



ARTIGO ORIGINAL

Maternal depression and anxiety and fetal-neonatal growth[☆]



Tiago Miguel Pinto^{a,*}, Filipa Caldas^b, Cristina Nogueira-Silva^{c,d,e} e Bárbara Figueiredo^a

^a Universidade do Minho, Escola de Psicologia, Braga, Portugal

^b Universidade do Minho, Escola de Ciências da Saúde, Braga, Portugal

^c Universidade do Minho, Escola de Ciências da Saúde, Instituto de Pesquisa em Ciências de Vida e Saúde (ICVS), Braga, Portugal

^d ICVS/3B's – PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal

^e Hospital de Braga, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Braga, Portugal

Recebido em 21 de agosto de 2016; aceito em 10 de novembro de 2016

KEYWORDS

Maternal depression;
Maternal anxiety;
Fetal-neonatal
growth outcomes;
Fetal-neonatal
growth trajectories

Abstract

Objective: Maternal depression and anxiety have been found to negatively affect fetal and neonatal growth. However, the independent effects of maternal depression and anxiety on fetal-neonatal growth outcomes and trajectories remain unclear. This study aimed to analyze simultaneously the effects of maternal prenatal depression and anxiety on (1) neonatal growth outcomes, and (2), on fetal-neonatal growth trajectories, from the 2nd trimester of pregnancy to childbirth.

Methods: A sample of 172 women was recruited and completed self-reported measures of depression and anxiety during the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy, and at childbirth. Fetal and neonatal biometrical data were collected from clinical reports at the same assessment moments.

Results: Neonates of prenatally anxious mothers showed lower weight ($p=0.006$), length ($p=0.025$), and ponderal index ($p=0.049$) at birth than neonates of prenatally non-anxious mothers. Moreover, fetuses-neonates of high-anxiety mothers showed a lower increase of weight from the 2nd trimester of pregnancy to childbirth than fetuses-neonates of low-anxiety mothers ($p<0.001$). Considering maternal depression and anxiety simultaneously, only the effect of maternal anxiety was found on these markers of fetal-neonatal growth outcomes and trajectories.

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.11.005>

[☆] Como citar este artigo: Pinto TM, Caldas F, Nogueira-Silva C, Figueiredo B. Maternal depression and anxiety and fetal-neonatal growth. J Pediatr (Rio J). 2017;93:452–9.

* Autor para correspondência.

E-mail: tmpinto@psi.uminho.pt (T.M. Pinto).

PALAVRAS-CHAVE

Depressão materna;
Ansiedade materna;
Resultados
de crescimento fetal
e neonatal;
Trajetórias
de crescimento fetal
e neonatal

Conclusion: This study demonstrates the independent longitudinal effect of maternal anxiety on major markers of fetal-neonatal growth outcomes and trajectories, simultaneously considering the effect of maternal depression and anxiety.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Depressão e ansiedade materna e crescimento fetal-neonatal**Resumo**

Objetivo: Foi constatado que a depressão e ansiedade materna afetam negativamente o crescimento fetal e neonatal. Contudo, o efeito independente da depressão e ansiedade materna sobre os resultados e as trajetórias de crescimento fetal e neonatal continua incerto. Este estudo visou a analisar simultaneamente o efeito da depressão e ansiedade materna pré-natal (1) sobre os resultados de crescimento neonatal e (2) sobre as trajetórias do crescimento fetal-neonatal a partir do 2º trimestre de gravidez até o parto.

Métodos: Uma amostra de 172 mulheres foi recrutada e elas relataram graus de depressão e ansiedade no 2º e 3º trimestre de gravidez e parto. Os dados biométricos fetais e neonatais foram coletados dos prontuários clínicos nas mesmas ondas de avaliação.

Resultados: Os neonatos de mães ansiosas no período pré-natal mostraram menor peso ($p = 0,006$), comprimento ($p = 0,025$) e índice ponderal ($p = 0,049$) no nascimento do que os neonatos de mães não ansiosas no período pré-natal. Além disso, os neonatos de mães muito ansiosas mostraram um menor aumento de peso do 2º trimestre de gravidez até o parto que os fetos-neonatos de mães pouco ansiosas ($p < 0,001$). Considerando simultaneamente a depressão e a ansiedade materna, apenas o efeito da ansiedade materna foi constatado nesses marcadores de resultados e trajetórias de crescimento fetal-neonatal.

Conclusão: Este estudo demonstra o efeito longitudinal independente da ansiedade materna sobre os principais marcadores de resultados e trajetórias de crescimento fetal-neonatal, considerando simultaneamente o efeito da depressão e ansiedade materna.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As consequências de curto prazo da depressão e ansiedade pré-natal sobre a saúde física da mulher grávida referem-se a complicações obstétricas e sintomas físicos, ambos associados a menor crescimento fetal e neonatal e menor maturação do sistema nervoso autônomo (SNA).^{1,2} A depressão e a ansiedade compartilham uma via genética comum e normalmente aparecem simultaneamente, tornam difícil a avaliação de seu efeito independente. Assim, ao analisar o efeito da depressão e ansiedade materna, pode ser importante considerar ambas simultaneamente, a fim de controlar seu efeito mútuo e melhor identificar o efeito independente de cada uma.³

Diferentes estudos constataram um efeito semelhante da depressão e ansiedade materna pré-natal sobre o crescimento fetal, comportamento e maturação do sistema nervoso autônomo (SNA). Constatou-se que os fetos de mães depressivas e ansiosas apresentam menor peso estimado e maior atividade fetal total.⁴⁻⁶ Além disso, estudos mencionaram que os fetos de mães depressivas e ansiosas mostraram uma maior reatividade da frequência cardíaca em comparação com os fetos de mães sem depressão e não ansiosas.^{2,7-10}

Ademais, os estudos também constataram um efeito semelhante da depressão e ansiedade materna pré-natal sobre o crescimento neonatal, comportamento e resultados de maturação. Neonatos de mães depressivas e ansiosas no período pré-natal apresentaram maior risco de nascer prematuramente e com menor peso, ambos importantes problemas de saúde infantil.¹¹⁻¹³ Constatou-se que os neonatos de mães depressivas e ansiosas apresentam padrões de sono desorganizados e frequentes mudanças de humor.² Uma menor maturação também foi constatada em neonatos de mães depressivas e ansiosas no período pré-natal, inclusive menos tônus vaginal e menor maturidade neurocomportamental.^{2,11,13,14} Adicionalmente, constatou-se que os neonatos de mães depressivas e ansiosas no período pré-natal mostram maiores níveis de cortisol e menores níveis de dopamina e serotonina, em comparação com os níveis hormonais de neonatos de mães sem depressão e não ansiosas no período pré-natal.¹⁵ Outros estudos também relataram que os neonatos de mães depressivas e ansiosas no período pré-natal apresentam aumento nas taxas de internação na unidade de cuidado neonatal e retardo do crescimento durante o primeiro ano de vida.^{16,17}

Poucos estudos consideraram simultaneamente depressão e ansiedade materna ao analisar o efeito sobre o

crescimento e comportamento fetal-neonatal. Ao considerar simultaneamente depressão e ansiedade materna, os estudos apenas constataram um efeito independente da ansiedade materna sobre o crescimento e comportamento fetal-neonatal.¹⁸⁻²⁰ Um estudo transversal apenas constatou o efeito da ansiedade materna sobre o crescimento e comportamento fetal (os fetos de mães ansiosas apresentaram menor peso estimado e maior atividade na metade da gravidez).¹⁸ Adicionalmente, dois estudos longitudinais constataram apenas o efeito da ansiedade materna sobre as trajetórias de crescimento fetal-neonatal (a maior ansiedade materna durante a gravidez foi associada a um menor aumento do peso fetal-neonatal).^{19,20} Contudo, esses estudos incluíram apenas uma avaliação da depressão e ansiedade materna pré-natal (durante a gravidez) ao analisar seu efeito sobre o crescimento fetal-neonatal, não abordou o efeito longitudinal da depressão e ansiedade materna.

Constatou-se que a depressão e ansiedade materna afetam negativamente o crescimento fetal e neonatal. Apesar de esses efeitos terem sido amplamente documentados na literatura, o efeito independente da depressão e ansiedade materna sobre os resultados e trajetórias de crescimento fetal-neonatal continua incerto. Ademais, há uma falta de estudos que tenham abordado simultaneamente o efeito longitudinal independente da depressão e ansiedade materna sobre as trajetórias de crescimento fetal-neonatal. Este estudo visou a analisar simultaneamente o efeito da depressão e ansiedade materna pré-natal (1) sobre os resultados neonatais e (2) sobre as trajetórias do crescimento fetal-neonatal a partir do 2º trimestre de gravidez até o parto.

Método

Participantes

A amostra foi composta de 172 mães recrutadas no Centro Hospitalar do Porto no 1º trimestre de gravidez (8-14 semanas de gestação). Os critérios de inclusão foram: conseguir ler e escrever em português; morar em Portugal por pelo menos um ano; estar com 14 semanas de gravidez; e gestações únicas sem complicações médicas e/ou obstétricas. Das 172 mães que concluíram a 1ª onda de avaliação, 88,4% (n = 152) concluíram todas as três ondas de avaliação.

Procedimentos

Este estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e aprovado previamente pelo Comitê de Ética de todas as instituições envolvidas. As mulheres que desejaram participar forneceram um consentimento informado por escrito, depois de explicados os objetivos e procedimentos do estudo. Este estudo tinha um modelo longitudinal com três ondas de avaliação: 2º trimestre de gravidez (20-24 semanas de gestação), 3º trimestre de gravidez (30-34 semanas de gestação) e parto (1-3 dias pós-natal). As mães relataram repetidamente graus de depressão e ansiedade. Os registros obstétricos e dados biométricos fetais e neonatais foram coletados dos prontuários clínicos no 2º e 3º trimestre de gravidez e no parto. Para evitar possíveis

erros relacionados à idade estimada, a idade gestacional foi estimada com base no último período menstrual das mães e confirmada com as medições do ultrassom.

Medidas

As informações sociodemográficas e obstétricas foram obtidas com um questionário sociodemográfico. Para avaliar a depressão materna, foi usada a versão em português da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS).^{21,22} A EPDS é uma escala de autorrelato composta de 10 itens em uma escala Likert de 4 pontos. Um ponto de corte de 10 foi sugerido para detectar depressão em mulheres portuguesas.²² Vários estudos usaram essa escala em mulheres durante a gravidez e no período pós-natal.¹⁸⁻²⁰ A versão em português da EPDS mostrou boa consistência interna em mulheres durante a gravidez e no período pós-natal ($\alpha = 0,85$).^{18,22} No presente estudo, os coeficientes alfa de Cronbach variaram de 0,84 a 0,85.

Para avaliar a ansiedade materna, foi usada a versão em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (Idate).^{23,24} O Inventário de Ansiedade Traço-Estado é composto de duas subescalas: uma para avaliar a ansiedade como um estado emocional (Idate) e outra para avaliar o traço de ansiedade, cada uma delas com 20 itens classificados em uma escala Likert de 4 pontos. Um ponto de corte de 45 foi sugerido para detectar ansiedade alta em mulheres portuguesas.²⁴ Vários estudos usaram essa medida em mulheres durante a gravidez e no período pós-natal.^{18,19} A versão em português da Idate mostrou boa consistência interna em mulheres durante a gravidez e no período pós-natal (o α variou de 0,87 a 0,93).²⁴ No presente estudo, os coeficientes alfa de Cronbach do Idate variaram de 0,89 a 0,93.

Para avaliar o crescimento fetal, o peso fetal estimado (medido em gramas) foi obtido dos ultrassons obstétricos no 2º e 3º trimestre de gravidez. Essas medidas foram obtidas seguindo um protocolo padrão de medição clínica, por um obstetra da equipe de pesquisa. O peso fetal estimado foi calculado com a fórmula de Hadlock.²⁵

Para avaliar os resultados de crescimento neonatal, o peso neonatal, o comprimento (medido em centímetros), o índice ponderal ($100 \times [\text{peso/comprimento}]^3$) e a idade gestacional no nascimento foram coletados dos prontuários médicos. Essas medidas foram sugeridas por uma pesquisa anterior como importantes marcadores de crescimento e resultados fetal-neonatal.¹⁸⁻²⁰

Estratégia de análise de dados

Para analisar simultaneamente o efeito da depressão e da ansiedade materna no período pré-natal sobre os resultados neonatais, foi feita uma Análise Multivariada de Covariância (Mancova) Bidirecional. No modelo, a depressão e a ansiedade materna no período pré-natal (média dos escores no 2º e 3º trimestre de gravidez; codificada como 0 = EPDS < 10 e 1 = EPDS \geq 10 para depressão; 0 = Idate < 45 e 1 = Idate \geq 45 para ansiedade) foram incluídas como variáveis independentes e os resultados de crescimento neonatal (peso, comprimento, índice ponderal e idades gestacional no nascimento) como variáveis dependentes. O peso da mãe antes

da gravidez e o consumo de tabaco e café durante a gravidez foram incluídos como covariáveis. A Mancova Bidirecional foi feita com o SPSS (IBM Corp; SPSS Estatística para Windows, versão 23.0. NY, EUA). A medida de tamanho do efeito do eta quadrado parcial (η^2) foi apresentada para os resultados da Mancova Bidirecional.

Para analisar simultaneamente o efeito da depressão e ansiedade materna sobre o crescimento e as trajetórias fetal-neonatal, os modelos de curva de crescimento (MCC) foram estimados com a modelagem multinível. O tempo 0 foi definido como a data da primeira avaliação no 2º trimestre de gravidez (base) e o tempo variável foi classificado em semanas desde a base até o parto. Os escores da escala de peso fetal-neonatal, depressão materna (escores EPDS) e sintomas de ansiedade (escores Idate) foram examinados em cada onda de avaliação. Os efeitos fixos para os sintomas de depressão e ansiedade materna (efeitos variáveis no tempo centrados em suas grandes médias) foram incluídos no modelo. Foram feitos dois modelos (incondicional e com preditores). O peso da mãe antes da gravidez e o consumo de tabaco e café durante a gravidez foram incluídos como covariáveis. As interações significativas foram interpretadas e grafadas com um desvio padrão acima e abaixo da grande média das variáveis preditoras como valores altos e baixos. Foi feito um teste de diferença de desvio entre o modelo incondicional e o modelo com preditores para examinar as melhorias de ajuste nos modelos. Os MCC foram feitos em um conjunto de dados pares-pessoa-período com a versão 23.0 do SPSS (SPSS Inc., EUA). Os dados resultantes consistiram em 516 possíveis observações (172 participantes por 3 pontos temporais). O tamanho do efeito r foi estimado para todos os efeitos significativos.

Resultados

Quase todas as mães eram portuguesas (92,1%), brancas (94,8%), casadas ou em coabitação (86,8%) e moravam com o parceiro (86,2%). Mais da metade tinha entre 18 e 29 anos ($M = 27,69$, $DP = 5,82$), pertencia a um nível socioeconômico médio-baixo ou baixo (62,0%), tinha empregado (67,1%) e entre nove e 12 anos de escolaridade (54,5%). Além disso, mais da metade das mães era primípara (52,1%), teve parto eutócico (com ou sem epidural; 56,3%). A maioria relatou que não fumou durante a gravidez (83,8%), mais da metade relatou não ter consumido café (70,7%) e todas relataram não terem consumido álcool e drogas durante a gravidez.

Mais da metade dos neonatos era menino (56,3%) e nasceu com comprimento de ≥ 50 cm (63,5%). A maioria não foi reanimada no nascimento (94,0%), nasceu com peso entre 2.500 e 4.199 g (91,0%), índice ponderal $\geq 2,50$ (81,2%), idade gestacional ao nascer ≥ 37 semanas (95,8%) e apresentou índice de Apgar entre 7 e 10 no 1º (92,6%) e 5º minutos (98,8%), respectivamente (tabela 1).

Nenhuma associação e diferença foi encontrada entre as mães que concluíram e aquelas que não concluíram as três ondas de avaliação, com relação às variáveis das mães e dos neonatos.

Adicionalmente, nenhuma associação e diferença foi encontrada entre as mães que concluíram e aquelas que não

Tabela 1 Características obstétricas e sociodemográficas das mães e dados biométricos dos neonatos

		Mães n = 172 (%)
Idade (anos)	15-17	4,8
	18-29	51,5
	30-41	43,7
Nível socioeconômico	Alto	15,7
	Médio alto	4,7
	Médio	17,6
	Médio baixo	22,2
Situação profissional	Baixo	39,8
	Empregada	67,1
	Desempregada	25,7
Escolaridade (em anos)	Dona de casa/estudante	7,2
	< 9	27,5
	9-12	54,5
Paridade	> 12	18,0
	Primíparas	52,1
Tipo de parto	Múltiparas	47,9
	Eutócico	56,3
Consumo de tabaco	Distócico	43,7
	Sim	16,2
Consumo de café	Não	83,8
	Sim	29,3
	Não	70,7
		Neonatos n = 168 (%)
Sexo	Masculino	56,3
	Feminino	43,7
Reanimação	Sim	6,0
	Não	94,0
Peso (g)	< 2500	6,6
	2500-4199	91,0
	≥ 4200	2,4
Comprimento (cm)	< 50	63,5
	≥ 50	36,5
Índice ponderal	< 2,50	18,8
	$\geq 2,50$	81,2
Idade gestacional ao nascer (semanas)	< 37	4,2
	≥ 37	95,8

concluíram as três ondas de avaliação em todas as variáveis do estudo em cada onda de avaliação.

Foram feitas as estatísticas descritivas de todas as variáveis do estudo em cada avaliação (tabela 2). Foram encontradas associações significativas entre as variáveis do estudo no início (variação de r de $-0,289$, $p < 0,05$, a $0,652$, $p < 0,001$). Não foi encontrada associação entre o peso fetal e os sintomas depressivos maternos no início.

Tabela 2 Estatísticas descritiva das variáveis do estudo com o tempo

	Gravidez					
	2° trimestre		3° trimestre		Parto	
<i>Depressão</i>	n = 172 (%)		n = 165 (%)		n = 160 (%)	
Não depressiva (EPDS < 10)	75,6		75,8		76,3	
Depressiva (EPDS ≥ 10)	24,4		24,2		23,7	
<i>Ansiedade</i>	n = 170 (%)		n = 164 (%)		n = 160 (%)	
Não ansiosa (Idate < 45)	84,1		76,8		79,9	
Ansiosa (Idate ≥ 45)	15,9		23,2		23,1	
	M	DP	M	DP	M	DP
Peso fetal-neonatal	417,51	120,66	1722,36	397,96	3177,64	479,97
Sintomas depressivos	6,78	4,38	6,48	4,39	6,17	4,84
Sintomas de ansiedade	36,48	8,98	37,77	10,28	36,66	10,32

DP, desvio padrão; EPDS, Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo; Idate, inventário de ansiedade traço-estado; M, média.

Efeito da depressão e ansiedade materna pré-natal sobre os resultados de crescimento neonatal

A Mancova Bidirecional revelou efeitos multivariados significativos de ansiedade materna pré-natal sobre os resultados de crescimento neonatal, *Wilk's Lambda* = 0,91, *F* (4,142) = 3,29, *p* = 0,013, $\eta^2 = 0,09$. Os resultados revelaram efeitos univariados da ansiedade materna pré-natal sobre o peso neonatal, o comprimento neonatal e o índice ponderal neonatal. Os neonatos de mães ansiosas no período pré-natal mostraram menor peso, comprimento e índice ponderal no nascimento do que os neonatos de mães não ansiosas no período pré-natal. Não foi encontrado efeito univariado significativo da ansiedade materna pré-natal sobre a idade gestacional neonatal ao nascer (tabela 3).

Não foi encontrado efeito multivariado significativo da depressão materna pré-natal sobre os resultados de crescimento neonatal, *Wilk's Lambda* = 0,95, *F* (4,142) = 1,92, *p* = 0,110, $\eta^2 = 0,05$.

Efeito da depressão e ansiedade materna sobre as trajetórias de crescimento fetal-neonatal a partir do 2° trimestre de gravidez até o nascimento

Importantes efeitos com relação ao tempo foram encontrados sobre o peso fetal-neonatal, *b* = 96,71, *SE* = 1,71, IC de 95% = [93,33,100,08], *p* < 0,001, tamanho do efeito *r* = 0,95. Do 2° trimestre de gravidez até o nascimento, houve aumento no peso fetal-neonatal, em média, 97 gramas por semana. Além disso, foram encontrados efeitos de interação dos sintomas de ansiedade e tempo, *b* = 2,65, *SE* = 0,10, IC de 95% = [2,45, 2,86], *p* < 0,001, tamanho do efeito *r* = 0,86. Os fetos-neonatos de mães muito ansiosas mostraram um menor aumento de peso a partir do 2° trimestre de gravidez até o nascimento que os fetos-neonatos de mães pouco ansiosas (fig. 1). Não foram encontrados efeitos importantes dos sintomas da ansiedade materna sobre o peso fetal-neonatal.

Não foram encontrados efeitos importantes dos sintomas de depressão materna sobre o peso fetal-neonatal. Da mesma forma, não foram encontrados efeitos da interação

entre os sintomas de depressão das mães e tempo e efeitos da interação entre os sintomas de depressão materna, os sintomas de ansiedade materna e tempo. Os efeitos de intercepção e aleatórios (intercepto + tempo; residuais) foram estatisticamente significativos (todos *p* < 0,001). O teste de diferença de desvio mostrou que o modelo com preditores (sintomas de depressão e ansiedade materna) forneceu melhor adequação aos dados, $\chi^2(5) = 138,87$, *p* < 0,001.

Discussão

Considerando simultaneamente o efeito da depressão e ansiedade materna no período pré-natal, foi encontrado um efeito independente significativo da ansiedade materna pré-natal sobre os principais marcadores de resultados de crescimento neonatal. Os neonatos de mães ansiosas no período pré-natal mostraram menor peso, comprimento e índice ponderal no nascimento do que os neonatos de mães não ansiosas no período pré-natal. Esses resultados são compatíveis com uma pesquisa anterior que relata que os neonatos de mães ansiosas nasceram com menor peso, comprimento e índice ponderal.² Adicionalmente, considerando simultaneamente a depressão e ansiedade materna, foi encontrado um efeito de interação significativo dos sintomas de ansiedade materna e tempo sobre um principal marcador de crescimento fetal-neonatal. Esse resultado sugere o efeito dos sintomas de ansiedade materna sobre as trajetórias de crescimento fetal-neonatal a partir do 2° trimestre de gravidez até o nascimento. Os fetos-neonatos de mães ansiosas mostraram um menor aumento de peso, a partir do 2° trimestre de gravidez até o nascimento, do que os fetos-neonatos de mães não ansiosas. Esses achados sugeriram que a ansiedade materna afeta negativamente esse importante marcador de trajetórias normativas de crescimento fetal-neonatal a partir do período pré-natal até o nascimento, mesmo ao considerar simultaneamente o efeito da depressão materna. Esse resultado é compatível com uma pesquisa anterior que constatou um menor aumento de peso em fetos-neonatos de mães ansiosas que os fetos-neonatos de mães não ansiosas da gravidez até o nascimento.^{18,19}

Tabela 3 Efeito da depressão e ansiedade materna pré-natal sobre os resultados de crescimento neonatal

Resultados de crescimento	Depressão pré-natal							Ansiedade pré-natal						
	Não depressiva		Depressiva		F	df	ηp^2	Não ansiosa		Ansiosa		F	df	ηp^2
	(n = 114)		(n = 39)					(n = 122)		(n = 28)				
M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP					
Peso	3213,74	465,79	3088,21	517,33	2,85	1,145	0,02	3.360,21	397,12	3.142,34	495,21	12,36 ^b	1,145	0,08
Comprimento	48,66	2,19	48,18	2,35	1,24	1,145	0,01	48,96	2,09	48,43	2,27	5,11 ^a	1,145	0,03
Índice ponderal	2,79	0,36	2,74	0,20	1,99	1,145	0,02	2,86	0,27	2,75	0,34	3,96 ^a	1,145	0,03
Idade gestacional ao nascer	38,89	1,29	38,57	1,50	0,85	1,145	0,00	38,81	1,17	38,80	1,40	0,26	1,145	0,00

DP, desvio padrão; M, média.

Observação: O peso da mãe antes da gravidez e o consumo de tabaco e café durante a gravidez foram incluídos como covariáveis.

^a $p < 0,05$.

^b $p < 0,01$.

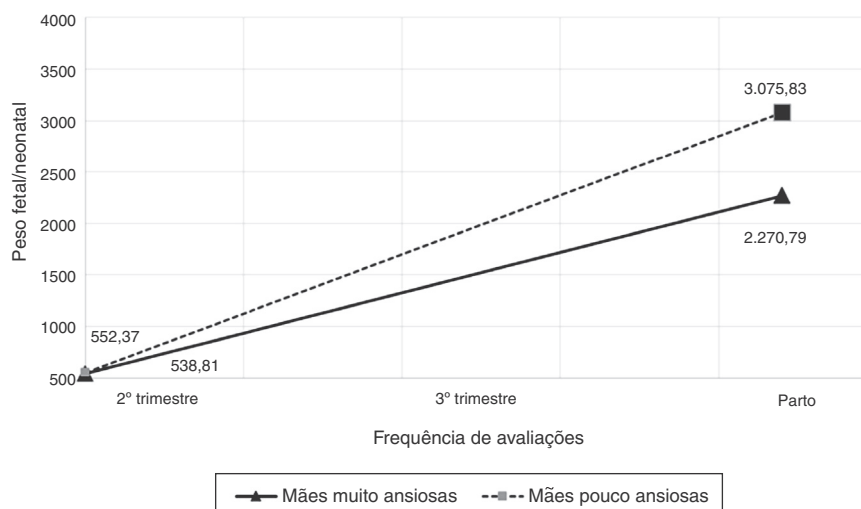


Figura 1 Trajetórias do peso estimado para fetos-neonatos de mães muito ansiosas e pouco ansiosas.

Vários mecanismos subjacentes foram sugeridos para explicar o efeito da ansiedade materna sobre o crescimento fetal-neonatal. Mecanismos epigenéticos foram propostos como possíveis mediadores do efeito da ansiedade pré-natal sobre o crescimento fetal-neonatal. Estudos sugeriram que a ansiedade pré-natal pode alterar a fisiologia fetal permanentemente, a saber uma hiperativação do eixo Hipotálamo Pituitária Adrenal (HPA).^{26,27} A literatura também sugeriu a hiperativação do HPA das mães como um mediador do efeito da ansiedade materna pré-natal sobre o crescimento fetal-neonatal.²⁸ A ansiedade pré-natal pode ser um fator de estresse para mulheres grávidas, estimular o eixo HPA a produzir maiores níveis de glicocorticoides. Os glicocorticoides maternos podem ser transduzidos para o feto pelo transporte transplacentário e pela liberação induzida pelo estresse de hormônios placentários na circulação fetal. O aumento no cortisol fetal contribui para a maturação dos sistemas dos órgãos, necessária para a sobrevivência extrauterina. Contudo, os níveis excessivos de glicocorticoide feto-placentário podem resultar em restrição do crescimento intrauterino.²⁸ Além disso, a ansiedade materna pré-natal tem sido associada a uma redução geral no consumo alimentício e menor ingestão de vitaminas essenciais e ácidos graxos (p. ex., ácido fólico, vitamina B12).²⁹

As principais preocupações com relação ao baixo peso ao nascer, comprimento e índice ponderal surgiram devido a seu efeito negativo sobre a saúde infantil, associada à maior mortalidade perinatal: ventilação mecânica, apoio mecânico de oxigênio, alimentação oral posterior, retinopatia, displasia broncopulmonar, pneumotórax, hemorragia intraventricular e outras complicações pediátricas.³⁰ Adicionalmente, mais problemas de desenvolvimento foram identificados em neonatos com baixo peso ao nascer, inclusive problemas de atenção, cognição e funcionamento neuromotor, aumento do risco de morbidez na primeira infância.³⁰

Algumas limitações podem ser destacadas. A natureza voluntária da participação no estudo pode levar a um viés de seleção. As mães que concordaram em participar e concluir todas as ondas de avaliação podem ser aquelas que se

sentem mais satisfeitas e envolvidas com a experiência da gravidez. Apesar disso, não foi encontrada diferença entre as participantes que concluíram e aquelas que não concluíram todas as ondas de avaliação. Um maior tamanho da amostra pode aumentar o poder estatístico da análise. Uma entrevista clínica padronizada para avaliar depressão e ansiedade pode aumentar a validade dos resultados. Contudo, ambas as medidas mostraram boa consistência interna. Os fatores de confusão não avaliados podem ter influenciado os efeitos descritos. Contudo, alguns desses fatores (peso da mãe antes da gravidez, fumo e consumo de café durante a gravidez) foram controlados na análise.

Este estudo demonstra o efeito longitudinal independente da ansiedade materna sobre os principais marcadores de resultados e trajetórias de crescimento fetal-neonatal, considerando simultaneamente o efeito da depressão e ansiedade materna. Isso destacou um aumento na necessidade de uma avaliação sistemática de ansiedade durante a gravidez. Esses achados também sugeriram que os fetos de mães ansiosas são aqueles que podem ser beneficiados pelo cuidado individualizado em unidades de cuidado neonatal.

Podem ser feitas sugestões de pesquisa. Estudos futuros podem explorar simultaneamente o efeito independente da depressão e ansiedade materna sobre outros marcadores de crescimento, comportamento e maturação fetal-neonatal. Uma pesquisa futura pode explorar ainda o papel mediador dos mecanismos epigenéticos e endofenotípicos no efeito da ansiedade materna pré-natal sobre os resultados e trajetórias de crescimento fetal-neonatal.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este estudo foi conduzido no Centro de Pesquisa de Psicologia (UID/PSI/01662/2013), Universidade do Minho, e patrocinado pela Fundação Portuguesa de Ciência e Tecnologia e pelo Ministério da Educação e Ciência de Portugal por meio de recursos nacionais e cofinanciado pelo Fundo

Europeu de Desenvolvimento Regional [Feder] por meio do Compete 2020 nos termos do Acordo de Parceria (Poci-01-0145-Feder-007653). Este estudo também foi patrocinado pelos Fundos Feder por meio do Programa Operacional Fatores de Competitividade – Compete e pelos Fundos Nacionais por meio da Fundação para a Ciência e Tecnologia – FCT nos termos do projeto PTDC/SAU/SAP/116738/2010.

Referências

- Andersson L, Sundström-Poromaa I, Wulff M, Åström M, Bixo M. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2004;104:467–76.
- Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Yando R, et al. Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: effects on the fetus and neonate. *Depress Anxiety.* 2003;17:140–51.
- Beuke CJ, Fischer R, McDowall J. Anxiety and depression: why and how to measure their separate effects. *Clin Psychol Rev.* 2003;23:831–48.
- Groome LJ, Swiber MJ, Bentz LS, Holland SB, Atterbury JL. Maternal anxiety during pregnancy: effect on fetal behavior at 38 to 40 weeks of gestation. *J Dev Behav Pediatr.* 1995;16:391–6.
- Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Gonzalez-Quintero VH. Prenatal depression restricts fetal growth. *Early Hum Dev.* 2009;85:65–70.
- Dieter JN, Field T, Hernandez-Reif M, Jones NA, Lecanuet JP, Salman FA, et al. Maternal depression and increased fetal activity. *J Obstet Gynaecol.* 2001;21:468–73.
- Allister L, Lester BM, Carr S, Liu J. The effects of maternal depression on fetal heart rate response to vibroacoustic stimulation. *Dev Neuropsychol.* 2001;20:639–51.
- Fu J, Yang R, Ma X, Xia H. Association between maternal psychological status and fetal hemodynamic circulation in late pregnancy. *Chin Med J (Engl).* 2014;127:2475–8.
- Monk C, Myers MM, Sloan RP, Ellman LM, Fifer WP. Effects of women's stress-elicited physiological activity and chronic anxiety on fetal heart rate. *J Dev Behav Pediatr.* 2003;24:32–8.
- DiPietro JA, Costigan KA, Gurewitsch ED. Fetal response to induced maternal stress. *Early Hum Dev.* 2003;74:125–38.
- Field T, Diego M, Dieter J, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, et al. Prenatal depression effects on the fetus and the newborn. *Inf Behav Dev.* 2004;27:216–29.
- Hoffman MC, Mazzoni SE, Wagner BD, Laudenslager ML, Ross RG. Measures of maternal stress and mood in relation to preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2016;127:545–52.
- Martini J, Knappe S, Beesdo-Baum K, Lieb R, Wittchen HU. Anxiety disorders before birth and self-perceived distress during pregnancy: associations with maternal depression and obstetric, neonatal and early childhood outcomes. *Early Hum Dev.* 2010;86:305–10.
- Field T, Diego M, Dieter J, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, et al. Depressed withdrawn and intrusive mothers' effects on their fetuses and neonates. *Infant Behav Dev.* 2001;24:27–39.
- Ashman SB, Dawson G, Panagiotides H, Yamada E, Wilkinson CW. Stress hormone levels of children of depressed mothers. *Dev Psychopathol.* 2002;14:333–49.
- Carter JD, Mulder RT, Bartram AF, Darlow BA. Infants in a neonatal intensive care unit: parental response. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F109–13.
- Davis EP, Sandman CA. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Dev.* 2010;81:131–48.
- Conde A, Figueiredo B, Tendais I, Teixeira C, Costa R, Pacheco A, et al. Mother's anxiety and depression and associated risk factors during early pregnancy: effects on fetal growth and activity at 20–22 weeks of gestation. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2010;31:70–82.
- Henrichs J, Schenk JJ, Roza SJ, van den Berg MP, Schmidt HG, Steegers EA, et al. Maternal psychological distress and fetal growth trajectories: the Generation R Study. *Psychol Med.* 2010;40:633–43.
- Hompes T, Vrieze E, Fieuws S, Simons A, Jaspers L, Van Bussel J, et al. The influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on fetal intrauterine growth. *Pediatr Res.* 2012;72:305–15.
- Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry.* 1987;150:782–6.
- Areias ME, Kumar R, Barros H, Figueiredo E. Comparative incidence of depression in women and men, during pregnancy and after childbirth. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale in Portuguese mothers. *Br J Psychiatry.* 1996;169:30–5.
- Biaggio AM, Natalicio L, Spielberger CD. The development and validation of an experimental Portuguese form of the State-Trait Anxiety Inventory. In: Spielberger CD, Dias-Guerrero R, editors. *Cross-cultural research on anxiety.* Washington, D.C.: Hemisphere/Wiley; 1976. p. 29–40.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the state-trait anxiety inventory.* Palo Alto: Consulting Psychologists Press Inc.; 1983.
- Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984;150:535–40.
- Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Eixarch E, Deuschle M, Fañanás L. Maternal psychosocial stress during pregnancy alters the epigenetic signature of the glucocorticoid receptor gene promoter in their offspring: a meta-analysis. *Epigenetics.* 2015;10:893–902.
- Hompes T, Izzi B, Gellens E, Morreels M, Fieuws S, Pexsters A, et al. Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *J Psychiatr Res.* 2013;47:880–91.
- Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, Glynn L, Chicx-DeMet A, Dunkel-Schetter C, et al. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1063–9.
- Emmett PM, Jones LR, Golding J. Pregnancy diet and associated outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Nutr Rev.* 2015;73:154–74.
- Kesler E, Costello A, Heys M, Azad K. A systematic review of health worker-led interventions to reduce mortality in low birth weight neonates in low and middle-income institutional settings. *Arch Dis Child.* 2015;100:A112–3.