of clinical/neurological correlates in VP/VLBW individuals precluded us from comparing those that did and did not develop ADHD for these variables. Fifth, substantially high heterogeneity was found for all three ADHD dimensions, indicating that there is clinical or methodological diversity among studies (23). It is important to note that potential explanatory variables (age, article quality, country, occurrence of multiple births and information source) entered in meta-regression analyses could not explain such variability. Sixth, our analyses included studies spanning a 30-year period (1977-2007). Although the lack of publication date limits increased the number of subjects in the analysis, the VP/VLBW subjects might not have the same perinatal profile over time, given the advances in care management (75). Such a limitation was also reported in Bhutta's 2002 meta-analysis (14). Moreover, we also assumed that the different classification systems and versions (DSM-III, DSM-III- R, DSM-IV, DSM-5, ICD-9 or ICD-10) had similar ADHD diagnostic performance. Seventh, the ADHD risk found in our meta-analysis adequately represents the risk in high-income countries, but cannot be generalized to middle/low-income countries. Among the 34 included studies, only the 2004 Pelotas cohort (33) came from a middle-income country. In middle/low-income countries, the risk mechanisms could vary due to different determinant profiles (33). As for the strengths of our review, we performed a broad literature search of cohort, case-control, and cross-sectional studies with no language restriction, allowing us to find a substantial number of articles. Most importantly, our strict inclusion criteria allowed only studies with well-defined ADHD categorical diagnosis in the meta-analyses, unlike previous systematic reviews and meta-analyses (14, 15).

## **CONCLUSION**

In conclusion, our findings provide robust evidence that VP/VLBW individuals have an increased risk of ADHD both in categorical and dimensional analyses, and there is an even stronger association in the EP/ELBW group. In terms of clinical applicability, our findings suggest that premature infants need specific neonatology,



pediatric and psychiatric prevention and management interventions to minimize the ADHD burden. Future research in this field should clarify specific causal determinants associated with prematurity and low birth weight that could lead to the development of ADHD.

**Acknowledgments:** We would like to thank Burt Hatch, Gerry Taylor, G.J.Q. Verkerk, Kristine Hermansen Grunewaldt, Nori Mercuri Minich, Stephanus Theron Potgieter for contributing requested data.

## References

1. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Apr 2016;21(2):68-73.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. Jun 09 2012;379(9832):2162-2172.
3. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Archives of disease in childhood*. Aug 2006;91(8):655-660.
4. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author.
5. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. Mar 2015;56(3):345-365.
6. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American journal of psychiatry*. Jun 2007;164(6):942-948.
7. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. Mar 2009;194(3):204-211.
8. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC medicine*. Sep 04 2012;10:99.

9. Langley K, Fowler T, Ford T, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. Mar 2010;196(3):235-240.
10. Anderson P, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study G. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *Jama*. Jun 25 2003;289(24):3264-3272.
11. Horwood LJ, Mogridge N, Darlow BA. Cognitive, educational, and behavioural outcomes at 7 to 8 years in a national very low birthweight cohort. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. Jul 1998;79(1):F12-20.
12. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, et al. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. Sep 2015;136(3):e599-608.
13. Breeman LD, Jaekel J, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Attention problems in very preterm children from childhood to adulthood: the Bavarian Longitudinal Study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. Feb 2016;57(2):132-140.
14. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama*. Aug 14 2002;288(6):728-737.
15. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. Aug 2009;124(2):717-728.
16. Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder? *Archives of disease in childhood*. Mar 2012;97(3):260-265.
17. O'Shea TM, Downey LC, Kuban KK. Extreme prematurity and attention deficit: epidemiology and prevention. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;7:578.
18. Storebo OJ, Ramstad E, Krogh HB, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *The Cochrane database of systematic reviews*. Nov 25 2015(11):CD009885.
19. Chang LY, Wang MY, Tsai PS. Diagnostic Accuracy of Rating Scales for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics*. Mar 2016;137(3):e20152749.

20. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *Bmj*. Sep 18 2004;329(7467):675-678.
21. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available at: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Accessed April 10, 2015.
22. Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Jama*. Dec 06 2016;316(21):2214-2236.
23. Higgins JPT, Green S (editors). Studies with zero-cell counts. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration website. [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_16/16\\_9\\_2\\_studies\\_with\\_zero\\_cell\\_counts.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_16/16_9_2_studies_with_zero_cell_counts.htm). 2011. Accessed April 5, 2017.
24. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. Sep 1986;7(3):177-188.
25. Miller RG. The Jackknife--A Review. *Biometrika*. Apr 1974;61(1):1-15.
26. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *American journal of epidemiology*. Dec 01 1993;138(11):923-936.
27. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. Sep 13 1997;315(7109):629-634.
28. Schwarzer G. meta: An R package for meta-analysis. *R News*. 2007;7(3):40-45.
29. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. Oct 2009;62(10):e1-34.
30. Hatch B, Healey DM, Halperin JM. Associations between birth weight and attention-deficit/hyperactivity disorder symptom severity: indirect effects via primary neuropsychological functions. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. Apr 2014;55(4):384-392.
31. Indredavik MS, Vik T, Evensen KA, Skranes J, Taraldsen G, Brubakk AM. Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. May 2010;31(4):286-294.

32. McNicholas F, Healy E, White M, et al. Mental health outcomes at age 11 of very low birth weight infants in Ireland. *Irish Journal of Psychological Medicine*. 2016;33(2):93-104. doi:10.1017/ipm.2015.25.
33. Murray E, Pearson R, Fernandes M, et al. Are fetal growth impairment and preterm birth causally related to child attention problems and ADHD? Evidence from a comparison between high-income and middle-income cohorts. *Journal of epidemiology and community health*. Jul 2016;70(7):704-709.
34. Scott MN, Taylor HG, Fristad MA, et al. Behavior disorders in extremely preterm/extremely low birth weight children in kindergarten. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. Apr 2012;33(3):202-213.
35. Woodward LJ, Lu Z, Morris AR, Healey DM. Preschool self regulation predicts later mental health and educational achievement in very preterm and typically developing children. *The Clinical neuropsychologist*. Feb 2017;31(2):404-422.
36. Samara M, Marlow N, Wolke D, Group EPS. Pervasive behavior problems at 6 years of age in a total-population sample of children born at  $\leq$  25 weeks of gestation. *Pediatrics*. Sep 2008;122(3):562-573.
37. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in the EPICure study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. May 2010;49(5):453-463 e451.
38. Boyle MH, Miskovic V, Van Lieshout R, et al. Psychopathology in young adults born at extremely low birth weight. *Psychological medicine*. Aug 2011;41(8):1763-1774.
39. Van Lieshout RJ, Boyle MH, Saigal S, Morrison K, Schmidt LA. Mental health of extremely low birth weight survivors in their 30s. *Pediatrics*. Mar 2015;135(3):452-459.
40. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics*. Oct 2004;114(4):932-940.
41. Hack M, Taylor HG, Schluchter M, Andreias L, Drotar D, Klein N. Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. Apr 2009;30(2):122-130.
42. Treyvaud K, Ure A, Doyle LW, et al. Psychiatric outcomes at age seven for very preterm children: rates and predictors. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. Jul 2013;54(7):772-779.

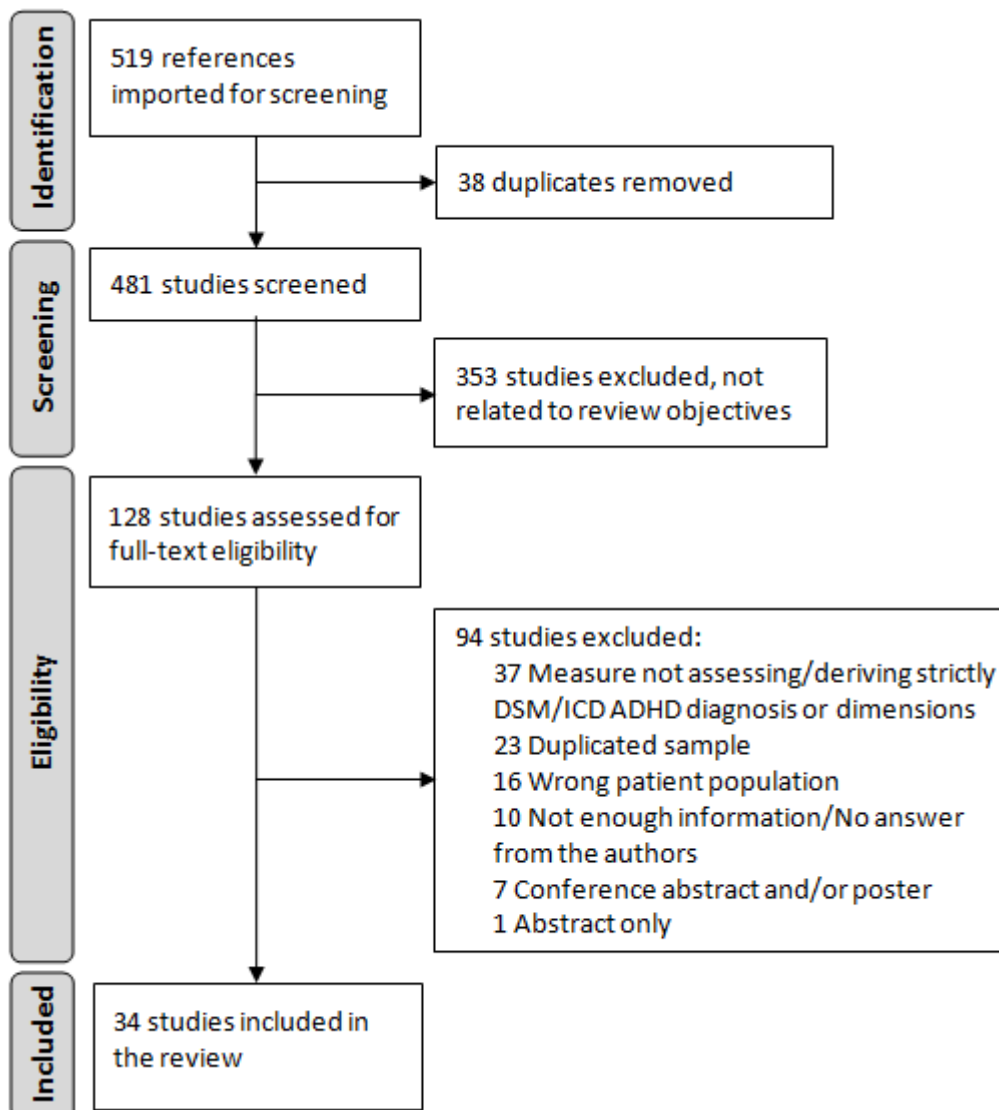
43. Burnett A, Davey CG, Wood SJ, et al. Extremely preterm birth and adolescent mental health in a geographical cohort born in the 1990s. *Psychological medicine*. May 2014;44(7):1533-1544.
44. Cooke RW, Abernethy LJ. Cranial magnetic resonance imaging and school performance in very low birth weight infants in adolescence. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. Sep 1999;81(2):F116-121.
45. Mansson J, Stjernqvist K, Backstrom M. Behavioral outcomes at corrected age 2.5 years in children born extremely preterm. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. Sep 2014;35(7):435-442.
46. Torrioli MG, Frisone MF, Bonvini L, et al. Perceptual-motor, visual and cognitive ability in very low birthweight preschool children without neonatal ultrasound abnormalities. *Brain & development*. May 2000;22(3):163-168.
47. Grunau RE, Whitfield MF, Fay TB. Psychosocial and academic characteristics of extremely low birth weight (< or =800 g) adolescents who are free of major impairment compared with term-born control subjects. *Pediatrics*. Dec 2004;114(6):e725-732.
48. Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, et al. Attention problems in a representative sample of extremely preterm/extremely low birth weight children. *Developmental neuropsychology*. 2011;36(1):57-73.
49. Brogan E, Cragg L, Gilmore C, Marlow N, Simms V, Johnson S. Inattention in very preterm children: implications for screening and detection. *Archives of disease in childhood*. Sep 2014;99(9):834-839.
50. de Kieviet JF, van Elburg RM, Lafeber HN, Oosterlaan J. Attention problems of very preterm children compared with age-matched term controls at school-age. *The Journal of pediatrics*. Nov 2012;161(5):824-829.
51. Grunewaldt KH, Fjortoft T, Bjuland KJ, et al. Follow-up at age 10 years in ELBW children - functional outcome, brain morphology and results from motor assessments in infancy. *Early human development*. Oct 2014;90(10):571-578.
52. Hanke C, Lohaus A, Gawrilow C, Hartke I, Kohler B, Leonhardt A. Preschool development of very low birth weight children born 1994-1995. *European journal of pediatrics*. Mar 2003;162(3):159-164.
53. Leijon I, Ingemansson F, Nelson N, Wadsby M, Samuelsson S. Reading deficits in very low birthweight children are associated with vocabulary and attention issues at the age of seven. *Acta paediatrica*. Jan 2016;105(1):60-68.

54. Nadeau L, Boivin M, Tessier R, Lefebvre F, Robaey P. Mediators of behavioral problems in 7-year-old children born after 24 to 28 weeks of gestation. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. Feb 2001;22(1):1-10.
55. Perkinson-Gloor N, Hagmann-von Arx P, Brand S, et al. The role of sleep and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis for behavioral and emotional problems in very preterm children during middle childhood. *Journal of psychiatric research*. Jan 2015;60:141-147.
56. Shum D, Neulinger K, O'Callaghan M, Mohay H. Attentional problems in children born very preterm or with extremely low birth weight at 7-9 years. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. Jan 2008;23(1):103-112.
57. Stjernqvist K, Svenningsen NW. Ten-year follow-up of children born before 29 gestational weeks: health, cognitive development, behaviour and school achievement. *Acta paediatrica*. May 1999;88(5):557-562.
58. Sykes DH, Hoy EA, Bill JM, McClure BG, Halliday HL, Reid MM. Behavioural adjustment in school of very low birthweight children. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. Mar 1997;38(3):315-325.
59. Teplin SW, Burchinal M, Johnson-Martin N, Humphry RA, Kraybill EN. Neurodevelopmental, health, and growth status at age 6 years of children with birth weights less than 1001 grams. *The Journal of pediatrics*. May 1991;118(5):768-777.
60. Huang JH, Huang HL, Chen HL, Lin LC, Tseng HI, Kao TJ. Inattention and development of toddlers born in preterm and with low birth weight. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. Jul 2012;28(7):390-396.
61. Dahl LB, Kaaresen PI, Tunby J, Handegard BH, Kvernmo S, Ronning JA. Emotional, behavioral, social, and academic outcomes in adolescents born with very low birth weight. *Pediatrics*. Aug 2006;118(2):e449-459.
62. Levy-Shiff R, Einat G, Mogilner MB, Lerman M, Krikler R. Biological and environmental correlates of developmental outcome of prematurely born infants in early adolescence. *Journal of pediatric psychology*. Feb 1994;19(1):63-78.
63. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. Mar 19 2016;387(10024):1240-1250.
64. Johnson S, Wolke D. Behavioural outcomes and psychopathology during adolescence. *Early human development*. Apr 2013;89(4):199-207.

65. Johnson S, Kochhar P, Hennessy E, Marlow N, Wolke D, Hollis C. Antecedents of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children Born Extremely Preterm. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. May 2016;37(4):285-297.
66. Anderson PJ, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study G. Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s. *Pediatrics*. Jul 2004;114(1):50-57.
67. Johnson S. Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Oct 2007;12(5):363-373.
68. Burnett AC, Anderson PJ, Cheong J, Doyle LW, Davey CG, Wood SJ. Prevalence of psychiatric diagnoses in preterm and full-term children, adolescents and young adults: a meta-analysis. *Psychological medicine*. Dec 2011;41(12):2463-2474.
69. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. Aug 2011;128(2):344-355.
70. Dammann O, O'Shea TM. Cytokines and perinatal brain damage. *Clinics in perinatology*. Dec 2008;35(4):643-663, v.
71. Hagberg H, Peebles D, Mallard C. Models of white matter injury: comparison of infectious, hypoxic-ischemic, and excitotoxic insults. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2002;8(1):30-38.
72. Coghill D, Nigg J, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Tannock R. Whither causal models in the neuroscience of ADHD? *Developmental science*. Mar 2005;8(2):105-114.
73. Conn VS, Valentine JC, Cooper HM, Rantz MJ. Grey literature in meta-analyses. *Nursing research*. Jul-Aug 2003;52(4):256-261.
74. Schmucker CM, Blumle A, Schell LK, et al. Systematic review finds that study data not published in full text articles have unclear impact on meta-analyses results in medical research. *PloS one*. 2017;12(4):e0176210.
75. Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *The Lancet. Neurology*. Apr 2011;10(4):372-382.
76. Stjernqvist K, Svenningsen NW. Extremely low-birth-weight infants less than 901 g: development and behaviour after 4 years of life. *Acta paediatrica*. May 1995;84(5):500-506.

77. Lindstrom K, Lindblad F, Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics*. Jan 2009;123(1):e47-53.





**FIGURE 1:** Study selection flowchart.

**TABLE 1:** Characteristics of studies included as categorical ADHD diagnosis for VP/VLBW or EP/ELBW.

Author, year	Sample (year of birth)	Country	N	Age mean at birth (weeks; mean or range)	Weight mean at birth (g)	Age at evaluation (years; mean or range)	Male (%)	Scale	Rater	Clinical/Neurological Comorbidities (n (%))	Psychiatric Comorbidities (n (%))	NOS	
												Case-control	Cohort
Breeman, 2016 <sup>13a</sup>	The Bavarian Longitudinal Study 1985–1986	Germany	260	30.6	1320	06/ago	53.1	MPI	Parents	SGA: 108 (41.5%); Sev.D: 50 (19.2%)	NS	-	5
Burnett, 2014 <sup>43</sup>	Victorian Infant Collaborative Study Group (1991-1992)	Australia	215	26.6	1218	17.9	45	ChIPS	Subject	MNBI: 22 (10%); SGA: 34 (16%); PCU: 31 (67%)	MDD: 28 (14%); BP: 1 (0.5%); DD: 6 (3%); GAD: 10 (5%); Soc.P: 2 (1%); Spe.P: 8 (4%); PTSD: 3 (1%); PD: 5 (2%); Agoraphobia: 1 (0.5%); OCD: 4 (2%)	4	-
Cooke, 1999 <sup>44</sup>	Liverpool Maternity Hospital, January 1980 - June 1981	UK	87	28.6	1103	13	46	CAPA	Parents	PVH: 19 (21.8%), MCL: 2 (2.2%); Convulsions: 7 (8%); PBC: 22 (25.2%)	NS	-	4

Hatch, 2014 <sup>30 a</sup>	New York City metropolitan area	USA	197	NS	978.06	03/abr	NS	K-SADS-PL	Parents	NS	NS	4	-
Indredavik, 2010 <sup>31 a</sup>	University Hospital in Trondheim (1986–1988)	Norway	65	29	1180	14	54	K-SADS-PL	Parents	IVH: 11 (4%)	NS	5	-
Johnson, 2010 <sup>37 b</sup>	EPICure Study - UK and Ireland (March - December 1995)	UK	219	≤ 26	NS	11	NS	DAWBA	Parents	NS	Aut.D: 16 (8%); SAD: 5 (2.5%); Spe.P: 3 (1.5%); Soc.P: 1 (0.5%); PTSD: 1 (0.5%); GAD: 4 (2%); MD: 3 (1.5%); ODD: 11 (5%); CD: 1 (0.5%); TD: 2 (1%)	-	5
McNicholas, 2015 <sup>32 a</sup>	Dublin Maternity Hospital born (1995-1996)	Ireland	64	30	1172	11.6	37.5	DAWBA	Parents	IVH: 12(18.7%), ACU: 40 (62.5%)	ADNE: 8 (12.5%); CD: 1 (1.5%); Asp.D: 3 (4.6%)	-	4
Murray, 2016 <sup>33 a,c</sup>	2004 Pelotas Cohort	Brazil	48	≤ 32	≤ 1500	6.7	NS	DAWBA	Parents	NS	NS	-	5
Scott, 2012 <sup>34 a</sup>	Rainbow Babies and Children's	USA	148	26	818	5.96	46	P-ChIPS	Parents	NS	ODD: 27 (19%); CD: 8 (6%)	-	5

	Hospital (2001– 2003)											Soc. P: 9 (6%) Spe. P: 24 (6%) SAD: 8 (6%) GAD: 4 (3%) SAD: 6 (3%); Spe. P: 7 (4%); GAD: 4 (2%); Depression: 1 (0.5%); ODD: 3 (2%)		
Treyvaud, 2013 <sup>42</sup>	Victorian Infant Brain Studies, 2001 to 2003	Australi a	17 7	27.5	975	7	53	DAWB A	Parent s	SGA: 16 (9%), GBA: 117 (66.1%), NDD: 9 (5.08%)		-	4	
Van Lieshout, 2015 <sup>39 d</sup>	Central- west Ontario (1977-1982)	Canada	84	27.05	829	32.02	37	MINI	Subjec t	SGA: 26 (31%); ACU: 46 (39%)	Anx.D: 14 (16.6%); AB: 7 (8.3%); APP: 17 (20.2%); Depression 13 (15.4%)	-	4	
Woodward, 2016 <sup>35 a</sup>	Christchurc h Women's Hospital, November 1998 to December 2000	New Zealand	22 3	27.81	1054. 4	9	51	DAWB A	Parent s	MSWMA: 17(17%), IVH Grade 3-4: 6 (6%), SPNE: 7 (7%)	CD 7 (7%), Anx.D: 7 (7%), Depression 3 (3%), ASD: 3 (3%)	-	6	

AB: Antisocial Behaviour; ACU: Antenatal Corticosteroid Use; ADNE: Anxiety Disorders (Not Specified); Anx.D: Anxiety Disorder; APP: Avoidant Personality Problems; ASD: Autism Spectrum Disorder; Asp.D: Asperger's Disorder; Aut.D: Autistic Disorder; BP: Bipolar Disorder; CD: Conduct Disorder; ChIPS: Cohen-Hoberman Inventory of Physical Symptoms; DAWBA: Development and Well-Being Assessment; DD: Dysthymic Disorder; EPICure: Extremely Premature Infants Cure; GAD: Generalized Anxiety Disorder; GBA: Global Brain Abnormality; IQ: Intelligence Quotient; IVH: Intraventricular Hemorrhage; K-SADS-PL: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version; MCL: Minor Cystic Leukomalacia; MDD: Major Depressive Disorder; MINI: International Neuropsychiatric Interview; MNBI: Major neonatal brain injury; MPI: Mannheim Parent Interview; MSWMA: Moderate to Severe White Matter Abnormality; N: Number of subjects; NDD: Neurodevelopmental Disability; NOS: Newcastle-Ottawa Scale; NS: Not stated; OCD: Obsessive-Compulsive Disorder; ODD: Oppositional Defiant Disorder; PBC: Positive Blood Culture; P-ChIPS: Children's Interview for Psychiatric Syndromes-Parent Version; PCU: Postnatal Corticosteroid Use; PD: Panic Disorder; PTSD: Posttraumatic Stress Disorder; PVH: Periventricular Hemorrhage; SAD: Separation Anxiety Disorder; Sev.D: Severe Disability (IQ $\leq$ 2 SD, Cerebral Palsy Grade 3 or 4, or Blindness/Deafness); SD: standard Deviation; SGA: Small for Gestational Age; Soc.P: Social Phobia; Spe.P: Specific Phobia; SPNE: Suspected or Proven Necrotizing Enterocolitis; TD: Tic Disorder; UK: United Kingdom; USA: United States of America.

<sup>a</sup> These studies also contributed with data from ADHD rating scales for the meta-analysis of dimensional data.

<sup>b</sup> Results of this study are also reported in Samara 2008.<sup>36</sup>

<sup>c</sup> Results for the Pelotas Cohort were obtained after requirement. Contacts with the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) investigators were not successful.

<sup>d</sup> Results of this study are also reported in Boyle 2011.<sup>38</sup>

**TABLE 2:** Characteristics of studies included as ADHD rating scales with continuous data for VP/VLBW or EP/ELBW.

Author, year	Sample (year of birth)	Country	N	Age mean at birth (weeks ; mean or range)	Weight mean at birth (g)	Age at evaluation (years; mean or range)	Male (%)	Scale	Rater	Clinical/ neurological comorbidities (n (%))	Psychiatric comorbidities (n (%))	NOS	
												Case-control	Cohort
Anderson, 2011 <sup>48</sup>	State of Victoria (January to December, 1997)	Australia	189	26.5	833	8.1	NS	Conners	Parents	CP: 22(12%); IVH Grade 3-4: 7(4%); CPL: 6(3%); NE: 10(5%); RP: 97(51%); BD: 119(63%); ACU: 166 (88%); PCU: 70 (37%)	NS	-	5
Boyle, 2011 <sup>38 a</sup>	Central-west Ontario (1977-1982)	Canada	142	26.8	835	23.2	43.7	Barkley, YASR	Subject	SGA: 35 (26.8%); NI: 23 (27%)	NS	-	4
Breeman, 2016 <sup>13 b</sup>	The Bavarian Longitudinal Study (1985–1986)	Germany	260	30.6	1320	06/ago	53.1	CBCL	Parents	SGA: 108 (41.5%); Sev. D: 50(19.2%)	NS	-	5
Brogan, 2014 <sup>49</sup>	Premature Infants' Skills in Mathematic	UK	117	28.6	1218	9.7	55	DuPaul ADHD-RS, SDQ	Parents, Teacher	NS	NS	4	-

s (PRISM) study (September 2001 to August 2003)													
Dahl, 2006 <sup>61</sup>	Two counties of Norway (1998-2004)	Norway	99	29.3	1188	13-18	44.4	CBCL, YSR	Parents, subject	CP: 8(8.1%); IVH Grade 3-4: 2(3.9%); BD: 11(13.6%); Sepsis: 10(10.1%); PDA: 13(13.3%) SGA: 18 (27.3%); Sepsis: 42(63.6%); BD: 19(28.8%); IVH: 14(21.2%) ACU: 53 (80.3%)	NS	4	-
de Kieviet, 2012 <sup>50</sup>	VU University Medical Center Amsterdam (September, 2001 to July, 2003)	The Netherlands	66	29.3	1241	7.5	50	CBCL	Parents	CP: 8(8.1%); IVH Grade 3-4: 2(3.9%); BD: 11(13.6%); Sepsis: 10(10.1%); PDA: 13(13.3%) SGA: 18 (27.3%); Sepsis: 42(63.6%); BD: 19(28.8%); IVH: 14(21.2%) ACU: 53 (80.3%)	NS	5	-
Grunau, 2004 <sup>47</sup>	British Columbia's Children's Hospital (January, 1981 to February, 1986)	Canada	53	25.8	719	17.3	32	CBCL	Parents	SGA: 9 (17%)	NS	5	-
Grunewaldt, 2014 <sup>51</sup>	Trondheim University	Norway	31	26.1	773	10.2	48	ADHD-RS	Parents	IVH: 11(47%);	NS	-	4

	Hospital (1999– 2001)										Sepsis: 7(30.4%); PDA: 7(30%) ACU: 18 (58%%) PCU: 12 (39%)				
Hack, 2004 <sup>40</sup>	Rainbow Babies and Children's Hospital (1977– 1979)	USA	24 1	29.7	1179.5 1	20	48.1	ADHD- RS, YASR	Parents, subject	NS	NS	-	4		
Hack, 2009 <sup>41</sup>	Rainbow Babies and Children's Hospital (1992– 1995)	USA	21 9	26.4	810	8	41	CSI-4	Parents	BD: 93(43%); Sepsis: 108(49%); NE: 11(5%); IVH or PL: 51(23%)	ODD: 12(6%); CD: 19(9%); GAD: 7(3%); MDD: 4(2%); Aut.D: 4(2%); Asp.D: 3(1%); Soc.P: 16(7%); SAD: 9(4%); Spe. P: 108(50%)	5	-		
Hanke, 2003 <sup>52</sup>	Department of Paediatrics in Marburg (January, 1994 to	Germany	60	29	1124	6.2	45	CBCL, HKS	Parents	SGA: 11 (18.3%); IVH: 16(26.6%); BD: 20(33.3%)	NS	4	-		



Hatch, 2014 <sup>30 b</sup>	December, 1996) New York City metropolitan area	USA	197	NS	978.06	03/abr	NS	ADHD-RS	Parents, Teacher	NS	NS	4	-
Huang, 2012 <sup>30</sup>	Kaohsiung Medical University Hospital and Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital	Taiwan	20	28.95	<1500	2	64	DBRS-Toddler	Parents	0	0	3	-
Indredavik, 2010 <sup>31 b</sup>	University Hospital in Trondheim (1986–1988)	Norway	65	29	1180	14	54	ADHD-RS	Parents	SGA: 24 (37%); CP: 8(12%); IVH: 11(4%)		5	-
Leijon, 2016 <sup>53</sup>	South-east region of Sweden (January, 1998 - December, 1998)	Sweden	51	28.8	1105	7.8	37.2	CBCL	Parents	BD: 14(27%); RDS: 23(45%); Sepsis: 14(28%); SGA: 29 (27%); IVH: 1(2%); PL: 2(5%); RP: 2(4%)		5	-
Levy-Shiff, 1994 <sup>62</sup>	Kaplan Hospital and Beilinson Hospital	Israel	90	29	1190	13.3	NS	Conners	Parents	NS	NS	1	-

Månsson, 2014 <sup>45</sup>	EXPRESS (April, 2004 - March, 2007)	Sweden	344	24.9	780	2.5	54.7	CBCL	Parents	SGA: 62 (18%); CP: 21(6,1%); IVH: 30(8.7%); PL: 14(4.1%); BD: 80(23.2%); NE: 18(5.2%); RP 115(33.4%)	NS	4	-
McNicholas, 2015 <sup>32 b</sup>	Dublin Maternity Hospital (1995-1996)	Ireland	64	30	1172	11.6	38	SDQ	Parents, subject, teachers	IVH: 12(18.7%)	ADNS: 8(12.5%); CD: 1(1.5%); Asp.D: 3(4.6%)	-	4
Murray, 2016 <sup>33 b, c</sup>	2004 Pelotas Cohort	Brazil	48	≤ 32	≤ 1500	6.7	NS	SDQ	Parents	NS	NS	-	5
Nadeau, 2001 <sup>54</sup>	Ste-Justine Hospital (January, 1987 - October, 1990)	Canada	61	27.4	1024.3	7	49	CBCL, TRF	Parents, teachers	NS	NS	4	-
Perkinson-Gloor, 2015 <sup>55</sup>	University Children's Hospital Basel (June, 2001 - December, 2005)	Switzerland	58	29.7	1302.1	8.2	69	SDQ	Parents	RDS: 45(77.6%); AP: 46(79.3%); BD: 3(5.2%)	NS	-	3

Samara, 2008 <sup>36 d</sup>	EPICure Study (March through December 1995)	UK	241	<=25	740	6	50.2	SDQ	Parents, teachers	CP: 41(17.4%); VM: 76(31.5%)	NS	-	5
Scott, 2012 <sup>34 b</sup>	Rainbow Babies and Children's Hospital (2001–2003)	USA	148	26	818	5.96	46	CBCL	Parents	NS	ODD: 27(19%); CD: 8(6%); Spe.P: 24(6%); Soc.P: 9(6%); SAD: 8(6%); GAD: 4(3%)	-	5
Shum, 2008 <sup>56</sup>	Mater Children's Hospital	Australia	45	26.4	838.2	07/set	48.8	ADHD-RS	Parents, teachers	NS	NS	3	-
Stjernqvist, 1999 <sup>57</sup>	Southern Swedish population, (1985–1986)	Sweden	65	27.1	1042	10.5	41	CBCL	Parents	SGA: 9 (15%); IVH: 13(21%); BD: 11(18%)	NS	5	-
Sykes, 1997 <sup>58</sup>	Royal Maternity Hospital (1978-1981)	Ireland	243	30.4	1272	7.43	41	TRF	Teachers	IVH: 6(3%)	NS	2	-
Teplin, 1991 <sup>59</sup>	Neonatal intensive care unit of the University of North Carolina Hospitals, 1980	USA	28	28	905	6.2	50	Conners	Parents	SGA: 10 (37%); MSD: 3(12%); VI: 3(12%); HL: 2(7%)	NS	4	-

Torrioli, 2000 <sup>46</sup>	Policlinico Gemelli (1991-1993)	Italy	36	31	1120	4.9	41.6	Conners	Parents	NS	NS	1	-
Woodward, 2016 <sup>35 b</sup>	Christchurch Women's Hospital, November 1998 to December 2000	New Zealand	223	27.81	1054.4	2	51	SDQ	Parents	MSWMA: 17(17%), IVH Grade 3-4: 6 (6%), SPNE: 7 (7%)	CD 7 (7%), Anx.D: 7 (7%), Depression 3 (3%), ASD: 3 (3%)	-	6

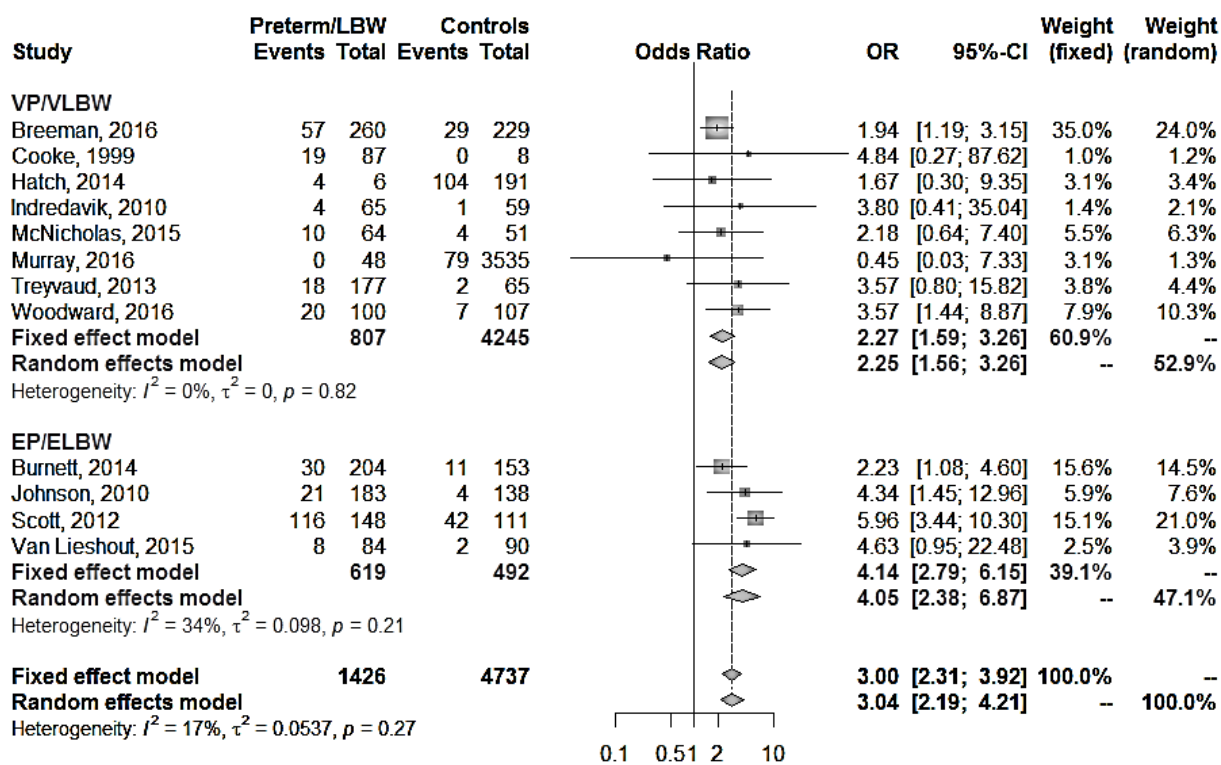
AB: Antisocial Behavior; ACU: Antenatal Corticosteroid Use; ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD-RS: ADHD rating scale-IV; ADNS: Anxiety Disorders (Not Specified); AP: Apnea of Prematurity; APP: Avoidant Personality Problems; Asp.D: Asperger's Disorder; Aut.D: Autistic Disorder; BD: Bronchopulmonary Dysplasia; CBCL: Child Behavior Checklist; CD: Conduct Disorder; CP: Cerebral Palsy; CPL: Cystic Periventricular Leukomalacia; CSI-4: Child Symptom Inventory-4; DBRS-Toddler: Disruptive Behaviour Rating Scale; GAD: Generalized Anxiety Disorder; HL: Hearing Loss; HKS: Questionnaire of Hyperactivity Symptoms; IVH: Intraventricular Haemorrhage; MDD: Major Depressive Disorder; MSD: Mild Spastic Diplegia; MSWMA: Moderate to Severe White Matter Abnormality; NE: Necrotizing Enterocolitis; NI: Neurosensory Impairment; NOS: Newcastle-Ottawa Scale; ODD: Oppositional Defiant Disorder; PCU: Postnatal Corticosteroid Use; PDA: Patent Ductus Arteriosus; PL: Periventricular Leukomalacia; PTSD: Posttraumatic Stress Disorder; RDS: Respiratory Distress Syndrome; RP: Retinopathy of Prematurity; SAD: Separation Anxiety Disorder; Sev.D: Severe disability (IQ $\leq$ 2 SD, Cerebral Palsy Grade 3 or 4, or Blindness/Deafness); SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SGA: Small for Gestational Age; Soc.P: Social Phobia; Spe.P: Specific Phobia; SPNE: Suspected or Proven Necrotizing Enterocolitis; TD: Tic Disorder; TRF: Teacher Report Form; UK: United Kingdom; USA: United States of America; VI: Visual Impairments; VM: Ventriculomegaly; YASR: Young Adult Self-Report and Young Adult Behavior Checklist; YSR: Youth Self-Report

<sup>a</sup> Results of this study are also reported in Van Lieshout 2015<sup>39</sup>

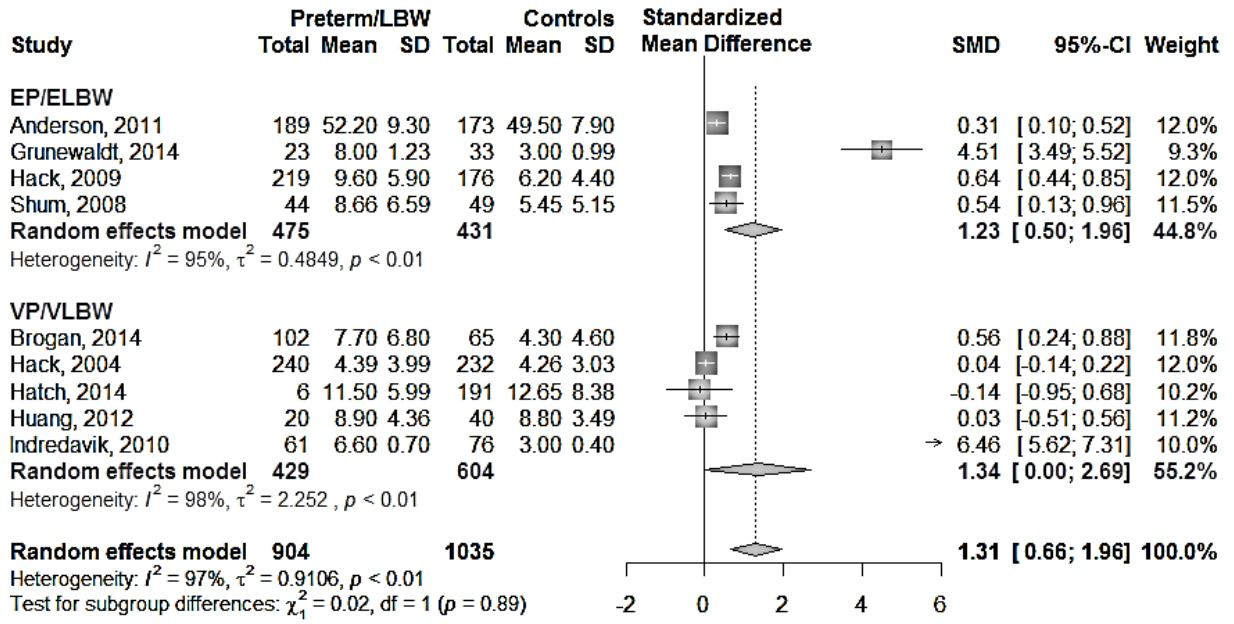
<sup>b</sup> These studies also contributed with data from ADHD rating scales for the meta-analysis of categorical data.

<sup>c</sup> Results for the Pelotas Cohort were obtained after requirement. Contacts with the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) investigators were not successful.

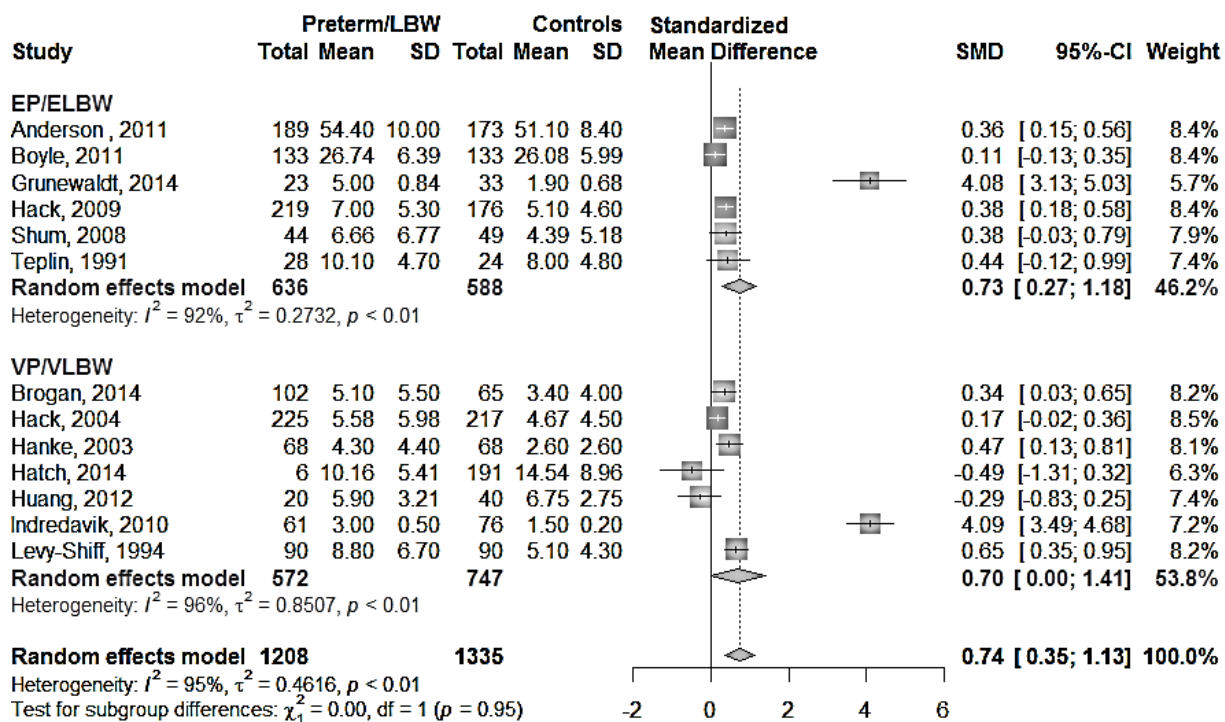
<sup>d</sup> Results of this study are also reported in Johnson 2010<sup>37</sup>



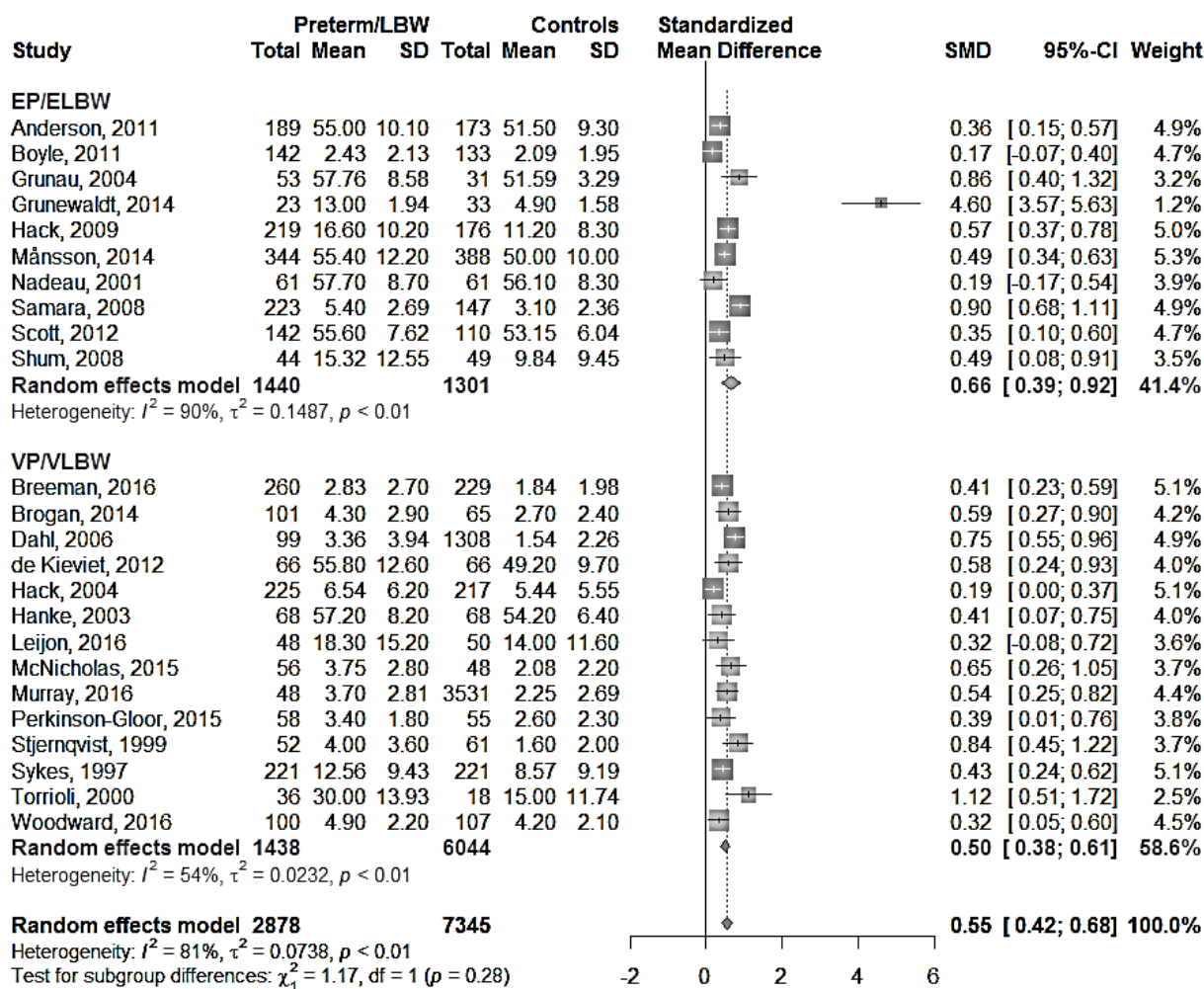
**FIGURE 2:** Forest plot for ADHD diagnosis categorically defined.



**FIGURE 3:** Forest plot for ADHD inattentive symptoms.



**FIGURE 4:** Forest plot for ADHD hyperactivity/impulsivity symptoms.



**FIGURE 5:** Forest plot for ADHD combined symptoms.



Amsterdam Diagnostisch Interview voor Kinderen (ADIKa)
Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA)
Cohen-Hoberman Inventory of Physical Symptoms (ChIPS)
Children's Interview for Psychiatric Syndromes-Parent Version (ChIPS-P)
Composite international diagnostic interview (CIDI)
Development and Well-being Assessment (DAWBA)
Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC)
Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA)
Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV–Prevalence (DISC-IV-P)
Mannheim Parent Interview (MPI)
Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)
Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age children ADHD module (K-SADS)

**ONLINE APPENDIX FIGURE 1:** Diagnostic instruments accepted.

ADHD Rating Scale (ADHD-RS)
Adult ADHD Investigator System Report Scale (AISRS)
Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1)
Child Behavior Checklist (CBCL)
Child Symptom Inventory-4 (CSI-4)
Conners, Loney, and Milich Scale (CLAM)
Conners' ADHD/DSM-IV scales (CADS)
Conners' parent rating scale (CPRS)
Conners' teacher rating scale (CTRS)
Conners' Abbreviated rating scale (ABRS)
Conners' Abbreviated symptom questionnaire (ASQ)
Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS)
Conners' Global Index for Parents (CGI-parents)
Conners' Global Index for Teachers (CGI-teacher)
Conners'-Wells Adolescent Self-Report of Symptoms Scale
Disruptive Behavior Rating Scale - Toddler (DBRS - Toddler)
Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen (FBBHKS)
IOWA Conners rating scale - parent
IOWA Conners rating scale - teacher
Parental Account of Children's Symptoms (PACS)
SNAP-IV teacher and parent rating scale.
Swanson, Kotkin, Atkins, MFlynn, Pelham Scale (SKAMP)
Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)
Strengths and Weaknesses of ADHD Symptoms and Normal Behaviours (SWAN)
Teacher Report Form (TRF)
Teacher Self-control Rating Scale (SCRS)
Teacher Self-control Rating Scale (SCRS)
The ADD/H Comprehensive Teacher Rating Scale (ACTeRS)
Vanderbilt ADHD Teacher Rating Scale (VARTRS)
Vanderbilt ADHD Diagnostic Parent Rating Scale (VADPRS)
Young Adult Self Report (YASR)

**ONLINE APPENDIX FIGURE 2:** ADHD rating scales accepted.

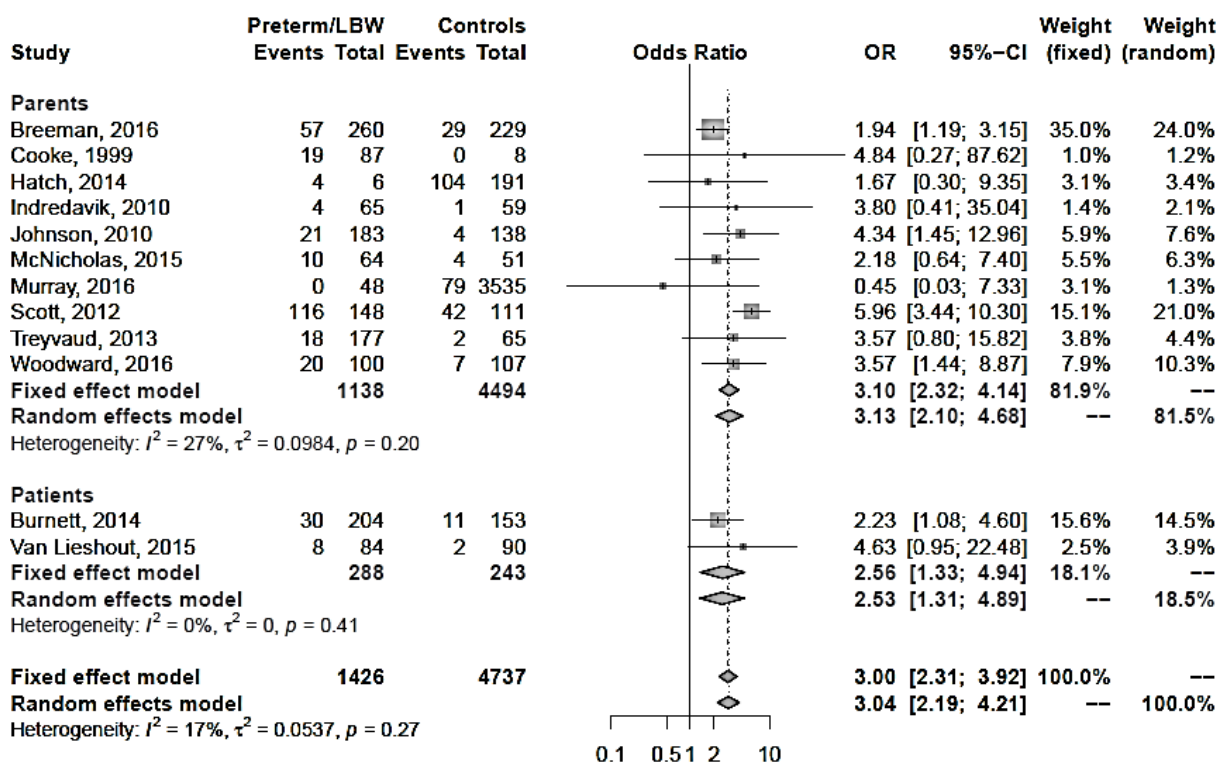
<b>Databases searched:</b>
PubMed/Medline
Lilacs
Cochrane Library
PsycINFO
EMBASE
Centre for Reviews and Dissemination
ClinicalTrials.gov
Current Controlled Trials
National Research Register of Health
Trials Central - online clinical trials listings
Scopus
Web of Science
<b>Main Search strategy used: (Date limit: up to April, 2017)</b>
attention deficit hyperactivity disorder OR ADHD OR hyperactivity disorder OR hyperactivity OR impulsivity OR inattention
(32 weeks OR 32 week) OR (1500g or 1500 g) AND gestat*
Very Low Birth Weight OR VLBW OR Extremely Low Birth Weight OR ELBW OR Extremely Premature Infant OR Premature Birth OR very preterm birth

**ONLINE APPENDIX FIGURE 3:** Electronic database searched and search terms used.

<b>Newcastle-Ottawa Scale (NOS) - CASE CONTROL</b>					
Selection (OK = 1 stars)				Comparability (OK = 1 or 2 stars)	
1) Definition	2) Representativeness	3) Controls	4) Definition of Controls		Total

<b>Newcastle-Ottawa Scale (NOS) - COHORT</b>					
Selection (OK = 1 stars)				Comparability (OK = 1 or 2 stars)	
1) Representativeness	2) Selection Non-exposed	3) Ascertainment of Exposure	4) Outcome not present		Total

**ONLINE APPENDIX FIGURE 4:** The Newcastle-Ottawa Scale.



**ONLINE APPENDIX FIGURE 5:** Forest plot for ADHD categorically defined according to raters.

**ONLINE APPENDIX TABLE 1:** Sensitivity analysis for categorically defined ADHD.

Study excluded	VP/VLBW				EP/ELBW				Overall			
	Effect size		Heterogeneity		Effect size		Heterogeneity		Effect size		Heterogeneity	
	OR	95%CI	I <sup>2</sup>	P	OR	95%CI	I <sup>2</sup>	p	OR	95%CI	I <sup>2</sup>	P
Breeman 2016 <sup>13</sup>	2.76	1.57, 4.86	0%	0.84	-	-	-	-	3.67	2.66, 5.07	0%	0.56
Burnett 2014 <sup>43</sup>	-	-	-	-	5.5	3.44, 8.78	0%	0.86	3.2	2.24, 4.63	20%	0.25
Cooke 1999 <sup>44</sup>	2.22	1.53, 3.23	0%	0.21	-	-	-	-	3.02	2.13, 4.27	24%	0.21
Hatch 2014 <sup>30</sup>	2.28	1.56, 3.33	0%	0.75	-	-	-	-	3.1	2.20, 4.38	22%	0.23
Indredavik 2010 <sup>31</sup>	2.22	1.52, 3.23	0%	0.76	-	-	-	-	3.02	2.13, 4.29	25%	0.21
Johnson 2010 <sup>37</sup>	-	-	-	-	3.92	1.90, 8.11	56%	0.1	2.94	2.06, 4.21	22%	0.23
McNicholas 2015 <sup>32</sup>	2.26	1.53, 3.33	0%	0.73	-	-	-	-	3.11	2.18, 4.44	23%	0.22
Murray 2016 <sup>33</sup>	2.32	1.60, 3.36	0%	0.89	-	-	-	-	3.11	2.28, 4.24	13%	0.32
Scott 2012 <sup>34</sup>	-	-	-	-	2.92	1.66, 5.14	0%	0.5	2.43	1.79, 3.32	0%	0.85
Treyvaud 2013 <sup>42</sup>	2.18	1.49, 3.20	0%	0.78	-	-	-	-	3.01	2.11, 4.30	25%	0.21
Van Lieshout 2015 <sup>39</sup>	-	-	-	-	3.94	2.04, 7.59	56%	0.1	2.98	2.10, 4.23	23%	0.22
Woodward 2016 <sup>35</sup>	2.05	1.37, 3.08	0%	0.88	-	-	-	-	2.98	2.05, 4.32	24%	0.21

EP/ELBW: Extremely Preterm/Extremely Low Birth Weight; OR: Odds Ratio; VP/VLBW: Very Preterm/Very Low Birth Weight.

**ONLINE APPENDIX TABLE 2:** Sensitivity analysis for ADHD combined symptoms.

Study excluded	VP/VLBW				EP/ELBW				Overall			
	Effect size		Heterogeneity		Effect size		Heterogeneity		Effect size		Heterogeneity	
	SMD	95% CI	I <sup>2</sup>	p	SMD	95% CI	I <sup>2</sup>	p	SMD	95%CI	I <sup>2</sup>	p
Anderson 2011 <sup>48</sup>	-	-	-	-	0.71	0.41, 1.01	91%	<0.01	0.56	0.43, 0.69	81%	<0.01
Boyle 2011 <sup>38</sup>	-	-	-	-	0.72	0.44, 1.01	90%	<0.01	0.57	0.44, 0.70	80%	<0.01
Breeman 2016 <sup>13</sup>	0.51	0.38, 0.64	57%	<0.01	-	-	-	-	0.56	0.42, 0.69	81%	<0.01
Brogan 2014 <sup>49</sup>	0.49	0.37, 0.61	57%	<0.01	-	-	-	-	0.55	0.42, 0.68	81%	<0.01
Dahl 2006 <sup>61</sup>	0.46	0.35, 0.57	40%	0.06	-	-	-	-	0.54	0.41, 0.67	80%	<0.01
de Kieviet 2012 <sup>50</sup>	0.49	0.37, 0.61	57%	<0.01	-	-	-	-	0.55	0.42, 0.68	81%	<0.01
Grunau 2004 <sup>47</sup>	-	-	-	-	0.64	0.36, 0.92	91%	<0.01	0.54	0.41, 0.67	81%	<0.01
Grunewaldt 2014 <sup>51</sup>	-	-	-	-	0.48	0.32, 0.63	72%	<0.01	0.49	0.40, 0.58	62%	<0.01
Hack 2004 <sup>40</sup>	0.53	0.43, 0.63	34%	0.11	-	-	-	-	0.57	0.44, 0.70	80%	<0.01
Hack 2009 <sup>41</sup>	-	-	-	-	0.69	0.38, 0.99	91%	<0.01	0.55	0.42, 0.68	81%	<0.01
Hanke 2003 <sup>52</sup>	0.51	0.38, 0.63	58%	<0.01	-	-	-	-	0.56	0.42, 0.69	81%	<0.01
Leijon 2016 <sup>53</sup>	0.51	0.39, 0.63	57%	<0.01	-	-	-	-	0.56	0.43, 0.69	81%	<0.01
Månsson 2014 <sup>45</sup>	-	-	-	-	0.71	0.39, 1.04	91%	<0.01	0.56	0.42, 0.70	81%	<0.01
McNicholas 2015 <sup>32</sup>	0.49	0.37, 0.61	56%	<0.01	-	-	-	-	0.55	0.41, 0.68	81%	<0.01
Murray 2016 <sup>33</sup>	0.5	0.37, 0.62	57%	<0.01	-	-	-	-	0.55	0.42, 0.68	81%	<0.01
Nadeau 2001[11265917]	-	-	-	-	0.71	0.43, 0.99	91%	<0.01	0.56	0.43, 0.69	81%	<0.01

Woodward 2016 <sup>35</sup>	0.51	0.39, 0.63	56%	<0.01	-	-	-	-	0.56	0.43, 0.69	81%	<0.01
--------------------------------	------	---------------	-----	-------	---	---	---	---	------	---------------	-----	-------

EP/ELBW: Extremely Preterm/Extremely Low Birth Weight; SMD: Standardized Mean Difference; VP/LBW: Very Preterm/Very Low Birth Weight.



**ONLINE APPENDIX TABLE 3:** Sensitivity analysis for ADHD H/I symptoms.

Study excluded	VP/VLBW				EP/ELBW				Overall			
	Effect size		Heterogeneity		Effect size		Heterogeneity		Effect size		Heterogeneity	
	SMD	95%CI	<i>I</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>	SMD	95%CI	<i>I</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>	SMD	95%CI	<i>I</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>
Anderson 2011 <sup>48</sup>	-	-	-	-	0.89	0.26, 1.52	94%	<0.01	0.79	0.34, 1.24	95%	<0.01
Boyle 2011 <sup>38</sup>	-	-	-	-	0.92	0.34, 1.49	93%	<0.01	0.81	0.37, 1.24	95%	<0.01
Brogan 2014 <sup>49</sup>	0.77	-0.10, 1.63	97%	<0.01	-	-	-	-	0.78	0.36, 1.21	95%	<0.01
Grunewaldt 2014 <sup>51</sup>	-	-	-	-	0.31	0.19, 0.43	0%	0.45	0.53	0.18, 0.89	94%	<0.01
Hack 2004 <sup>40</sup>	0.8	-0.14, 1.74	97%	<0.01	-	-	-	-	0.81	0.36, 1.26	95%	<0.01
Hack 2009 <sup>41</sup>	-	-	-	-	0.89	0.25, 1.52	94%	<0.01	0.79	0.34, 1.24	95%	<0.01
Hanke 2003[12655419]	0.74	-0.11, 1.60	97%	<0.01	-	-	-	-	0.77	0.35, 1.19	95%	<0.01
Hatch, 2014 <sup>30</sup>	0.88	0.12, 1.64	97%	<0.01	-	-	-	-	0.82	0.42, 1.23	95%	<0.01
Huang 2012 <sup>60</sup>	0.86	0.09, 1.64	97%	<0.01	-	-	-	-	0.82	0.42, 1.23	95%	<0.01
Indredavik 2010 <sup>31</sup>	0.25	-0.01, 0.51	69%	<0.01	-	-	-	-	0.43	0.18, 0.68	86%	<0.01
Levy-Shiff 1994 <sup>62</sup>	0.71	-0.16, 1.59	97%	<0.01	-	-	-	-	0.76	0.33, 1.18	95%	<0.01
Shum 2008 <sup>56</sup>	-	-	-	-	0.82	0.29, 1.36	94%	<0.01	0.78	0.36, 1.19	95%	<0.01
Teplin 1991 <sup>59</sup>	-	-	-	-	0.79	0.28, 1.31	94%	<0.01	0.77	0.36, 1.18	95%	<0.01

EP/ELBW: Extremely Preterm/Extremely Low Birth Weight; SMD: Standardized Mean Difference; VP/VLBW: Very Preterm/Very Low Birth Weight.

**ONLINE APPENDIX TABLE 4:** Sensitivity analysis for ADHD inattentive symptoms.

Study excluded	VP/VLBW				EP/ELBW				Overall			
	Effect size		Heterogeneity		Effect size		Heterogeneity		Effect size		Heterogeneity	
	SMD	95%CI	<i>I</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>	SMD	95%CI	<i>I</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>	SMD	95%CI	<i>I</i> <sup>2</sup>	<i>P</i>
Anderson 2011 <sup>48</sup>	-	-	-	-	1.75	0.44, 3.06	96%	<0.01	1.48	0.67, 2.29	98%	<0.01
Brogan 2014 <sup>49</sup>	1.57	-0.62, 3.76	99%	<0.01	-	-	-	-	1.42	0.68, 2.17	98%	<0.01
Grunewaldt 2014 <sup>51</sup>	-	-	-	-	0.49	0.26, 0.73	60%	0.08	0.96	0.35, 1.57	97%	<0.01
Hack 2004 <sup>40</sup>	1.71	-0.54, 3.96	98%	<0.01	-	-	-	-	1.51	0.71, 2.31	97%	<0.01
Hack 2009 <sup>41</sup>	-	-	-	-	1.65	0.24, 3.07	97%	<0.01	1.43	0.62, 2.24	98%	<0.01
Hatch 2014 <sup>30</sup>	1.71	0.14, 3.27	99%	<0.01	-	-	-	-	1.47	0.78, 2.17	98%	<0.01
Huang 2012 <sup>60</sup>	1.69	0.01, 3.36	99%	<0.01	-	-	-	-	1.47	0.77, 2.18	98%	<0.01
Indredavik 2010 <sup>31</sup>	0.17	-0.15, 0.50	65%	0.03	-	-	-	-	0.63	0.23, 1.03	92%	<0.01
Shum 2008 <sup>56</sup>	1.34	0.00, 2.69	98%	<0.01	-	-	-	-	1.42	0.70, 2.14	98%	<0.01

EP/ELBW: Extremely Preterm/Extremely Low Birth Weight; SMD: Standardized Mean Difference; VP/VLBW: Very Preterm/Very Low Birth Weight.

**ONLINE APPENDIX TABLE 5:** Meta-regression analysis of ADHD rating scales.

Variable	Covariate*	Coefficient	95% CI	<i>p</i>	
Inattention	Age	0.14	-0.22, 0.51	0.38	
	Article quality	1.08	-1.42, 3.60	0.34	
	Occurrence of Multiple Births	-0.2	-1.57, 1.17	0.77	
	Information Source (Patient)	-1.47	-3.80, 0.85	0.21	
	Countries	Norway	5.17	4.11, 6.23	0.0001
		Taiwan	-0.39	-1.53, 0.75	0.5
		UK	0.14	-0.91, 1.19	0.79
		USA	-0.17	-0.97, 0.62	0.66
	ADHD Rating Scale (Inattentive subtype)	ADHD-RS	1.69	-2.29, 5.67	0.4
		Conners	-0.23	-5.35, 4.89	0.92
	CSI-4	0.1	-5.02, 5.22	0.96	
	DBRS-Toddler	-0.51	-5.66, 4.63	0.84	
Hyperactivity/ Impulsivity	Age	0.01	-0.10, 0.13	0.76	
	Article quality	0.31	-0.56, 1.19	0.45	
	Occurrence of Multiple Births	0.41	-0.55, 1.38	0.39	
	Information Source (Patient)	-0.7	-2.20, 0.80	0.36	
	Countries	Canada	-0.25	-0.60, 0.09	0.15
		Germany	0.1	-0.32, 0.53	0.62
		Israel	0.29	-0.10, 0.69	0.14
		Norway	3.72	3.16, 4.28	0.0001
		Taiwan	-0.64	-1.24, -0.05	0.03
		UK	-0.02	-0.42, 0.38	0.92
		USA	-0.1	-0.37, 0.16	0.44
	ADHD Rating Scale (Hyperactivity/impulsivity subtype)	ADHD-RS	0.92	-1.16, 3.01	0.38
		Conners	0.1	-2.11, 2.32	0.92
	CSI-4	0.003	-2.69, 2.70	0.99	

	DBRS-Toddler	-0.66	-3.41, 2.08	0.63
	FBHKS	0.09	-2.62, 2.80	0.94
	Age	-0.007	-0.05, 0.45	0.78
	Article quality	-0.07	-0.34, 0.18	0.55
	Occurrence of Multiple Births	0.06	-0.19, 0.32	0.62
	Information Source (Teacher)	-0.15	-0.75, 0.45	0.62
	Countries			
	Brazil	0.12	-0.78, 1.02	0.79
	Canada	-0.24	-0.98, 0.49	0.52
	Germany	-0.0085	-0.74, 0.72	0.98
	Ireland	0.1	-0.63, 0.84	0.77
	Italy	0.69	-0.35, 1.74	0.19
	New Zealand	-0.09	-0.99, 0.80	0.83
	Norway	1.28	0.47, 2.08	0.001
	Sweden	0.12	-0.55, 0.80	0.71
	Switzerland	-0.03	0.96, 0.89	0.94
	The Netherlands	0.16	-0.75, 1.08	0.72
	UK	0.33	-0.40, 1.06	0.37
	USA	0.04	-0.59, 0.68	0.88
Combined	ADHD Rating Scale (Combined subtype)			
	ADHD-RS	4.1	2.91, 5.29	0.6
	CBCL	0.01	-0.51, 0.54	0.95
	Conners	0.03	-0.56, 0.63	0.9
	CSI-4	0.08	-0.54, 0.70	0.8
	SDQ	0.08	-0.45, 0.62	0.75
	TRF	-0.06	-0.68, 0.55	0.83
	YASR	-0.31	-0.88, 0.25	0.27

---

ADHD-RS: ADHD Rating Scale; CBCL: Child Behavior Checklist; CSI-4: Child Symptom Inventory-4; DBRS-Toddler: Disruptive Behavior Rating Scale - Toddler; FBBHKS: Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; TRF: Teacher Report Form; UK: United Kingdom; USA: United States of America; YASR: Young Adult Self Report. \*Age, article quality, occurrence of multiple births, and countries were included as continuous variables; Gravidity and Raters were included as categorical variables.

**ONLINE APPENDIX TABLE 6:** Studies excluded from the meta-analysis, with reasons.

Reference	Reason (s) for Exclusion (s)
Aarnoudse-Moens C, Weisglas-Kuperus N, Duivenvoorden H, Goudoever Jv, Oosterlaan J. 130 Executive Function and it's Impact on Mathematical Underachievement and Attention Problems in Very Preterm Children. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 2012;97(Suppl 2):A36-A36.	Conference abstract and/or poster
Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, Duivenvoorden HJ, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Executive function and IQ predict mathematical and attention problems in very preterm children. <i>PLoS one</i> . 2013;8(2):e55994	Not enough information/No answer from the authors
Abernethy LJ, Palaniappan M, Cooke RW. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in survivors of very low birth weight. <i>Arch Dis Child</i> . Oct 2002;87(4):279-283.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Astbury J, Orgill A, Bajuk B. Relationship between two-year behaviour and neurodevelopmental outcome at five years of very low-birthweight survivors. <i>Developmental medicine and child neurology</i> . Jun 1987;29(3):370-379.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Bohm B, Lundequist A, Smedler AC. Visual-motor and executive functions in children born preterm: the Bender Visual Motor Gestalt Test revisited. <i>Scandinavian journal of psychology</i> . Oct 2010;51(5):376-384.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Bora S, Pritchard VE, Chen Z, Inder TE, Woodward LJ. Neonatal cerebral morphometry and later risk of persistent inattention/hyperactivity in children born very preterm. <i>Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines</i> . Jul 2014;55(7):828-838.	Not enough information/No answer from the authors
Botellero VL, Skranes J, Bjuland KJ, et al. Mental health and cerebellar volume during adolescence in very-low-birth-weight infants: a longitudinal study. <i>Child and adolescent psychiatry and mental health</i> . 2016;10:6.	Duplicated - same sample as Indredavik 2010 <sup>31</sup> (included in the analysis) - University Hospital in Trondheim (1986–1988)
Boulet SL, Schieve LA, Boyle CA. Birth weight and health and developmental outcomes in US children, 1997-2005. <i>Maternal and child health journal</i> . Oct 2011;15(7):836-844.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Conrad AL, Richman L, Lindgren S, Nopoulos P. Biological and environmental predictors of behavioral sequelae in children born preterm. <i>Pediatrics</i> . Jan 2010;125(1):e83-89.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
D'Onofrio BM, Class QA, Rickert ME, Larsson H, Langstrom N, Lichtenstein P. Preterm birth and mortality and morbidity: a population-based quasi-experimental study. <i>JAMA psychiatry</i> . Nov 2013;70(11):1231-1240.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
D'Onofrio B, Class Q, Rickert M, Larsson H, Lanullngstrom N, Lichtenstein P. Psychiatric problems associated with preterm birth: A population-based, quasi-experimental study. <i>Behaviour Genetics</i> , 2012; 42(6):930.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores

Day KL, Van Lieshout RJ, Vaillancourt T, Saigal S, Boyle MH, Schmidt LA. Long-term effects of peer victimization on social outcomes through the fourth decade of life in individuals born at normal or extremely low birthweight. <i>The British journal of developmental psychology</i> . Dec 10 2016.	Duplicated - same sample as Boyle 2011 <sup>38</sup> and Van Lieshout 2015 <sup>39</sup> (both included in the analysis) - Central-west Ontario (1977-1982)
Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M, et al. Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study. <i>Pediatrics</i> . Jun 2009;123(6):1485-1492.	Not enough information/No answer from the authors
Delobel-Ayoub M, Kaminski M, Marret S, et al. Behavioral outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study. <i>Pediatrics</i> . Jun 2006;117(6):1996-2005.	Wrong patient population
Elgen SK, Sommerfelt K, Leversen KT, Markestad T. Minor neurodevelopmental impairments are associated with increased occurrence of ADHD symptoms in children born extremely preterm. <i>European child &amp; adolescent psychiatry</i> . Apr 2015;24(4):463-470.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Eryigit-Madzwamuse S, Wolke D. Attention problems in relation to gestational age at birth and smallness for gestational age. <i>Early human development</i> . Feb 2015;91(2):131-138.	Duplicated - same sample as Breeman 2016 <sup>13</sup> (included in the analysis) - The Bavarian Longitudinal Study (1985–1986)
Espirito Santo JL, Portuguese MW, Nunes ML. Cognitive and behavioral status of low birth weight preterm children raised in a developing country at preschool age. <i>Jornal de pediatria</i> . Jan-Feb 2009;85(1):35-41.	Wrong patient population
Farooqi A, Hagglof B, Serenius F. Behaviours related to executive functions and learning skills at 11 years of age after extremely preterm birth: a Swedish national prospective follow-up study. <i>Acta paediatrica</i> . Jun 2013;102(6):625-634.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Fevang SK, Hysing M, Markestad T, Sommerfelt K. Mental Health in Children Born Extremely Preterm Without Severe Neurodevelopmental Disabilities. <i>Pediatrics</i> . Apr 2016;137(4).	Not enough information/No answer from the authors
Ficks CA, Lahey BB, Waldman ID. Does low birth weight share common genetic or environmental risk with childhood disruptive disorders? <i>Journal of abnormal psychology</i> . Aug 2013;122(3):842-853.	Wrong patient population
Finnstrom O, Gaddlin PO, Leijon I, Samuelsson S, Wadsby M. Very-low-birth-weight children at school age: academic achievement, behavior and self-esteem and relation to risk factors. <i>The journal of maternal-fetal &amp; neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet</i> . Aug 2003;14(2):75-84.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores

Fletcher JM, Landry SH, Bohan TP, et al. Effects of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus on the long-term neurobehavioral development of preterm very-low-birthweight infants. <i>Developmental medicine and child neurology</i> . Sep 1997;39(9):596-606.	Wrong patient population
Foulder-Hughes LA, Cooke RW. Motor, cognitive, and behavioural disorders in children born very preterm. <i>Developmental medicine and child neurology</i> . Feb 2003;45(2):97-103.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Gaddlin PO, Finnstrom O, Hellgren K, Leijon I. Hospital readmissions and morbidity in a fifteen-year follow-up of very low birthweight children in Southeast Sweden. <i>Acta paediatrica</i> . Apr 2007;96(4):499-505.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Gardner F, Johnson A, Yudkin P, et al. Behavioral and emotional adjustment of teenagers in mainstream school who were born before 29 weeks' gestation. <i>Pediatrics</i> . Sep 2004;114(3):676-682.	Not enough information/No answer from the authors
Gücüyener K, Soysal S, Ergenekon E, et al. PO-0399 Neurodevelopmental and Behaviour Outcome of Preterms (ga. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 2014;99(Suppl 2):A376-A376.	Conference abstract and/or poster
Gustafsson P, Kallen K. Perinatal, maternal, and fetal characteristics of children diagnosed with attention-deficit-hyperactivity disorder: results from a population-based study utilizing the Swedish Medical Birth Register. <i>Developmental medicine and child neurology</i> . Mar 2011;53(3):263-268.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Hack M, Breslau N, Aram D, Weissman B, Klein N, Borawski-Clark E. The effect of very low birth weight and social risk on neurocognitive abilities at school age. <i>Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP</i> . Dec 1992;13(6):412-420.	Duplicated - same sample as Hack 2004 <sup>40</sup> (included in the analysis) - Rainbow Babies and Children's Hospital (1977-1979)
Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. <i>The New England journal of medicine</i> . Jul 25 1991;325(4):231-237.	Duplicated - same sample as Hack 2004 <sup>40</sup> (included in the analysis) - Rainbow Babies and Children's Hospital (1977-1979)
Hall J, Wolke D. A comparison of prematurity and small for gestational age as risk factors for age 6-13 year emotional problems. <i>Early human development</i> . Oct 2012;88(10):797-804.	Duplicated - same sample as Breeman 2016 <sup>13</sup> (included in the analysis) - The Bavarian Longitudinal Study (1985-1986)
Hallin AL, Stjernqvist K. Adolescents born extremely preterm: behavioral outcomes and quality of life. <i>Scandinavian journal of psychology</i> . Jun 2011;52(3):251-256.	Duplicated - same sample as Stjernqvist 1995 <sup>76</sup> , (included in the analysis) - University Hospital of Lund, Sweden (1984-1986)
Halmoy A, Klungsoyr K, Skjaerven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological psychiatry</i> . Mar 01 2012;71(5):474-481.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores



Healy E. Cognitive, psycho-social, and medical outcomes of very low birth weight infants at age 10-14 years in Ireland. <i>European Child and Adolescent Psychiatry</i> , 2013;22(2):S142.	Conference abstract and/or poster
Hultman CM, Torrang A, Tuvblad C, Cnattingius S, Larsson JO, Lichtenstein P. Birth weight and attention-deficit/hyperactivity symptoms in childhood and early adolescence: a prospective Swedish twin study. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> . Mar 2007;46(3):370-377.	Wrong patient population
Indredavik MS, Skranes JS, Vik T, et al. Low-birth-weight adolescents: psychiatric symptoms and cerebral MRI abnormalities. <i>Pediatric neurology</i> . Oct 2005;33(4):259-266.	Duplicated - same sample as Indredavik 2010 <sup>31</sup> (included in the analysis) - University Hospital in Trondheim (1986–1988)
Indredavik MS, Vik T, Heyerdahl S, Kulseng S, Fayers P, Brubakk AM. Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. <i>Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition</i> . Sep 2004;89(5):F445-450.	Duplicated - same sample as Indredavik 2010 <sup>31</sup> (included in the analysis) - University Hospital in Trondheim (1986–1988)
Jaekel J, Wolke D, Bartmann P. Poor attention rather than hyperactivity/impulsivity predicts academic achievement in very preterm and full-term adolescents. <i>Psychological medicine</i> . Jan 2013;43(1):183-196.	Duplicated - same sample as Breeman 2016 <sup>13</sup> , (included in the analysis) - The Bavarian Longitudinal Study (1985–1986)
Johnson KA, Healy E, Dooley B, Kelly SP, McNicholas F. Children born with very low birth weight show difficulties with sustained attention but not response inhibition. <i>Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence</i> . 2015;21(5):629-647.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Johnson S, Kochhar P, Hennessy E, Marlow N, Wolke D, Hollis C. Antecedents of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children Born Extremely Preterm. <i>Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP</i> . May 2016;37(4):285-297.	Duplicated - same sample as Johnson 2010 <sup>37</sup> (included in the analysis) -EPICure Study (March - December 1995)
Kittler PM, Gardner JM, Lennon EM, Flory MJ, Mayes LC, Karmel BZ. The development of selective attention and inhibition in NICU graduates during the preschool years. <i>Developmental neuropsychology</i> . 2011;36(8):1003-1017.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Klebanov PK, Brooks-Gunn J, McCormick MC. Classroom behavior of very low birth weight elementary school children. <i>Pediatrics</i> . Nov 1994;94(5):700-708.	Not enough information/No answer from the authors
Krageloh-Mann I, Toft P, Lunding J, Andresen J, Pryds O, Lou HC. Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation. <i>Acta paediatrica</i> . Aug 1999;88(8):897-908.	Not enough information/No answer from the authors
Lahat A, Van Lieshout RJ, Saigal S, Boyle MH, Schmidt LA. ADHD among young adults born at extremely low birth weight: the role of fluid intelligence in childhood. <i>Frontiers in psychology</i> . 2014;5:446.	Duplicated - same sample as Boyle 2011 <sup>38</sup> and Van Lieshout 2015 <sup>39</sup> (both included in the analysis) - Central-west Ontario (1977-1982)

Langerock N, van Hanswijck de Jonge L, Bickle Graz M, Huppi PS, Borradori Tolsa C, Barisnikov K. Emotional reactivity at 12 months in very preterm infants born at <29 weeks of gestation. <i>Infant behavior &amp; development</i> . Jun 2013;36(3):289-297.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Lean RE. The Attention Abilities and Grey Matter Development of School Aged Children Born Very Preterm. <i>Arts &amp; Sciences Electronic Theses and Dissertations</i> . 2015;660.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and ADHD in schoolchildren - A Swedish national cohort study. <i>Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics</i> , 2010; 99: 66	Duplicated - same sample as Lindström 2009 <sup>77</sup> (included in the analysis) - Swedish national registers (1973-1979)
Lindstrom K, Lindblad F, Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born preterm: a Swedish national cohort study. <i>Pediatrics</i> . Jan 2009;123(1):e47-53.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Lindstrom K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. <i>Pediatrics</i> . May 2011;127(5):858-865.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Loe IM, Lee ES, Luna B, Feldman HM. Behavior problems of 9-16 year old preterm children: biological, sociodemographic, and intellectual contributions. <i>Early human development</i> . Apr 2011;87(4):247-252.	Wrong patient population
Lowe J, MacLean PC, Shaffer ML, Watterberg K. Early working memory in children born with extremely low birth weight: assessed by object permanence. <i>Journal of child neurology</i> . Apr 2009;24(4):410-415.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Lozano-Botellero V, Indredavik M, Skranes J, Lydersen S, Brubakk A, Martinussen M. PO-0005 Cerebellum, Thalamus and Cerebral Cortex in Vlbw Adolescents' Mental Health. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 2014;99(Suppl 2):A253-A253.	Conference abstract and/or poster
Lozano-Botellero V, Indredavik M, Skranes J, Lydersen S, Brubakk A, Martinussen M. PO-0004 Entorhinal Cortical Thinning and ADHD And Relational Problems in VLBW Adolescents. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 2014;99(Suppl 2):A252-A253.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Lund LK, Vik T, Skranes J, Brubakk AM, Indredavik MS. Psychiatric morbidity in two low birth weight groups assessed by diagnostic interview in young adulthood. <i>Acta paediatrica</i> . Apr 2011;100(4):598-604.	Duplicated - same sample as Indredavik 2010 <sup>31</sup> (included in the analysis) - University Hospital in Trondheim (1986–1988)
McCormick MC, Gortmaker SL, Sobol AM. Very low birth weight children: behavior problems and school difficulty in a national sample. <i>The Journal of pediatrics</i> . Nov 1990;117(5):687-693.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores

Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Journal of developmental and behavioral pediatrics</i> : <i>JDBP</i> . Feb 2002;23(1):16-22.	Wrong patient population
Modrusan-Mozetic Z, Prpic I, Sindjic-Simundic N, Cicvaric-Vlastic I, Paucic-Kirincic E. Neurological and cognitive outcome of extremely low birth weight (ELBW) and very low birth weight (VLBW) infants and two at four years of age. <i>Paediatrica Croatica</i> . 2003;47(2):57-60.	Abstract only
Morales MR, Polizzi C, Sullioti G, Mascolino C, Perricone G. Early Precursors of Low Attention and Hyperactivity in Moderately and Very Preterm Children at Preschool Age. <i>Pediatric Reports</i> . 2013;5(4):e18.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsal K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. <i>Pediatrics</i> . Apr 2011;127(4):e874-882.	Not enough information/No answer from the authors
Mulder H, Pitchford NJ, Marlow N. Inattentive behaviour is associated with poor working memory and slow processing speed in very preterm children in middle childhood. <i>The British journal of educational psychology</i> . Mar 2011;81(Pt 1):147-160.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Mulder H, Pitchford NJ, Marlow N. Processing speed mediates executive function difficulties in very preterm children in middle childhood. <i>Journal of the International Neuropsychological Society</i> : <i>JINS</i> . May 2011;17(3):445-454.	Duplicated - same sample as Samara 2008 <sup>36</sup> (included in the analysis) - EPICure Study (March - December 1995)
Murray AL, Scratch SE, Thompson DK, et al. Neonatal brain pathology predicts adverse attention and processing speed outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. <i>Neuropsychology</i> . Jul 2014;28(4):552-562.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Murray E, Matijasevich A, Santos IS, et al. Sex differences in the association between foetal growth and child attention at age four: specific vulnerability of girls. <i>Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines</i> . Dec 2015;56(12):1380-1388.	Duplicated - Same sample as Murray 2016 <sup>33</sup> (included in the analysis) - 2004 Pelotas Cohort
Nigg JT, Breslau N. Prenatal smoking exposure, low birth weight, and disruptive behavior disorders. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> . Mar 2007;46(3):362-369.	Wrong patient population
O'Callaghan MJ, Burns YR, Gray PH, et al. School performance of ELBW children: a controlled study. <i>Developmental medicine and child neurology</i> . Oct 1996;38(10):917-926.	Not enough information/No answer from the authors
O'Keefe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. <i>Pediatrics</i> . Aug 2003;112(2):301-307.	Wrong patient population

Pettersson E, Sjolander A, Almqvist C, et al. Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: a within-twin pair analysis. <i>Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines</i> . Apr 2015;56(4):453-459.	Wrong patient population
Pizzo R, Urben S, M VDL, et al. Attentional networks efficiency in preterm children. <i>Journal of the International Neuropsychological Society : JINS</i> . Jan 2010;16(1):130-137.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Poole KL, Schmidt LA, Missiuna C, Saigal S, Boyle MH, Van Lieshout RJ. Childhood motor coordination and adult psychopathology in extremely low birth weight survivors. <i>Journal of affective disorders</i> . Jan 15 2016;190:294-299.	Duplicated - same sample as Boyle 2011 <sup>38</sup> and Van Lieshout 2015 <sup>39</sup> (both (included in the analysis) - Central-west Ontario (1977-1982)
Potgieter S, Vervisch J, Lagae L. Event related potentials during attention tasks in VLBW children with and without attention deficit disorder. <i>Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology</i> . Oct 2003;114(10):1841-1849.	Wrong patient population
Potgieter ST, de Cock P. Information processing in very-low-birth-weight children with and without attention deficit disorder. <i>Biology of the neonate</i> . 2004;85(3):203-209.	Wrong patient population
Rommel AS, James SN, McLoughlin G, et al. Association of Preterm Birth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Like and Wider-Ranging Neurophysiological Impairments of Attention and Inhibition. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> . Jan 2017;56(1):40-50.	Wrong patient population
Saigal S, Pinelli J, Hoult L, Kim MM, Boyle M. Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. <i>Pediatrics</i> . May 2003;111(5 Pt 1):969-975.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Saigal S, Stoskopf BL, Streiner DL, Burrows E. Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. <i>Pediatrics</i> . Aug 2001;108(2):407-415.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Shamberger R. Attention-deficit disorder associated with breast-feeding: a brief report. <i>Journal of the American College of Nutrition</i> . Aug 2012;31(4):239-242.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Pediatrics</i> . Jan 2014;133(1):e14-22.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Simic N, Asztalos EV, Rovet J. Impact of neonatal thyroid hormone insufficiency and medical morbidity on infant neurodevelopment and attention following preterm birth. <i>Thyroid : official journal of the American Thyroid Association</i> . Apr 2009;19(4):395-401.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores

Singh GK, Kenney MK, Ghandour RM, Kogan MD, Lu MC. Mental Health Outcomes in US Children and Adolescents Born Prematurely or with Low Birthweight. <i>Depression research and treatment</i> . 2013;2013:570743.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Skranes J, Vangberg TR, Kulseng S, et al. Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight. <i>Brain : a journal of neurology</i> . Mar 2007;130(Pt 3):654-666.	Duplicated - same sample as Indredavik 2010 <sup>31</sup> (included in the analysis) - University Hospital in Trondheim (1986–1988)
Stein RE, Siegel MJ, Bauman LJ. Are children of moderately low birth weight at increased risk for poor health? A new look at an old question. <i>Pediatrics</i> . Jul 2006;118(1):217-223.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Stjernqvist K, Svenningsen NW. Extremely low-birth-weight infants less than 901 g: development and behaviour after 4 years of life. <i>Acta paediatrica</i> . May 1995;84(5):500-506.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Strang-Karlsson S, Raikkonen K, Pesonen AK, et al. Very low birth weight and behavioral symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in young adulthood: the Helsinki study of very-low-birth-weight adults. <i>The American journal of psychiatry</i> . Oct 2008;165(10):1345-1353.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores
Szatmari P, Saigal S, Rosenbaum P, Campbell D, King S. Psychiatric disorders at five years among children with birth weights less than 1000 g: a regional perspective. <i>Developmental medicine and child neurology</i> . Nov 1990;32(11):954-962.	Duplicated - same sample as Boyle 2011 <sup>38</sup> and Van Lieshout 2015 <sup>39</sup> (both included in the analysis) - Central-west Ontario (1977-1982)
Taylor HG, Margevicius S, Schluchter M, Andreias L, Hack M. Persisting behavior problems in extremely low birth weight adolescents. <i>Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP</i> . Apr 2015;36(3):178-187.	Duplicated - same sample as Hack 2009 <sup>41</sup> (included in the analysis) - Rainbow Babies and Children's Hospital (1992–1995)
Tsekoura E, Sdona E, Kotsia E, Orfanidou I, Matziota A, Alexopoulou E. The epidemic of multiple births: Data from a tertiary center follow up program of high risk neonates. <i>Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine</i> . 2014;27: 424.	Conference abstract and/or poster
Ure A, Doyle LW, Northam E, Treyvaud K, Anderson, P J. The clinical presentation of ADHD and ASD symptoms in children born preterm. <i>J Paediatr Child Health</i> . 2012;48: 109.	Conference abstract and/or poster
van der Meere J, Borger NA, Potgieter ST, Pirila S, De Cock P. Very low birth weight and attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence</i> . Nov 2009;15(6):605-618.	Wrong patient population
Van Hus JW, Potharst ES, Jeukens-Visser M, Kok JH, Van Wassenaer-Leemhuis AG. Motor impairment in very preterm-born children: links with other developmental deficits at 5 years of age. <i>Developmental medicine and child neurology</i> . Jun 2014;56(6):587-594.	Not enough information/No answer from the authors

Verkerk G, Houtzager B, JeukensVisser M, et al 325 Attention Problems in Very Low Birth Weight Preschoolers. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 2012;97:A95.	Duplicated - same sample as Van Hus 2014 - Emma's Children's Hospital/Academic medical Centre, Amsterdam (2007-2009)
Wall BM.Executive function of children born preterm. <i>ProQuest Information &amp; Learning, US</i> . 1996; 57.	Wrong patient population
Whitaker AH, Van Rossem R, Feldman JF, et al. Psychiatric outcomes in low-birth-weight children at age 6 years: relation to neonatal cranial ultrasound abnormalities. <i>Archives of general psychiatry</i> . Sep 1997;54(9):847-856.	Wrong patient population
Wilson-Ching M, Molloy CS, Anderson VA, et al. Attention difficulties in a contemporary geographic cohort of adolescents born extremely preterm/extremely low birth weight. <i>Journal of the International Neuropsychological Society : JINS</i> . Nov 2013;19(10):1097-1108.	Duplicated - same sample as Burnett 2014 <sup>43</sup> (included in the analysis) - Victorian Infant Collaborative Study Group (1991-1992)
Woodward LJ, Bora S, Moor S. Psychiatric outcomes at age 9 of a regional cohort of children born very preterm. <i>J Paediatr Child Health</i> , 2012;48:39.	Conference abstract and/or poster
Yau G, Schluchter M, Taylor HG, et al. Bullying of extremely low birth weight children: associated risk factors during adolescence. <i>Early human development</i> . May 2013;89(5):333-338.	Duplicated - same sample as Hack 2009 <sup>41</sup> (included in the analysis) - Rainbow Babies and Children's Hospital (1992–1995)
Ziborova M, Keshishian E, Sakharova E, Burdukova J. Delayed neurodevelopmental outcomes in pre-/early school-aged VPT/VLBW children. <i>Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine</i> . 2014;27: 263.	Measure not assessing/deriving strictly DSM/ICD ADHD diagnosis or dimensional scores

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dada a proporção aumentada de crianças nascendo e sobrevivendo ao parto prematuro e ao baixo peso ao nascer, as consequências a longo prazo para os indivíduos e a sociedade devem ser abordadas. Esta tese de doutorado teve como resultado a produção de 2 artigos científicos, um dos quais se encontra publicado e o segundo encontra-se pronto para submissão.

O primeiro artigo realizou uma revisão sistemática e meta-análise, onde avaliamos o risco de indivíduos MP/MBPN e EP/EBPN em desenvolver TDAH, enfatizando diagnósticos categóricos e dimensionais bem definidos e fornecendo evidências de associações robustas. Em 12 estudos de diagnóstico categórico em que os pesquisadores avaliaram um total de 1.787 indivíduos, sugeriu-se que indivíduos MP/MBPN e EP/EBPN tenham aproximadamente 3 vezes mais chances de serem diagnosticados com TDAH do que controles nascidos a termo. No grupo MP/MBPN, essa probabilidade foi aproximadamente duplicada, enquanto no grupo EP/EBPN foi aumentada quatro vezes. Esse aumento de risco de TDAH de aproximadamente 300% talvez seja o fator de risco ambiental mais forte para o TDAH de qualquer tipo (biológico ou ambiental) até agora descrito.

Ainda no artigo 1, em 29 estudos sobre sintomas de TDAH envolvendo um total de 3.504 indivíduos, demonstramos que os sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade estão associados de maneira semelhante aos recém-nascidos MP/MBPN, com grandes tamanhos de efeito encontrados para as dimensões de desatenção e tamanhos de efeito moderados para hiperatividade/impulsividade.

Já no segundo artigo, construímos uma calculadora de risco fácil de usar para prever, entre os recém-nascidos MP/MBPN, o risco de desenvolver o diagnóstico de TDAH cerca de 6 anos depois. Constatamos que a combinação do número total de sintomas de TDAH da mãe e alguns dados categóricos neonatais (tempo de internação, sepse tardia confirmada por hemocultura, enterocolite necrosante, convulsões neonatais, leucomalácia periventricular e síndrome do desconforto respiratório) alcançaram bom desempenho para discriminar entre aqueles que

desenvolverão TDAH vs. aqueles que não o farão. O modelo mostrou especificidade para o TDAH em comparação com outras psicopatologias infantis comuns (Transtornos de Ansiedade e Transtorno de Oposição e Desafio).

Do ponto de vista clínico, a calculadora de risco representa uma ferramenta prática para a identificação precoce de crianças MP/MBPN com alto risco para diagnóstico futuro de TDAH. Este instrumento pode ser usado por pediatras, médicos de cuidados primários e quaisquer outros médicos que cuidam desses pacientes. Tendo uma melhor estimativa de risco, os médicos podem selecionar pacientes que necessitem de um monitoramento mais de perto. Além disso, a identificação precoce dos sintomas do TDAH pode possibilitar intervenções preventivas e de tratamento precoces, a fim de reduzir o aparecimento ou comprometimento do TDAH na família, na escola, no trabalho e nos relacionamentos. A criação de intervenções de caráter preventivo específicas para as famílias, para as gestantes, para os neonatos e para as crianças são necessárias para minimizar os efeitos da prematuridade, do baixo peso ao nascer e, conseqüentemente do TDAH.

Do ponto de vista da pesquisa, estudos futuros devem se concentrar em replicar a calculadora de risco em amostras populacionais de maior escala, realizar validações externas em outros países e avaliar a eficácia na estratificação de risco da calculadora. Além disso, é necessário esclarecer os mecanismos fisiopatológicos por trás dos fatores de risco pré-natais e neonatais para TDAH, tanto genéticos quanto ambientais, para melhorar nossa compreensão da etiologia do TDAH e para desenvolver estratégias de prevenção e intervenção clinicamente apropriadas para minimizar a morbidade das crianças MP/MBPN.



## 9. ANEXOS

### 9.1 COMENTÁRIO PUBLICADO DO ARTIGO 1

#### **ADHD and Early Experience: Revisiting the Case of Low Birth Weight**

Joel T. Nigg <sup>a</sup> and Minkyong Song <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Doernbecher Children's Hospital

<sup>b</sup> School of Nursing, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon

Pediatrics January 2018, 141 (1) e20173488;

DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3488>

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

#### **Abbreviations**

**ADHD:** attention-deficit/hyperactivity disorder

**LBW:** low birth weight

**PM:** premature

The improving survival rates of extremely low, very low, and low birth weight (LBW) and premature (PM) infants are good news. Scientifically, they raise complex questions about trends in the incidence of neurodevelopmental conditions (1), from severe injuries like cerebral palsy, now declining after earlier increases in incidence (2), to subtler yet also disabling and costly conditions like attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), whose true incidence likewise may not have increased in the past 15 years (3).

In the accompanying meta-analysis by Franz et al (4), the magnitude of the association of LBW/PM with ADHD is striking; at a risk increase of ~300%, it is perhaps

the strongest single risk factor for ADHD of any type (biological or environmental) now known. At this effect size, LBW/PM would characterize a substantial portion of ADHD cases. Researchers of ADHD populations who can clarify how many patients had LBW/PM, and who can include more in-depth characterization of ADHD than was possible in many of the studies included by Franz et al (4) will help to determine how well these findings generalize across different sampling approaches.

LBW is multiply determined, but it also has modest heritability (5). The authors of studies of LBW have rarely if ever considered causally informative designs (6) to take into account genotype-environment correlation or other unmeasured third causes of both LBW/PM and ADHD. For example, a study of surrogate mothers revealed that much of maternal smoking's association with offspring ADHD is accounted for by genotype-environment correlation (7). Thus, causal inferences should be made cautiously here. However, the modest heritability of LBW compared with ADHD could suggest that the direct effect of LBW/PM on ADHD cannot be accounted for entirely by genotype-environment correlation. Thus, with their findings, Franz et al (4) underscore the commonplace understanding that ADHD is not determined simply by heredity, but more likely by the interplay of genetic and environmental dynamics, and that the disorder may ultimately be understood as an epigenetic condition (8,9).

It is possible that many informative studies were excluded from the meta-analysis, and the authors note other limitations (heterogeneity of effect sizes, pooling across time and nation). We also note that the many important contributors to LBW/PM, such as maternal smoking, were, perhaps necessarily, beyond the scope of the current report. Yet, it is unlikely that these concerns would overturn the present findings. For example, LBW is associated with ADHD even when maternal smoking is considered in a comparison of LBW and children with normal birth weight (10).

The magnitude of the observed association raises several additional questions. First, how specific is this linkage to ADHD? As the authors document, other conditions besides ADHD can arise from LBW/PM, but, apparently, few study authors have looked at ADHD and other conditions together in the same cohort. It may be that the effect size is similar for ADHD as for anxiety or other conditions, but this is unclear when one considers their frequent overlap. If the association with ADHD is reliably

larger than with other developmental conditions, why would this be? Does LBW/PM primarily confer greater susceptibility to whatever follows, and if so, then how is what follows ultimately determined? Crucially, how do some children at risk because of LBW/PM avoid neurodevelopmental harm? Again, of course, genetic susceptibility is likely one important moderator. But early risk further interacts with postnatal experiences, such as caregiver attunement or breastfeeding (11), that may be able to rescue children at risk from LBW/PM, perhaps by epigenetic alterations (12). It will be important to identify such actionable protective mechanisms.

This raises another key question: what are the key mediators in this association? Potentially traceable biological injury is of particular interest. The authors mention some of the many possible biological mechanisms that might mediate this effect but did not attempt to address that question in the current study, probably because of a shortage of comparable studies. In particular, along with the expected influence of genetic susceptibilities, do variable outcomes depend on the particular nature of the injury (e.g., germinal matrix/intraventricular hemorrhage versus parenchymal lesions(13))? Ongoing progress in brain imaging of fetal and neonatal brain structure and function holds considerable promise here.

Of particular interest is understanding the association between LBW/PM and ADHD-related comorbid conditions. For example, how does this association parse in relation to comorbid features of ADHD (besides inattention or hyperactivity as examined here), such as motor development (14) or emotional irritability? As the authors note, the authors of several studies have suggested potential features of ADHD with LBW/PM, including more neurologic problems but less psychiatric comorbidity. It was unfortunate that study variation prevented the authors from being able to pool such effects. This point now warrants much more focused investigation in light of emerging ideas about heterogeneity in ADHD and other disorders.

Overall, the increasing evidence of early-life influences on ADHD requires explanation. It also raises new opportunities for understanding ADHD etiology at the level both of mechanisms and of individual clinical variation. In addition, these types of findings reveal the need for new prospective studies of early development, in which scientists can consider genetic and environmental effects together. In particular, an

approach in which epigenetic change in relation to early experience is examined and in which, when possible, causally informative designs are used (6) could dramatically improve current understanding of ADHD etiology. The coming generation of research on ADHD is likely to include more sophisticated, integrative accounts of how subtle neurodevelopmental injury is involved in child psychiatric conditions such as ADHD.

**Footnotes:** Opinions expressed in these commentaries are those of the authors and not necessarily those of the American Academy of Pediatrics or its Committees.

Accepted October 24, 2017.

**Address correspondence to:** Joel T. Nigg, PhD, Department of Psychiatry, Doernbecher Children's Hospital, Oregon Health & Science University, Portland, OR 97238. E-mail: [niggj@ohsu.edu](mailto:niggj@ohsu.edu).

**Financial disclosure:** The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**Funding:** Funded by National Institute of Mental Health grant R37-59105 to Dr Nigg. Funded by the National Institutes of Health (NIH).

**Potential conflict of interest:** The authors have indicated they have no potential conflicts of interest to disclose.

**Companion paper:** A companion to this article can be found online at [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2017-1645](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2017-1645).

## References

1. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med*. 2017;**376**(7):617–628

2. Durkin MS, Benedict RE, Christensen D, et al. Prevalence of cerebral palsy among 8-year-old children in 2010 and preliminary evidence of trends in its relationship to low birthweight. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;**30**(5):496–510
3. Erskine HE, Ferrari AJ, Nelson P, et al. Epidemiological modelling of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder for the Global Burden of Disease Study 2010. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;**54**(12):1263-1274
4. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;**141**(1):e20171645
5. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG*. 2000;**107**(3):375–381
6. Lewis SJ, Relton C, Zammit S, Smith GD. Approaches for strengthening causal inference regarding prenatal risk factors for childhood behavioural and psychiatric disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;**54**(10):1095–1108
7. Thapar A, Rice F, Hay D, et al. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry*. 2009;**66**(8):722–727
8. Nigg J. Environment, developmental origins, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;**166**(4):387–388
9. Nigg J, Nikolas M, Burt SA. Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;**49**(9):863–873
10. Nigg JT, Breslau N. Prenatal smoking exposure, low birth weight, and disruptive behavior disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;**46**(3):362–369
11. Wazana A, Moss E, Jolicoeur-Martineau A, et al. The interplay of birth weight, dopamine receptor D4 gene (DRD4), and early maternal care in the prediction of disorganized attachment at 36 months of age. *Dev Psychopathol*. 2015;**27**(4, pt 1):1145–1161
12. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004;**7**(8):847–854
13. Whitaker AH, Feldman JF, Lorenz JM, et al. Neonatal head ultrasound abnormalities in preterm infants and adolescent psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;**68**(7):742–752

14. Martel MM, Lucia VC, Nigg JT, Breslau N. Sex differences in the pathway from low birth weight to inattention/hyperactivity. *J Abnorm Child Psychol.* 2007;**35**(1):87–96

### 9.3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos convidando você e a criança pela qual você é responsável a participar da pesquisa "Fatores de Risco Para Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Crianças Muito Prematuras e/ou com Muito Baixo Peso ao Nascer" desenvolvido pelo Programa de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (ProDAH) e pelo Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é uma condição psiquiátrica que afeta crianças, adolescentes e adultos, e tem como características principais um excesso de hiperatividade e impulsividade, e dificuldade em manter a atenção durante as atividades diárias. Se não diagnosticado e tratado adequadamente, o TDAH pode causar prejuízos no convívio familiar/social, e fraco desempenho escolar e profissional.

Crianças que nasceram prematuras, ou seja, antes do tempo esperado para uma gestação normal, tem mais chances de desenvolver o TDAH no futuro quando comparadas a crianças que nasceram na idade gestacional esperada. Entretanto, ainda não está bem estabelecido quais são as características que a criança que nasceu prematura apresenta e que a fazem desenvolver o TDAH.

Nosso objetivo é criar um escore de avaliação que ajude pediatras a identificar, entre crianças que nasceram muito prematuras (com menos de 32 semanas de gestação) e/ou de muito baixo peso ao nascer (menos de 1,5 Kg), aquelas que apresentam risco maior de desenvolver TDAH no futuro, buscando assim uma triagem precoce dessa doença.

Ao aceitarem participar do estudo, a criança pela qual você é responsável será avaliada por um psiquiatra especialista em infância e adolescência. A avaliação consiste em uma entrevista psiquiátrica, onde serão feitas perguntas e preenchidos questionários a respeito do comportamento da criança com o objetivo de avaliar os sintomas atencionais, de hiperatividade e impulsividade. Também será fornecido um questionário a ser entregue e preenchido pelo professor da escola de educação infantil, pré-escola ou escola no caso de a criança pela qual você é responsável estar frequentando esses locais. Também acessaremos dados da criança já coletados

previamente, durante o nascimento e internação hospitalar, tais como idade gestacional, peso ao nascimento, problemas de saúde na internação neonatal, exames de neuroimagem, informações da mãe como idade, nível sócio econômico, escolaridade e história familiar TDAH.

Havendo um diagnóstico positivo de TDAH, o médico da equipe irá explicar a doença e irá sugerir quais os encaminhamentos necessários para o tratamento da condição na rede pública.

As avaliações serão realizadas no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA, terão duração de aproximadamente uma hora e meia e ocorrerão na seguinte ordem: consulta atual (hoje), consulta complementar, se necessário de acordo com o tempo que leva para responder aos questionários e consulta de devolução dos resultados de nossas avaliações onde forneceremos um resumo das avaliações que poderão ser entregues ao médico assistente do indivíduo. Em cada uma das avaliações o paciente será atendido por um médico psiquiatra especialista em infância e adolescência.

Para este estudo não são conhecidos riscos associados aos procedimentos previstos. Pode haver algum desconforto a você ou a criança ao responder a algumas perguntas pessoais, sendo que é possível interromper a participação a qualquer momento. Como benefício aos participantes, você também receberá uma avaliação psiquiátrica realizada por uma equipe com ampla experiência na saúde mental, sobretudo o TDAH em crianças e adolescentes, tendo a possibilidade de identificar alguns sintomas ainda não identificados. O estudo também contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros.

A sua participação e da criança pela qual você é responsável é totalmente voluntária e você pode desistir quando desejar. Você tem o direito de não participar desta pesquisa. A não participação ou desistência após ingressar no estudo não implicará em nenhum tipo de prejuízo de qualquer natureza ao paciente e/ou seus familiares. A participação no estudo não implicará em nenhum tipo de avaliação curricular. A recusa em participar ou a desistência da participação ao longo do estudo não acarretará nenhum prejuízo ao vínculo com a instituição.



Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. A equipe se responsabiliza em fornecer passagem de ônibus para a criança e um adulto responsável acompanhante, ida e volta para aqueles indivíduos residentes em Porto Alegre.

Os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos seus dados de identificação pessoal e os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo.

Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa através do contato com o Dr. Adelar Pedro Franz ou com o pesquisador responsável, Dr. Luis Augusto Rohde, pelo telefone 51-3359-8094 (horário comercial), ou 51-3359-8272 todas as sextas-feiras das 13:30h às 16:30h. Se desejar esclarecimentos quanto a questões de ética em pesquisa, o Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 33597640, das 8h às 17h, de segunda à sexta. Este documento será elaborado em duas vias, sendo uma delas entregue ao participante e outra mantida pelo grupo de pesquisadores.

Entendi as informações prestadas, tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas e declaro estar de acordo com a participação neste estudo.

Nome completo da criança: \_\_\_\_\_

Nome completo do responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Porto Alegre, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

## 9.4 ADULT ADHD SELF REPORT SCALE

Responda a todas as perguntas abaixo. Marque um X no espaço que melhor descreve você nos últimos 6 meses (só marque 1 resposta em cada linha).					
	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
1. Com que frequência você comete erros por falta de atenção quando tem de trabalhar num projeto chato ou difícil?	0	1	2	3	4
2. Com que frequência você tem dificuldade para manter a atenção quando está fazendo um trabalho chato ou repetitivo?	0	1	2	3	4
3. Com que frequência você tem dificuldade para se concentrar no que as pessoas dizem, mesmo quando elas estão falando diretamente com você?	0	1	2	3	4
4. Com que frequência você deixa um projeto pela metade depois de já ter feito as partes mais difíceis?	0	1	2	3	4
5. Com que frequência você tem dificuldade para fazer um trabalho que exige organização?	0	1	2	3	4
6. Quando você precisa fazer algo que exige muita concentração, com que frequência você evita ou adia o início?	0	1	2	3	4
7. Com que frequência você coloca as coisas fora do lugar ou tem de dificuldade de encontrar as coisas em casa ou no trabalho?	0	1	2	3	4
8. Com que frequência você se distrai com atividades ou barulho a sua volta?	0	1	2	3	4
9. Com que frequência você tem dificuldade para lembrar de compromissos ou obrigações?	0	1	2	3	4
<b>PARTE A – TOTAL</b>					
1. Com que frequência você fica se mexendo na cadeira ou balançando as mãos ou os pés quando precisa ficar sentado (a) por muito tempo?	0	1	2	3	4
2. Com que frequência você se levanta da cadeira em reuniões ou em outras situações onde deveria ficar sentado (a)?	0	1	2	3	4
3. Com que frequência você se sente inquieto (a) ou agitado (a)?	0	1	2	3	4
4. Com que frequência você tem dificuldade para sossegar e relaxar quando tem tempo livre para você?	0	1	2	3	4
5. Com que frequência você se sente ativo (a) demais e necessitando fazer coisas, como se estivesse “com um motor ligado”?	0	1	2	3	4
6. Com que frequência você se pega falando demais em situações sociais?	0	1	2	3	4
7. Quando você está conversando, com que frequência você se pega terminando as frases das pessoas antes delas?	0	1	2	3	4
8. Com que frequência você tem dificuldade para esperar nas situações onde cada um tem a sua vez?	0	1	2	3	4
9. Com que frequência você interrompe os outros quando eles estão ocupados?	0	1	2	3	4
<b>PARTE B – TOTAL</b>					
<b>SOMA TOTAL (PARTE A + PARTE B)</b>					