



UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA** FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA MARIA NEVES GOUCHA

***Stress Materno e Crescimento Fetal***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ JOAQUIM SOUSA BARROS  
DRA. ANA FILIPA RODRIGUES FERREIRA

ABRIL/2019

Stress Materno e Crescimento Fetal

Joana Maria Neves Goucha

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

[joana.goucha@gmail.com](mailto:joana.goucha@gmail.com)

Professor Doutor José Joaquim Sousa Barros

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

[jsbarros@fmed.uc.pt](mailto:jsbarros@fmed.uc.pt)

Dra. Ana Filipa Rodrigues Ferreira

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

[filipaferreira44@gmail.com](mailto:filipaferreira44@gmail.com)

## Resumo

O *stress* materno durante a gravidez é uma situação com elevada prevalência, resultado de todas as alterações e preocupações características deste período, e tem sido associado a diversos resultados adversos a nível do crescimento e desenvolvimento fetal, nomeadamente à restrição de crescimento fetal. Esta alteração do crescimento fetal, que está associada a um aumento da mortalidade neonatal e da morbilidade peri e pós-natal, é uma condição que pode ter na sua origem uma etiologia multifatorial. A fisiopatologia que leva a que o aumento do *stress* materno tenha como consequência uma restrição de crescimento fetal não está ainda bem estabelecida, pelo que se torna pertinente a realização deste trabalho. Para tal, foi realizada análise extensiva de literatura selecionada a partir do motor de busca PubMed, tendo sido selecionados artigos científicos originais e artigos de revisão, publicados na última década.

Podem estar na origem desta relação entre *stress* materno e crescimento fetal mecanismos neuroendócrinos, epigenéticos, inflamatórios/imunológicos e comportamentais. Os mecanismos neuroendócrinos são aqueles que têm uma maior evidência e os mais bem estudados até ao momento. Verifica-se que a associação entre *stress* materno e crescimento fetal tem uma fisiopatologia complexa e que a sua etiologia é, certamente, multifatorial.

Constata-se, também, a necessidade de encontrar um método de diagnóstico válido para detetar *stress* materno aumentado durante a gravidez e a implementação de estratégias para a combater e evitar os efeitos adversos a nível do crescimento fetal.

### Palavras-chave:

*Stress* psicológico; gravidez; peso fetal; retardo do crescimento fetal; desenvolvimento fetal; fisiologia; patologia.

## **Abstract**

Maternal stress during pregnancy is a highly prevalent condition, due to all the characteristic changes and concerns of this period, and has been associated with several adverse outcomes in fetal growth and development, particularly intrauterine growth restriction. An altered fetal growth, associated with an increase in neonatal mortality and peri and postnatal morbidity, is a condition that may have a multifactorial etiology. The physiopathology that leads to fetal growth restriction as a consequence of the increased maternal stress is not well-established yet, demonstrating why this study is important. In order to do this, a literature review was selected from the PubMed search engine, mostly review and scientific articles from the last decade.

In the origin of the relationship between maternal stress and fetal growth there are neuroendocrine, epigenetic, inflammatory/immunological and behavioral mechanisms. Neuroendocrine mechanisms are those that have more evidence and are the best studied so far. The association between maternal stress and fetal growth has a complex physiopathology and its etiology is, certainly, multifactorial.

There is a need to find a valid diagnostic method for detecting increased maternal stress during pregnancy and an implementation of strategies for fighting and preventing its adverse effects on fetal growth.

### **Keywords:**

Stress, Psychological; pregnancy; fetal weight; fetal growth retardation; fetal development; physiology; pathology.

## Índice

<b>Lista de siglas .....</b>	<b>5</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>7</b>
<b>Materiais e Métodos .....</b>	<b>9</b>
<b>Discussão .....</b>	<b>10</b>
Ansiedade relacionada com a gravidez .....	10
Crescimento fetal.....	11
Stress materno e restrição de crescimento fetal .....	14
Mecanismo neuro-endócrino .....	14
Mecanismo epigenético.....	15
Mecanismo inflamatório e imunológico.....	17
Mecanismo comportamental .....	17
Prevenção e controlo de ansiedade.....	18
<b>Conclusão.....</b>	<b>20</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>22</b>
<b>Referências.....</b>	<b>23</b>

## Lista de siglas

11 $\beta$ -HSD2: 11 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2

CRH: hormona libertadora de corticotropina

CRHBP: proteína de ligação à hormona libertadora de corticotropina

CTG: cardiotocografia

DNA: ácido desoxirribonucleico

FCF: frequência cardíaca fetal

HHA: eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal

IG: idade gestacional

IGF-1: fator de crescimento *insulin-like 1*

IGF-2: fator de crescimento *insulin-like 2*

ILA: índice de líquido amniótico

NR3C1: recetor glucocorticoide

RCF: restrição de crescimento fetal

SNC: sistema nervoso central

SNS: sistema nervoso simpático

Th1: linfócito T-*helper* 1

Th2: linfócito T-*helper* 2

## Introdução

*Conheço a tua força, mãe, e a tua fragilidade.  
Uma e outra têm a tua coragem, o teu alento vital.  
Sempre frágil e forte. Quantos problemas enfrentaste,  
Quantas aflições!*

António Ramos Rosa

A gravidez é um período da vida da mulher em que ocorrem diversas alterações, tanto físicas como psicológicas, sendo um processo fisiológico, e não um estado de doença. Por isso, é necessário um processo adaptativo de cada mulher e de quem a rodeia, que é individual e único.

A presença de ansiedade é um fator universal presente em qualquer fase da vida. A gravidez, por toda a mudança e adaptação necessária, é, logicamente, um período de ansiedade aumentada. Nos últimos anos, têm-se verificado modificações sociais e uma tendência para o adiamento da maternidade. O aumento da idade materna, os estilos de vida e a manutenção da atividade profissional durante a gravidez<sup>1</sup> têm como consequência maiores riscos e mais patologia associada à gravidez. A maior informação e educação social suscitam, ainda, receios e preocupações exagerados. Todos estes aspetos são fatores que levam a um aumento dos níveis de ansiedade durante a gravidez. Em alguns casos, os níveis de *stress* poderão ser tão elevados que podem comprometer a gravidez e a saúde do feto. Diversos estudos comprovam o impacto adverso da ansiedade materna no desenvolvimento fetal, nomeadamente nos parâmetros biométricos, associando-se a fetos com restrição de crescimento e a partos pré-termo. A restrição de crescimento fetal (RCF), que corresponde à inibição patológica do crescimento fetal e à incapacidade de atingir o seu potencial genético<sup>2</sup>, tem uma prevalência estimada de 5 a 10%, e está associada ao aumento das taxas de morbilidade e mortalidade a curto e longo prazo<sup>3,4</sup>. É a segunda causa de mortalidade neonatal em países desenvolvidos e a morbilidade perinatal é cinco vezes maior nos fetos com RCF, havendo maior frequência de morte fetal, acidemia, hipóxia, índices de Apgar baixos, aspiração de mecónio, hipoglicémia, hipocalcémia, policitemia, hipotermia, dificuldade respiratória e prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor<sup>2,4-6</sup>. Além disso, irá também influenciar o desenvolvimento futuro no período pós-natal e da infância/vida adulta,



predispondo ao desenvolvimento de défices cognitivos, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, entre outros<sup>5-7</sup>.

RCF é uma condição de etiologia multifatorial, incluindo causas maternas, fetais e placentárias<sup>5</sup>. Foi descrita a associação entre *stress* materno e RCF, podendo estar na origem desta associação mecanismos neuroendócrinos, epigenéticos, inflamatórios/imunológicos e comportamentais. Assim, o objetivo deste trabalho é esclarecer estes mecanismos, de que forma é que o *stress* materno influencia o crescimento fetal e alertar para a necessidade de implementação de medidas de prevenção e intervenção em situações de ansiedade aumentada durante a gravidez.

## **Materiais e Métodos**

Este trabalho foi elaborado através da análise extensiva de literatura selecionada a partir do motor de busca da PubMed. Foram selecionados artigos científicos originais e artigos de revisão, maioritariamente em língua inglesa, publicados na última década (de 2008 a 2019). A pesquisa foi realizada recorrendo às seguintes palavras-chave: “stress, psychological”, “pregnancy”, “fetal weight”, “fetal growth retardation”, “fetal development”, “physiology” e “pathology”, que foram inseridas individualmente ou em conjunto. Foram ainda utilizadas outras fontes bibliográficas, como livros de ensino para sustentar a informação de forma teórica.

## Discussão

### Ansiedade relacionada com a gravidez

As perturbações de ansiedade são um estado anormal caracterizado por sintomas mentais e físicos de ansiedade, na ausência de doença cerebral orgânica ou outra doença psiquiátrica<sup>8</sup>. A sintomatologia provocada pela ansiedade é muito variável, podendo haver ativação psicológica (irritabilidade, inquietação, dificuldade de concentração), perturbação do sono (insónia, pesadelos), tensão muscular (tremor, cefaleias, mialgias), hiperventilação (tonturas, dispneia) e ativação autonómica (xerostomia, disfagia, palpitações, desconforto torácico, nictúria, entre outros)<sup>8</sup>.

Durante o período da gravidez é comum um aumento da sintomatologia ansiosa, devido a todas as alterações que este período da vida da mulher impõe. Estas alterações de humor podem estar relacionadas com um transtorno de ansiedade generalizada ou a ansiedade relacionada com a gravidez<sup>9,10</sup>, que é caracterizada por medos e preocupações específicas deste período<sup>10</sup>. Segundo as classificações internacionais de doenças relacionadas com a saúde mental, não existe uma perturbação de ansiedade relacionada especificamente com a gravidez<sup>8</sup>, no entanto esta é uma perturbação distinta e é importante o seu diagnóstico devido às suas implicações no período gestacional<sup>9,10</sup>. São fatores que predispõem para a ansiedade relacionada com a gravidez: primeira gravidez, início da gravidez, gravidez não planeada, alterações físicas durante este período, receio do momento do parto, pouco envolvimento e apoio familiar e do parceiro, tratamentos de infertilidade, alterações nas relações sociais, idades extremas, menor escolaridade, hábitos tabágicos prévios e história pessoal de depressão ou patologia ansiosa<sup>9-14</sup>.

Apesar de existirem diversas escalas para diagnosticar depressão no período perinatal, como a Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo, não existe um método estabelecido para a avaliação da ansiedade relacionada com a gravidez<sup>9</sup>. No entanto, vários estudos mostram a sua elevada prevalência, que se estima em 15% ao longo de toda a gravidez<sup>15,16</sup>. A prevalência em cada trimestre de gravidez é mais variável, sendo de 18-19% no primeiro trimestre, 16-19% no segundo trimestre e 17-24% no terceiro trimestre<sup>16,17</sup>.

Os níveis elevados de *stress* materno aumentam o risco de consequências negativas, tanto para a mãe como para o feto/recém-nascido<sup>9</sup>. Os riscos de ansiedade relacionada com a gravidez para o feto não estão ainda bem esclarecidos, no entanto são superiores aos riscos de uma perturbação de ansiedade generalizada, havendo também maior predisposição a depressão pós-parto<sup>10</sup>. Vários estudos demonstram que níveis de *stress* materno aumentados têm repercussão a nível do crescimento e desenvolvimento fetal e na infância, da saúde física e mental da criança<sup>18</sup>. Está descrito que existe um risco aumentado de parto pré-termo e RCF<sup>18,19,21-32</sup>; alterações do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), com redução da substância cinzenta cerebral e da espessura cortical<sup>18,20,26,29</sup>; alterações comportamentais e neuropsiquiátricas na infância, incluído perturbação de hiperatividade e défice de atenção<sup>18,20,26</sup>; alteração da função imunológica e tiroideia; síndrome metabólica, com maior incidência de obesidade, resistência à insulina e dislipidemia<sup>18</sup>; e redução do comprimento do telómero, predispondo a doenças crónicas e mortalidade em idades mais precoces<sup>18</sup>.

### Crescimento fetal

Para haver crescimento e desenvolvimento adequado do feto durante a gravidez é necessário que a placenta, órgão essencial e único durante este período, consiga exercer as suas funções, transportando o oxigénio e nutrientes necessários para o feto e excretando os produtos resultantes do seu metabolismo. Todas estas trocas entre mãe e feto são feitas através da placenta, o que requer um elevado consumo de energia. O substrato metabólico para o metabolismo placentário é, sobretudo, a glicose, estimando-se que cerca de 70% da glicose transferida da mãe é usada pela placenta<sup>5,33</sup>. O oxigénio também é utilizado no metabolismo placentário, sendo que cerca de um terço do oxigénio do sangue materno é retido na placenta e apenas dois terços passam para o compartimento fetal<sup>33</sup>. A placenta cresce mais precocemente e mais rapidamente que o feto, chegando ao máximo de área e peso às 37 semanas de idade gestacional (IG), geralmente. Posteriormente, há um declínio lento e progressivo da área e função placentárias, principalmente, devido a trombozes do seu sistema vascular<sup>5,34</sup>.

O crescimento fetal durante a gravidez não é linear, havendo alterações na velocidade de crescimento. O período de crescimento máximo é entre as 26 e as 36 semanas de IG, havendo uma posterior desaceleração<sup>33</sup>. O crescimento ponderal é mais acentuado na segunda metade da gravidez, havendo um triplicar do peso durante o terceiro trimestre<sup>35</sup>.

O crescimento fetal é determinado por diversos fatores, como genéticos, ambientais e hormonais. Os fatores genéticos têm um papel condicionante na estatura e no peso do feto ao nascer, sendo que a estatura paterna é a que mais influencia o tamanho do feto e fetos do sexo masculino e raça caucasiana têm, em média, maior peso ao nascer<sup>33</sup>. Os fatores ambientais e a função placentária adequada são aqueles que têm um papel de maior importância a nível intrauterino, uma vez que, o ambiente intrauterino é determinante para o crescimento fetal<sup>33</sup>. O útero, através do transporte placentário, é permeável a influências ambientais e sociais adversas, tais como a subnutrição materna, o alcoolismo, tabagismo, consumo de drogas ou fármacos, sendo o período mais vulnerável o peri-implantatário e de desenvolvimento placentário rápido<sup>33</sup>. A nutrição materna é dos fatores que mais influencia o crescimento fetal, uma vez que o feto necessita de receber glicose (que é transformada na energia necessária para o crescimento e, quando em excesso, é convertida em glicogénio, que fica armazenado no fígado, miocárdio, músculos esqueléticos e placenta), aminoácidos, vitaminas e minerais fundamentais para o seu crescimento que são provenientes da alimentação materna<sup>33</sup>. Em relação aos fatores hormonais, o crescimento fetal é, na sua maioria, independente da hormona de crescimento, das hormonas tiroideias e sexuais. No entanto, o fator de crescimento *insulin-like 1* (IGF-1) é essencial para a maturação normal do sistema nervoso fetal<sup>33,35</sup>. O fator de crescimento *insulin-like 2* (IGF-2) tem, também, grande importância no período pré-natal, embora o seu papel ainda seja desconhecido<sup>33,35</sup>. A insulina parece ser a hormona fetal mais determinante no crescimento intrauterino<sup>33,35</sup>, pois é essencial para a estimulação do anabolismo, lipogénese e transporte de determinados metabolitos, aumentando a adiposidade fetal e o crescimento pela indução da secreção das IGF-1 e IGF-2<sup>35</sup>. Além disso, a insulina materna atua de forma indireta no crescimento fetal, através das alterações que promove no metabolismo energético materno, permitindo a poupança da glicose e aumentando a capacidade da sua transferência para o compartimento fetal<sup>33</sup>.

Nos casos em que há alterações nestes fatores determinantes para o crescimento fetal pode ocorrer restrição de crescimento fetal. A RCF é a inibição patológica do crescimento fetal e a incapacidade de atingir o seu potencial genético<sup>2</sup>, o que se traduz em fetos pequenos para a IG (um peso inferior ao percentil 10 para a IG) com evidência de crescimento anormal, o que a distingue de fetos pequenos para a IG com um crescimento normal. Estima-se que tenha uma prevalência de 5 a 10% e está associada ao aumento das taxas de morbilidade e mortalidade a curto e longo prazo<sup>3</sup>, sobretudo quando esta restrição é no início da gravidez<sup>5</sup>. É um problema cada vez mais comum e desafiante a nível de diagnóstico e tratamento. Existem várias etiologias para esta alteração do crescimento, diferenciando quer esta seja de instalação inicial ou tardia durante a gravidez<sup>36</sup>.

A RCF é uma condição de etiologia multifatorial, sendo que algumas das causas já foram reconhecidas, mas em 50% dos casos a etiologia não é identificada. Há diversos fatores (maternos, placentários e fetais) que podem ter como consequência esta restrição de crescimento. Fazem parte de fatores maternos, infecções virais, abuso de drogas/álcool/tabaco, medicação antiepilética e anticoagulante, agentes antineoplásicos, idades extremas, doenças crônicas associadas a alterações vasculares (hipertensão arterial, insuficiência renal crônica e diabetes mellitus), doenças autoimunes, desnutrição e deficiências nutricionais maternas<sup>33-35,37</sup>. Como fatores placentários existem a insuficiência placentária, alterações uterinas, que podem limitar a implantação e desenvolvimento da placenta, placenta prévia e inserção velamentosa do cordão umbilical<sup>33-35,37</sup>. Os fatores fetais são, maioritariamente, aneuploidias, deleções/duplicações de genes e a gravidez múltipla<sup>33-35,37</sup>.

Inicialmente, o crescimento fetal ocorre por hiperplasia celular e divisão celular, logo uma RCF inicial na gravidez por levar a diminuição irreversível do tamanho de órgãos e da sua função<sup>5,33,34</sup>. A RCF no início da gravidez está mais associada a fatores genéticos, alterações imunológicas, doença crônica materna, infecção fetal e gravidez múltipla. Nas fases finais da gravidez, o crescimento fetal depende da hipertrofia celular, por isso RCF mais tardia também pode resultar em tamanho celular diminuído, mas que pode ser reversível para um tamanho adequado com nutrição adequada<sup>5,33,34</sup>. A RCF tardia está mais relacionada com a diminuição da função placentária e, conseqüentemente, do menor transporte de nutrientes e de oxigênio<sup>5,33,34</sup>.

Dentro das causas de restrição de crescimento, aquela que lhe está mais vezes associada é a insuficiência placentária. Neste caso, o transporte de oxigênio é mais afetado, já que é realizado por difusão simples, estando sujeito ao fluxo sanguíneo placentário<sup>33</sup>. Os nutrientes atravessam a placenta, na maioria das vezes, através de difusão facilitada dependendo mais de sistemas de transporte intracelular. Deste modo, o feto fica sujeito, sobretudo, a hipóxia e a falta de nutrientes e tenta adaptar-se a esta condição. Quando a oxigenação fetal é normal, o feto consegue manter um equilíbrio ácido-base e produzir energia através do catabolismo da glicose. Em situações de hipóxia, o feto utiliza anaerobicamente a glicose, o que leva a um esgotamento das suas reservas energéticas do fígado e do coração, à acumulação de ácido láctico e desenvolvimento de acidose fetal, prejudicando o crescimento fetal<sup>33</sup>.

Como referido anteriormente, uma das consequências do *stress* materno aumentado é a RCF. O risco de restrição de crescimento numa gravidez em que há maior prevalência de sintomas ansiosos e depressivos é cerca de quatro vezes superior ao risco de uma gravidez tranquila<sup>29</sup>.

### *Stress* materno e restrição de crescimento fetal

A fisiopatologia que relaciona o *stress* na gravidez e o crescimento fetal é complexa e ainda não é completamente conhecida, podendo ter uma etiologia multifatorial. Os mecanismos que explicam esta associação podem ser divididos em neuroendócrinos, epigenéticos, inflamatórios/imunológicos ou comportamentais<sup>29</sup>. Os mecanismos neuroendócrinos são aqueles que têm uma maior evidência e os mais bem estudados até ao momento.

#### *Mecanismo neuro-endócrino*

O *stress* provoca uma resposta integrada a nível do SNC, ativando dois circuitos neuronais: o sistema neuronal da CRH (hormona libertadora de corticotropina) e o sistema do *locus coeruleus* – sistema nervoso simpático (SNS), que são responsáveis pelas alterações que ocorrem a nível central e a nível periférico e que se alimentam mutuamente, através de um sistema de retroalimentação positiva<sup>35</sup>. No sistema neuronal da CRH, é ativado o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA), havendo um aumento de produção da CRH a nível hipotalâmico, que vai estimular a libertação, a nível hipofisário, de peptídeos opioides e da hormona adrenocorticotrópica, que promove a produção de cortisol no córtex da glândula suprarrenal<sup>35</sup>. Esta hormona tem efeito aparentemente protetor a curto prazo, no entanto, em situações de *stress* prolongado, o aumento do cortisol vai provocar efeitos nocivos no organismo<sup>35</sup>. A CRH possui ainda um efeito central, ativando o SNS que liberta catecolaminas. O sistema do *locus coeruleus* – SNS ativa a libertação de noradrenalina a nível central e a libertação de catecolaminas a nível periférico<sup>35</sup>. O aumento de cortisol e de peptídeos opioides a nível sistémico vai inibir ambos os circuitos neuronais, como resposta de retroalimentação negativa<sup>35</sup>.

Durante uma gravidez normal, o eixo HHA materno sofre profundas alterações<sup>38</sup>. A placenta também liberta CRH, que é idêntica àquela que é produzida a nível hipotalâmico, progressivamente em maior quantidade<sup>39-41</sup>, o que leva a uma ativação constante do eixo HHA materno, aspeto fundamental na altura do início de trabalho de parto. Esta ativação constante do eixo HHA, leva um aumento de produção da CRH e, conseqüentemente, da produção de cortisol e catecolaminas, o que faz com que os seus níveis estejam fisiologicamente aumentados durante a gravidez<sup>29,38</sup>. O *stress* materno vai contribuir para que este aumento seja ainda maior<sup>39-41</sup>. Estudos, em humanos, mostram que o *stress* materno está associado a aumento dos níveis circadianos de cortisol salivares<sup>29,39,41</sup> e, que esta elevação do cortisol, tem repercussão a nível do crescimento fetal<sup>39,41,42</sup>. A nível metabólico e endócrino, o aumento do cortisol e catecolaminas circulantes, provoca vasoconstrição e hipoperfusão placentária, com conseqüente redução da sua função e diminuição de transporte de oxigénio e de nutrientes para o feto. Esta diminuição da função placentária faz com que o feto utilize anaerobicamente a glicose, levando a um esgotamento das suas reservas energéticas e à diminuição do crescimento fetal<sup>29,33,38,44-47</sup>, como foi referido anteriormente. Além disso, o aumento de cortisol e catecolaminas, que têm ação direta no pâncreas, causa insulino-resistência e redução de insulina no sangue materno, por diminuição da produção e aumento da destruição periférica, dificultando, assim, o metabolismo energético materno, a poupança da glicose e a capacidade da sua transferência para o compartimento fetal<sup>33</sup>, prejudicando o crescimento fetal<sup>35,43</sup>.

### *Mecanismo epigenético*

Recentemente, foi proposto que alterações epigenéticas estão relacionadas com o *stress* materno e RCF. Os fatores epigenéticos regulam a atividade genómica através da alteração da transcrição dos genes, e não através da alteração da sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA)<sup>48</sup>. Na sua base estão mecanismos de metilação do DNA e acetilação de histonas, que têm um papel fundamental durante a embriogénese e o desenvolvimento fetal.

Um dos mecanismos propostos está relacionado com alterações da epigenética placentária. Na placenta, a enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2) é responsável pela regulação da passagem de cortisol para o feto e pela inativação do cortisol materno<sup>48-50</sup>. A regulação epigenética do gene que codifica a 11 $\beta$ -HSD2 está alterada em



situações de *stress* materno aumentado<sup>49,50</sup> e, conseqüentemente, a expressão da enzima a nível placentário está diminuída, levando a níveis de cortisol fetal e placentários mais aumentados, que causa restrição de crescimento, particularmente do perímetro craniano<sup>48,50</sup>. Foi demonstrado que quando existe maior metilação do DNA no gene codificador da enzima 11 $\beta$ -HSD2, mais provável é haver RCF<sup>49</sup>.

A epigenética de genes relacionados com o eixo HHA também está relacionada com a exposição a *stress* materno, nomeadamente do gene que expressa a CRH, o gene que codifica a proteína de ligação da CRH (CRHBP) e o gene que codifica o recetor glucocorticoide (NR3C1)<sup>51,52</sup>. Os genes que codificam a CRH e CRHBP estão envolvidos na ativação inicial do eixo HHA e, conseqüente, libertação de cortisol<sup>51,52</sup>. A metilação e expressão destes genes na placenta e cordão umbilical estão alteradas em situações de *stress* e associadas a mais complicações gestacionais, nomeadamente RCF<sup>51,52</sup>. A exposição prolongada a *stress* aumenta a metilação do gene que codifica o NR3C1<sup>51,52</sup>, levando a uma expressão diminuída do NR3C1 e conseqüente dessensibilização do efeito regulador que o cortisol tem no eixo HHA, o que perpetua a resposta fisiológica ao *stress*, aumentando a produção de cortisol. Estas alterações na metilação e expressão destes genes influenciam, então, o crescimento fetal através do aumento de cortisol e dos seus efeitos sistémicos.

O *stress* materno também pode influenciar a epigenética dos fatores de crescimento IGF-1 e IGF-2, que são produzidos a nível da placenta e estão envolvidos no crescimento fetal, em especial o IGF-2, e na regulação feto-placentar<sup>35,48</sup>. Os mecanismos que regulam os genes que expressam estes fatores são diferentes, o IGF-2 está associado a *imprinting* genético, no qual o alelo expressado é, na maioria das vezes, paterno. Esta expressão de um único alelo faz com que qualquer alteração da metilação do DNA tenha uma importância significativa no crescimento e desenvolvimento fetal. A regulação epigenética do IGF-1 não é tão conhecida, mas sabe-se que também é através da metilação do DNA<sup>35,48</sup>. Existe uma relação mais consistente entre o peso fetal e a metilação diminuída do IGF-2 no cordão umbilical<sup>48</sup>, no entanto, esta relação não está suficientemente estudada, permanecendo controversa.

Apesar de haver já algum conhecimento nesta área, há ainda muitos mecanismos e relações que têm de ser mais bem esclarecidos. São necessários mais estudos, eventualmente mais extensos e abrangentes, que ajudem a melhor compreender a relação entre *stress* materno, epigenética e crescimento fetal.

### *Mecanismo inflamatório e imunológico*

Ao longo da gravidez, devido às hormonas maternas e placentárias, há alteração de do estado inflamatório do organismo, e o balanço entre células, nomeadamente entre os linfócitos T-*helper* 1 (Th1) e 2 (Th2), vai-se alterando<sup>29,53</sup>. As células Th1 contribuem para a hipoperfusão placentária, o que compromete o crescimento fetal<sup>29,53</sup>. As Th2 promovem o crescimento e diferenciação de células trofoblásticas e inibem a produção de Th1, protegendo a placenta<sup>29,53</sup>. Quando este equilíbrio é, de algum modo, perturbado pode haver uma intensificação da produção de citocinas pró-inflamatórias, estimulada pelas células Th1. Níveis de citocinas pró-inflamatórias mais elevados estão associados a hipóxia e insuficiência placentária, o que contribui para a RCF<sup>53</sup>. O *stress* contribui, também, para um aumento deste estado inflamatório do organismo, tendo sido associados níveis elevados de ansiedade materna com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e de proteína C reativa<sup>29</sup>.

A nível imunológico, o hipercortisolismo provoca uma imunodepressão generalizada<sup>35</sup>, que pode favorecer infeções oportunistas. Diversas infeções virais, como Rubéola, Parvovírus, Citomegalovírus e Varicela Zoster, estão associadas a restrição do crescimento fetal, principalmente quando ocorrem no início da gravidez<sup>6,54</sup>. Estima-se que as infeções intrauterinas sejam causa de RCF em cerca de 5 a 10% dos casos<sup>6</sup>.

### *Mecanismo comportamental*

A ansiedade relacionada com a gravidez está associada a comportamentos menos saudáveis como abuso de álcool, drogas ou tabaco, má nutrição e, conseqüente, deficiência nutricional materna, que são causas de restrição de crescimento<sup>29</sup>. Estes fatores já descritos, que, por si só, aumentam o risco de conseqüências negativas durante a gravidez, podem ser causa ou conseqüência da ansiedade.

## Prevenção e controlo de ansiedade

Perante a associação entre *stress* materno e restrição de crescimento fetal, é fundamental ter uma ação preventiva e de controlo da ansiedade durante a gravidez. Além disso, é necessário diagnosticar esta situação atempadamente, assim como os fatores que a despoletam.

A ansiedade relacionada com a gravidez é um tipo particular de ansiedade, distinta da ansiedade generalizada ou da depressão na gravidez<sup>55</sup>. Não existe uma escala específica para o seu diagnóstico que possa ser aplicada a todas as mulheres grávidas<sup>9,10,56-58</sup>, assim, muitas vezes, são utilizadas escalas de avaliação de ansiedade generalizada e escalas específicas da gravidez em conjunto<sup>55,57</sup>. Como tal, é necessária uma escala de avaliação específica para aplicar a mulheres grávidas, para se identificar o máximo possível de casos. A construção desta escala deverá ter em conta os fatores que aumentam este tipo de ansiedade, nomeadamente incluir as preocupações sobre o parto; aparência e saúde do bebé; alterações físicas ao longo da gravidez; apoio familiar, social e do parceiro; relações sociais, entre outras<sup>9-13,55,59</sup>. Um estudo publicado recentemente sugere uma Escala de Ansiedade Relacionada com a Gravidez, que contém oito subescalas, tendo-se mostrado fiável<sup>55</sup>. A aplicação desta, ou de outra, que seja validada para este efeito deveria ser aplicada a todas as grávidas<sup>55,59</sup> e ser integrada no Programa Nacional de Vigilância da Gravidez de Baixo Risco.

Além da identificação das situações de ansiedade na gravidez, é importante prevenir o seu aumento e controlar os seus efeitos. Para isso, deve-se aconselhar as mulheres a adotar estilos de vida saudáveis, logo no início da gravidez ou na consulta de preconceção, caso esta ocorra. O sono e o exercício físico adequados à gravidez são dos fatores que mais influenciam positivamente o estado emocional da grávida, diminuindo a ansiedade<sup>60-62</sup>. Exercícios de relaxamento durante a gravidez têm, também, um impacto positivo no estado emocional da mulher, havendo menor taxa de complicações obstétricas, redução da FCF, maior peso fetal e redução dos níveis de cortisol maternos<sup>63</sup>. A prática de yoga durante a gravidez também mostrou ser eficaz na redução dos níveis de *stress*, dores musculares e perturbações do sono<sup>64,65</sup>. Outra técnica, muito utilizada atualmente, é o *mindfulness* que permite regular melhor as emoções, reduzindo a ansiedade. Há evidência de que esta técnica permite diminuir a ativação dos eixos neuronais responsáveis pela resposta ao *stress*, que leva à diminuição da produção de cortisol<sup>66</sup>, reduzindo assim os efeitos do *stress* no crescimento fetal. A terapia musical durante a gravidez também parece ter um efeito

ansiolítico e está relacionada com melhores resultados a nível do crescimento fetal<sup>67</sup>, mas esta esta relação não está ainda bem estabelecida<sup>68</sup>. Contudo, há evidência de que a estimulação musical durante a realização do CTG está associada à diminuição da ansiedade na gravidez<sup>69</sup>.

É ainda importante a aplicação de um programa educacional multidisciplinar durante a gravidez, para permitir que os pais e, eventualmente, outras pessoas com participação ativa no desenrolar da gravidez, se sintam apoiados e bem informados sobre todas as alterações e fases deste período. Há evidência que existe um efeito positivo entre uma educação adequada durante a gravidez de ambos os pais e a redução da ansiedade durante o mesmo período<sup>70,71</sup>. Frequentemente, existe falha de comunicação entre médicos e a grávida e/ou acompanhantes. Como tal, é importante haver uma boa relação médico-doente, que permita que todos os envolvidos no processo se sintam confortáveis na procura de esclarecimento de qualquer dúvida que surja ao longo deste período. Além disso, durante cada exame de acompanhamento ou intervenção, que possa ser necessária, devem ser sempre fornecidos todos os detalhes necessários à sua compreensão, incluindo os seus resultados ou possíveis consequências<sup>72</sup>. Todas estas medidas têm como objetivo final a prevenção e diminuição da prevalência da ansiedade relacionada com a gravidez e, conseqüentemente, dos seus efeitos adversos no crescimento fetal.

## Conclusão

A fisiopatologia que relaciona o *stress* na gravidez e o crescimento fetal não é ainda completamente conhecida, podendo ter uma etiologia multifatorial. Alguns dos mecanismos propostos são neuroendócrinos, epigenéticos, inflamatórios/imunológicos e comportamentais. A nível metabólico e endócrino, o aumento do cortisol e catecolaminas circulantes, causa redução de insulina no sangue materno, vasoconstrição e hipoperfusão placentária, com conseqüente insuficiência placentária e diminuição do crescimento fetal. As alterações epigenéticas de diversos genes relacionados com a regulação da passagem de cortisol para o compartimento fetal, com a ativação do eixo HHA e com os fatores de crescimento IGF-1 e IGF-2 ajudam a compreender melhor a relação entre *stress* materno e crescimento fetal. Quando há ansiedade aumentada durante a gravidez, há um aumento do estado inflamatório do organismo, que está associado a hipóxia e insuficiência placentária, e imunodepressão generalizada, que pode favorecer infecções oportunistas, fatores que levam também a uma restrição do crescimento. A ansiedade relacionada com a gravidez está, ainda, associada a comportamentos menos saudáveis que, por si só, aumentam o risco de conseqüências negativas durante a gravidez.

Perante esta associação entre *stress* materno e restrição de crescimento fetal, é fundamental diagnosticar atempadamente esta situação e ter uma ação preventiva e de controlo. Como tal, é necessária uma escala de avaliação específica da ansiedade relacionada com a gravidez para aplicar a todas as grávidas e, possivelmente, ser integrada no Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco. Além disso, é essencial incentivar a estilos de vida saudáveis, exercício físico adequado à gravidez, exercícios de relaxamento, prática de yoga ou de *mindfulness*, e terapia musical. É ainda importante, a aplicação de um programa educacional multidisciplinar durante a gravidez, para permitir que as pessoas com participação ativa no seu desenrolar, se sintam informadas e apoiadas, reduzindo assim a predisposição e prevalência da ansiedade.

Conclui-se, assim, que existe uma relação entre *stress* materno e restrição de crescimento fetal e que a sua etiologia tem diversos mecanismos diferentes, que se podem conjugar entre si, sendo fundamental a prevenção e redução desta ansiedade, de modo a minimizar os efeitos adversos que tem a nível do crescimento fetal.

*Não me esqueci de nada, mãe.  
Guardo a tua voz dentro de mim.  
E deixo-te as rosas.  
Boa noite. Eu vou com as aves.*

Eugénio de Andrade

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor José Sousa Barros e à Dra. Ana Filipa Ferreira, pela disponibilidade e compreensão demonstradas ao longo deste processo e por terem permitido a realização e entrega deste trabalho.

## Referências

1. Spinillo A, Capuzzo E, Baltaro F, Piazza G, Nicola S, Iasci A. The effect of work activity in pregnancy on the risk of fetal growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Jul;75(6):531-6.
2. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life.* 2014 Jun 15;7(2):165-71.
3. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoin G, Gaudineau A, Grangé G, Houfflin-Debarge V, Langer B, Malan V, Marcorelles P, Nizard J, Perrotin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsatsaris V, Arnaud C, Carbonne B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Oct;193:10-8.
4. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, Lobo TF, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 May;295(5):1061-1077.
5. Casanova R, Chuang A, Goepfert AR, Hueppchein NA, Weiss PM, Beckmann CRB, Ling FW, Herbert WNP, Laube DW, Smith RP. Beckmann and Lings's Obstetrics and Gynecology. 8.<sup>a</sup> Ed. Wolters Kluwer: Philadelphia. 2019.
6. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(24):4037-48.
7. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018 Apr;23(2):119-125.
8. Harrison P, Cowen P, Bruns T, Fazel M. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 7.<sup>a</sup> Ed. Oxford University Press: Glasgow. 2018.



9. Huizink AC, Menting B, De Moor MHM, Verhage ML, Kunseler FC, Schuengel C, Oosterman M. From prenatal anxiety to parenting stress: a longitudinal study. *Arch Womens Ment Health*. 2017 Oct;20(5):663-672.
10. Brunton RJ, Dryer R, Saliba A, Kohlhoff J. Pregnancy anxiety: A systematic review of current scales. *J Affect Disord*. 2015 May 1;176:24-34.
11. Bayrampour H, McDonald S, Tough S. Risk factors of transient and persistent anxiety during pregnancy. *Midwifery*. 2015 Jun;31(6):582-9.
12. Roos A, Faure S, Lochner C, Vythilingum B, Stein DJ. Predictors of distress and anxiety during pregnancy. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2013 Mar;16(2):118-22.
13. Rubertsson C, Hellström J, Cross M, Sydsjö G. Anxiety in early pregnancy: prevalence and contributing factors. *Arch Womens Ment Health*. 2014 Jun;17(3):221-8.
14. Kashanian M, Faghankhani M, YousefzadehRoshan M, EhsaniPour M, Sheikhsari N. Woman's perceived stress during pregnancy; Stressors and pregnancy adverse outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Mar 31:1-11.
15. Fairbrother N, Janssen P, Antony MM, Tucker E, Young AH. Perinatal anxiety disorder prevalence and incidence. *J Affect Disord*. 2016 Aug; 200:148-55.
16. Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017 May;210(5):315-323.
17. Soto-Balbuena C, Rodríguez MF, Escudero Gomis AI, Ferrer Barriendos FJ, Le HN, Pmb-Huca G. Incidence, prevalence and risk factors related to anxiety symptoms during pregnancy. *Psicothema*. 2018 Aug;30(3):257-263.
18. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Dec;62:366-75.
19. Zhu P, Tao F, Hao J, Sun Y, Jiang X. Prenatal life events stress: implications for preterm birth and infant birthweight. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jul;203(1):34.e1-8.

20. Dipietro JA. Maternal stress in pregnancy: considerations for fetal development. *J Adolesc Health*. 2012 Aug;51(2 Suppl):S3-8.
21. Blackmore ER, Gustafsson H, Gilchrist M, Wyman C, O'Connor T. Pregnancy-related anxiety: Evidence of distinct clinical significance from a prospective longitudinal study. *J Affect Disord*. 2016 Jun;197:251-8.
22. Yang S, Yang R, Liang S, Wang J, Weaver NL, Hu K, Hu R, Trevathan E, Huang Z, Zhang Y, Yin T, Chang JJ, Zhao J, Shen L, Dong G, Zheng T, Xu S, Qian Z, Zhang B. Symptoms of anxiety and depression during pregnancy and their association with low birth weight in Chinese women: a nested case control study. *Arch Womens Ment Health*. 2017 Apr;20(2):283-290.
23. Pinto TM, Caldas F, Nogueira-Silva C, Figueiredo B. Maternal depression and anxiety and fetal-neonatal growth. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Sep - Oct;93(5):452-459.
24. Ding XX, Wu YL, Xu SJ, Zhu RP, Jia XM, Zhang SF, Huang K, Zhu P, Hao JH, Tao FB. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord*. 2014 Apr;159:103-10.
25. Broekman BF, Chan YH, Chong YS, Kwek K, Cohen SS, Haley CL, Chen H, Chee C, Rifkin-Graboi A, Gluckman PD, Meaney MJ, Saw SM. The influence of anxiety and depressive symptoms during pregnancy on birth size. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014 Mar;28(2):116-26.
26. Dunkel Schetter C, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 Mar;25(2):141-8.
27. Henrichs J, Schenk JJ, Roza SJ, van den Berg MP, Schmidt HG, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW, Verhulst FC, Tiemeier H. Maternal psychological distress and fetal growth trajectories: the Generation R Study. *Psychol Med*. 2010 Apr;40(4):633-43.
28. González-Mesa ES, Arroyo-González ML, Ibrahim-Díez N, Cazorla-Granados O. Mood state at the beginning of the pregnancy and its influence on obstetric and perinatal outcomes. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2018 Jan 24:1-8.

29. Dunkel Schetter C. Psychological science on pregnancy: stress processes, biopsychosocial models, and emerging research issues. *Annu Rev Psychol.* 2011;62:531-58.
30. Lewis AJ, Austin E, Galbally M. Prenatal maternal mental health and fetal growth restriction: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis.* 2016 Aug;7(4):416-28.
31. Uguz F, Gezginc K, Yazici F. Are major depression and generalized anxiety disorder associated with intrauterine growth restriction in pregnant women? A case-control study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011 Nov-Dec;33(6):640.e7-9.
32. Chatzi L, Koutra K, Vassilaki M, Vardiampasis A, Georgiou V, Koutis A, Lionis C, Bitsios P, Kogevinas M. Maternal personality traits and risk of preterm birth and fetal growth restriction. *Eur Psychiatry.* 2013 May;28(4):213-8.
33. Graça LM, Araújo C, Bispo R, Borges A, Brazão R, Calhaz-Jorge C, Cardoso MC, Carvalho RM, Centeno M, Clode N, Costa TD, Fazenda E, Gonçalves P. *Medicina Materno-Fetal.* 4.<sup>a</sup> Edição. Lidel: Lisboa. 2010.
34. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Feb;41(2):136-45.
35. Bom AT, Pinto AM, Rendas A, Rabaça C, Cordeiro CB, Silva CB, Lérias C, Regateiro F, Figueira J, Fortunato JS, Rosa MS, Veríssimo MT, Carvalheiro M, Gonçalo M, Botelho MA, Botelho MF, Pinheiro MJ, Dourado M, Fonseca M, Pinto PR, Gradiz R, Soares S. *Fisiopatologia – Fundamentos e Aplicações.* 2.<sup>a</sup> Edição. Lidel: Lisboa. 2013.
36. Nawathe A, Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan;38:24-37.
37. Bukowski R, Hansen NI, Pinar H, Willinger M, Reddy UM, Parker CB, Silver RM, Dudley DJ, Stoll BJ, Saade GR, Koch MA, Hogue C, Varner MW, Conway DL, Coustan D, Goldenberg RL. Altered fetal growth, placental abnormalities, and stillbirth. *PLoS One.* 2017 Aug 18;12(8):e0182874.

38. Gilles M, Otto H, Wolf IAC, Scharnholtz B, Peus V, Schredl M, Sütterlin MW, Witt SH, Rietschel M, Laucht M, Deuschle M. Maternal hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system activity and stress during pregnancy: Effects on gestational age and infant's anthropometric measures at birth. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Aug;94:152-161.
39. Cherak SJ, Giesbrecht GF, Metcalfe A, Ronksley PE, Malebranche ME. The effect of gestational period on the association between maternal prenatal salivary cortisol and birth weight: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Aug;94:49-62.
40. Kapoor A, Matthews SG. Short periods of prenatal stress affect growth, behaviour and hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity in male guinea pig offspring. *J Physiol*. 2005 Aug 1;566(Pt 3):967-77.
41. Glover V, O'Donnell KJ, O'Connor TG, Fisher J. Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology-A global perspective. *Dev Psychopathol*. 2018 Aug;30(3):843-854.
42. Bolten MI, Wurmser H, Buske-Kirschbaum A, Papousek M, Pirke KM, Hellhammer D. Cortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight. *Arch Womens Ment Health*. 2011 Feb;14(1):33-41.
43. Briffa JF, Hosseini SS, Tran M, Moritz KM, Cuffe JSM, Wlodek ME. Maternal growth restriction and stress exposure in rats differentially alters expression of components of the placental glucocorticoid barrier and nutrient transporters. *Placenta*. 2017 Nov;59:30-38.
44. Reynolds LP, Vonnahme KA, Lemley CO, Redmer DA, Grazul-Bilska AT, Borowicz PP, Caton JS. Maternal stress and placental vascular function and remodeling. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013 Sep;11(5):564-93.
45. Duthie L, Reynolds RM. Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology*. 2013;98(2):106-15.

46. Su Q, Zhang H, Zhang Y, Zhang H, Ding D, Zeng J, Zhu Z, Li H. Maternal Stress in Gestation: Birth Outcomes and Stress-Related Hormone Response of the Neonates. *Pediatr Neonatol*. 2015 Dec;56(6):376-81.
47. La Marca-Ghaemmaghami P, Dainese SM, Stalla G, Haller M, Zimmermann R, Ehlert U. Second-trimester amniotic fluid corticotropin-releasing hormone and urocortin in relation to maternal stress and fetal growth in human pregnancy. *Stress*. 2017 May;20(3):231-240.
48. Lewis AJ, Austin E, Knapp R, Vaiano T, Galbally M. Perinatal Maternal Mental Health, Fetal Programming and Child Development. *Healthcare (Basel)*. 2015 Nov 26;3(4):1212-27.
49. Marsit CJ, Maccani MA, Padbury JF, Lester BM. Placental 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioral outcome. *PLoS One*. 2012;7(3):e33794.
50. Dahlerup BR, Egsmose EL, Siersma V, Mortensen EL, Hedegaard M, Knudsen LE, Mathiesen L. Maternal stress and placental function, a study using questionnaires and biomarkers at birth. *PLoS One*. 2018 Nov 15;13(11):e0207184.
51. Kertes DA, Kamin HS, Hughes DA, Rodney NC, Bhatt S, Mulligan CJ. Prenatal Maternal Stress Predicts Methylation of Genes Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System in Mothers and Newborns in the Democratic Republic of Congo. *Child Dev*. 2016 Jan-Feb;87(1):61-72.
52. Montoya-Williams D, Quinlan J, Clukay C, Rodney NC, Kertes DA, Mulligan CJ. Associations between maternal prenatal stress, methylation changes in IGF1 and IGF2, and birth weight. *J Dev Orig Health Dis*. 2018 Apr;9(2):215-222.
53. Al-Azemi M, Raghupathy R, Azizieh F. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017;44(1):98-103.
54. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013 Oct 1;146(5):R151-62.

55. Brunton RJ, Dryer R, Saliba A, Kohlhoff J. The initial development of the Pregnancy-related Anxiety Scale. *Women Birth*. 2019 Feb;32(1):e118-e130.
56. Alderdice F, Lynn F, Lobel M. A review and psychometric evaluation of pregnancy-specific stress measures. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;33(2):62-77.
57. Evans K, Spiby H, Morrell CJ. A psychometric systematic review of self-report instruments to identify anxiety in pregnancy. *J Adv Nurs*. 2015 Sep;71(9):1986-2001.
58. Huizink AC, Delforterie MJ, Scheinin NM, Tolvanen M, Karlsson L, Karlsson H. Adaption of pregnancy anxiety questionnaire-revised for all pregnant women regardless of parity: PRAQ-R2. *Arch Womens Ment Health*. 2016 Feb;19(1):125-32.
59. Biaggi A, Conroy S, Pawlby S, Pariante CM. Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016 Feb;191:62-77.
60. Yu Y, Li M, Pu L, Wang S, Wu J, Ruan L, Jiang S, Wang Z, Jiang W. Sleep was associated with depression and anxiety status during pregnancy: a prospective longitudinal study. *Arch Womens Ment Health*. 2017 Oct;20(5):695-701.
61. Volkovich E, Tikotzky L, Manber R. Objective and subjective sleep during pregnancy: links with depressive and anxiety symptoms. *Arch Womens Ment Health*. 2016 Feb;19(1):173-81.
62. Padmapriya N, Bernard JY, Liang S, Loy SL, Shen Z, Kwek K, Godfrey KM, Gluckman PD, Chong YS, Saw SM, Meaney MJ, Chen H, Müller-Riemenschneider F. Association of physical activity and sedentary behavior with depression and anxiety symptoms during pregnancy in a multiethnic cohort of Asian women. *Arch Womens Ment Health*. 2016 Dec;19(6):1119-1128.
63. Fink NS, Urech C, Cavelti M, Alder J. Relaxation during pregnancy: what are the benefits for mother, fetus, and the newborn? A systematic review of the literature. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2012 Oct-Dec;26(4):296-306.
64. Babbar S, Shyken J. Yoga in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Sep;59(3):600-12.

65. Davis K, Goodman SH, Leiferman J, Taylor M, Dimidjian S. A randomized controlled trial of yoga for pregnant women with symptoms of depression and anxiety. *Complement Ther Clin Pract.* 2015 Aug;21(3):166-72.
66. Isgut M, Smith AK, Reimann ES, Kucuk O, Ryan J. The impact of psychological distress during pregnancy on the developing fetus: biological mechanisms and the potential benefits of mindfulness interventions. *J Perinat Med.* 2017 Dec 20;45(9):999-1011.
67. Arranz Betegón Á, García M, Parés S, Montenegro G, Feixas G, Padilla N, Camacho A, Goberna J, Botet F, Gratacós E. A Program Aimed at Reducing Anxiety in Pregnant Women Diagnosed With a Small-for-Gestational-Age Fetus: Evaluative Findings From a Spanish Study. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2017 Jul/Sep;31(3):225-235.
68. Corbijn van Willenswaard K, Lynn F, McNeill J, McQueen K, Dennis CL, Lobel M, Alderdice F. Music interventions to reduce stress and anxiety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017 Jul 27;17(1):271.
69. García González J, Ventura Miranda MI, Requena Mullor M, Parron Carreño T, Alarcón Rodríguez R. Effects of prenatal music stimulation on state/trait anxiety in full-term pregnancy and its influence on childbirth: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Apr;31(8):1058-1065.
70. Sanaati F, Mohammad-Alizadeh Charandabi S, Farrokh Eslamlo H, Mirghafourvand M, Alizadeh Sharajabad F. The effect of lifestyle-based education to women and their husbands on the anxiety and depression during pregnancy: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Apr;30(7):870-876.
71. Liang HM, Gau ML, Chen CP, Liu CY. Effectiveness of a Labor-Admission Education Program on Anxiety, Uncertainty, Locus of Labor Control, and Labor Outcomes in Pregnant Women. *Hu Li Za Zhi.* 2019 Apr;66(2):36-47.
72. Fontein-Kuipers Y. Reducing maternal anxiety and stress in pregnancy: what is the best approach? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Apr;27(2):128-32.