

**ANSIEDADE PRÉ-NATAL E SEUS IMPACTOS NA PROGRAMAÇÃO  
FETAL**

***PRENATAL ANXIETY AND ITS IMPACTS ON FETAL PROGRAMMING***

**Giancarlo Francischini Gomes**

**André Rinaldi Fukushima**

**Maria Aparecida Nicoletti**

Recebido em 03 de agosto, 2021 aceito em 11 de janeiro, 2022

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol15ed2.512>



## RESUMO

Sabe-se que a presença de transtornos mentais durante o período gestacional é capaz de impactar o feto, programando-o ao desenvolvimento futuro de uma série de distúrbios neurocomportamentais. O campo da ciência conhecido como Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença, responsável por estudos acerca da programação fetal, ainda é bem recente. Dessa forma, os mecanismos envolvidos nas alterações intrauterinas permanecem em discussão. Objetiva-se apontar evidências a respeito da programação fetal e discutir a potencialidade das alternativas não farmacológicas no alívio de sintomas psiquiátricos e emocionais em gestantes. É uma revisão integrativa da literatura publicada em português e inglês, preferencialmente entre 2010 e 2020, a partir das bases de dados PubMed e SciELO, bem como em sites de instituições públicas e privadas, nacionais e internacionais. Foram discutidos estudos sobre o impacto que o sofrimento materno exerce no eixo HPA fetal, bem como nos processos epigenéticos. Analisou-se o cenário da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Brasil, propondo a sua utilização especialmente às gestantes. Os principais mecanismos da programação fetal atuam por diferentes vias e muitas vezes em conjunto. Em relação às estratégias, notou-se que elas parecem ser realmente eficazes ao público gestante, apresentando em uma delas efeitos positivos, inclusive, aos bebês. O cenário no Brasil, contudo, foi considerado pobre de estudos, apesar da disponibilidade de serviços gratuitos na Atenção Básica à Saúde.

**Palavras-chave:** Programação Fetal. Ansiedade. Gestação. Terapias Alternativas. Práticas de Saúde Integrativas e Complementares.

## ABSTRACT

It is known that the presence of mental disorders during the gestational period is capable of impacting the fetus, programming it for the future development of a series of neurobehavioral disorders. The field of science known as the Developmental Origins of Health and Disease, responsible for studies on fetal programming, is still quite recent. Thus, the mechanisms involved in intrauterine changes remain under discussion. The objective is to point out evidences regarding fetal programming and discuss the potential of non-pharmacological alternatives in the relief of psychiatric and emotional symptoms in pregnant women. It is an integrative review of literature published in Portuguese and English, preferably between 2010 and 2020, from the PubMed and SciELO databases, as well as on the websites of public and private institutions, national and international. Studies on the impact of maternal suffering on the fetal HPA axis, as well as on epigenetic processes, were discussed. The scenario of the National Policy for Integrative and Complementary Practices in Brazil was analyzed, proposing its use especially for pregnant women. The main mechanisms of fetal programming work in different ways and often together. In relation to the strategies, it was noted that they seem to be really effective for the pregnant public, with one of them having positive effects, including on babies. The scenario in Brazil, however, was considered poor in studies, despite the availability of free services in Primary Health Care.

**Keywords:** Fetal Programming. Anxiety; Gestation. Alternative Therapies. Integrative and Complementary Health Practices.



## 1 INTRODUÇÃO

O conceito de programação fetal, apesar de pouco difundido pela sociedade, é conhecido desde 1991, quando Alan Lucas sugeriu a hipótese de que um determinado estímulo ou insulto efetuado em um período crítico da vida pode desencadear efeitos prolongados e persistentes sobre uma região do organismo (LUCAS, 1991). Nessa mesma época, Nicholas Hales e David Barker haviam criado a Hipótese do Fenótipo Pougador, na tentativa de explicar a associação entre um crescimento fetal agravado, decorrente da subnutrição materna, e o desenvolvimento da síndrome metabólica na vida adulta (HALES; BARKER, 1992).

Hales e Barker (1992) sugerem que em decorrência de uma perturbação no ambiente intrauterino, nesse caso a escassez de nutrientes, o feto busca se adaptar a essas adversidades encontradas otimizando sua energia em prol da sobrevivência. Com isso, órgãos essenciais são priorizados em detrimento de outros, promovendo alterações persistentes nas funções e no desenvolvimento destes tecidos, justamente para nos anos seguintes funcionarem ainda sob condições precárias. Entretanto, após o nascimento, quando são expostos a ambientes com boa quantidade de nutrientes, os tecidos precários não são capazes de desempenhar bem suas funções, resultando no aumento do risco a diversas doenças.

A partir desse cenário, diversos estudos irromperam no mundo com o objetivo de identificar os efeitos do ambiente fetal e o meio onde o indivíduo cresce no risco ao desenvolvimento de doenças. Essa linha de pesquisa passou a ser denominada Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD), iniciando-se com os primeiros grandes estudos de coorte perinatais da Europa. Os estudos de DOHaD têm grande potencial em fornecer novas abordagens de saúde pública, visto que exploram uma série de informações ao buscarem a compreensão das causalidades patológicas, possibilitando o surgimento de novos métodos de prevenção (SILVEIRA, 2007).

Percebe-se, portanto, que o período gestacional é o ponto de partida para essa categoria de estudo. Sabe-se que ele é composto de três fases: o período embrionário, relativo ao momento da concepção até a oitava semana de gestação; o período fetal precoce, percorrendo até o meio da gestação; e o período fetal tardio, que se encerra durante o nascimento do bebê.

Apesar de cada fase ter suas peculiaridades, o curso da gestação como um todo é profundamente vulnerável, sobretudo no que diz respeito ao desenvolvimento neural (MONK; LUGO-CANDELAS; TRUMPPFF, 2019).

Diante dessa vulnerabilidade, diversos insultos ou estímulos aplicados sobre o período gestacional podem impactar os padrões da rede neural do feto, alterando o percurso do seu desenvolvimento neurocomportamental. É justamente por essa razão que os transtornos mentais, como ansiedade e depressão, ou o estresse generalizado em gestantes, ao se comportarem como agentes de alterações intrauterinas, têm sido fontes recorrentes de pesquisa. Monk, Lugo-Candelas e Trumppff (2019) apontam que esse sofrimento materno se tornou um terceiro caminho de herança familiar aos riscos de doenças psiquiátricas, além dos genes e da qualidade dos cuidados parentais.

É crucial destacar que, apesar da grande quantidade de estudos nessa área de pesquisa, a sua maioria é procedente de países desenvolvidos (GLOVER et al., 2018). Entretanto, a estimativa de transtornos mentais, comumente ansiedade e depressão, em gestantes desses países é na faixa de 10%, enquanto em países de média e baixa renda é de cerca de 15,6%, de acordo com uma revisão sistemática conduzida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (FISHER et al., 2012).

Em países de baixa e média renda, a prevalência desses transtornos é maior, exatamente por sua significativa associação com o baixo nível socioeconômico, além de uma negligência histórica com o período gestacional. Avaliando o cenário do Brasil, fica ainda mais evidente essa questão da desigualdade socioeconômica, uma vez que há divergências entre as regiões do próprio País. No estudo de Morais et al. (2017), conduzido em São Luís no nordeste do País com 1134 gestantes, a taxa de sintomas significativos de ansiedade foi de 37,4%, enquanto a de depressão 27,3%. Por outro lado, o estudo de Almeida et al. (2012), conduzido em Porto Alegre e Bento Gonçalves no sul do País com 712 gestantes, encontrou uma taxa de 21,6% para o diagnóstico de transtorno depressivo maior e 19,8% para o transtorno de ansiedade generalizada.

Após algumas poucas décadas de estudos, a comunidade científica conseguiu encontrar evidências que sustentam, como pilares, o conceito de programação fetal,



inclusive quando aplicado ao desenvolvimento neurocomportamental, que não havia sido sua premissa inicial (GLOVER et al., 2018). Estudos de coorte, tais como o Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) no Reino Unido (O'DONNELL et al., 2014) e o Programa de Coortes de Nascimento de Pelotas no Brasil (SANTOS et al., 2014), apresentados com mais detalhes posteriormente, estão entre inúmeros outros conduzidos ao redor do mundo, que apontam a existência de uma relação entre o sofrimento maternal durante a gravidez e o desenvolvimento de psicopatologias ou comportamentos desregulados na criança gerada ao longo de sua vida.

Ainda que a prevalência dos transtornos em gestantes seja alta e os estudos desse ramo crescem continuamente, não há conhecimento fundamentado a respeito dos mecanismos envolvidos nas modificações intrauterinas, capazes de programar o organismo fetal a desenvolver algum distúrbio psicológico ou emocional em seu futuro, restando-se apenas hipóteses e pequenas evidências (GLOVER et al., 2018).

Esses potenciais mecanismos incluem: a desregulação do microbioma materno e ativação do sistema imune; a desregulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA) e o cortisol como seu principal mediador; e as alterações epigenéticas sobre a placenta. Os dois últimos, por validarem as evidências mais significativas, receberão destaque no presente trabalho. Ademais, como bem apontam Monk, Lugo-Candelas e Trumpff (2019), essas alterações podem divergir de acordo com o tipo do estresse materno, o período de exposição durante a gravidez e o sexo dos bebês, entretanto, reforçam que ainda é muito cedo para se ter um indicativo concreto.

Considerando que há uma série de evidências a respeito dessa programação fetal, percebe-se a necessidade de um cuidado mais expressivo em relação à saúde mental da gestante. Dessa forma, garantir a diminuição da incidência de transtornos mentais e/ou estresse generalizado nesse público, pode trazer benefícios à próxima geração, visto a redução da sua probabilidade em desenvolver alguma psicopatologia e/ou desvio comportamental (GLOVER et al., 2018).

As terapias de conversação são efetivas na redução da ansiedade e depressão pré-natais,

além das medicações convencionais adequadas a esse período. Contudo, Glover et al. (2018) reforçam a importância de novas abordagens ao público que não tem acesso a esses tratamentos. A medicina complementar e alternativa (MCA), uma série de práticas curativas tais como yoga e musicoterapia, abordadas posteriormente, é uma opção atraente que vem sendo estudada justamente para essa finalidade.

No Brasil, considerando que o pré-natal é copiosamente diferenciado em razão da desigualdade social, é interessante avaliar alternativas que já estão disponíveis ao cidadão brasileiro de maneira gratuita, mesmo que não sejam exclusivas às gestantes. É exatamente o caso das Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS), que empregam uma série de atividades ideais ao público gestante no Sistema Único de Saúde (SUS). Elas foram criadas a partir da implementação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) em 2006 pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2015).

O objetivo é apontar evidências a respeito da programação fetal de desordens neurocomportamentais e o uso de terapias não farmacológicas que possam contribuir favoravelmente para o bem-estar da gestante.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### Estratégias de Pesquisa

Foi realizada uma revisão da literatura integrativa visando uma síntese teórica qualitativa de acordo com a análise crítica pessoal dos autores. A pergunta utilizada foi: A utilização de algumas práticas integrativas e complementares podem ter impacto positivo no controle da ansiedade pré-natal na programação fetal?

Para isso, utilizou-se duas grandes bases de dados de consulta: US National Library of Medicine – National Institutes of Health (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Em complemento, sites de instituições públicas e privadas, nacionais e internacionais, assim como livros e legislações brasileiras, foram acessados para auxiliar a compreensão do tema.

Inicialmente, os seguintes descritores foram empregados: “programação fetal”, “ansiedade pré-natal”, “eixo hipotalâmico-hipofisário-



adrenal", "cortisol", "epigenética", "gestação", "medicina complementar e alternativa", "alternativas não farmacológicas", "práticas integrativas e complementares em saúde", "yoga", "musicoterapia", "terapia cognitivo-comportamental"; em conjunto ou isolados, bem como seus sinônimos e em idioma inglês. Outra estratégia empregada foi investigar as referências de revisões publicadas em revistas conceituadas, obtendo-se artigos considerados importantes, mas que não resultaram na pesquisa com os descritores supramencionados.

### Crítérios de seleção

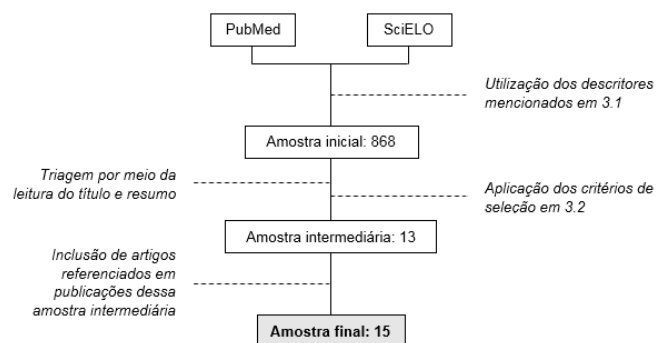
Artigos publicados entre 2010 e 2020 além publicações de relevância histórica ou que abordaram os conteúdos com mais detalhes, foram incluídas independente da data. Ademais, foram considerados apenas artigos redigidos em línguas portuguesa e inglesa e que apresentavam texto completo.

### Coleta e análise dos dados

Cumprindo-se os critérios, as publicações foram, inicialmente, submetidas a uma leitura superficial com base no título e resumo, a fim de identificar se eram pertinentes ao tema proposto. Caso positivo, a leitura na íntegra foi executada, destacando as principais contribuições encontradas.

introdução deste trabalho, visto a abordagem quase que completa do tema trabalhado.

**Figura 1-** Fluxograma representando o processo de seleção das publicações pesquisadas.



**Fonte:** Figura desenvolvida pelos autores.

Todos os artigos selecionados à discussão a partir das bases de dados estão apresentados nos Quadros 1 e 2, em conjunto as suas principais informações, sendo organizados por tipo de conteúdo para melhor visualização. Além disso, há a inclusão de outras 3 publicações institucionais, pesquisadas utilizando-se de outros meios a partir de informações retiradas nos artigos elegidos.

**Quadro 1** – Relação de artigos referentes à programação fetal de distúrbios neurocomportamentais. Tem-se em (a), uma seleção de artigos que envolvem algumas importantes evidências gerais; em (b), artigos que abordam o eixo HPA como mecanismo intrauterino; e em (c) estudos focados nos processos epigenéticos como mediadores da programação fetal.

## 3 RESULTADOS

Os resultados obtidos durante o processo de pesquisa podem ser visualizados na Figura 1. É importante destacar que o número amostral final indica apenas aqueles estudos que serão discutidos posteriormente. As duas grandes revisões encontradas e que serviram de apoio à utilização de novos artigos foram: Glover et al. (2018), que faz um panorama geral sobre a programação fetal de psicopatologias, abordando, inclusive, estudos executados em regiões de média e baixa renda; e Monk, Lugo-Candelas e Trumpff (2019), publicada na forma de uma revisão anual, que discute em maior profundidade os mecanismos intrauterinos investigados até então. Ambas foram expressamente referenciadas durante a



## (a)

Ano	Autor	Título	Abordagem principal
2014	Santos et al.	Antenatal and postnatal maternal mood symptoms and psychiatric disorders in pre-school children from the 2004 Pelotas Birth Cohort	Estudo conduzido no Brasil a partir do Programa de Coortes de Nascimento de Pelotas, que visou identificar a programação fetal de distúrbios neurocomportamentais em crianças nascidas em 2004 na região de Pelotas, Rio Grande do Sul.
2014	O'Donnell et al.	The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology	Estudo executado com os dados da coorte de ALSPAC no Reino Unido, e que investigou os efeitos da ansiedade pré-natal no desenvolvimento comportamental e emocional de crianças até seus 13 anos de idade.

## (b)

Ano	Autor	Título	Abordagem principal
2018	Sandman et al.	Cortical Thinning and Neuropsychiatric Outcomes in Children Exposed to Prenatal Adversity: A Role for Placental CRH?	Estudo longitudinal que avaliou o impacto da exposição fetal a altas concentrações de CRH placentário no desenvolvimento morfológico do córtex cerebral.
2012	O'Connor et al.	Prenatal Cortisol Exposure Predicts Infant Cortisol Response to Acute Stress	Estudo do tipo prospectivo longitudinal que buscou identificar uma associação entre o estresse materno pré-natal e o aumento da exposição de

			cortisol ao feto, com consequente impacto à funcionalidade do seu eixo HPA.
2007	Van den Bergh et al.	Antenatal Maternal Anxiety is Related to HPA-Axis Dysregulation and Self-reported Depressive Symptoms in Adolescence: A Prospective Study on the Fetal Origins of Depressed Mood	Estudo prospectivo que testou duas hipóteses: primeiro, de que a exposição pré-natal à ansiedade materna está associada a perturbações na secreção de cortisol; segundo, de que essa associação medeia a presença de sintomas depressivos em adolescentes.

## (c)

Ano	Autor	Título	Abordagem principal
2016	Monk et al.	Distress During Pregnancy: Epigenetic Regulation of Placenta Glucocorticoid-Related Genes and Fetal Neurobehavior	Estudo que objetivou examinar a associação do estresse materno e o cortisol salivar à metilação dos genes <i>HSD11B2</i> , <i>NR3C1</i> e <i>FKBP5</i> ; e o impacto desse processo epigenético sobre a movimentação e frequência cardíaca fetais.
2013	Conradt et al.	The roles of DNA methylation of NR3C1 and 11 $\beta$ -HSD2 and exposure to maternal mood disorder in utero on newborn neurobehavior	Estudo focado em investigar os efeitos da depressão pré-natal sobre a metilação dos genes <i>NR3C1</i> e <i>HSD11B2</i> placentários e a sua associação com sinais de hipotonia e letargia nos recém-nascidos.



**Quadro 2** – Relação de artigos referentes à utilização de alternativas não farmacológicas no auxílio à saúde mental das gestantes. Tem-se em (a), uma seleção de artigos envolvendo a prática de yoga por gestantes; em (b), a aplicação da musicoterapia nesse público; em (c) a aplicação da psicoterapia; e em (d), publicações gerais, incluindo as de caráter institucional, sobre as PICS e sua potencialidade à realidade brasileira.

**(a)**

Ano	Autor	Título	Abordagem principal
2016	Sheffield & Woods-Giscombé	Efficacy, Feasibility, and Acceptability of Perinatal Yoga on Women's Mental Health and Well-Being: A Systematic Literature Review	Revisão sistemática da literatura em relação ao uso da prática de yoga em gestantes com transtornos mentais, avaliando sua eficácia e aceitação por esse público.
2014	Newham et al.	Effects of antenatal yoga on maternal anxiety and depression: a randomized controlled trial	Estudo do tipo controlado randomizado acerca dos efeitos da prática de yoga sobre a ansiedade e depressão pré-natais.

**(b)**

Ano	Autor	Título	Abordagem principal
2017	Nwebube, Glover & Stewart	Prenatal listening to songs composed for pregnancy and symptoms of anxiety and depression: a pilot study	Estudo-piloto randomizado controlado, que projetou a possibilidade de utilizar músicas originais, compostas especialmente ao período gestacional, na redução de sintomas ansiosos e depressivos.

2012	Ventura, Gomes & Carreira	Cortisol and anxiety response to a relaxing intervention on pregnant women awaiting amniocentesis	Investigação da musicoterapia em gestantes antes de um exame pré-natal invasivo, explorando sua eficácia pontual no alívio de sintomas ansiosos e efeitos na secreção de cortisol.
------	---------------------------	---	--

**(c)**

Ano	Autor	Título	Abordagem principal
2020	Green et al.	Cognitive behavioral therapy for perinatal anxiety: A randomized controlled trial	Estudo do tipo controlado randomizado que avaliou a eficácia de um protocolo aperfeiçoado da terapia cognitivo-comportamental na redução de transtornos mentais e estresse generalizado em gestantes e puérperas.
2015	Milgrom et al.	Feasibility study and pilot randomised trial of an antenatal depression treatment with infant follow-up	Estudo do tipo controlado randomizado de viabilidade de um novo protocolo de terapia cognitivo-comportamental para a redução de sintomas psiquiátricos em gestantes, verificando seus efeitos em bebês de 9 meses.



(d)

Ano	Autor	Título	Abordagem principal
2020	Habimorad et al.	Potencialidades e fragilidades de implantação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares	Revisão narrativa que analisou a produção científica em PICS, com destaque às potencialidades e fragilidades da PNPIC.
2018	Tesser, de Sousa & do Nascimento	Práticas Integrativas e Complementares na Atenção Primária à Saúde brasileira	Estudo avaliativo da situação das PICS na Atenção Primária à Saúde, com destaque a dados estatísticos de relatórios governamentais.
2018	Brasil, Ministério da Saúde	Portaria nº 702, de 21 de março de 2018	Alterou a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na PNPIC.
2015	Brasil, Ministério da Saúde	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso	Publicação da segunda edição da PNPIC, destacando a inclusão de novas práticas.
2012	Brasil, Ministério da Saúde	Cadernos de Atenção Básica: Atenção ao Pré-natal de baixo risco	Norma e manual técnico sobre a atenção ao pré-natal de baixo risco, publicada nos Cadernos de Atenção Básica.

#### 4.1 Programação fetal de desordens neurocomportamentais

Desde as primeiras descobertas acerca da programação fetal, diversos estudos foram e continuam sendo conduzidos pelo mundo, em busca de se construir uma base sólida de evidências científicas a respeito dessa área do conhecimento. O Quadro 1a apresenta uma seleção de dois estudos que forneceram evidências significativas em relação à programação fetal do desenvolvimento neurocomportamental.

O Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) é um estudo longitudinal prospectivo de longo prazo da Inglaterra, que representa uma das maiores coortes infantis existentes no mundo. Esse estudo investiga ainda hoje os efeitos de diversas influências na saúde e no desenvolvimento de 13.971 indivíduos, nascidos entre abril de 1991 e dezembro de 1992 no condado de Avon, na Inglaterra. O'Donnell et al. (2014) utilizaram os dados de 7.944 pares de mãe e filho desse estudo para avaliar a hipótese de que a ansiedade materna na gestação poderia programar o advento de distúrbios de saúde mental em crianças geradas por essas mães.

A avaliação do comportamento das crianças foi realizada em cinco períodos ao longo do estudo: quando elas tinham 4, 7, 9, 11,5 e 13 anos de idade. Foi utilizado o Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), uma ferramenta bem validada para se avaliar problemas emocionais e comportamentais em crianças e, ainda, presumir a probabilidade de um distúrbio psicológico clinicamente diagnosticado ao longo de sua vida. No estudo pode ser observado que as pontuações do SDQ no grupo de alta ansiedade pré-natal foram maiores comparadas ao segundo grupo. Esse discreto aumento, de acordo com as subescalas do questionário, foi significativo à existência de problemas emocionais e de hiperatividade, excetuando problemas de conduta. Os autores comentam que, apesar do pequeno decréscimo nos resultados do SDQ entre 4 a 13 anos de idade, não há uma queda linear, demonstrando um impacto, provocado pela ansiedade pré-natal, persistente e que não diminui ao longo do tempo. Isso corrobora a hipótese da programação fetal, visto que mesmo





intervalos longos não foram capazes de alterar os efeitos promovidos pela exposição fetal.

Esses efeitos foram observados mesmo após o controle de diversos fatores de confusão, incluindo: ansiedade e depressão materna pós-natal; sexo, peso e idade ao nascer do bebê; qualidade da maternidade; educação e condição socioeconômica das mães; e uso de substâncias durante a gestação. Isso indica que, independentemente da trajetória pós-natal, os efeitos iniciais se mantiveram inalterados. Em relação à prevalência de um provável distúrbio de saúde mental na população estudada, calculada a partir dos dados do SDQ é assinalado que essa prevalência aos 13 anos de idade é quase duas vezes maior para o grupo de crianças cujas mães tiveram ansiedade pré-natal (12,31%), comparada ao restante das crianças (6,83%).

O'Donnell et al. (2014) frisam que ambos os resultados são estatisticamente significativos e, portanto, podem servir ao propósito clínico, dado que intervenções durante a gestação poderiam evitar o surgimento dessas desordens de saúde mental. Apontam como limitação a subjetividade no preenchimento do questionário, efetuado pelas mães a partir de suas próprias observações.

No Brasil, Santos et al. (2014) realizaram um estudo envolvendo o Programa de Coortes de Nascimento de Pelotas, o maior do gênero na América Latina e um dos maiores no mundo. Os autores objetivaram avaliar o impacto de alterações do humor na gestação em relação à presença de desordens psiquiátricas nas crianças, partindo-se dos dados da terceira geração desse programa, que acompanhou o nascimento de 4.231 crianças em 2004 na região de Pelotas no Rio Grande do Sul. Ao final dos anos de estudo, 3.581 pares de mãe e filho realizaram todos os procedimentos. Durante uma entrevista no pré-natal, as gestantes foram questionadas acerca da presença de sentimentos depressivos e condições de estresse. As crianças, no entanto, foram avaliadas por um formulário que examina a presença de sintomas psiquiátricos em crianças de 5 a 17 anos, de acordo com diretrizes globais de saúde mental.

Inicialmente, os autores identificaram que 880 mulheres (24,6%) reportaram a presença de alguma alteração brusca de humor durante a gestação, associando-as à renda familiar e nível de educação baixos. Desordens psiquiátricas, por sua vez, foram localizadas em 475 (13,3%) crianças aos 6 anos de idade, sendo que essa prevalência

foi quase duas vezes maior naquelas cujas mães revelaram sintomas estressores na gestação, comparada as que não reportaram. Os autores apontam que após o ajuste pelos fatores de confusão – educação, estado civil, renda familiar e fumo – houve 82% (odds ratio = 1,82; intervalo de confiança de 95% = 1,48 a 2,25; valor-p < 0,001) mais chances de as crianças cujas mães apresentaram esses sintomas desenvolverem um distúrbio psiquiátrico. Em suas considerações finais, Santos et al. (2014) assumem que a avaliação inicial das gestantes foi bem limitada e que a própria avaliação infantil, respondida pelas mães, pôde sofrer alguma interferência pessoal. Ainda assim, este é o primeiro estudo do gênero no Brasil que, inclusive, exibiu resultados condizentes com estudos realizados em países mais desenvolvidos.

#### **4.2 Eixo Hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA) e o papel do cortisol**

O eixo HPA é responsável por mediar a secreção de glicocorticoides, como o cortisol, em resposta ao estresse e ao ritmo circadiano. Essa via se inicia com o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), produzido pelo núcleo paraventricular hipotalâmico e secretado no sistema porta hipotálamo-hipofisário. O CRH estimula a adeno-hipófise para a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), conhecido como corticotrofina. Esse, por sua vez, tem ação no córtex suprarrenal promovendo a síntese e a liberação de cortisol à corrente sanguínea (DUTHIE; REYNOLDS, 2013).

O cortisol é secretado continuamente e sofre forte impacto do ritmo circadiano e do estresse, variando bastante sua concentração sanguínea ao longo do dia. Os níveis mais altos ocorrem normalmente pela manhã, enquanto os mais baixos pela madrugada. O próprio hormônio atua como um sinal de retroalimentação negativa, inibindo a secreção de ACTH e CRH ao se ligar nos receptores de glicocorticoides e mineralocorticoides da adeno-hipófise e do hipotálamo (SILVERTHORN, 2010).

Durante o período gestacional da mulher, algumas alterações acontecem na regulação do eixo HPA, elevando os níveis de cortisol em cerca de três vezes ao fim da gravidez. Uma das principais razões é a secreção de CRH pela placenta durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez, que acaba por estimular a adeno-hipófise e a glândula adrenal (Figura 4), tanto no



eixo da mãe quanto no do feto. Diferentemente da regulação supramencionada, aqui o cortisol exerce impacto positivo na placenta, ocasionando um grande aumento em sua concentração circulante. Entretanto, esse aumento na concentração de cortisol circulante desregula a produção hipotalâmica de CRH, atenuando a resposta do eixo aos fatores fisiológicos e estressores ao fim da gravidez. Além disso, como forma de manter o feto protegido pelo excesso de cortisol materno, a enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2) presente na placenta (Figura 4) converte parte do cortisol em sua forma inativa e segura, a cortisona (DUTHIE; REYNOLDS, 2013).

Os artigos presentes no Quadro 1b serão discutidos com o intuito de apontar evidências e entender alguns dos mecanismos envolvendo o eixo HPA, capazes de alterar o desenvolvimento neurológico do feto, programando-o ao desdobramento de distúrbios psicológicos e emocionais no futuro.

Em estudo publicado em 2018, Sandman et al. (2018) revelaram que a exposição fetal a concentrações elevadas de CRH placentário (pCRH) está associada com o afinamento cortical de determinadas áreas cerebrais, alterando funcionalidades cognitivas e emocionais em crianças. O pCRH é liberado aos compartimentos materno e fetal por volta da oitava semana de gestação, aumentando-se exponencialmente ao longo da gestação de forma a regular a maturação fetal, as funções metabólicas e o tempo para o nascimento da criança. Entretanto, essa expressão é mediada também por sinais estressores e pelo aumento do cortisol materno circulante. Esse estudo, realizado de forma longitudinal, teve ao seu final a participação de 97 duplas de mãe e filho. As mães, enquanto gestantes, eram adultas e saudáveis e foram submetidas à coleta de amostra sanguínea durante 5 intervalos da gravidez, para posteriormente ser determinado o pCRH. As crianças, nascidas em tempo ideal de aproximadamente 39 semanas, nasceram saudáveis e aos seus 6-9 anos de idade foram envolvidas no estudo para a realização de ressonância magnética cerebral. Alguns questionários foram aplicados às mães para verificar as condições físicas das crianças até o período final do estudo e a presença de problemas internalizados, tais como ansiedade e depressão, e externalizados, tais como

comportamento agressivo e inadequação às regras.

A exposição fetal ao pCRH durante a fase precoce da gestação (19ª semana) foi associada ao afinamento do polo frontal do córtex cerebral. A redução de volume nessa região contribuiu, como esperado, ao surgimento de sintomas externalizados nas crianças de 6 aos 9 anos, principalmente, do gênero feminino. Enquanto isso, a exposição mais ao fim da gestação (31ª semana) foi associada ao afinamento cortical em regiões do polo temporal, que levaram a uma performance baixa em testes de atenção sustentada e processamento visual nas crianças, também expressivamente do gênero feminino.

Sandman et al. (2018) discutem que o córtex é composto majoritariamente de árvores dendríticas dos neurônios corticais e que a perda expressiva de volume nas imagens da ressonância magnética está associada às alterações nessa arborização, contribuindo para uma precarização do desenvolvimento neurológico. Além disso, os autores assumem que o predomínio do gênero feminino talvez seja consistente com a prevalência de distúrbios psicoemocionais em mulheres, comparada aos homens.

Em outra publicação, O'Connor et al. (2012) realizaram um estudo objetivando testar uma hipótese definida apenas em estudos com animais, a de que o estresse materno pré-natal está associado ao aumento da exposição fetal ao cortisol e que isso programa a funcionalidade do eixo HPA na prole. O estudo, de caráter prospectivo longitudinal, determinou o cortisol presente no fluido amniótico de 125 participantes durante um exame de diagnóstico pré-natal e aplicou um teste estressor, altamente padronizado, nas respectivas crianças por volta dos 17 meses, coletando o cortisol salivar infantil antes e após a realização do teste.

Ao fim do estudo, obtiveram resultados de 108 duplas de mãe e filho e observaram o padrão do cortisol infantil antes e após o teste estressor e sua associação ao alto ou baixo nível de cortisol encontrado no fluido amniótico. Bebês expostos a altos níveis de cortisol durante a gestação apresentaram perfil desregulado do eixo HPA, ao possuírem níveis de cortisol já elevados antes da situação estressora, bem como uma resposta atenuada após o teste. Essa associação, após ajustes das covariáveis obstétricas e socioeconômicas, permaneceu inalterada. A amostra de fluido amniótico, comparada às de



plasma e saliva, é o melhor parâmetro para identificação da exposição fetal ao cortisol materno. A partir disso, mais o teste estressor empregado, que criou uma situação de separação e sequente reunião dos bebês aos seus pais, o estudo conseguiu prover uma das evidências de maior valor em humanos: de que a atividade do eixo HPA infantil pode ser prevista pela exposição pré-natal ao cortisol materno. Em outras palavras, é como se crianças que se desenvolveram em um ambiente considerado estressor, auto programaram-se a exibir um nível de cortisol elevado em situações de normalidade, para quando em uma situação estressante, não sofrerem tão intensamente.

O'Connor et al. (2012), entretanto, relatam que algumas limitações devem ser mencionadas. Apenas uma amostra de fluido amniótico foi coletada e, ainda, durante um exame diagnóstico invasivo, que já poderia desencadear uma reação estressora na paciente. Além disso, os autores não identificaram uma associação entre essas evidências e a presença de sintomas de ansiedade e depressão nas gestantes. Dessa forma, afirmam que ainda é cedo para projetar uma forte conclusão clínica e que mais estudos devem ser executados.

Por outro lado, um estudo prospectivo longitudinal realizado por Van den Bergh et al. (2007) havia investigado, justamente, duas hipóteses que vão de encontro às limitações do estudo anterior: primeiro, de que a exposição fetal à ansiedade materna está associada a perturbações no padrão de secreção diurna do cortisol adolescente; segundo, de que essa perturbação intermedeia a associação entre a exposição pré-natal à ansiedade materna e a presença de sintomas depressivos nos adolescentes pós-adolescência.

Os autores obtiveram resultados completos ao final do estudo de 58 pares de mãe e filho. As mães, jovens e saudáveis, preencheram seis questionários State Trait Anxiety Inventory (STAI) durante a gravidez acerca de suas condições emocionais, principalmente, no que diz respeito à ansiedade. Os adolescentes, por volta de seus 14 e 15 anos, participaram do estudo ao relatarem a presença ou não de sintomas depressivos e ao realizarem coletas de cortisol salivar em casa durante três momentos do dia (ao acordar, ao meio-dia e ao fim da tarde). Identificou-se que cerca de 25% das gestantes apresentaram níveis altos de ansiedade comparados à média das

mesmas e que 22% dos adolescentes exibiram sintomas depressivos. Níveis altos de ansiedade pré-natal na 12-22ª semana de gestação foram associados aos adolescentes, de ambos os sexos, com um perfil de cortisol atenuado ( $p = 0,0463$ ), isto é, níveis baixos ao acordar e elevados ao fim da tarde, demonstrando um perfil do eixo HPA desregulado. Exclusivamente em garotas, também foi encontrada uma relação entre essa ansiedade materna elevada, níveis de cortisol mais achatados e a presença de sintomas depressivos, mesmo após o controle de covariáveis ( $p = 0,0077$ ).

Esses resultados confirmam as hipóteses definidas no início do estudo, com a segunda exibindo sexo-dependência. Porém, Van den Bergh et al. (2007) destacam algumas limitações, tais como uma amostra de indivíduos relativamente pequena e a ausência de uma avaliação dos mecanismos biológicos mais completa, que pudesse conferir interferência nos resultados. Discutem ainda, que a existência dos sintomas depressivos predominantemente em adolescentes do gênero feminino pode ter relação com impactos cruciais dos hormônios gonadais durante a puberdade. Em todo o caso, esse foi o primeiro estudo a demonstrar o envolvimento do eixo HPA na relação entre a ansiedade pré-natal e sintomas depressivos em adolescentes.

De modo geral, ao analisar os três estudos abordados, identifica-se que o eixo HPA é, realmente, um potencial mecanismo intrauterino de programação fetal. Ainda assim, novos estudos, de preferência que permitam uma abordagem mais completa, são necessários, considerando as limitações reportadas pelos próprios autores. Ressalta-se, ademais, que apesar dos resultados encontrados terem sido ajustados por fatores de confusão, como as condições socioeconômicas das gestantes, os estudos foram conduzidos em países desenvolvidos, como o Estados Unidos da América, a Holanda e o Reino Unido, em que a prevalência de transtornos mentais é baixa comparada a países subdesenvolvidos, e com um perfil de participantes, quase em sua totalidade, homogêneo.



### 4.3 A epigenética como importante mediador

A epigenética é uma área que estuda a regulação transcricional, ou seja, o grau de ativação ou supressão de determinado gene, a partir de modificações químicas da cromatina que não transmitem a sequência de nucleotídeos. Alguns dos mecanismos envolvidos são: a metilação, processo em que radicais metil são adicionados a trechos específicos do ácido desoxirribonucleico (DNA); e a modificação na estrutura espacial das histonas. Essas alterações podem tanto perdurar por toda a vida de um indivíduo e se tornarem herdáveis, quanto serem revertidas (GLOVER et al., 2018).

É de conhecimento da comunidade científica que certas alterações no padrão de metilação do DNA placentário podem ser desencadeadas por efeitos estressores durante a gestação e, que isso, poderia programar o risco de distúrbios psicológicos e emocionais na prole (MONK; LUGO-CANDELAS; TRUMPPFF, 2019). Sendo assim, os artigos indicados no Quadro 1c serão discutidos por apresentarem boas evidências envolvendo alterações epigenéticas na placenta, com consequente impacto no feto.

A atenção dos estudos para essa área do conhecimento tem se concentrado em três genes: HSD11B2, que codifica a enzima 11 $\beta$ -HSD2, previamente comentada; NR3C1, que codifica o receptor de glicocorticoide; e FKBP5, que codifica a proteína ligante FK506, envolvida na regulação do receptor de glicocorticoide (MONK; LUGO-CANDELAS; TRUMPPFF, 2019).

Um estudo desenvolvido por Monk et al. (2016) demonstrou fortes evidências envolvendo os genes HSD11B2 e FKBP5. Foram recrutadas 61 mulheres gestantes para os seguintes procedimentos: preenchimento de quatro questionários avaliativos sobre o estresse, a ansiedade e a depressão durante o segundo trimestre de gravidez; coleta de cortisol por dois dias seguidos nesse mesmo período; e a avaliação conjunta do movimento e frequência cardíaca fetais nas últimas semanas de gestação, capaz de prover um índice importante a respeito do desenvolvimento neurológico dos bebês. Durante o parto, uma amostra da placenta foi coletada para análise epigenética dos três genes supramencionados.

De modo geral, os resultados dos questionários aplicados manifestaram baixos níveis de ansiedade e depressão maternal, com

alguns casos reportados de estresse relativamente alto. O cortisol determinado não apresentou quaisquer associações com as outras variáveis e, portanto, foi excluído das análises subsequentes. Uma grande contribuição encontrada foi acerca da relação entre o estresse pré-natal alto e um leve aumento da metilação dos três genes relacionados aos glicocorticoides.

Ademais, os pesquisadores identificaram que esse alto estresse associado ao aumento da metilação do gene HSD11B2 foi relacionado a baixos níveis de frequência cardíaca e movimentação fetais, o que pode gerar implicações no desenvolvimento neurocomportamental, uma vez que, bons resultados nessa avaliação conjunta são fruto de uma integração neural madura no bebê. Sugere-se que a metilação desse gene desregula seu RNA mensageiro, suprimindo a síntese da proteína codificada e, portanto, prejudicando a barreira placentária protetora. Em relação ao gene FKBP5, foi encontrada a mesma associação, porém menos significativa.

Apesar desses achados, Monk et al. (2016) enfatizam a necessidade de novos estudos com um maior número de gestantes e mais amostras de cortisol, visto que conforme citado anteriormente, o cortisol não foi associado às variáveis. Além disso, indicam uma limitação quanto ao baixo índice de sintomas estressores em seu campo amostral, o que ainda sim é intrigante, já que mesmo experiências negativas simples podem estar associadas com alterações epigenéticas na placenta.

Apesar de a metilação do gene NR3C1 ter sido relacionada ao estresse pré-natal elevado, não houve associações a um baixo desempenho fetal, o que contraria evidências encontradas por Conradt et al. (2013) acerca desse gene em específico.

O foco desse outro estudo (CONRADT et al., 2013) foi testar a hipótese de que bebês cujas mães reportaram a presença de experiências negativas na gestação, tais como sintomas de ansiedade e depressão, apresentariam metilação aumentada dos genes NR3C1 e HSD11B2 na placenta, comparada aos que as mães não reportaram. Dessa maneira, os pesquisadores recrutaram 482 gestantes ao estudo, submetendo-as a entrevistas médicas a respeito da existência de episódios depressivos e ansiosos em suas gestações e à coleta de amostras placentárias durante o nascimento de seus filhos. Uma série de



avaliações com os bebês foi realizada durante a internação pós-nascimento para investigar sinais neurológicos e comportamentais.

Desse campo amostral de 482 gestantes, apenas 84 reportaram os episódios supracitados. Os autores encontraram que o grupo de bebês cujas mães sofreram depressão durante a gestação e que apresentaram maior metilação em trechos do gene NR3C1 placentário, exibiu resultados mais elevados de hipotonia (baixo tônus muscular) e letargia (inércia física e mental).

Apesar de também terem encontrado evidências envolvendo o gene HSD11B2, os resultados não serão comentados, uma vez que esse mesmo gene já foi abordado no estudo anterior. A limitação do estudo inclui o método de avaliação da depressão e ansiedade feita por entrevista, uma vez que a autopercepção de sintomas é subjetiva e, portanto, pode distorcer a real condição das gestantes. Os autores comentam, também, que talvez a depressão materna ao longo da gestação possa programar o eixo HPA fetal via efeitos epigenéticos, levando em consideração que a permeabilidade da placenta aos glicocorticoides ativos é prejudicada. Essa interação dos glicocorticoides ao feto em desenvolvimento pode, em consequência, desregular o eixo HPA e alterar o neurocomportamento infantil (CONRADT et al., 2013).

Percebe-se, em vista disso, que tanto o eixo HPA, com destaque ao hormônio cortisol, quanto as alterações epigenéticas podem estar associados, contribuindo ao desdobramento da programação fetal. Nota-se, contudo, a ausência de abordagens que permitam a união desses dois fatores. Afinal, em um único indivíduo há uma imensidão de fatores intrínsecos e, como visto, extrínsecos, que exercem impacto no desenvolvimento do organismo como um todo. Pensando nisso, ainda há muito o que ser estudado para entender apropriadamente a origem de distúrbios psicológicos e emocionais em seres humanos e o impacto que a gestação detém.

#### **4.4 Alternativas não farmacológicas no auxílio à saúde mental das gestantes**

A gestação é cercada de alterações metabólicas, que permeiam um estado de instabilidade emocional, normalmente temporário. A mulher grávida durante esse ciclo

transita por várias fases, desde aceitação da gravidez ao medo pelo parto, o que pode gerar diversos transtornos mentais. Preocupar-se com o futuro, por exemplo, em que seu papel familiar e a perspectiva diante da sociedade serão alterados, é muito comum nesse período, resultando em sintomas ansiosos muitas vezes prejudiciais. Em razão da falta de apoio familiar, principalmente àquelas que serão mães solteiras, o medo e o estresse podem ser desencadeados em todo o decurso gestacional (BRASIL, 2012).

De qualquer modo, como discutido nos tópicos antecedentes, independente do vigor e da origem do sofrimento maternal, o desenvolvimento intrauterino das crianças pode ser afetado, provocando o surgimento de complicações mentais ao longo de sua vida. Dito isso, a saúde mental das gestantes deveria também ser priorizada durante o pré-natal, como forma de impedir a possibilidade de programações fetais.

Apesar de algumas classes de fármacos antidepressivos serem aprovadas ao tratamento de transtornos mentais na gestação, a maioria das mulheres grávidas têm medo de usarem essas medicações devido, principalmente, aos possíveis efeitos em seus bebês. A partir dessa rejeição ao método convencional, foi crescendo a escolha por alternativas não-farmacológicas, que compreendem as psicoterapias e a MCA, tal como a yoga e a musicoterapia, em destaque neste trabalho (MUZIK et al., 2012).

##### **4.4.1 A prática de yoga**

A yoga, originada na Índia, é uma prática anciã focalizada no corpo e na mente. Diversos países ao redor do mundo passaram a reconhecê-la e utilizá-la como técnica efetiva de saúde, por sua capacidade em alterar a regulação do sistema nervoso e o funcionamento do sistema fisiológico, melhorando o bem-estar emocional e a aptidão física. Consiste de uma série de atividades, que pode ser executada individualmente ou em conjunto: postura física (asana) e exercícios de respiração (pranayama), juntos denominados hatha yoga; concentração e meditação (dharana e dhyana) e a prática contemplativa (CURTIS; WEINRIB; KATZ, 2012). O Quadro 2a apresenta dois artigos que elucidam a prática de yoga por gestantes no auxílio a sua saúde mental.



Newham et al. (2014) realizaram um estudo randomizado controlado acerca do impacto da prática de yoga na ansiedade de gestantes do Reino Unido. O estudo foi conduzido com 51 mulheres saudáveis e gestantes pela primeira vez. As gestantes qualificadas receberam inicialmente um kit contendo cinco questionários de avaliação psicológica: o STAI, dividido em STAI-T e STAI-S, que avaliam a ansiedade geral de um indivíduo e o estado ansioso no momento em que é aplicado, respectivamente; o Wijma Delivery Expectancy Questionnaire (WDEQ), que avalia a ansiedade específica à gestação; e o Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), que avalia a presença de sintomas depressivos.

Preenchidos todos os questionários, as participantes foram randomizadas em dois grupos: um para receber um curso de 8 semanas de yoga (n = 29) com sessões de 1h30min; e outro para receber tratamento comum (TC), não impedindo que buscassem aulas de yoga fora do estudo (n = 22). O grupo da yoga, durante a primeira e última sessão, preencheu o STAI-S e fez coletas de saliva, para posterior determinação do cortisol, antes e depois de cada sessão. Ao fim do período de estudo, os dois grupos repetiram novamente as cinco avaliações iniciais.

Ao analisar os resultados percebe-se que não houve diferenças significativas nas pontuações do STAI-T entre o período de estudo para os dois grupos. As pontuações do STAI-S, por sua vez, diminuíram de forma discreta para o grupo da yoga e aumentaram para o grupo do TC, de forma expressiva às gestantes que não praticaram yoga fora do estudo; nota-se um cenário similar aos dados do EPDS. Já em relação as pontuações do WDEQ, há uma diminuição significativa para o grupo da yoga, mas não tanto ao grupo do TC.

Em relação a outra abordagem do estudo, ao analisar o STAI-S antes e depois da primeira e última sessões de yoga, verifica-se uma redução significativa em cada uma delas, tal como observado para a concentração de cortisol salivar (Figura 8b). Isso demonstra um efeito imediato da prática, tanto em nível psicológico quanto fisiológico, que se mantém consistente ao longo de novas sessões. Vale frisar que o cortisol esteve maior ao final do estudo, uma vez que as mulheres estavam em suas últimas semanas de gestação, onde naturalmente o hormônio se encontra em maiores concentrações.

Newham et al. (2014), a partir das evidências encontradas, sugerem que a yoga durante a gravidez pode ser praticada objetivando a redução da ansiedade específica à gestação e aos níveis de ansiedade e estresse pontuais. Além disso, as gestantes que não praticaram yoga tiveram um aumento expressivo em EPDS, revelando que essa prática pode ter impacto no alívio de sintomas depressivos. Os autores ressaltam ainda algumas limitações, tais como a ausência de registros sobre a prática de outras atividades durante o estudo, o baixo número de participantes e a homogeneidade do perfil socioeconômico delas.

Partindo-se a um panorama mais geral, é interessante vislumbrar o resultado alcançado na revisão sistemática conduzida por Sheffield e Woods-Giscombé (2016), que examinaram na literatura estudos relativos à prática de yoga durante a gestação e seus efeitos, particularmente, na depressão e na ansiedade. Os critérios de inclusão utilizados foram estudos a partir de 2013, em língua inglesa e que apresentassem em detalhes as características da intervenção e os parâmetros de análise.

A revisão envolveu treze estudos executados nos EUA, Índia e Taiwan, com um total de 667 participantes. Os autores apontam que o perfil socioeconômico e a etnicidade, bem como o nível de escolaridade e empregabilidade foram bem diversos. De modo geral, foi constatado que a prática de yoga obteve ótima eficácia na redução de sintomas de ansiedade e depressão, independentemente do método de avaliação psicológica e do estilo da prática.

Em suas considerações finais, os autores indicam que a prática de yoga parece ser totalmente segura às gestantes, uma vez que não foram reportados em nenhum estudo a presença de eventos adversos. Pelo contrário, as publicações demonstraram ainda benefícios secundários envolvendo biomarcadores do estresse diminuídos e, inclusive, parâmetros do bebê ao nascer (como peso, batimento cardíaco e idade gestacional) dentro de valores recomendados. Embora haja evidências, mais estudos, de preferência randomizados, devem ser efetuados com maior tamanho amostral para validar o que já se encontrou até aqui (SHEFFIELD; WOODS-GISCOMBÉ, 2016).



#### 4.4.2 Musicoterapia

A música tem sido utilizada como recurso de cura há centenas de anos, por ser capaz de criar uma harmonia entre o corpo e a alma, neutralizando emoções negativas e induzindo um estado de relaxamento. Sabe-se que as funções autonômicas como a pressão arterial e as frequências respiratória e cardíaca são facilmente suscetíveis a alterações positivas quando se escuta uma música. Ao também proporcionar prazer, o hormônio endorfina é liberado pela glândula hipofisária no cérebro humano trazendo uma sensação de bem-estar ao indivíduo (CHANG; CHEN; HUANG, 2008). Por essas razões que a música passou a ser utilizada como terapia, aliviando, principalmente, sintomas emocionais. Essa prática expressiva utiliza a música e todos os seus elementos em uma aplicação individual ou grupal, que traria ainda o benefício das integrações interpessoais (BRASIL, 2018a). No Quadro 2b, tem-se dois artigos relativos à prática da musicoterapia no auxílio à saúde mental de gestantes.

No Reino Unido, Nwebube, Glover e Stewart (2017) desenvolveram um estudo-piloto randomizado controlado, projetando a possibilidade de utilizar músicas originais, compostas especialmente ao período gestacional, na redução de sintomas ansiosos e depressivos. Inicialmente, 222 participantes foram randomizadas em dois grupos: o da intervenção (n = 111), a receber as músicas originais em suas casas e escutá-las durante 20 minutos por dia ao longo de 12 semanas; e o controle (n = 111), a apenas se acomodar em um ambiente tranquilo pelo mesmo período. Os questionários STAI e EPDS foram preenchidos via online.

Infelizmente, ao final do estudo restaram apenas 20 participantes no grupo da música e 16 no grupo controle ou por descontinuação da intervenção ou por perda do acompanhamento – os autores sugerem que talvez por ser um processo todo online, as gestantes não se sentiram tão empolgadas em continuar a prática. Os autores indicam que, apesar da limitação amostral, a magnitude da redução das pontuações no grupo da música é notável. Variações positivas e significativas são encontradas para o STAI-T, que mede os níveis gerais de ansiedade e para o EPDS, medida de avaliação dos sintomas depressivos maternos. Em comparação ao grupo controle, que em nenhuma avaliação teve resultados

significativos, a musicoterapia é, nas condições estudadas, eficiente (NWEBUBE; GLOVER; STEWART, 2017).

Em um outro estudo, dessa vez conduzido em Portugal por Ventura, Gomes e Carreira (2012), houve a investigação do efeito da musicoterapia antes de uma sessão de amniocentese, exame diagnóstico invasivo de aspiração do fluido amniótico. Dessa forma, diferentemente do estudo anterior, aqui se foi oferecida apenas uma sessão da prática terapêutica e de forma presencial, explorando sua eficácia pontual diante de uma situação ansiogênica, isto é, capaz de gerar ansiedade. As 154 gestantes participantes do estudo foram submetidas ao preenchimento da avaliação psicológica STAI antes e após a intervenção de 30 minutos, bem como a coleta sanguínea para posterior determinação de cortisol. Foram randomizadas em três grupos: um a ouvir uma seleção de músicas relaxantes (n = 61); outro a apenas ler revistas decorativas (n = 46); e o último a aguardar na sala de espera (n = 47). O procedimento ocorreu pela manhã e pela tarde, seguindo a agenda pré-estabelecida das gestantes.

As variações encontradas entre os resultados anteriores e posteriores às três intervenções mostram que as mulheres, inicialmente, com um grau de ansiedade local elevada exibiram bons decréscimos na pontuação do STAI-S após as intervenções, com um impacto bastante perceptível no grupo da música. Já intervenção posterior encontra-se que a maior variação de cortisol positiva às intervenções foi pela manhã, com maior destaque também ao grupo da música.

Os resultados apresentados indicam que uma única sessão de musicoterapia foi capaz de diminuir o estado ansioso das gestantes prestes a enfrentar um evento estressor, além de reduzir a concentração de cortisol quando aplicada pelo período da manhã. Ventura, Gomes e Carreira (2012) discutem que pela tarde ou o tempo das intervenções não foi suficiente ou que, por já ser um período com baixa secreção de cortisol, as diferenças não foram significativas.

Analisando os cenários apresentados em ambos os estudos, é possível concluir que independente do local onde se exerce essa prática terapêutica e da quantidade de sessões, há benefícios no alívio de sintomas ansiosos e mesmo depressivos em gestantes. Ratifica-se, todavia, que apesar de ser uma terapia de fácil



acesso, não é todo perfil de mulheres que pode usufruir do tempo para realizá-la, seja em casa ou em locais exteriores, levantando a importância de se incluir um programa no próprio pré-natal.

#### 4.4.3 Psicoterapia

A recomendação de tratamento terapêutico para todo o espectro de transtornos de ansiedade é a psicoterapia e a farmacoterapia, preferencialmente a combinação das duas. De acordo com diretrizes e revisões sistemáticas de estudos randomizados controlados, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) – baseada em alterar o modo de pensar e se comportar diante de uma situação temida – é o estilo de psicoterapia com o maior nível de evidências positivas e, portanto, o mais recomendado. Fármacos considerados de primeira linha para o tratamento dos transtornos de ansiedade são os pertencentes à classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), junto aos inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina (IRSN) (BANDELOW; MICHAELIS; WEDEKIND, 2017).

Para avaliar o que as gestantes pensam sobre isso, um estudo realizado entre 2011 e 2012 nos EUA com 377 mulheres grávidas, verificou que 74,27% (n = 280) das participantes afirmaram ter preferência por psicoterapia (individual ou em grupo) comparada à farmacoterapia. Uma vez que a TCC é a terapia mais recomendada, também se perguntou às gestantes se estariam dispostas a realizar tratamento com esse modelo terapêutico, obtendo-se um resultado médio de 3,85 numa escala 1-5, em que 5 representa estar mais disposta (ARCH, 2014). Em vista disso, os artigos mencionados no Quadro 2c exemplificam o uso dessa terapia em pacientes gestantes.

Green et al. (2020) executaram um estudo randomizado controlado com 86 mulheres adultas, gestantes ou puérperas, com princípio de transtorno de ansiedade, com ou sem depressão em comorbidade, e sem nenhuma psicoterapia em atividade. O grupo de pesquisadores formularam um protocolo aperfeiçoado para a TCC, com o objetivo de alcançar todo o espectro dos transtornos de ansiedade, além da depressão e sintomas isolados de medo e estresse.

As participantes foram randomizadas em dois grupos: um para receber a TCC durante 6 semanas em sessões de 2 horas em grupo de 4-6

mulheres (n = 44); e outro para constituir uma lista de espera (n = 42). Após a randomização, uma entrevista de caráter diagnóstico foi realizada, tal como o preenchimento de seis avaliações: State-Trait Inventory for Cognitive and Somatic Anxiety (STICSA), que avalia o autorrelato de ansiedade; Penn State Worry Questionnaire (PSWQ), que verifica o excesso e o descontrole da preocupação; Perceived Stress Scale (PSS), que avalia o estresse notado no último mês; EPDS, para a depressão; Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), uma medida clínica para avaliar a ansiedade; e Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), também uma medida clínica, porém de avaliação de sintomas depressivos.

Todos esses questionários de avaliação foram administrados novamente após 6 semanas do preenchimento inicial a todas as participantes e após 3 meses do fim da TCC, apenas para aquelas que realizaram este tratamento. Cerca de um terço das mulheres estavam grávidas durante a terapia, e um terço faziam tratamento psicotrópico para algum dos transtornos.

Os resultados após o período de terapia indicaram que as mulheres do grupo da TCC tiveram reduções significativas nas pontuações de todos os questionários, incluindo os de caráter clínico. O grupo da lista de espera, por sua vez, não obteve nenhuma redução significativa, variando muito pouco sua pontuação para menos e, em alguns casos, para mais. Após 3 meses da finalização da terapia, os resultados se mantiveram positivos e, inclusive, houveram decréscimos contínuos nas pontuações, demonstrando que os benefícios da TCC persistiram mesmo após seu fim. Um ponto crucial que os autores salientaram foi o de que as melhorias encontradas se mostraram independentes ao estado da mulher (grávida ou no pós-parto) e ao uso de medicação psicotrópica. Em suas considerações finais, Green et al. (2020) revelaram a limitação de que o tempo de acompanhamento foi relativamente curto e reforçaram a importância de estudos que investigassem os efeitos dessa intervenção no desenvolvimento infanto-juvenil.

Milgrom et al. (2015) realizaram, justamente, um estudo mais abrangente que envolve tanto os benefícios da TCC às gestantes com depressão e ansiedade, quanto o impacto da intervenção nas crianças nascidas. Os pesquisadores selecionaram para o estudo, do tipo randomizado controlado, 54 gestantes





australianas, maiores de 18 anos e diagnosticadas com transtorno depressivo maior ou menor, em comorbidade ou não ao transtorno de ansiedade. A grande maioria das participantes era casada, com diploma universitário e em boa condição socioeconômica.

Os procedimentos envolveram outros tipos de questionários avaliativos acerca dos sintomas depressivos e ansiosos e uma TCC, previamente viabilizada, composta de 8 sessões com duração de 1 hora. Apesar de algumas diferenças nos métodos, os resultados foram tão positivos e significativos, quanto os encontrados por Green et al. (2020). Dessa forma, essa etapa do estudo será desconsiderada no presente trabalho, dando destaque à etapa final de avaliação do desenvolvimento das crianças geradas por essas gestantes.

Após 9 meses do nascimento dos bebês, uma idade em que já é possível se avaliar o desenvolvimento infantil, 29 pares de mãe e filho permaneceram no estudo. Os pais de ambos os grupos receberam em suas casas três tipos de questionários: Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3), que avalia o progresso do desenvolvimento infanto-juvenil a respeito da comunicação, resolução de problemas e sociabilidade; Ages and Stages Questionnaire Social Emotional (ASQ-SE), ferramenta focada em avaliar as competências social e emocional das crianças; e Revised Infant Behaviour Questionnaire Short Form (IBQ-R), que mensura o comportamento e temperamento infantis.

Cada um dos questionários possui uma série de subescalas a serem avaliadas, conferindo um panorama bem específico acerca do desenvolvimento das crianças. De modo geral, os três questionários apresentaram resultados favoráveis ao grupo de crianças cujas mães receberam intervenção, com efeitos bem diversos. Os resultados mais expressivos e significativos foram observados na autorregulação das crianças em ASQ-3 e em três subescalas do IBQ-R, denominadas "prazer de alta intensidade", "afetividade negativa" e "queda da reatividade / taxa de recuperação ao estresse".

Os autores admitem que a amostragem foi pequena e que, por isso, é preciso cuidado ao interpretar os resultados, com improvável extrapolação aos interesses clínicos. Apontam também que o método de avaliação dos bebês não é o mais ideal, já que os próprios pais avaliaram seus filhos ao observar o

comportamento deles. Entretanto, afirmam que de 25 subescalas no total dos 3 questionários, 23 obtiveram diferenças entre os grupos, com favorecimento ao grupo da intervenção, certificando um potencial efeito protetor no útero ao se tratar a ansiedade e depressão materna com a TCC (MILGROM et al., 2015).

Percebe-se por meio das alternativas trazidas a este trabalho, que apenas este último estudo investigou os efeitos dessas estratégias de saúde mental nas crianças nascidas, deixando claro a escassez desse tipo de pesquisa científica. Além disso, quando se analisa o perfil das participantes em todos os estudos discutidos dentro dessa temática, encontra-se que a extensa maioria era branca, casada, com diploma universitário e com vínculo empregatício. Alternativas tão mais viáveis e que têm representado uma eficácia positiva no auxílio à saúde mental, deveriam ser aproveitadas, principalmente, pelo público socialmente menos favorecido. Parte disso é em decorrência da falta de estudos em países mais carentes e da divulgação dos mesmos às gestantes.

#### 4.4.4 Potencial estratégia no Brasil

Quando se discute medicina complementar e alternativa (MCA) no Brasil, o termo em destaque no Sistema Único de Saúde (SUS) é o de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS). Apesar de essas práticas serem empregadas em redes particulares de saúde há um bom tempo, elas foram incorporadas na instância pública por intermédio da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), aprovada por meio da Portaria nº 971, em 03 de maio de 2006, pelo Ministério da Saúde do Brasil. A construção dessa política se encaminhou em virtude de diretrizes e recomendações estabelecidas pela OMS em 2002, quando legitimou a necessidade da implementação da MCA nos sistemas nacionais de saúde (BRASIL, 2015).

Inicialmente, a diversidade de práticas ofertadas pela PNPIC era baixa, porém, ao longo dos últimos anos, outros procedimentos foram incluídos por meio de novas portarias, totalizando 29 PICS em 2018, entre elas: aromaterapia, medicina tradicional chinesa, fitoterapia, musicoterapia, terapia comunitária integrativa, yoga, entre outras (BRASIL, 2018b). Essas práticas



ao serem mais humanizadas, menos iatrogênicas e invasivas, com eficácia relativa e, teoricamente, de fácil acesso são uma boa pedida à população, sobretudo àquela mais carente, como bem apontam Tesser, de Sousa e do Nascimento (2018).

A incorporação das PICS no SUS foi priorizada na Atenção Primária à Saúde (APS), visto sua atuação no estímulo à prevenção, recuperação e promoção da saúde. É também nessa área que a presença de profissionais do Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF), integrantes da Estratégia Saúde da Família (ESF), mais exercem esses procedimentos, como ratificado por Tesser, de Sousa e do Nascimento (2018), em que aproximadamente 67% de todos os serviços de PICS no Brasil em janeiro a setembro de 2017 foram ofertados por esse estabelecimento. Destaca-se ainda que essas práticas foram distribuídas para menos de 3 indivíduos em 100.000 habitantes durante esse período.

As PICS ofertadas variam de acordo com o número de equipes especializadas. Ainda conforme Tesser, de Sousa e do Nascimento (2018), os quatro procedimentos com mais equipes qualificadas na APS entre 2016 e 2017 foram: as práticas corporais da medicina tradicional chinesa (16,6%); as plantas medicinais e a fitoterapia (14,9%); a acupuntura (12,7%); e a terapia comunitária integrativa (10,7%). A musicoterapia e a yoga, discutidas anteriormente sob o ponto de vista da eficácia, representam apenas 3,4% e 2,7% do total de equipes disponíveis, respectivamente.

Dessa forma, ainda que haja oferta de PICS no SUS, ela é insuficiente para a dimensão do País. De acordo com uma revisão narrativa elaborada por Habimorad et al. (2020), a recente implementação da PNPIC, a falta de financiamento específico a essa política e a baixa oferta de cursos de formação em PICS, somada a divulgação escassa dessa área, representam os principais motivos pela rasa representatividade de profissionais com diploma ou especialização nessas competências. Isso corrobora a baixa disponibilidade de equipes qualificadas e, portanto, de serviços em PICS.

Analisando os Cadernos de Atenção Básica, especificamente o de Atenção ao Pré-natal de Baixo Risco (BRASIL, 2012), verifica-se que justamente o eixo da ESF é responsável por atuar ativamente nos cuidados físicos e psicoafetivos da gestação e do puerpério. Reitera-se sobre a

necessidade de o profissional de saúde em contato com a gestante operar uma abordagem centrada na pessoa, permitindo a identificação de sinais e sintomas de sofrimento mental, que muitas vezes sequer são percebidos pelas próprias gestantes ou são encobertos por sintomas físicos. Esse caderno aponta a existência das PICS e sugere, com um ínfimo destaque, sua utilização como recurso terapêutico, especificamente à saúde mental da gestante.

Entretanto, quando se procura nas bases consultadas estudos envolvendo a utilização das PICS como instrumento de redução dos sintomas de sofrimento mental nas gestantes, nenhum dado que avalie essa estratégia é localizado. Considera-se que, perante as discussões exercidas nos tópicos anteriores deste trabalho, seria de suma importância a aplicação desses serviços, tais como a yoga, a musicoterapia e a terapia comunitária integrativa, em semelhança à TCC, no auxílio à saúde mental da gestante. Ao pensar que as PICS estão disponíveis Brasil afora, mesmo com diversos problemas, infere-se que há também uma precarização na divulgação desses serviços ao público, impedindo que gestantes possam buscar uma melhor qualidade emocional e impactando, conseqüentemente, à saúde de seus filhos.

## 5 CONCLUSÃO

A área de DOHaD, que envolve o conceito de programação fetal, ainda é muito recente, principalmente em países subdesenvolvidos. Percebe-se, no entanto, que os estudos efetuados até aqui já trouxeram diversas evidências significativas à ciência. Em destaque, tem-se o impacto que a saúde mental da gestante, em todos os seus níveis de criticidade, exerce sobre o eixo HPA fetal em uma possível associação às alterações epigenéticas. Tais efeitos, somados a uma série de fatores, conduzem ao desenvolvimento de desordens neurocomportamentais no futuro das crianças.

Esse cenário, ainda inconclusivo, permite uma série de explorações, sobretudo, em países socioeconomicamente diferenciados da realidade estudada até então. No Brasil, onde os transtornos mentais em gestantes tendem a se apresentar com maior prevalência, ainda há pouco contato com a área de programação fetal, demonstrando um desperdício frente à



vantagem que se tem em relação à diversidade de amostra.

No que diz respeito à segunda parte do trabalho, em que se discutiu o potencial das alternativas não farmacológicas à promoção da saúde mental em gestantes, nota-se estratégias eficazes e, inclusive, mais desejáveis por esse público. Entretanto, não se tem real noção do impacto que essas alternativas trazem ao desenvolvimento fetal, já que são poucos os estudos na literatura que estenderam suas abordagens. Visto que esses resultados poderiam moldar novas estratégias de saúde pública, entende-se que são necessárias novas contribuições por parte dos profissionais de saúde ao redor do mundo.

A partir da problemática discutida em relação às PICS no Brasil, reconhece-se que: (1) novos cursos profissionalizantes nessa área, bem como sua divulgação aos estudantes e profissionais de saúde já formados são necessários; (2) é conveniente a divulgação dessas práticas ao público gestante ou, ainda, um oferecimento especial àquelas em sofrimento mental, objetivando redução de seus sintomas psíquicos.

Por fim, é importante destacar que a maioria dos estudos discutidos tiveram limitações semelhantes, incluindo o baixo número de participantes ao final do estudo e a subjetividade das avaliações psicológicas, tanto dos filhos quanto das gestantes. Sendo assim, é imprescindível que novos estudos sejam executados com um campo amostral inicial bem mais expressivo e que as avaliações sejam aplicadas por um profissional de saúde mental, com o intuito de se ter um diagnóstico clínico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, M. S. et al. Transtornos mentais em uma amostra de gestantes da rede de atenção básica de saúde no Sul do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.l.], v. 28, n. 2, p. 385-394, fev. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X201200200017>. Acesso em: 12 abr. 2020.
- ARCH, J. J. Cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for anxiety: Treatment preferences and credibility among pregnant and non-pregnant women. *Behaviour Research and Therapy*, [S.l.], v. 52, p. 53-60, Jan. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.11.003>. Acesso em: 08 mar. 2020.
- BANDELOW, B.; MICHAELIS, S.; WEDEKIND, D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, [S.l.], v. 19, n. 2, p. 93-107, June 2017. Disponível em: <https://www.dialogues-cns.org/contents-19-2/DialoguesClinNeurosci-19-93/>. Acesso em: 08 mar. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. Glossário Temático: Práticas Integrativas e Complementares em Saúde. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018a.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Gabinete do Ministro (GM). Portaria nº 702, de 21 de março de 2018. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIC. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 23 mar. 2018b.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso. 2. ed. Brasília: MS, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Cadernos de Atenção Básica: Atenção ao Pré-natal de baixo risco*. 1. ed. Brasília: MS, 2012.
- CHANG, MY.; CHEN, CH.; HUANG, KF. Effects of music therapy on psychological health of women during pregnancy. *Journal of Clinical Nursing*, [S.l.], v. 17, n. 19, p. 2580-2587, Oct. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.02064.x>. Acesso em: 09 mar. 2020.
- CONRADT, E. et al. The roles of DNA methylation of NR3C1 and 11β-HSD2 and exposure to maternal mood disorder in utero on newborn neurobehavior. *Epigenetics*, v. 8, n. 12, p. 1321-1329, Oct. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/epi.26634>. Acesso em: 04 mar. 2020.



10. CURTIS, K.; WEINRIB, A.; KATZ, J. Systematic Review of Yoga for Pregnant Women: Current Status and Future Directions. *Evidence-Based Complementary and Alter-native Medicine*, [S.l.], v. 2012, p. 1-13, Aug. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/715942>. Acesso em: 07 mar. 2020.
11. DUTHIE, L.; REYNOLDS, R. M. Changes in the Maternal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Pregnancy and Postpartum: Influences on Maternal and Fetal Outcomes. *Neuroendocrinology*, [S.l.], v. 98, n. 2, p. 106-115, Oct. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000354702>. Acesso em: 02 mar. 2020.
12. FISHER, J. et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, [S.l.], v. 90, n. 2, p. 139-149, Feb. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2471/BLT.11.091850>. Acesso em: 12 abr. 2020.
13. GLOVER, V. et al. Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology — A global perspective. *Development and Psycho-pathology*, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 843-854, Aug. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S095457941800038X>. Acesso em: 02 ago. 2019.
14. GREEN, S. M. et al. Cognitive behavioral therapy for perinatal anxiety: A randomized controlled trial. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, [S.l.], v. 54, n. 4, p. 423-432, Jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0004867419898528>. Acesso em: 08 mar. 2020.
15. HABIMORAD, P. H. L. et al. Potencialidades e fragilidades de implantação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 395-405, fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020252.11332018>. Acesso em: 26 abr. 2020.
16. HALES, C. N., BARKER, D. J. P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, [S.l.], v. 35, p. 595-601, July 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00400248>. Acesso em: 08 jan. 2020.
17. LUCAS, A. Programming by early nutrition in man. In: BOCK, G. R.; WHELAN, J. *The Childhood Environment and Adult Disease: Ciba Foundation Symposium 156*. Chichester: Wiley, 1991. p. 38-55.
18. MILGROM, J. et al. Feasibility study and pilot randomised trial of an antenatal depression treatment with infant follow-up. *Archives of Women's Mental Health*, [S.l.], v. 18, n. 5, p. 717-730, Feb. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0512-5>. Acesso em: 08 mar. 2020.
19. MONK, C. et al. Distress During Pregnancy: Epigenetic Regulation of Placenta Glucocorticoid-Related Genes and Fetal Neurobehavior. *The American Journal of Psychiatry*, [S.l.], v. 173, n. 7, p. 705-713, July 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15091171>. Acesso em: 04 mar. 2020.
20. MONK, C.; LUGO-CANDELAS, C.; TRUMPF, C. Prenatal Developmental Origins of Future Psychopathology: Mechanisms and Pathways. *Annual Review of Clinical Psychology*, [S.l.], v. 15, p. 317-344, Feb. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095539>. Acesso em: 08 jan. 2020.
21. MORAIS, A. O. D. S. et al. Sintomas depressivos e de ansiedade maternos e prejuízos na relação mãe/filho em uma coorte pré-natal: uma abordagem com modelagem de equações estruturais. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.l.], v. 33, n. 6, 16 p., jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00032016>. Acesso em: 12 abr. 2020.
22. MUZIK, M. et al. Mindfulness yoga during pregnancy for psychiatrically at-risk women: Preliminary results from a pilot feasibility study. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, [S.l.], v. 18, n. 4, p. 235-240, Nov. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2012.06.006>. Acesso em: 07 mar. 2020.
23. NEWHAM, J. J. et al. Effects of antenatal yoga on maternal anxiety and depression: a randomized controlled trial. *Depression and Anxiety*, [S.l.], v. 31, n. 8, p. 631-640,



- Aug. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/da22268>. Acesso em: 07 mar. 2020.
24. NWEBUBE, C.; GLOVER, V.; STEWART, L. Prenatal listening to songs composed for pregnancy and symptoms of anxiety and depression: a pilot study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, [S.l.], v. 17, n. 256, 5 p., May 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1759-3>. Acesso em: 09 mar. 2020.
25. O'CONNOR, T. G. et al. Prenatal Cortisol Exposure Predicts Infant Cortisol Response to Acute Stress. *Developmental Psychobiology*, [S.l.], v. 55, n. 2, p. 145-155, Feb. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/dev.21007>. Acesso em: 02 mar. 2020.
26. O'DONNELL, K. J. et al. The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. *Development and Psychopathology*, [S.l.], v. 26, n. 2, p. 393-403, May 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0954579414000029>. Acesso em: 08 jan. 2020.
27. SANDMAN, C. A. et al. Cortical Thinning and Neuropsychiatric Outcomes in Children Exposed to Prenatal Adversity: A Role for Placental CRH? *The American Journal of Psychiatry*, [S.l.], v. 175, n. 5, p. 471-479, Mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121433>. Acesso em: 02 mar. 2020.
28. SANTOS, I. S. et al. Antenatal and postnatal maternal mood symptoms and psychiatric disorders in pre-school children from the 2004 Pelotas Birth Cohort. *Journal of Affective Disorders*, [S.l.], v. 164, p. 112-117, Aug. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.033>. Acesso em: 06 ago. 2019.
29. SHEFFIELD, K. M.; WOODS-GISCOMBÉ, C. L. Efficacy, Feasibility, and Acceptability of Perinatal Yoga on Women's Mental Health and Well-Being: A Systematic Literature Review. *Journal of Holistic Nursing*, [S.l.], v. 34, n. 1, p. 64-79, Mar. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0898010115577976>. Acesso em: 07 mar. 2020.
30. SILVEIRA, P. P. et al. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD)*. *Jornal de Pediatria*, [S.l.], v. 83, n. 6, p. 494-504, nov. 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1728>. Acesso em: 08 jan. 2020.
31. SILVERTHORN, D. U. *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*. Tradução de Ivana Beatrice Mânica da Cruz et al. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
32. TESSER, C. D.; DE SOUSA, I. M. C., DO NASCIMENTO, M. C. Práticas Integrativas e Complementares na Atenção Primária à Saúde brasileira. *Saúde em Debate*, [S.l.], v. 42, n. 1, p. 174-188, set. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-11042018s112>. Acesso em: 26 abr. 2020.
33. VAN DEN BERGH, B. R. H. et al. Antenatal Maternal Anxiety is Related to HPA-Axis Dysregulation and Self-reported Depressive Symptoms in Adolescence: A Prospective Study on the Fetal Origins of Depressed Mood. *Neuropsychopharmacology*, [S.l.], v. 33, n. 3, p. 536-545, May 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301450>. Acesso em: 02 mar. 2020.
34. VENTURA, T.; GOMES, M. C.; CARREIRA, T. Cortisol and anxiety response to a relaxing intervention on pregnant women awaiting amniocentesis. *Psychoneuroendocrinology*, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 148-156, Jan. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.05.016>. Acesso em: 09 mar. 2020.