

• U

C •

FMUC

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA MARTA DE MELO FERREIRA

***Stress Psicológico na Gravidez e Outcomes para a Saúde
Materna e Fetal***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

NOVEMBRO/2018

Stress Psicológico na Gravidez e *Outcomes* para a Saúde Materna e Fetal

Ana Marta de Melo Ferreira¹; Anabela Mota Pinto, MD, PhD^{1,2}; Ana Luísa Fialho Amaral Areia, MD, PhD^{1,3}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal;

² Laboratório de Patologia Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal; Centro de Investigação em Ambiente, Genética e Oncobiologia (CIMAGO), FMUC, Portugal;

³ Departamento de Obstetrícia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal.

Ana Marta de Melo Ferreira
Rua Larga, 3004-504 Coimbra / Portugal.
anamartaferreira0@gmail.com

Índice

I. Abreviaturas	3
II. Abstract/Resumo	4
III. Introdução	8
IV. Materiais e Métodos	10
V. Discussão	11
1. Fisiopatologia do <i>Stress</i> na Gravidez	11
1.1 O eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra Renal (HHSR)	11
1.2 Alterações do eixo HHSR materno durante a gravidez	12
1.3 Mecanismos através dos quais a elevação dos níveis de cortisol materno podem afetar o feto	13
2. Impactos na Saúde Materna	14
3. Impactos na Saúde do Recém-Nascido e seu crescimento	23
3.1 Parto Pré-Termo e Crescimento Fetal	23
3.2 Neurodesenvolvimento, Capacidades Cognitivas e Personalidade	25
3.3 Distúrbios Psiquiátricos	30
3.4 Doenças atópicas: asma, eczema atópico e rinite alérgica	31
4. O que pode ser feito?	35
VI. Conclusão	37
VII. Agradecimentos	39
VIII. Referências Bibliográficas	40

Abreviaturas

11 β -HSD2: 11-Beta-Hidroxiesteróide Desidrogenase tipo 2

ACTH: Hormona Adrenocorticotrófica

CRH: Hormona Libertadora de Corticotrofina

HbA1c: Hemoglobina Glicada

HHSR: Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

HTA: Hipertensão Arterial

IgA: Imunoglobulina A

IMC: Índice de Massa Corporal

NICHHD: *National Institute of Child Health and Human Development*

Abstract

Psychological stress is present in people's lives on a daily basis, for the most variable reasons.

In pregnant women, accompanying every physical and biological changes that naturally occur, gestation almost always carries psychological changes, and a study shows that 75% of pregnant women experience prenatal stress.

The coping mechanisms are different within each woman, depending on intrinsic variables, like biological and physiological factors, as well as extrinsic, like the type of stressing agent and the length of exposure, and this variability results in different outcomes for each woman. The biological stress response is extremely complex, including changes in the Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, that lead to higher cortisol levels, variable throughout the gestation. Although there are few studies about the physiopathology of stress in pregnant women, it is not totally clear how changes in cortisol levels influence fetal development.

The psychological stress that some women experience throughout pregnancy has short and long-term outcomes not only on the mother but also on the child. To the mother it seems to bring a higher risk of developing gestational diabetes, gestational hypertension and *hiperemesis gravidarum*. In the post partum period there may also be higher risks in women who experience higher stress levels during pregnancy, like a bigger chance of post-partum depression.

Fetus exposed to psychological stress *in utero* appear to have a higher risk of being premature, but the association to low birth-weight is not so strong. Other changes concerning neurodevelopment, cognitive capacity and personality traits can also suffer changes. The probability of occurrence of mental illnesses, like schizophrenia or bipolar disease, does not seem to be higher, but studies suggest that the risk for developing an eating disorder increases. Atopic diseases, like asthma, atopic eczema and allergic rhinitis also seem to be more common in children exposed to high levels of psychological stress *in utero*, even without family history.

Studies suggest indeed that psychological stress has a negative impact on the mother and fetus's health, in pregnancy and in the post-partum period, although there is a need for more investigation to produce more firm and evidence-based conclusions. There is a clear lack of

diagnosis and treatment of this condition, making prevention essential, particularly in primary care, to prevent psychological stress and its negative outcomes for the mother and the fetus, but also a secondary prevention, to minimize those outcomes.

Key-Words: Stress, Psychological; Pregnancy Complications/psychology; Pregnancy outcomes; Pregnancy.

Resumo

O *stress* psicológico está presente, diariamente, na vida de toda a população, pelos mais variados motivos.

Na mulher grávida, e a acompanhar todas as modificações físicas e biológicas que naturalmente ocorrem, a gestação acompanha-se quase sempre de alterações psicológicas, sendo que mais de 75% das grávidas experienciam algum nível de *stress* pré-natal.

A forma de lidar com o *stress* é diferente de mulher para mulher, dependendo de fatores intrínsecos, como fatores biológicos e fisiológicos, mas também extrínsecos, nomeadamente relacionados com o tipo de fator stressante e o tempo de exposição, resultando esta variabilidade em desfechos diferentes para cada mulher. A resposta biológica relacionada com o *stress* é extremamente complexa, envolvendo principalmente alterações ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR), que culminam num aumento dos níveis de cortisol, variável ao longo da gestação. Apesar de existirem estudos que incidem na fisiopatologia do *stress* durante a gravidez, ainda não está totalmente claro de que forma é que a variação nos níveis de cortisol influencia o desenvolvimento fetal.

Os impactos do *stress* psicológico que algumas mulheres experienciam durante a gravidez manifestam-se não só na mãe como também na criança, a curto e a longo prazo. Para a mãe parece haver um aumento da probabilidade de desenvolver patologias como a diabetes gestacional, a hipertensão arterial gestacional e a hiperemese gravídica. Também no período pós-parto podem ocorrer alterações, nomeadamente uma maior probabilidade de depressão pós parto.

Fetos expostos a *stress* psicológico *in útero* parecem ter um risco aumentado de serem prematuros, sendo que a associação com baixo peso ao nascimento não é certa. Outras alterações, relacionadas com o neurodesenvolvimento, capacidades cognitivas e características da personalidade, podem sofrer também alterações em crianças expostas a níveis consideráveis de *stress* ainda *in útero*. A probabilidade de ocorrência de doenças mentais, como a esquizofrenia ou a doença bipolar, aparentemente não sofre alterações, mas parece existir um risco superior de a criança vir a desenvolver um distúrbio alimentar a longo prazo. Doenças atópicas, como a asma, eczema atópico e rinite alérgica, parecem ser também mais comuns em crianças expostas a *stress* psicológico *in útero*.

Os estudos sugerem, de facto, que o *stress* psicológico tem um impacto negativo significativo para a saúde da mãe e do feto, tanto durante a gravidez, como no período pós-parto, embora sejam necessários mais trabalhos de investigação para se tecerem com conclusões mais firmes e baseadas em mais evidência. Existe um subdiagnóstico e subtratamento desta condição, tornando essencial a intervenção preventiva, essencialmente ao nível dos cuidados primários, para prevenir o *stress* psicológico e o desenvolvimento de consequências negativas na saúde da mãe e do feto, mas também uma prevenção secundária, para minimizar os desfechos adversos que daqui podem advir.

Palavras-Chave: *Stress* psicológico; Complicações da gravidez; Desfechos da gravidez; Gravidez.

Introdução

A gravidez é, tradicionalmente, um dos períodos mais importantes na vida de uma mulher. Apesar de ser um fenómeno natural, esta determina alterações emocionais, psicológicas, cognitivas e sociais na grávida.¹

O *stress* psicológico é uma constante no quotidiano da população atual, sendo que, para a mulher, o simples facto de estar grávida, acarreta sempre consigo algum nível de *stress*, especificamente no que toca ao desfecho da gravidez.²

Alterações nefastas na saúde mental da mulher durante a gravidez, incluindo níveis elevados de *stress*, depressão e ansiedade, são comuns e com uma tendência crescente na sociedade moderna e industrializada em que estamos inseridos. Para muitas mulheres, a gestação vem acompanhada de um imenso *stress* relacionado com condições financeiras, laborais ou familiares.³ Mais de 75% das grávidas experienciam algum tipo de *stress* pré-natal, 25% sintomas de ansiedade e cerca de 20% sofre de sintomas depressivos clinicamente relevantes.^{1,2,3}

A resposta do organismo materno ao *stress* psicológico é individual e dependente de outros fatores, nomeadamente biológicos, tempo de exposição ao *stress* e sua magnitude, e ainda mecanismos de *coping* e outros fatores psicológicos.^{1,2,3}

A nível molecular, a resposta da gestante ao *stress* sofre alterações importantes, em consequência da atividade endócrina mediada pela placenta.^{2,3} Esta leva ao aumento progressivo de hormonas do *stress* no decorrer da gestação, verificando-se um aumento dramático nos níveis da Hormona Libertadora de Corticotrofina (CRH), atingindo o seu máximo próximo do termo. Por esta razão, e devido a este aumento importante nos níveis de CRH, ocorre uma regulação por feedback negativo nos níveis de Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) por ação no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR), o que implica que a gestante esteja menos apta para responder fisiologicamente à exposição ao *stress*, tornando-se conseqüentemente mais suscetível.^{2,3}

O feto em desenvolvimento é particularmente sensível a perturbações intrauterinas. Apesar de diversos fatores *in útero* poderem contribuir para aumentar o risco de, a longo prazo, vir a contrair uma doença, a exposição fetal a níveis consideráveis de *stress* psicológico materno parece representar um insulto particularmente importante.^{3,4}

Como a saúde do feto não se pode dissociar do estado de saúde materno, vários estudos têm sido realizados para descrever os efeitos nefastos no feto do *stress* psicológico na gravidez. De facto, tem sido consistentemente descrita uma maior prevalência de parto pré-termo (<37 semanas de gestação) neste contexto, bem como uma prevalência aumentada de recém-nascidos de baixo-peso (Peso ao Nascimento <2500 gramas), encontrando-se estas entre as principais causas de mortalidade e morbidade perinatais.⁵

Está também comprovado que a exposição pré-natal a níveis elevados de *stress* pode alterar a função cognitiva do feto e diminuir o seu volume cerebral, levando a atraso no desenvolvimento da linguagem, bem como atraso de aprendizagem, concentração e atenção,⁶ ou mesmo a distúrbios do neurodesenvolvimento, como a esquizofrenia e ou a doença bipolar.⁷ O temperamento emocional das crianças pode também ser influenciado, com consequente aumento da incidência de problemas de comportamento.⁸ Mais recentemente, tem sido estudado o efeito da exposição pré-natal ao *stress* a longo prazo, nomeadamente em crianças mais velhas ou até na idade adulta, e em situações mais específicas, particularmente no que toca a distúrbios alimentares.⁹

Desta forma, e por se tratar de uma realidade bastante atual e quase universal na mulher grávida, torna-se pertinente uma revisão da literatura, relativamente ao que já se conhece e se tem vindo a desenvolver em Portugal e no mundo.

O objetivo deste trabalho é avaliar e analisar a informação já existente na literatura relativamente à fisiopatologia do *stress* psicológico na gravidez; a sua relação com os desfechos na saúde materna e fetal; e, por último, avançar com possíveis sugestões que permitam prevenir os efeitos nefastos do *stress* psicológico no bem-estar físico e psicológico da grávida e do feto.

Materiais e Métodos

Para realização do presente artigo de revisão foi realizada uma pesquisa *online* recorrendo às bases de dados MEDLINE, PubMed, IndexRMP e Cochrane, utilizando as seguintes palavras-chave: *Stress* psicológico; Complicações/psicologia da gravidez; Desfechos da gravidez; Gravidez.

A pesquisa foi limitada a artigos publicados entre janeiro de 2014 e agosto de 2018, inclusive, incluindo para tal artigos em Inglês, Português e Espanhol, analisando-se posteriormente os diversos artigos encontrados de acordo com critérios de inclusão/exclusão previamente estabelecidos.

Procedeu-se, inicialmente, à pesquisa das bases de dados escolhidas, selecionando os artigos publicados nos idiomas e período acima referidos. De seguida, procedeu-se à leitura do título, lendo-se o respetivo resumo dos artigos cujo título parecia relevante. Posteriormente, e sempre que o resumo se mostrava igualmente relevante, foi adquirido e lido o artigo completo.

Discussão

Fisiopatologia do *stress* na gravidez

O *stress* psicológico pode ser definido como uma resposta física ou comportamental a circunstâncias adversas e que perturbam a homeostasia do indivíduo. Estas circunstâncias podem ser agudas ou crônicas, e podem advir do meio externo (por exemplo de problemas laborais) ou interno (exaustão ou tensão emocional).² O desequilíbrio entre agentes stressantes agudos e crônicos e a incapacidade de adaptação do indivíduo, pode ter várias consequências, como alterações comportamentais, psicológicas e bioquímicas.^{2,10}

De uma forma mais ou menos intensa, todas as grávidas experienciam algum tipo de ambivalência psicológica, com mudanças frequentes de humor, distúrbios emocionais ou até distúrbios de ansiedade ou depressão. Por esta razão, a gravidez é considerada como um estado emocional bastante específico, sendo, por si só, uma fonte de *stress*.

1. O eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra Renal (HHSR)

O eixo HHSR é um dos principais sistemas envolvidos na resposta e regulação do *stress* pré-natal e suas consequências na gravidez.¹⁰

Nos humanos, bem como em muitas outras espécies, o eixo HHSR é ativado como resposta a ambos o *stress* físico e psicológico.¹⁰ Como consequência, o hipotálamo liberta CRH, que por sua vez, estimula a hipófise a libertar ACTH. A ACTH ativa o córtex adrenal, resultando na libertação de cortisol para a corrente sanguínea materna, sendo este o produto final do eixo HHSR. Logo, níveis elevados de cortisol inibem, por retrocontrolo negativo, a libertação de CRH. Perante níveis elevados de *stress* este eixo é ativado, culminando num aumento dos níveis plasmáticos de cortisol.^{10,11}

O eixo HHSR é um sistema de resposta lenta, com uma latência de cerca de 5 minutos para o aumento dos níveis de cortisol, que atingem o seu pico 10 a 30 min após o pico de *stress*.¹¹

2. Alterações do eixo HHSR materno durante a gravidez

Durante a gravidez, o eixo HHSR materno sofre alterações significativas. De facto, a placenta passa a ser o maior produtor de CRH durante a gestação, atingindo níveis que podem ser mil vezes superiores aos da mulher não grávida, e que aumentam ao longo da gravidez.² Como consequência, os níveis de ACTH são também maiores, contudo sofrem um aumento mais lento e menos importante. Por conseguinte, a concentração plasmática de cortisol aumenta também ao longo da gestação, atingindo, no terceiro trimestre, o dobro dos níveis de mulheres não grávidas,² estando esta variação representada na figura 1. De ressaltar que este aumento é mais marcado em mulheres primíparas,¹² relativamente a múltíparas, como se concluí também pela análise da figura 1. Apesar disto, o ritmo circadiano da sua produção mantém-se, com níveis mais elevados de manhã e mais baixos ao final do dia.

Os glucocorticóides, onde se inclui o cortisol, são essenciais para o desenvolvimento e maturação dos órgãos fetais antes do parto, porém, a exposição prolongada a níveis persistentemente elevados desta hormona, pode ter consequências negativas neste processo.²

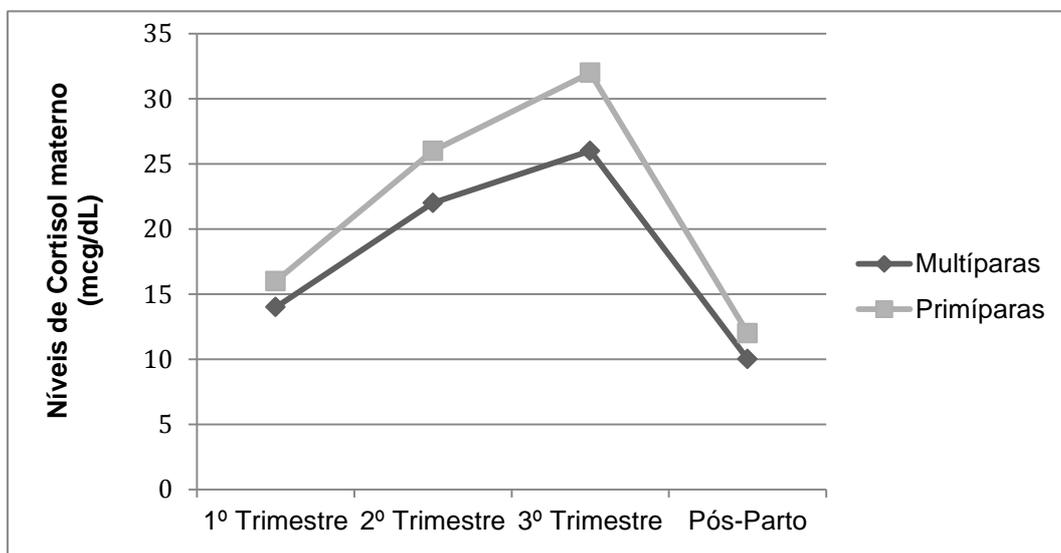


Figura 1 – Variações dos valores do Cortisol ao longo da gestação e no período pós-parto. mcg/dL - microgramas por decilitro (Adaptado de Gillespie S.L. et al.¹²)

3. Mecanismos através dos quais a elevação dos níveis de cortisol maternos podem afetar o feto

Os mecanismos através dos quais a elevação dos níveis de cortisol materno podem afetar o feto não são totalmente conhecidos. Três potenciais mecanismos têm sido sugeridos e estudados.¹³

O primeiro assenta no facto de o cortisol atravessar a placenta. De maneira a não expor o feto a níveis demasiado elevados de cortisol materno, a placenta apresenta uma função barreira muito importante, por ação da enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD2), que ao converter o cortisol materno para a sua forma inativada (cortisona), reduz os seus níveis em 50-90%, relativamente aos do sangue materno.^{6,13} A maioria das alterações dos níveis de cortisol no sangue fetal ocorre por alterações nos seus níveis no sangue materno, e estudos recentes comprovam que o *stress* psicológico materno se correlaciona inversamente com os níveis de 11 β -HSD2 placentária, possivelmente levando a uma exposição de níveis de cortisol mais elevados em filhos de mães mais ansiosas.^{6,13}

O segundo mecanismo relaciona-se com a secreção placentária de CRH. No caso da grávida, esta secreção tem dois retrocontrolos: fetal e materno, ambos positivos, e não negativos como descritos anteriormente para o eixo HHSR, representados na figura 2.

A CRH placentária atinge a circulação fetal através da veia umbilical, estimulando o eixo HHSR fetal, e levando à produção de ACTH e cortisol. Adicionalmente, a produção de CRH placentária é estimulada pelo cortisol, que atinge a placenta pelas artérias umbilicais, completando o ciclo de retrocontrolo fetal. Na gestante, o cortisol adrenal diminui a produção de CRH hipotalâmico, mas estimula a mesma a nível placentária, levando a níveis mais elevados deste e de cortisol materno durante a gestação, completando o ciclo de retrocontrolo materno. Em suma, a secreção placentária de CRH ativa positivamente os retrocontrolos materno e fetal, levando a que existam concentrações mais elevadas de cortisol durante a gravidez, que alteram o eixo HHSR fetal, e podem influenciar o desenvolvimento do seu sistema nervoso.

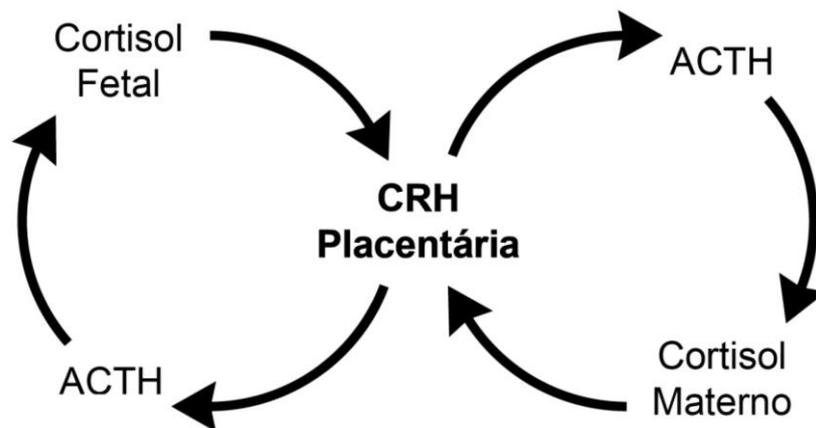


Figura 2 – Retrocontrolos fetal e materno da secreção placentária de CRH

Por último, o efeito do *stress* poderá estar relacionado com a produção de catecolaminas (norepinefrina e epinefrina), tipicamente aumentadas em resposta ao *stress*, e que levam à redução do fluxo sanguíneo útero-placentário, diminuindo o aporte de oxigénio e nutrientes ao feto e culminando, eventualmente, em situações como a Restrição de Crescimento Fetal ou Baixo Peso ao Nascimento.¹³

É relevante referir que os efeitos do *stress* nos desfechos da saúde do feto são mais relevantes quando a agressão ocorre no início da gravidez. Isto acontece pois em fases tardias da gestação, o retrocontrolo positivo já referido é perdido, as células hipofisárias produtoras de ACTH sofrem retrocontrolo negativo, levando a que a mulher se torne mais resistente aos efeitos nefastos do *stress* à medida que a gravidez se aproxima de termo.²

Impactos na Saúde Materna

A gestação é, por si só, um período tipicamente stressante para a maioria das mulheres. A acrescentar a isto, algumas mulheres experienciam outros tipos de *stress* enquanto estão grávidas, nomeadamente relacionado com a profissão, a perda de familiares, problemas conjugais ou preocupações devido a questões financeiras e laborais.¹⁴ Todos estes fatores, conjugados com o facto de a gravidez ser um período complexo, com diversas modificações biológicas e fisiológicas associadas, fazem com que a mulher grávida seja particularmente suscetível às consequências do *stress*, onde se incluem situações como a diabetes e hipertensão gestacionais, alterações no ganho de peso durante a gravidez e depressão pós-parto.

A **diabetes gestacional** afeta cerca de 10% das gravidezes, relacionando-se com um risco aumentado de desfechos adversos, tanto para a mãe como para o feto. O efeito adverso mais comum da diabetes gestacional para a mãe é a ocorrência de parto por cesariana.¹⁷ Outras possíveis complicações incluem a ocorrência de pré-eclâmpsia, hipertensão arterial gestacional, dislipidemia e síndrome metabólica, e diabetes *mellitus* tipo 2 após a gravidez, todos importantes fatores de risco cardiovasculares. Os efeitos para o feto abrangem o risco de hipoglicemia pós-parto, problemas respiratórios, parto pré-termo, macrossomia e malformações.¹⁷ A longo prazo, as crianças filhas de mães com diabetes gestacional têm ainda maior probabilidade de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 ou obesidade durante a adolescência.¹⁷

Os fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes gestacional são vários, e entre estes incluem-se: fatores genéticos (antecedentes familiares de diabetes *mellitus*), socioculturais (baixo nível socioeconómico), de estilo de vida (sedentarismo e alimentação desequilibrada) e parâmetros antropométricos, pois a sua incidência é maior em mulheres com excesso de peso ou obesidade, ou com aumento ponderal inadequado durante a gestação.^{16,17} Apesar de grande quantidade de fatores de risco serem conhecidos, em cerca de 50% dos casos não se consegue identificar uma causa.¹⁶

Um estudo retrospectivo efetuado na Suíça em 2016, com 203 mulheres, e com o objetivo de avaliar a influência do *stress* psicológico na tolerância à glucose em mulheres entre as 24 e 30 semanas de gestação, aquando da prova da tolerância oral à glucose, concluiu que havia uma relação entre os dois.¹⁶ Segundo este estudo, há uma associação significativa entre os valores de glucose em jejum e os níveis de *stress* psicológico despoletado por eventos associados à gravidez (por exemplo a ocorrência hemorragias vaginais, contrações precoces ou suspeita de restrição de crescimento fetal), mas que não se verifica com o *stress* não relacionado com eventos específicos da gravidez, como o associado a problemas conjugais, laborais ou outros.¹⁶ De realçar que esta associação demonstrou-se para os níveis de glucose em jejum, mas o mesmo não se verificou para os seus níveis 1 hora e 2 horas após a ingestão de 75 gramas de glucose. Demonstrou-se ainda que em mulheres com diabetes gestacional já diagnosticada, a probabilidade de ocorrência de eventos stressantes durante a gestação é maior do que nas sem esta patologia.¹⁶

Neste estudo foi ainda medida a concentração salivar de cortisol em todas as senhoras em dois momentos no dia da prova da glucose, verificando-se que não havia uma relação entre os níveis de cortisol e glucose obtidos, contrariamente ao que seria de esperar.¹⁶ Este facto

pode explicar-se por o cortisol aumentar os seus níveis durante a gravidez, e sofrer flutuações diárias, tornando difícil a comparação das concentrações de ambos.¹⁶

Outros estudos têm sido realizados neste sentido, com o objetivo de testar o efeito do controlo do *stress* psicológico pré-natal na normalização dos parâmetros da Diabetes Gestacional, concluindo que mulheres mais otimistas e com maior capacidade de lidar e controlar o seu *stress*, apresentam valores mais baixos de HbA1c (Hemoglobina glicada).¹⁷

Esta informação é de extrema importância para os profissionais de saúde, já que ao reconhecer e auxiliar as grávidas com níveis mais elevados de *stress*, podem indiretamente ajudar no controlo da Diabetes Gestacional.¹⁷

O **aumento de peso** da grávida é outro importante problema na gravidez. O ganho ponderal recomendado para a mulher grávida difere entre mulheres, já que depende do seu Índice de Massa Corporal (IMC) antes de engravidar (Tabela I).

Tabela I. Recomendações para a progressão ponderal na grávida.

IMC antes de engravidar	Ganho de Peso Total
Baixo Peso: IMC <18,5	12,5 Kg – 18 Kg
Peso Normal: 18,5 ≤ IMC ≤ 24,9	11,5 Kg – 16 Kg
Excesso de Peso: 25 ≤ IMC ≤ 29,9	7 Kg – 11,5 Kg
Obesidade: IMC ≥ 30	5 Kg – 9 Kg

Legenda: IMC - Índice de Massa Corporal; Kg - quilogramas (Adaptado de “Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco”, da Direção Geral de Saúde)

Apenas 32% das mulheres grávidas se mantêm dentro da classificação de “peso normal”, sendo que em 2011, 47% se classificavam como tendo excesso de peso ou obesidade.¹⁸ A situação de baixo peso, apesar de mais rara (afetava 21% das mulheres grávidas em 2011), deve também ser tida em consideração, pois está associada a desfechos perinatais adversos, como o baixo peso do feto ao nascimento.¹⁸

Os fatores de risco para o incumprimento destes objetivos são vários, incluindo sociodemográficos (como a raça, a etnia e o estatuto socioeconómico), comportamentais (relacionados com a dieta e prática de exercício físico) e fisiológicos (peso, estatura e idade). Apesar de estes serem aqueles a que tipicamente se dá maior importância, fatores

psicológicos como o *stress* atuam como impulsionadores de alguns deles, nomeadamente no que toca à alimentação, devendo por isso ser também considerado neste contexto.¹⁸

Um estudo realizado nos Estados Unidos de América em 2016, com dados de 744 mulheres grávidas, e com o objetivo de associar o *stress* durante a gestação com o aumento ponderal, concluiu que mulheres com níveis mais baixos de *stress* atingiam mais frequentemente valores adequados de peso durante a gravidez, verificando-se o contrário em grávidas com níveis mais elevados de *stress* pré-natal.¹⁸

É importante salientar que, comparando o efeito do *stress* com aumento de peso inadequado ou excessivo, respetivamente, os achados não são consistentes.¹⁸

Estas conclusões reforçam a ideia de que o *stress* psicológico pré-natal é um importante fator a considerar no risco de aumento ponderal inadequado ao longo da gravidez.

O *stress* psicológico durante a gravidez influencia também a alimentação da grávida, dado que mulheres com níveis mais elevados de *stress* pré-natal, optam por ingerir alimentos mais calóricos e menos saudáveis, que alguns estudos referem como sendo um mecanismo de *coping* por elas adotado.¹⁹ De ressaltar que esta atitude ocorre maioritariamente em mulheres com excesso de peso ou obesidade, prévios ou adquiridos na gravidez, já que a baixa autoestima que daí advém contribui para um aumento dos seus níveis de *stress*.¹⁹

A **hipertensão arterial** complica cerca de 5 a 10% de todas as gestações.²⁰ Esta constitui uma importante causa de morbilidade materna e fetal na gravidez, estando associada a um aumento do risco cardiovascular da grávida e da probabilidade de ocorrência de parto pré-termo e restrição de crescimento fetal.²⁰

A obesidade, diabetes *mellitus*, doenças renais ou malformações placentárias, são considerados como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão gestacional. À semelhança do referido anteriormente, também aqui a saúde mental materna tem um papel essencial, já que o *stress* psicológico pré-natal pode também contribuir para aumentar a probabilidade do seu aparecimento.²⁰

Dada a sua elevada prevalência e as sequelas graves que a ela se podem associar, o estudo dos seus fatores de risco é de extrema importância.

A hipertensão arterial na grávida engloba diversos tipos, representados na tabela II.

Tabela II. Tipos de Hipertensão Arterial na grávida.

Tipo de Hipertensão Arterial	Definição
HTA Crônica ou Pré-existente	TAS≥140 mmHg ou TAD≥90 mmHg, observada antes da 20ª semana de gestação
HTA Gestacional	TAS≥140 mmHg ou TAD≥90 mmHg, observada após a 20ª semana de gestação
Pré-Eclâmpsia	TAS≥140 mmHg ou TAD≥90 mmHg, observada após a 20ª semana de gestação, associada a proteinúria > 500 mg/24h
Pré-Eclâmpsia sobreposta a HTA Crônica	HTA pré-existente que às 20 semanas de gestação se associa a um aumento das proteínas na urina, para valores > 500 mg/24h

Legenda: HTA - Hipertensão Arterial; TAS - Tensão Arterial Sistólica; TAD - Tensão Arterial Diastólica; mmHG - milímetros de mercúrio; mg - miligramas; h - horas. (Adaptado de Norma da Direção Geral de Saúde nº2/DGCG de 31/03/04)

A hipertensão arterial gestacional e a pré-eclâmpsia estão relacionadas positivamente com a presença de *stress* psicológico pré-natal, já que mulheres com níveis mais elevados de *stress* durante a gestação, têm maior probabilidade de desenvolver uma destas patologias.²⁰ Dado que na maioria dos estudos realizados neste tema as mulheres não foram inquiridas acerca dos seus níveis de *stress* antes da gravidez, não é possível concluir se a sua maior propensão para este tipo de patologias proveio exclusivamente do *stress* no período pré-natal, ou era influenciada por uma condição crónica.²⁰

A relação entre a hipertensão arterial crónica e a ocorrência de *stress* psicológico durante a gravidez não é clara, já que podendo ambos surgir antes da gestação, não é possível saber se o *stress* surge como consequência ou causa da hipertensão.²⁰ Estudos sugerem que estas condições podem preceder ou proceder-se uma a outra, não sendo claro qual das situações ocorre com maior frequência.²⁰

Independentemente do tipo de hipertensão envolvido, os desfechos adversos que dela podem advir são sempre mais severos na presença de *stress*, daí que o estudo aprofundado da sua relação seja relevante.²⁰

A **hiperemese gravídica** é outra condição que tem sido estudada como estando associada ao *stress* pré-natal.²¹ Esta patologia afeta cerca de 85% das grávidas, e tem normalmente início cerca das 4 semanas de gestação, podendo ter consequências graves tanto a nível

físico, como psicológico ou social, eventualmente necessitando de terapia farmacológica. A sua causa não está totalmente esclarecida, sabendo-se apenas que resulta de uma interação de vários fatores, que podem ser biológicos, fisiológicos, psicológicos e socioculturais.²¹ Quando estudada a sua associação com o *stress* pré-natal esta mostrou-se francamente positiva, visto que mulheres com situações de hiperemese mais severas reportavam níveis mais elevados de *stress*, verificando-se o oposto quando os seus níveis eram mais baixos ou mesmo inexistentes.²¹

No período pós-parto, a **depressão** é uma situação potencialmente grave e que afeta cerca de 10 a 15% das mães, não devendo ser confundida com os típicos “baby blues”, mais comuns e de menor gravidade, atingindo 40 a 60% das novas mães.¹⁴

A depressão pós-parto é caracterizada pela presença de sentimentos de tristeza extrema, humor depressivo, ou crises repetidas de choro, que se prolongam e se agravam, acrescidos de confusão, perturbações do sono e do apetite, podendo ocorrer entre as 4 semanas e até 1 ano após o parto.^{14,15}

As consequências associadas a esta condição repercutem-se tanto a mãe como no feto, perturbando fortemente a interação entre os dois.² Estas incluem a incapacidade da mãe e redução da sua resposta às necessidades da criança, que podem levar a desfechos graves, tanto a curto prazo, como a morte súbita do lactente, como a longo prazo, por alterar o desenvolvimento das capacidades cognitivas, comportamentais e sociais da criança, aumentando o risco de perturbações na linguagem e dificuldades de aprendizagem.^{14,15} Apesar de as consequências desta patologia poderem ser tão graves, cerca de 50% a 80% das mulheres com depressão pós-parto não procura ajuda, tornando-se, por esta razão, importante e urgente conhecer os seus fatores de risco, de maneira a criar medidas de prevenção e, eventualmente, reduzir a sua incidência e complicações que dela podem advir.¹⁵

A evidência científica dos últimos anos sugere que o *stress* psicológico pré-natal aumenta o risco de depressão pós-parto.^{14,15}

Um estudo realizado no estado do Massachusetts, nos Estados Unidos da América, com dados de 5,395 mulheres, colhidos entre 2007-2010, concluiu que há uma associação positiva entre a ocorrência de *stress* pré-natal e a probabilidade de desenvolver depressão pós-parto, sendo que esta aumenta exponencialmente com o aumento da intensidade de *stress* reportado pela grávida.¹⁵

De salientar que nem todos os eventos stressantes têm o mesmo efeito no aumento deste risco.^{14,15} Em mulheres que reportavam situações de *stress* relacionada com situações traumáticas, como violência doméstica, ou prisão do cônjuge, este risco era maior, seguida de circunstâncias em que o *stress* era causado por problemas conjugais, financeiros ou emocionais, respetivamente.^{14,15} A probabilidade de ocorrência de depressão pós-parto é também superior em primíparas, comparativamente com múltiparas. Este facto pode ser explicado por, em mulheres grávidas do primeiro filho, os níveis de *stress* e consequente concentração plasmática de cortisol, atingidos tanto durante a gestação, como no período pós-parto, serem superiores, correlação esta que não se verifica em situações de multiparidade.¹²

Estes resultados revelam que em conjunto com outros fatores, a ocorrência de *stress* psicológico durante a gravidez tem um impacto importante no risco de ocorrência de depressão pós-parto, reforçando a importância do suporte social e psicológico na grávida.^{14,15}

Tabela III. Resumo dos estudos realizados para estudar o efeito do *stress* psicológico na saúde materna

	Autor	Amostra (n)	Variáveis em estudo	Resultado
AUMENTO PONDERAL	<i>Kominiarek MA et al. (2018)</i> ¹⁸	Mulheres grávidas norte-americanas (n=744)	Níveis de <i>stress</i> psicológico pré-natal, aumento de peso durante a gestação	> níveis de <i>stress</i> psicológico = < probabilidade de atingir valores adequados de aumento ponderal durante a gestação. Relação com excesso ou peso inadequado inconsistentes.
DIABETES GESTACIONAL	<i>Antje Horsch et al. (2016)</i> ¹⁶	Mulheres grávidas suíças, entre as 24 e 30 semanas de gestação, aquando da realização da PTGO (n=203)	Nível de <i>stress</i> psicológico pré-natal, níveis de cortisol salivar, de glucose em jejum, 1h e 2h após ingestão de 75 g de glucose	> níveis de <i>stress</i> psicológico = > glucose em jejum, mas não para 1h ou 2h depois. Concentração de cortisol e níveis de glucose em jejum não relacionados DG já diagnosticada = mais eventos stressantes relacionados com a gravidez.
	<i>Hamdiye Arda Sürücü et al. (2018)</i> ¹⁷	Mulheres grávidas Turcas diagnosticadas com Diabetes Gestacional	Estratégias de <i> coping</i> do <i>stress</i> psicológico, glucose em jejum e pós-prandial	< capacidade de <i> coping</i> = > níveis de HbA1c
HIPERTENSÃO ARTERIAL E PRÉ-ECLÂMPSIA	<i>Thombre MK, Talge NM, Holzman C (2015)</i> ²⁰	Mulheres grávidas norte-americanas, entre as 16 e 27 semanas de gestação, sem patologia hipertensiva prévia (n=1371)	Níveis de <i>stress</i> psicológico pré-natal, ocorrência de HTA e pré-eclâmpsia durante a gravidez, ocorrência de parto pré-termo	> níveis de <i>stress</i> psicológico = > probabilidade de HTA/pré-eclâmpsia > níveis de <i>stress</i> + HTA = > probabilidade de desfechos adversos
HIPEREMESE GRAVIDIVA	<i>Balik G, Tekin YB, Kalitci M (2015)</i> ²¹	Mulheres turcas com hiperemese gravídica, no 1º trimestre da gravidez (n=142)	Níveis de <i>stress</i> psicológico pré-natal, ocorrência de hiperemese gravídica	Mulheres com hiperemese gravídica reportam níveis mais elevados de <i>stress</i> .

DEPRESSÃO PÓS-PARTO	Stone SL, Diop H, Declercq E, Cabral HJ, Fox MP, Wise LA (2015) ¹⁵	Puérperas norte-americanas do estado do Massachusetts (n= 5,395)	<i>Stress</i> psicológico pré-natal, depressão pós-parto	> níveis de <i>stress</i> psicológico pré-natal= > ocorrência depressão pós-parto.
	Qobadi M, Collier C, Zhang L (2016) ¹⁴	Puérperas norte-americanas do estado do Mississippi (n=3695)	<i>Stress</i> psicológico pré-natal, depressão pós-parto	> níveis de <i>stress</i> psicológico pré-natal = > ocorrência depressão pós-parto. Relação > se <i>stress</i> com origem em situações traumáticas (prisão cômjuge, violência doméstica)

Legenda: > - maior; = - igual; < - menor; PTGO - Prova de tolerância oral à glicose; h - hora; g - grama; HbA1c - Hemoglobina glicada; HTA - Hipertensão Arterial.

Impactos na saúde do Recém-Nascido e seu crescimento

1. Parto Pré-Termo e Crescimento Fetal

O parto pré-termo é definido como o nascimento do feto antes das 37 semanas de gestação, podendo ser subdividido em precoce (<34 semanas) e tardio (34-36 semanas).

Apesar de relativamente comum, afetando cerca de 9,6% de todas as gravidezes a nível mundial, este constitui um fator de risco maior para mortalidade e morbidade perinatais, respondendo por cerca de 63% de todas as mortes em crianças com menos de 5 anos de idade, e mais de 66% dos falecimentos no período perinatal.²²

Esta situação correlaciona-se com múltiplos fatores de risco, que podem coexistir. Nestes incluem-se a multiparidade, infeções intrauterinas, baixo IMC materno e tabagismo ativo da mãe, entre outras comorbilidades maternas, como hipertensão arterial, patologia tiroideia, e antecedentes ginecológicos médicos e/ou cirúrgicos.^{22,23} A ocorrência de gestações gemelares aumenta exponencialmente este risco, estando estas relacionadas com parto pré-termo em 60% dos casos.²³ Apesar disto, o principal fator de risco para a ocorrência de parto pré-termo é a existência de uma ou mais situações anteriores semelhantes.²³

Alguma evidência científica sugere que diferentes níveis de *stress* materno psicológico e social durante a gestação, podem afetar negativamente o desfecho da gravidez,^{22,23} por exemplo através do risco aumentado de parto pré-termo; afetando a criança, a família e até o sistema de saúde do país em causa.^{22,23}

A vasta maioria das mulheres expostas a *stress* durante a gestação, independentemente da sua origem e intensidade, acaba por ter um parto pré-termo, sendo que em cerca de 20% dos casos o *stress* era o seu único fator de risco.²³ Comparando uma mulher com parto pré-termo e outra com parto de termo, a probabilidade da primeira ter vivenciado *stress* durante a gestação é duas vezes superior.^{22,23}

Quando examinado o efeito do *stress* psicológico no risco de prematuridade, tendo em conta o apoio familiar e social e o otimismo das grávidas, demonstrou-se que em mulheres com níveis médios ou elevados de suporte familiar e/ou social, e mais otimistas perante o desenrolar da gestação, o *stress* não tinha influencia no risco de parto pré-termo, sugerindo que os primeiros exerciam uma espécie de efeito tampão sobre o segundo.²² O contrário verificou-se quando os níveis de apoio e otimismo da gestante eram baixos, já que nestes

casos, o *stress* exercia um papel de risco, aumentando a probabilidade de ocorrência de parto pré-termo.²² Estes resultados estão evidenciados na tabela IV.

Tabela IV. Associação entre o *stress* psicológico e o parto pré-termo, tendo em conta os níveis de suporte social e otimismo da grávida

Variável	Odds Ratio
<u>Suporte Social</u>	
Baixo (< Percentil 25)	2,09
Médio (Percentil 25-75)	1,49
Elevado (> Percentil 95)	1,66
<u>Otimismo</u>	
Baixo (< Percentil 25)	1,87
Médio a Elevado (> Percentil 25)	1,51

(Adaptado de *Lilliecreutz C. et al.* ²²)

Há ainda uma diferença significativa no que se refere ao efeito do *stress* pré-natal nos diferentes tipos de parto pré-termo, na medida em que constitui um fator de risco para parto pré-termo precoce mas não para o tardio.²² Esta discrepância pode acontecer por os partos antes das 34 semanas ocorrerem mais raramente, não existindo uma amostra significativa que permita retirar conclusões.²²

A associação entre o *stress* psicológico e o seu impacto no crescimento do feto não é clara.

O estudo NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) de crescimento fetal, realizado entre Julho de 2009 e Janeiro de 2013, incluiu 1948 grávidas de diferentes raças e etnias, consideradas de baixo risco para complicações médicas ou obstétricas, tendo como objetivo estudar a relação entre o *stress* pré-natal e valores do crescimento do feto.²⁴ Os resultados deste projeto estão resumidos na tabela V, demonstrando-se que não havia diferenças significativas entre os valores de crescimento fetal - peso de nascimento, comprimento, perímetro cefálico e abdominal - de recém-nascidos com mães com níveis baixos, médios ou elevados de *stress*, contrariamente ao que era descrito em artigos mais antigos.²⁴

Tabela V. Estudo NICHD

Variável	Nível de stress		
	Baixo	Médio	Elevado
PN, g	3274±432,17	3300±457,43	3268±474,34
Comprimento, cm	50,29±2,46	50,18±2,52	49,95±2,54
PC, cm	34,10±1,40	34,11±1,48	33,91±1,55
PA, cm	33,14±2,16	33,16±2,26	32,95±2,30

Legenda: PN - Peso ao nascimento, g - gramas, cm - centímetros, PC - Perímetro Cefálico, PA - Perímetro Abdominal (Adaptado de *Wing D.A. et al.*²⁴)

Estudos anteriores demonstram que a exposição a qualquer nível de *stress* durante a gravidez afeta negativamente os valores do crescimento do feto, obtendo-se valores de perímetro cefálico e peso ao nascimento inferiores aos de fetos não expostos a qualquer nível de *stress* em pré natal, suportando a hipótese de que esta exposição afeta negativamente o desenvolvimento físico do feto.¹³

Esta discrepância pode ocorrer por diferentes causas, nomeadamente o facto de nos diferentes estudos os critérios de inclusão e exclusão serem diferentes: no estudo do NICHD a amostra estudada estava isenta de qualquer tipo de complicações médicas ou obstétricas, incluindo desfechos adversos em gravidezes prévias, ou fatores externos como o consumo de álcool, tabaco ou estupefacientes, ou situações de pobreza extrema, que também podem influenciar estes desfechos.¹³ Mulheres com estas características foram incluídas noutros estudos, o que poderá ter perturbado o desenvolvimento perinatal dos seus fetos, mas que é mais difícil de avaliar em termos estatísticos.¹³

2. Neurodesenvolvimento, Capacidades Cognitivas e Personalidade

As semanas iniciais da gravidez, particularmente entre a 8^a e 24^a semanas de gestação, são de extrema importância para o desenvolvimento do feto. Durante este período, ocorrem eventos cruciais para o normal neurodesenvolvimento da criança, incluindo a proliferação, diferenciação e migração de neurónios.²⁵

O hipocampo e a amígdala, já totalmente diferenciados nesta fase, estão funcionalmente associados ao córtex pré-frontal, atuando em diversas funções cognitivas, emocionais e comportamentais.²⁵ O córtex pré-frontal diferencia-se um pouco mais tarde, sendo que a sua estrutura final só está totalmente estabelecida entre a 24ª e 36ª semanas de gestação.²⁵ Este está envolvido em variadas funções cognitivas complexas, como o planeamento, a memória de trabalho, a linguagem, o desenvolvimento da personalidade, a tomada de decisão e a moderação do comportamento social.²⁵ A integração da informação cognitiva e emocional desempenha também um papel importante na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, mediado pelo *stress*, sendo que a disfunção deste eixo tem sido associada a capacidades cognitivas mais baixas.²⁵

Por esta etapa ser tão importante e sensível no desenvolvimento do feto, a exposição a níveis de *stress* psicológico durante este período tem sido atribuída a desfechos adversos da gravidez, já que pode intervir no processo de organogénese e diferenciação de diferentes áreas do sistema nervoso central.²⁵

Vários estudos foram feitos no sentido de estudar a relação do *stress* psicológico pré-natal com a presença de alterações no neurodesenvolvimento, nas capacidades cognitivas e temperamento das crianças. A maioria estudos destes tem a mesma limitação, relacionada com a escolha da amostra, já que esta incluía, em todos, mulheres com complicações na gravidez e crianças com alterações, nomeadamente que nasceram antes de termo ou com baixo peso ao nascimento.²⁵ Acontece que, ao incluir na amostra mães e fetos com complicações, o efeito do *stress* não é estudado isoladamente, já que os desfechos adversos obtidos podem resultar do primeiro ou do segundo, ou até mesmo, e mais provavelmente, de uma associação entre os dois. Porém, as conclusões retiradas em todos estes estudos são sobreponíveis: o *stress* psicológico pré-natal aumenta o risco de alterações cognitivas e do neurodesenvolvimento do feto a longo termo.²⁵

Um estudo realizado em 2014, com o objetivo de determinar o efeito do *stress* pré-natal do 1º trimestre em crianças saudáveis e cuja gravidez tinha decorrido sem alterações, foi efetuado na China, com uma amostra de 2552 mulheres.²⁵ Nestas, foram aplicados diversos critérios de exclusão, de maneira a que a amostra incluísse apenas mulheres saudáveis, sem antecedentes de relevo, e crianças sem adversidades, eliminando assim todas as variáveis de confundimento que existiam em estudos mais antigos, e fazendo com que o *stress* fosse o único fator influenciador.²⁵ Entre os critérios de exclusão incluíam-se: idade materna superior a 35 anos, distúrbios cognitivos maternos, complicações durante a gravidez – diabetes gestacional, hipertensão arterial gestacional, patologia tiroideia,

colestase gravídica, anemia severa a moderada - gestações múltiplas, parto prematuro e baixo peso ao nascimento.²⁵

Verificou-se que crianças expostas a qualquer nível de *stress* durante o 1º trimestre da gravidez, tinham níveis inferiores do *score* de desenvolvimento mental, ficando em desvantagem em relação às não expostas. Pelo contrário, quando confrontadas a nível de desenvolvimento motor, não se verificou nenhuma diferença significativa em crianças entre os 16 e 18 meses de idade.²⁵ Estes resultados estão representados na figura 3.

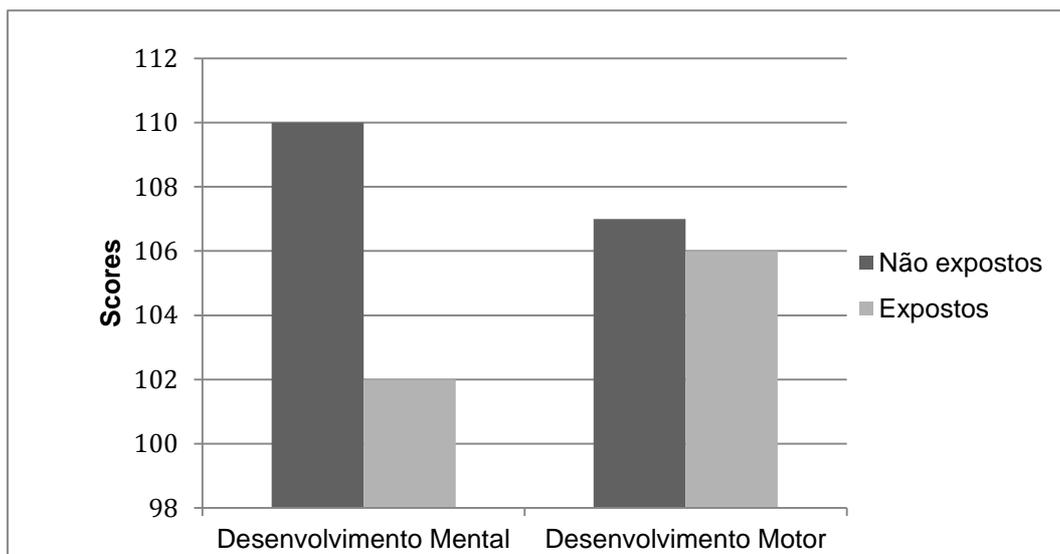


Figura 3 – Efeito do *stress* pré-natal no primeiro trimestre da gravidez no desenvolvimento mental e psicomotor da criança. (Adaptado de *Zhu P. et al.*²⁵)

Certas competências cognitivas, como a memória de trabalho e as capacidades de atenção, têm sido alvo de estudos individualizados nos últimos anos. Estas são também influenciadas pela exposição a *stress* psicológico durante a gravidez, já que este induz alterações nos córtex orbito-frontal e cíngulo anterior, duas das regiões cerebrais mais relacionadas com estas características.²⁶ O *stress* psicológico pré-natal está então relacionado com níveis mais baixos de memória de trabalho, em ambos os sexos, mas com uma relação mais marcada no sexo masculino e quando os cuidados de saúde pós-natais são mais pobres.²⁶ Quanto à capacidade de atenção, foram medidas duas variantes: a capacidade da criança estar focada numa determinada função, e a dividir a sua atenção por uma ou mais tarefas, verificando-se que o *stress* influencia negativamente o segundo mas não o primeiro, sugerindo alguma especificidade nos seus efeitos a este nível.²⁶

Quanto ao temperamento das crianças, nove traços de personalidade foram estudados: atividade, regularidade, reação inicial, adaptabilidade, intensidade, humor, persistência e atenção, distração e sensibilidade.²⁵ O efeito do *stress* pré-natal no 1º trimestre de gravidez reflete-se de forma negativa maioritariamente em duas destas características: a regularidade, que reflete o nível de previsibilidade nas funções biológicas da crianças, como acordar, cansar-se, ter fome ou sede; e a persistência e atenção, que se refere à capacidade da criança de se concentrar um determinado tempo numa tarefa sem se frustrar ou distrair.²⁵ Nas restantes características os efeitos eram menos significativos, como está representado na tabela VI. De ressaltar que os 2º e 3º trimestre da gravidez não foram estudados, pelo que não é seguro tirar as mesmas conclusões.²⁵

Tabela VI. Efeito do *stress* psicológico pré-natal em nove características do temperamento, avaliadas da Escala de Temperamento para Crianças (*Toddlers Temperament Scale*), adaptada para a população chinesa.

Característica	Score em crianças não expostas a <i>stress</i> pré-natal	Score em crianças expostas a <i>stress</i> pré-natal
Atividade	3,80	3,90
Regularidade	2,53	2,77
Reação inicial	3,10	3,00
Adaptabilidade	3,20	3,30
Intensidade	3,80	3,75
Humor	2,90	3,00
Persistência e Atenção	3,34	3,61
Distractibilidade	4,00	4,05
Sensibilidade	3,70	3,60

Nota: Um score menor indica uma resposta comportamental melhor. (Adaptado de *Zhu P. et al.*²⁵)

É de ressaltar que não só o *stress* pré-natal materno, mas também o paterno, tem implicações na saúde do feto.²⁷ Um grande estudo populacional efetuado na Noruega com 108.000 fetos, 91.700 mães e 71.500 pais, entre 1999 e 2008, com o objetivo de determinar se o *stress* pré-natal de ambos os progenitores (objetivado entre a 17ª e 18ª semanas de gestação, representa um risco para o neurodesenvolvimento dos seus filhos, mostrou que o risco de a criança vir a desenvolver dificuldades comportamentais, emocionais ou sociais era superior quando ambos os progenitores estavam afetados, estando estes dados representados na figura 4.²⁷

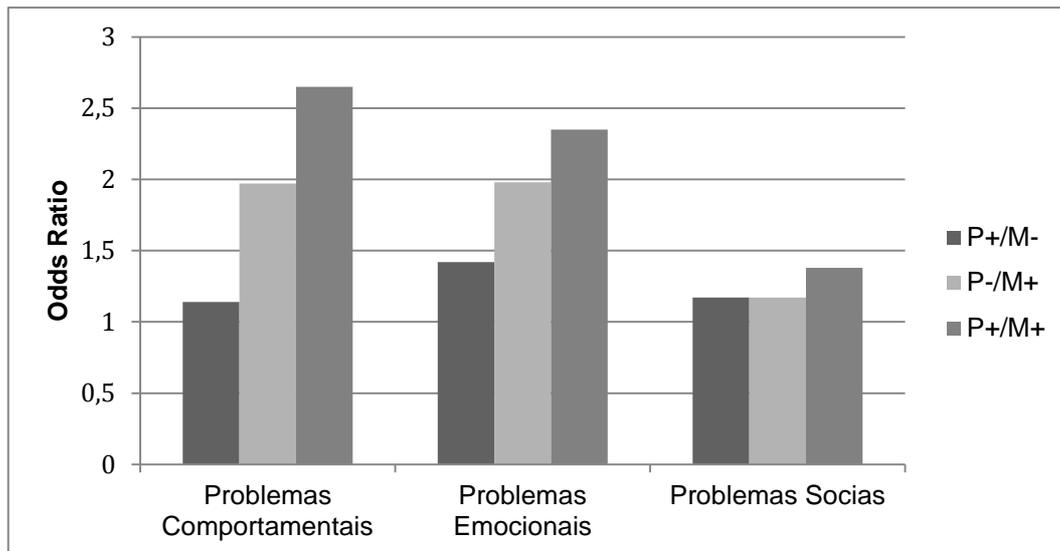


Figura 4 – Odds ratio para os problemas comportamentais, emocionais e sociais em crianças em relação com o stress dos progenitores. Legenda: P- Pai; M- Mãe. (Adaptado de Kvalevaag A.L. *et al.*²⁷)

Demonstrou-se então que quando ambos o pai e a mãe apresentam níveis elevados de *stress*, o risco de desenvolver qualquer um dos problemas a longo prazo é maior, e que, quando apenas um dos progenitores é afetado, este risco é maior quando é a mãe a envolvida, exceto no que toca aos problemas sociais, em que não há uma diferença significativa.²⁷ Uma possível explicação para os resultados encontrados é que, o facto de o pai ter níveis elevados de *stress*, combinado ou não com outros problemas afetando a sua saúde mental, pode influenciar indiretamente a saúde materna, aumentando também os seus níveis de *stress* e preocupação e a probabilidade de ocorrência de desfechos adversos na gravidez, se bem que esta transmissão de risco não está totalmente esclarecida.²⁷

Dado que atrasos no desenvolvimento cognitivo, incluindo na memória de trabalho e capacidade de atenção, e alterações atípicas na personalidade da criança podem condicionar todo o seu desenvolvimento futuro, nomeadamente aumentar o risco de distúrbios emocionais, comportamentais ou dificuldades de aprendizagem,²⁷ torna-se importante e urgente intervir nesta área, não só com medidas de intervenção maternas, mas também paternas, apesar de a sua relação ainda não ser completamente conhecida.

3. Distúrbios Psiquiátricos

Estudos epidemiológicos em Humanos, bem como investigações em outras espécies, têm demonstrado que o risco de desenvolver certas patologias na idade adulta é influenciado não só pelo genótipo e estilo de vida na infância e vida adulta, mas também com acontecimentos nos períodos pré e perinatal.²⁸ A quantidade de mulheres que em idade reprodutiva estão expostas a algum nível de *stress* psicológico é cada vez maior, resultando isto não só em alterações adversas no desenvolvimento físico do feto, mas também na sua futura saúde mental.²⁸

Alguns estudos populacionais que examinaram a exposição materna a fatores adversos e stressantes ambientais, como guerras, exposição a radiação, ou outros desastres naturais, mas também outros que analisaram o efeito do *stress* diário a que a maioria das pessoas está sujeita, sugeriram que a exposição a *stress* psicológico pré-natal, independentemente da sua intensidade, é responsável por aumentar em parte o risco de doenças mentais severas na população.²⁸

Um estudo de coorte, prospetivo e multicêntrico, com o objetivo de determinar a relação entre a exposição a *stress* pré-natal e o risco de desenvolver uma psicose a longo prazo (onde se incluíam as perturbações do espectro da esquizofrenia, a doença bipolar, a depressão, entre outros), foi realizado na Suécia, com uma amostra de 946.994 crianças nascidas entre os anos de 1973 e 1985. Este concluiu que não existia uma associação entre estas duas variáveis, indo ao encontro do que era demonstrado em estudos anteriores.²⁸ De acrescentar que não havia variações significativas consoante a exposição fosse predominantemente no 1º, 2º ou 3º trimestre da gravidez ²⁸, como se evidencia na tabela VII.

Tabela VII. Odds ratio para o risco de psicose na vida adulta em relação com o stress pré-natal, nos três trimestres da gravidez

Período de Exposição	Odds Ratio
Primeiro Trimestre	0,95
Segundo Trimestre	0,79
Terceiro Trimestre	1,14

(Adaptado de Abel K.M. et al.²⁸)

O risco de a criança desenvolver, especificamente, perturbações do espectro da esquizofrenia, quando exposta a *stress* psicológico *in útero*, não está aumentado, verificando-se apenas que entre fetos do sexo masculino, o risco é ligeiramente superior, em relação aos do sexo feminino.⁷ Este facto é sobreponível a conclusões encontradas em estudos anteriores, que sugerem que o *stress* pré-natal pode ter influências específicas nos diferentes sexos, resultando numa maior vulnerabilidade dos fetos do sexo masculino.⁷ Uma explicação possível para este facto, é que a atividade da enzima placentária 11 β -HSD2, a enzima inativadora do cortisol, é inferior nos fetos do sexo masculino.⁷ Os fetos do sexo masculino têm também uma maior sensibilidade a hormonas do *stress*, sendo este facto explicado pelos níveis mais elevados de testosterona e cortisol plasmático que apresentam.⁷

Estudos que avaliam o efeito do *stress* pré-natal em outras áreas da psicopatologia, como os distúrbios alimentares, têm também sido realizados. Estes sugerem que a exposição a *stress* psicológico aumenta o risco de a criança a longo prazo vir a desenvolver algum tipo de perturbação alimentar, como a bulimia ou a anorexia. Este risco é tanto mais elevado quanto mais severo for o *stress* objetivado pela grávida, e especialmente se ocorrer no 3º trimestre da gravidez, sugerindo que este período é uma “janela de oportunidade” para o desenvolvimento deste tipo de problemas.⁹ No entanto, os estudos já realizados sobre este tópico são poucos e baseiam-se em amostras pequenas, não sendo seguro generalizar os seus achados.⁹

4. Doenças atópicas: asma, eczema atópico e rinite alérgica

Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento na incidência de doenças atópicas, como a asma, eczema atópico e rinite alérgica, na população mundial. Esta tendência é especificamente evidente em países Ocidentais, onde cerca de um terço das crianças sofre de pelo menos uma doença atópica.²⁹ Não existe uma explicação única para este fenómeno, sabendo-se apenas que estas patologias estão associadas a um forte componente hereditário, mas que estes não são suficientes para explicar a sua crescente prevalência. Este conjunto de patologias está também associado às alterações ambientais e dos estilos de vida que temos vivenciado nas últimas décadas, onde se incluem o aumento da poluição e da exposição a microrganismos, alterações na dieta e a elevação da incidência de agressores psicológicos, como o *stress*.²⁹

O aumento em paralelo da incidência de doenças atópicas e *stress* psicológico nas últimas décadas, tem suscitado a realização de diversos estudos, que visam estudar uma potencial associação entre os dois.^{29,30}

Um estudo realizado na Austrália em 2014, com dados de 1587 crianças, teve precisamente esse objetivo: identificar se o *stress* psicológico durante a primeira e segunda metades da gravidez aumentava o risco de doenças atópicas nas crianças, e se esta associação era modificada pela presença de história familiar de atopia.²⁹

De ressaltar que a avaliação do *stress* pré-natal foi feita, utilizando questionários padronizados para o efeito, em dois momentos específicos da gravidez: a primeira às 18 semanas, quando o desenvolvimento do sistema imune do feto está completo; e a segunda às 34 semanas, altura em que o desenvolvimento do epitélio respiratório do feto está completo e se inicia a produção de surfactante.²⁹ A incidência de doenças atópicas (asma, eczema atópico e rinite alérgica) nas crianças em estudo foi avaliada também 2 vezes, aos 6 e 14 anos de idade.²⁹

Conclui-se então que a ocorrência de *stress* psicológico *in útero*, entre as 18 e as 34 semanas de gestação, aumenta a prevalência de todas as doenças atópicas nas crianças aos 14 mas não aos 6 anos de idade, após retiradas as variáveis de confundimento. Esta diferença pode ser explicada por, na maioria das crianças em que foi estabelecido um diagnóstico de asma aos 6 anos de idade, o mesmo não se confirmar aos 14 anos em mais de 60% das crianças, se resolver espontaneamente, como aliás é comum nestas idades, mas também pelo facto de o diagnóstico ser mais claro em idades mais avançadas.²⁹ O mesmo se verificou para as restantes doenças atópicas em estudo.²⁹

Quanto à associação entre a exposição a *stress* pré-natal com a ocorrência de doenças atópicas quando há ou não história familiar de atopia, surpreendentemente conclui-se que o risco de desenvolver asma atópica é maior quando não existe um componente hereditário associado.²⁹ Estudos sobre esta relação na rinite alérgica e no eczema atópico ainda não foram realizados.

Estas conclusões são sobreponíveis às de outros estudos,^{29,30} de acrescentar apenas que o efeito do *stress* pré-natal na probabilidade de ocorrência de uma doença atópica isoladamente, ou várias em associação, é semelhante.³⁰

Tabela VIII. Resumo dos estudos realizados para estudar o efeito do stress psicológico no recém-nascido e seu crescimento

	Autor	Amostra (n)	Variáveis em estudo	Resultado
PARTO PRÉ-TERMO	<i>McDonald SW, Kingston D, Bayrampour H, Dolan SM, Tough SC (2014)²²</i>	Mulheres grávidas canadianas às 25 e entre as 34 e 36 semanas gestação, e seus recém-nascidos (n= 3,058)	Níveis de stress psicológico pré-natal, parto pré-termo (< 37 sem)	> níveis de stress psicológico = > probabilidade de ocorrência de parto pré-termo. > probabilidade se < níveis de otimismo e apoio familiar/social
	<i>Lilliecreutz C, Larén J, Sydsjö G, Josefsson A (2016)²³</i>	Puérperas Suecas: 168 com parto prematuro, 172 com parto de termo (n=340)	Níveis de stress psicológico pré-natal, parto pré-termo	> níveis de stress psicológico = > probabilidade de ocorrência de parto pré-termo. Relação com parto pré-termo precoce ou tardio não estabelecida.
CRESCIMENTO FETAL	<i>Wing DA et al. (2017)¹⁶</i>	Mulheres grávidas de diferentes raças e etnias, residentes nos EUA, consideradas de baixo risco para complicações médicas/obstétricas (n= 1948)	Nível de stress psicológico, parâmetros de crescimento fetal – PA, PC, PN, Comprimento	Relação entre stress psicológico pré-natal e parâmetros de crescimento fetal não encontrada.
NEURODESENVOLVIMENTO E PERSONALIDADE	<i>Zhu P, et al. (2014)²⁵</i>	Mulheres chinesas entre as 32 e 34 semanas de gestação, saudáveis e sem AP/AF de relevo, e seus filhos, avaliados até aos 18 meses de vida (n= 2552)	Níveis de stress psicológico pré-natal, score de desenvolvimento mental e motor, traços de personalidade	> níveis de stress psicológico = < score de desenvolvimento mental e = de desenvolvimento motor. > níveis de stress psicológico = efeito na regularidade e persistência e atenção
CAPACIDADES COGNITIVAS	<i>Plamondon A, et al. (2014)²⁵</i>	Mulheres grávidas canadianas, a partir do 2º trimestre da gravidez, e seus filhos, no período de 4 anos após o parto.	Níveis de stress psicológico pré-natal, capacidade de atenção, memória de trabalho, avaliadas através de testes específicos	> níveis de stress = < memória de atenção, + em ♂ > níveis de stress = < capacidade de dividir a atenção por diferentes tarefas

DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS	<i>Abel KM, et al. (2014)</i> ²⁸	Mulheres grávidas suecas, expostas a níveis elevados de <i>stress</i> durante a gravidez, e seus filhos, acompanhados até aos 13 anos de vida (n= 946,994 crianças)	Níveis de <i>stress</i> psicológico pré-natal, risco de desenvolver uma psicose a longo-prazo.	> níveis de <i>stress</i> psicológico não aumenta a probabilidade de ocorrência de uma psicose de qualquer tipo a longo prazo
	<i>Fineberg Am, et al. (2016)</i> ⁷	Mulheres grávidas norte-americanas (1959-1966), e seus filhos, avaliados entre 1998-2005 (n= 301)	Níveis de <i>stress</i> psicológico, risco de desenvolver uma perturbação do espectro da esquizofrenia a longo-prazo.	> níveis de <i>stress</i> não aumenta o risco de desenvolver uma perturbação do espectro da esquizofrenia a longo-prazo, apesar de não ser significativo, o risco é > para o sexo ♂
DOENÇAS ATÓPICAS	<i>Hartwig IRV, et al. (2014)</i> ²⁹	Mulheres grávidas australianas, entre as 18 e 34 semanas de gestação, e seus filhos, avaliados aos 1, 2, 3, 6, 8, 10 e 14 anos de idade (n=1587)	Nível de <i>stress</i> psicológico pré-natal, história familiar de atopia, risco de desenvolver uma ou mais doença atópica: asma, eczema atópico, rinite alérgica	> níveis de <i>stress</i> psicológico = > risco de ocorrência de qualquer doença atópica aos 14 anos de idade, > risco de ocorrência de asma atópica independentemente da existência de história familiar

Legenda: > - maior; = - igual; < - menor; sem - semanas; EUA - Estados Unidos da América; PA - Perímetro Abdominal; PC - Perímetro Cefálico; PN - Peso ao Nascimento; AP - Antecedentes Pessoais; AF - Antecedentes Familiares; + - mais; ♂ - sexo masculino

O que pode ser feito?

Os cuidados de saúde para mulheres grávidas têm vindo a desenvolver-se bastante nos últimos anos. A maioria dos programas que visam melhorar a saúde materna e fetal focam-se nos seus aspetos físicos e comportamentais, sendo a saúde mental e emocional da mulher muitas vezes negligenciada neste sentido.³¹ Situações como o *stress* e a ansiedade não são frequentemente reportadas pelas grávidas em consultas de rotina, fazendo com que sejam sub-diagnosticadas pelos profissionais de saúde, e a maioria não receba qualquer tipo de tratamento ou intervenção.³¹

Como referido ao longo deste trabalho, o *stress* pré-natal constitui um fator de risco major para variadíssimas condições, tanto para a mãe como para o feto. Estes problemas, como o baixo peso ao nascimento ou parto pré-termo, constituem não só complicações médicas mas também sociais e económicas, tanto para os familiares como para o Serviço Nacional de Saúde.³² Por esta razão, e por os problemas que daqui advêm poderem ser extremamente graves, compreende-se a importância e urgência no desenvolvimento de medidas preventivas e interventivas neste sentido.

Um dos campos onde é essencial intervir é na **prevenção primária**, idealmente realizada a nível dos cuidados de saúde primários, diminuindo ou abolindo completamente potenciais fatores de *stress*, como problemas conjugais, financeiros ou de ansiedade perante o desenrolar da gravidez e o parto, no sentido de diminuir a sua incidência e os desfechos que daí podem advir.³³ É então essencial identificar as mulheres mais vulneráveis, como as de meios mais problemáticos e com menos apoio familiar, condições socioeconómicas mais baixas, ou antecedentes de doenças psiquiátricas, para que a prevenção possa ser feita de forma mais fácil e eficaz.

A **prevenção secundária** é também importante, para que as senhoras afetadas sejam devidamente orientadas para profissionais especializados na área da saúde mental, com o objetivo de serem adotadas medidas adequadas e personalizadas para cada mulher, que levem a uma redução dos seus níveis de *stress* e melhores desfechos perinatais e em gravidezes futuras.³³

Vários estudos têm sido realizados no sentido de testar possíveis modos de ação para reduzir os níveis de *stress* psicológico na mulher grávida,^{32,34} como, por exemplo, um estudo realizado nos Estados Unidos da América, em 2015, numa amostra de 312 grávidas, com o objetivo de testar o efeito de um projeto desenvolvido para diminuir os níveis de *stress* pré-

natal.³² Este consiste num programa universal, desenvolvido para os casais frequentarem em conjunto, e inclui a frequência de nove aulas, onde se incidem em temas como o controlo de emoções, resolução de problemas e conflitos, técnicas de comunicação e estratégias de suporte mútuo, através da apresentação de diapositivos, vídeos e discussões em grupo.³² A associação entre *stress* pré-natal e desfechos adversos, como baixo peso ao nascimento e internamentos hospitalares prolongados, era inferior, verificando-se ainda que em crianças prematuras, o seu peso de nascimento era superior, comparando com outras com a mesma idade gestacional mas que não participaram no projeto.³²

Através destes resultados demonstra-se que, implementando medidas simples, inócuas, e não dispendiosas como a apresentada, se podem reduzir significativamente os desfechos adversos que advêm do *stress*, e cada vez mais se as táticas usadas forem sendo aperfeiçoadas e adaptadas.

A prática de yoga parece também ajudar na redução dos níveis de *stress* pré-natal, objetivado através de níveis mais baixos de cortisol, contribuindo ainda para reforçar o sistema imune da grávida, traduzido por níveis mais elevados de Imunoglobulina A (IgA), bem como reduzir a probabilidade de parto pré-termo e baixo peso do feto ao nascimento.³⁴ Apesar de estes resultados parecerem promissores, existem ainda poucos estudos que permitam retirar conclusões mais concretas.³⁴

Conclusão

O *stress* psicológico é uma constante do dia a dia da nossa sociedade, particularmente das mulheres grávidas, já que cerca de 75% destas experienciam algum tipo de *stress* pré-natal ao longo da gestação. Este pode ser causado por múltiplos fatores, desde fatores intrínsecos, nomeadamente biológicos, fisiológicos e psicológicos, até fatores extrínsecos à grávida, como o tempo e a intensidade da exposição ao fator causador.

A grande maioria das mulheres que apresenta algum nível de *stress* pré-natal não é diagnosticada e não recebe cuidados de saúde especializados e dirigidos, levando a que aumente a probabilidade de ocorrência de desfechos negativos, e eventualmente muito graves, tanto para a mãe como para o feto.

As consequências para a saúde materna são variadas. A revisão feita neste trabalho permitiu concluir que a **depressão pós-parto** ocorre com maior prevalência em primíparas, com níveis de *stress* mais elevados, perturbando intensamente a interação entre a mãe e o feto, com desfechos adversos para ambos. Conclui-se ainda que a **diabetes gestacional** é também mais comum em mulheres com níveis mais elevados de *stress*, principalmente se causado por problemas diretamente relacionados com a gravidez, verificando-se uma diminuição dos níveis de HbA1c da grávida através da adoção de medidas para o seu controlo. O **aumento ponderal** durante a gravidez é outra questão importante, e que, apesar de poder ser influenciado por muitos outros fatores, parece ter maior probabilidade de ser inadequado em mulheres com níveis superiores de *stress* psicológico. A hipertensão arterial gestacional, à semelhança das anteriores, parece também ser mais prevalente nestas situações, sendo as suas consequências tanto mais graves quanto maior o nível de *stress* associado.

As implicações para a saúde do feto são ainda mais extensas e variadas, afetando a maioria dos sistemas. Esta revisão da literatura permitiu concluir que o **parto pré-termo**, um dos desfechos mais investigados neste contexto, está claramente associado à presença de *stress* pré-natal, aumentando a sua probabilidade de ocorrência quando a mulher tem menos apoio social e é menos otimista, não sendo claro se o seu efeito é maior para o parto pré-termo precoce ou tardio. As conclusões no que toca ao efeito do *stress* pré-natal no crescimento fetal não são uniformes, sendo ainda discutível se o *stress* psicológico afeta ou não parâmetros de crescimento fetal. Existe, nesta temática, um claro défice de investigação, que é, na minha opinião, um tema oportuno para estudos futuros.

Esta revisão permitiu ainda concluir que o impacto na vida do feto não se restringe ao período pré-parto. Com efeito, o seu neurodesenvolvimento e futuras capacidades cognitivas e sociais também sofrem modulação quando este está exposto a níveis consideráveis de *stress* ainda *in útero*, parecendo existir desvantagens a nível do desenvolvimento mental, níveis mais baixos de memória de trabalho e da capacidade de atenção, bem como alterações em alguns traços da sua personalidade futura. A probabilidade de ocorrência de doenças mentais, como a esquizofrenia ou a doença bipolar, aparentemente não aumenta com a exposição a qualquer nível de *stress* pré-natal, havendo porém um risco aumentado de vir a desenvolver um distúrbio alimentar. A ocorrência de doenças atópicas, como a asma, eczema atópico e rinite alérgica, parece ser também superior nas crianças expostas, independentemente da existência ou não de história familiar de atopia.

As estratégias adotadas no sentido de prevenir ou diminuir os níveis de *stress* psicológico na mulher grávida são claramente deficitárias, continuando a haver um subdiagnóstico e subtratamento neste campo. As prevenções primária e secundária constituem duas das áreas onde a intervenção e investigação é muito necessária e oportuna, por ser fáceis de implementar e implicarem pouco investimento financeiro. A meu ver, outro campo importante para investigar futuramente, é a participação em programas de promoção de saúde mental, e a prática de atividades como o yoga no período anterior ao parto, por parecerem também contribuir para a diminuição dos níveis de *stress* na mulher grávida.

A revisão bibliográfica efetuada, apesar de muito pertinente, deparou-se com uma clara escassez de literatura, falta de estudos randomizados e controlados e meta-análises que estudem a associação do *stress* psicológico pré-natal com os diversos desfechos adversos descritos, dado que grande parte dos estudos publicados eram unicêntricos e tinham amostras pequenas, o que dificulta a interpretação dos seus resultados e retirada de conclusões. É importante que se explore esta temática de modo a averiguar com coerência e segurança como reduzir a incidência do *stress* nas mulheres grávidas, e como intervir quando este não consegue ser prevenido, de forma a que os desfechos negativos que dele podem advir possam ser diminuídos e a saúde da mulher melhorada.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora Professora Doutora Ana Luísa Areia, que me marcou pelo seu profissionalismo e prontidão ao longo da elaboração deste trabalho. Pelo apoio, orientação e acessibilidade para esclarecer todas as minhas dúvidas e preocupações, um sincero muito obrigada.

À Professora Doutora Anabela Mota Pinto, minha coorientadora, pela revisão científica do presente trabalho.

Aos meus avós, pais e irmã, pelo exemplo de trabalho e humildade, e por incansavelmente me acompanharem em todos os momentos.

Aos meus amigos e colegas, por me darem sempre a mão.

Referências Bibliográficas

1. Palagini L, Gemignani A, Banti S, Manconi M, Mauri M, Riemann D. Chronic sleep loss during pregnancy as a determinant of stress: Impact on pregnancy outcome. *Sleep Med* [Internet]. 2014;15:853–859. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.02.013>
2. Rowe T. The Stress of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2015;37:393–394.
3. Ryan J, Mansell T, Fransquet P, Saffery R. Does maternal mental well-being in pregnancy impact the early human epigenome? *Epigenomics*. 2017;9:313–322.
4. Marchetto NM, Glynn RA, Ferry ML, Ostojic M, Wolff SM, Yao R, et al. Prenatal stress and newborn telomere length. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:1.e1-1.e8.
5. Graignic-Philippe R, Dayan J, Chokron S, Jacquet AY, Tordjman S. Effects of prenatal stress on fetal and child development: A critical literature review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;43:137–162.
6. Chiang MC. Effects of Maternal Stress during Pregnancy on Birth Outcome and Stress-related Hormones. *Pediatr Neonatol*. 2015;56:365–366.
7. Fineberg AM, Ellman LM, Schaefer CA, Maxwell SD, Shen L, Chaudhury NH, et al. Fetal exposure to maternal stress and risk for schizophrenia spectrum disorders among offspring: Differential influences of fetal sex. *Psychiatry Res*. 2016;236:91–107.
8. Lambertini L, Chen J, Nomura Y. Mitochondrial gene expression profiles are associated with maternal psychosocial stress in pregnancy and infant temperament. *PLoS One*. 2015;10:1–20.
9. St-Hilaire A, Steiger H, Liu A, Laplante DP, Thaler L, Magill T, et al. A prospective study of effects of prenatal maternal stress on later eating-disorder manifestations in affected offspring: Preliminary indications based on the project ice storm cohort. *Int J Eat Disord*. 2015;48:512–516.
10. Su Q, Zhang H, Zhang Y, Zhang H, Ding D, Zeng J, et al. Maternal Stress in Gestation: Birth Outcomes and Stress-Related Hormone Response of the Neonates. *Pediatr Neonatol*. 2015;56:376–381.
11. Rash JA, Thomas JC, Campbell TS, Letourneau N, Granger DA, Giesbrecht GF, et al. Developmental origins of infant stress reactivity profiles: A multi-system approach. *Developmental Psychobiology*. 2016;58:578–599.
12. Gillespie SL, Mitchell AM, Kowalsky JM, Christian LM. Maternal parity and perinatal

- cortisol adaptation: The role of pregnancy-specific distress and implications for postpartum mood. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2018;97:86–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.07.008>
13. Zijlmans MAC, Riksen-Walraven JM, de Weerth C. Associations between maternal prenatal cortisol concentrations and child outcomes: A systematic review. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2015;53:1–24.
 14. Qobadi M, Collier C, Zhang L. The Effect of Stressful Life Events on Postpartum Depression: Findings from the 2009–2011 Mississippi Pregnancy Risk Assessment Monitoring System. *Matern Child Health J*. 2016;20:164–172.
 15. Stone SL, Diop H, Declercq E, Cabral HJ, Fox MP, Wise LA. Stressful Events During Pregnancy and Postpartum Depressive Symptoms. *Journal of Women's Health*. 2015;0:384–393.
 16. Horsch A, Kang JS, Vial Y, Ehlert U, Borghini A, Marques-Vidal P, et al. Stress exposure and psychological stress responses are related to glucose concentrations during pregnancy. *Br J Health Psychol*. 2016;21:712–729.
 17. Sürücü HA, Besen DB, Duman M, Yeter Erbil E. Coping with Stress among Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. *J Caring Sci*. 2018;7:9–15.
 18. Kominiarek MA, Grobman W, Adam E, Buss C, Culhane J, Entringer S, et al. Stress during pregnancy and gestational weight gain. *J Perinatol* [Internet]. 2018;38:462–467. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-018-0051-9>
 19. Lindsay KL, Buss C, Wadhwa PD, Entringer S. The Interplay between Maternal Nutrition and Stress during Pregnancy: Issues and Considerations. *Ann Nutr Metab*. 2017;70:191–200.
 20. Thombre MK, Talge NM, Holzman C. Association Between Pre-Pregnancy Depression/Anxiety Symptoms and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Women's Health* [Internet]. 2015;24:228–236. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2014.4902>
 21. Balik G, Tekin YB, Kaıtıcı M. Is there relationship between social support, psychological distress, mood disorders and emesis gravidarum? *J Obstet Gynaecol*. 2015;35:737–740.
 22. McDonald SW, Kingston D, Bayrampour H, Dolan SM, Tough SC. Cumulative psychosocial stress, coping resources, and preterm birth. *Arch Womens Ment Health*. 2014;17:559–568.
 23. Lilliecreutz C, Larén J, Sydsjö G, Josefsson A. Effect of maternal stress during

- pregnancy on the risk for preterm birth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:1–8.
24. Wing DA, Ortega-Villa AM, Grobman WA, Hediger ML, Grewal J, Pugh SJ, et al. Maternal stress and neonatal anthropometry: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217:82.e1-82.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.039>
 25. Zhu P, Sun MS, Hao JH, Chen YJ, Jiang XM, Tao RX, et al. Does prenatal maternal stress impair cognitive development and alter temperament characteristics in toddlers with healthy birth outcomes? *Dev Med Child Neurol*. 2014;56:283–289.
 26. Plamondon A, Akbari E, Atkinson L, Steiner M, Meaney MJ, Fleming AS. Spatial working memory and attention skills are predicted by maternal stress during pregnancy. *Early Hum Dev*. 2015;91:23–29.
 27. Kvalevaag AL, Ramchandani PG, Hove O, Eberhard-Gran M, Assmus J, Havik OE, et al. Parents' Prenatal Mental Health and Emotional, Behavioral and Social Development in Their Children. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015;46:874–883.
 28. Abel KM, Heuvelman HP, Jörgensen L, Magnusson C, Wicks S, Susser E, et al. Severe bereavement stress during the prenatal and childhood periods and risk of psychosis in later life: Population based cohort study. *BMJ* . 2014;348:1–13.
 29. Hartwig IRV, Sly PD, Schmidt LA, Van Lieshout RJ, Bienenstock J, Holt PG, et al. Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2014;134:1-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.033>
 30. Larsen AD, Schlünssen V, Christensen BH, Bonde JP, Obel C, Thulstrup AM, et al. Exposure to psychosocial job strain during pregnancy and odds of asthma and atopic dermatitis among 7-year old children-a prospective cohort study. *Scand J Work Environ Heal*. 2014;40:639–648.
 31. Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; What needs to be done. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28:25–35.
 32. Feinberg ME, Jones DE, Roettger ME, Hostetler ML, Sakuma KL, Paul IM, et al. Preventive Effects on Birth Outcomes: Buffering Impact of Maternal Stress, Depression, and Anxiety. *Matern Child Health J*. 2016;20:56–65.
 33. Fontein-Kuipers Y. Reducing maternal anxiety and stress in pregnancy: What is the best approach? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27:128–32.
 34. Chen PJ, Yang L, Chou CC, Li CC, Chang YC, Liaw JJ. Effects of prenatal yoga on

women's stress and immune function across pregnancy: A randomized controlled trial.
Complement Ther Med. 2017;31:109–117.