

Dissertação de Mestrado

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Ciências Básicas da Saúde
Programa de Pós-graduação em Neurociências**

**Detecção de alterações
neuroendócrinas e comportamentais em bebês
de mães com depressão pós-parto**

Mestranda

Maria da Graça Motta

**Orientadora: Gisele Gus Manfro
Co-orientador: Aldo Bolten Lucion**

Porto Alegre, maio de 2005

*Com muito amor dedico este trabalho
À Martina, que em muito vem contribuindo para que eu amplie minha capacidade criativa
Ao Maurício, que tem me incentivado, também nas neurociências, à busca de novos
conhecimentos.*

Agradecimentos

À minha orientadora, Gisele, que me convidou para esta caminhada, de quem partiu a idéia básica do trabalho, e que pôde deixar com que eu o construísse a minha maneira e com sua supervisão.

Ao meu co-orientador, Aldo, que, junto com a Gisele, me deu o suporte para realização deste trabalho. Além disto, muito contribuiu para meu entendimento dos mecanismos do estresse e da neurofisiologia.

A minha filha, Martina, a quem eu nunca canso de amar e admirar, e que me ajudou muito a ampliar minha capacidade criativa. Também por ter me proporcionado entender a complexidade que existe neste papel fundamental que é o de ser mãe, contribuindo de forma fundamental para que eu tenha podido empatizar com as mães e os bebês da pesquisa.

Ao meu marido, Maurício, que durante a minha formação profissional tem tido uma participação muito importante como incentivador de novos conhecimentos, entre eles das neurociências. Assim como, por ter proporcionado prá Martina os cuidados e carinho necessários, na minha ausência.

E a ambos, Martina e Maurício, por terem tolerado, mesmo que nem sempre de bom humor, esta imersão que foi o mestrado.

À minha mãe, Beatriz, que provavelmente, no início do meu desenvolvimento pôde, em grande parte, proteger-me e estimular minhas capacidades. Também por ter me dado a base para o prazer de estudar.

Ao meu pai, Cláudio, que me ensinou a ter respeito, consideração pelas pessoas e responsabilidade., com quem sempre que se faz realmente necessário, posso contar.

À minha irmã, Maria Cristina, que me ensina a partilhar e ser generosa.

Ao meu analista, Flávio, que me ajudou a confiar nos meus objetivos e persistir neles, conseguindo tolerar as angústias do que isto significa.

Aos meus pacientes que vêm me ensinando muito sobre a natureza humana.

Às mães, aos pais e aos bebês que puderam confiar em mim, deixando com que entrasse muito mais do que em suas casas, em suas vidas,. Estas mães que em sua grande maioria, mesmo deprimidas, se esforçavam ao máximo para serem boas cuidadoras. Estas famílias as quais certamente me fizeram considerar o mundo mais amplamente e mais sensivelmente.

À Carla Brunstein, que me deu um voto de confiança, aceitando testar os bebês, e em quem pude descobrir uma grande amiga.

À Clarice , que tendo sido muito generosa, abriu um espaço frente a tantos outros de seus compromissos atuais.

Aos meus colegas de curso, em especial, a Aline , Andréia, Ana Lúcia e, principalmente, a Fabi, pessoas de áreas tão diferentes , com idades diferentes, mas com as quais descobri tantas coisas em comum.

Aos professores e coordenadores do curso de neurociências, dos quais vários puderam ensinar-me muito sobre o funcionamento do encéfalo, o que colaborou para o meu entendimento mais amplo da mente.

À Vânia que me orientou de forma muito afetiva e disponível, para a compreensão da análise estatística da pesquisa.

Ao grupo do ambulatório pais-bebê do HCPA, em especial a Lucrecia e a Flávia, o qual oportunizou um espaço importante para o melhor entendimento da dinâmica da relação mãe-bebê, crucial para minha pesquisa.

A enfermeira Solanger que foi extremamente disponível no encaminhamento de grande parte da amostra, e uma amiga querida.

Ao grupo de auxílio a pesquisa do HCPA que financiou parte da pesquisa.

A Andréia ,secretária do Departamento de Neurociências, sempre muito atenciosa e educada.

Resumo

Introdução: Há evidências consideráveis de uma grande influência da mãe e/ou do cuidador primário no desenvolvimento neurobiológico e psicológico da criança. Falhas no cuidado inicial devido a negligência, abuso físico e/ou psicológico estão associadas a alterações no desenvolvimento motor e mental, a depressão e ansiedade.

A privação materna pode ocorrer no caso da depressão pós-parto (DPP) mesmo sem a intenção da mãe de prejudicar o bebê. Entre os achados na criança, associados à depressão da mãe, estão patologias do apego, alterações no EEG e no desenvolvimento mental e motor, déficit de aprendizado, sintomas de internalização e transtorno depressivo. Há uma associação entre cortisol salivar elevado na infância e história de depressão materna nos primeiros anos de vida.

Objetivo: Examinar a correlação entre a depressão pós-parto e os níveis de cortisol salivar, bem como as alterações comportamentais e motoras, em bebês de seis meses, antes e após um estressor moderado, em comparação com um grupo controle.

Método: Trinta e nove bebês de 6 meses (16 de mães deprimidas e 23 de mães controles) provenientes do ambulatório de puericultura e do serviço de neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) participaram do estudo. As mães foram avaliadas através da mini entrevista neuropsiquiátrica internacional para adultos, semi-estruturada (MINI), segundo o DSM-IV. A gravidade da depressão foi avaliada através das escalas Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) e do Inventário de BECK para depressão (BDI).

Os bebês foram submetidos ao estressor denominado "Face-to-face still-face". Antes e após 10 min e 20 min deste procedimento foi coletado seu cortisol salivar. A dosagem do cortisol salivar foi feita por radioimunoensaio. A avaliação do desenvolvimento mental e motor através da Bayley Scales of Infant Development-II (BSID-II)

As análises estatísticas foram feitas no programa SPSS for Windows, versão 12.0. Foram considerados significativos os resultados com $p < 0,05$.

Resultados: Os níveis de cortisol salivar basal dos bebês de mães deprimidas estavam significativamente aumentados em comparação com o grupo controle. Foi verificada uma diferença estatisticamente significativa entre as médias das variações basal e 10 min nos bebês de mães deprimidas, quando comparada com os bebês de mães não deprimidas, controladas para valores basais. Observou-se uma correlação positiva moderada entre o cortisol basal do bebê e o BDI da mãe.

Conclusão: Os achados deste estudo evidenciaram que os níveis de cortisol basal dos bebês de mães deprimidas estavam significativamente elevados em relação aos bebês de mães não deprimidas, assim como seus níveis de cortisol dez minutos após o estressor.

O presente estudo sugere que aos 6 meses já pode estar ocorrendo uma alteração no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal persistente e crônica. O achado de níveis basais aumentados é crucial devido às repercussões da elevação crônica dos glicocorticóides descrita na literatura.

Este dado corrobora a hipótese de que intervenções precoces nas mães deprimidas devam ser realizadas visando também um trabalho preventivo em relação à prole.

Índice

1.Introdução.....	9
1.1 Plasticidade Encefálica.....	11
1.2.Mecanismo de Resposta ao Estressor.....	13
1.2.1.Fenomenologia.....	14
1.2.2.Neurobiologia	14
1.2.2.1.Sistema CRH.....	15
1.2.2.2.Sistema LC-NA.....	17
1.2.2.3.Papel central da Amy com geradora de medo.....	17
1.2.2.4.Córtex pré frontal.....	18
1.3.Glicocorticóides.....	19
1.3.1.Definição.....	19
1.3.2.Mecanismo de ação geral.....	19
1.3.3.Papel fisiológico dos GC na resposta aguda ao estresse.....	20
1.3.4.Papel fisiopatológico dos GC no estresse crônico.....	21
1.3.5.Patologias Mentais e Físicas ligadas a alterações dos GC.....	22
1.3.6. Cortisol salivar na pesquisa em humanos.....	22
1.3.6.1.Ritmo circadiano na infância.....	23
1.3.6.2.Variação dos níveis de cortisol na infância	23
1.3.6.2.1.Basal.....	23
1.3.6.2.2.Frente a um estímulo estressor.....	24
1.4.Conseqüências do Estresse Crônico no Período Inicial.....	25
1.5.Doenças mentais do Pós-Parto	27
1.5.1.Depressão Pós-Parto (DPP).....	28
1.5.1.1.Aspectos Gerais da DPP.....	28
1.5.1.2.Detecção da DPP.....	30
1.5.1.3.Tratamento da DPP.....	31
2.Hipóteses.e Justificativa do Estudo.....	33
3.Objetivos.....	34
3.1 Geral.....	34
3.2.Específico.....	34
4.Considerações Éticas.....	35
5.Artigo I.....	36

5.1. Carta de aceite para publicação.....	37
5.2. Artigo na Íntegra.....	38
6. Artigo II_ Versão em Inglês.....	59
7. Considerações Finais.....	75
8. Conclusões.....	77
9. Perspectivas Futuras.....	78
10. Bibliografia.....	79
11. Anexos.....	86
11.1. Artigo II_ Versão em Português.....	86
11.2. Consentimento Informado.....	102
12. Apendicês.....	103
12.1. Aprovação do Projeto.....	104
12.2. Recursos Financeiros do FIPE.....	105

1. Introdução

Vários estudos recentes apontam no sentido de uma grande influência da mãe e/ou do cuidador primário no desenvolvimento neurobiológico e psicológico da criança. A mãe parece tamponar os fatores estressantes dos meios interno e externo do bebê (1-16). Esta proteção, associada aos estímulos táteis, visuais e auditivos, assim como à tradução e satisfação das necessidades do bebê, possibilitará o desenvolvimento de capacidades positivas pré-programadas geneticamente (2,17).

O termo “esperando a experiência” tem sido usado com referência ao processo que envolve a prontidão do cérebro da criança para receber tipos específicos de informação do meio (18). Esta prontidão está presente, principalmente, durante os primeiros anos de vida, nos períodos denominados sensíveis do desenvolvimento que são críticos para aquisição das informações. Essas informações sociais, afetivas e cognitivas, por sua vez, podem levar a uma estabilização e maior proliferação de determinadas sinapses em detrimento a outras (17-21). Se a mãe falha em prover ao bebê proteção e estímulo adequados, as chances de prejuízo dos processos do desenvolvimento neurobiológico e psicológico aumentam significativamente, levando a repercussões em médio e longo prazo (22).

Perry e Polard (17) sugerem que a falha persistente na manipulação dos bebês nos primeiros meses de vida, principalmente a falha de um olhar responsivo da mãe e de um falar com o bebê, contribui para diminuir e/ou não desenvolver adequadamente conexões neuronais. Há evidências de que falhas no cuidado inicial devido a negligência, abuso físico e/ou psicológico estão associadas à alteração no padrão de apego (1, 2,10,23) e a alterações no desenvolvimento motor e mental dos bebês (6,24,25). Alguns autores observam uma possível correlação entre experiências iniciais de privação e a ocorrência de sintomas de internalização (15) depressão e ansiedade (26-29) .

Alguns marcadores fisiológicos e bioquímicos do estresse têm se mostrados alterados em crianças que sofreram algum tipo de privação física e/ou psicológica mais intensa e persistente, tais como: aumento na frequência cardíaca em comparação ao grupo controle (1,30), alterações no eletroencefalograma na região frontal e temporal (31), alterações nos níveis e no ritmo circadiano (7), do cortisol urinário (24) e salivar (5,13-16,32).

Vários estudos com mamíferos não humanos reforçam a importância do padrão de cuidado materno na fase inicial do desenvolvimento. Em roedores e primatas não humanos que sofreram privação materna ou outro tipo de estressor persistente no período inicial do desenvolvimento, foram evidenciadas alterações em várias estruturas encefálicas, em

secreções neurohormonais e na densidade de receptores específicos. Estas alterações repercutiram na subsequente maneira destes animais, na idade adulta, de responder aos estímulos estressores (33-38). Outros estudos pré-clínicos têm demonstrado que o estresse crônico pode levar a alterações como morte celular e interrupção da neurogênese em hipocampo, e também a alterações do sistema imunológico celular (39,40). Lucion e cols (41) demonstraram que o estresse neonatal induz a uma redução permanente, em torno de 35%, do número de células nervosas no locus ceruleos (LC).

Assim, muitos destes estudos demonstram uma associação em mamíferos não humanos entre o padrão de manipulação e de cuidado maternal no período neonatal com o padrão comportamental e dos sistemas neurais mediadores das respostas ao estressor no filhote quando adulto.

A privação materna pode ocorrer no caso da depressão pós-parto (DPP), mesmo sem a intenção da mãe de prejudicar o bebê. A DPP é um transtorno depressivo que se inicia tipicamente entre as 4 e 12 semanas após o nascimento do bebê (42). Ela ocorre 10 a 15% nos primeiros dois meses do pós-parto (43), sendo que pode persistir, em 70% das mães, pelo menos até os 6 meses do bebê (25).

Vários têm sido os achados neurológicos e comportamentais no bebê associados à depressão da mãe, entre eles patologias do apego (10,22,41,42), alterações no eletroencefalograma (EEG) (44-46) e no desenvolvimento mental e motor (24). Os bebês de mães deprimidas apresentam mais freqüentemente alterações comportamentais tais como evitação do olhar e menor vocalização (7,30,47-49). Em pré-escolares, foram observadas alterações cognitivas como déficit de aprendizado e sintomas de internalização (12), assim como transtorno depressivo (12,50).

Quanto às alterações no eixo límbico-hipotalâmico-pituitária-adrenal (LHPA), Bugental e outros (16) observaram uma elevação significativa dos níveis de cortisol basal em crianças no 2º ano de vida, cujas mães tinham maiores escores de indisponibilidade emocional devida à depressão materna.

Field e outros (32) demonstraram níveis mais elevados de cortisol salivar em bebês de 3 a 6m de mães deprimidas, coletados 20 minutos após a interação face a face com sua mãe. No entanto, os autores não dosaram o cortisol basal, não sendo possível determinar se estas crianças já tinham uma elevação prévia à interação face a face.

Essex e outros (14) demonstraram que a exposição persistente à depressão materna no 1º ano de vida sensibilizou o sistema LHPA. Estas crianças aos 4,5 anos apresentaram níveis elevados de cortisol salivar quando expostas novamente a uma situação de vida estressante.

Ashman e cols (15) identificaram como maior preditor de cortisol basal elevado em crianças de 7-8 anos a presença de depressão materna durante seus dois primeiros anos de vida.

Recentemente, Huot e outros (60) avaliaram a prole de mulheres com transtorno depressivo durante os três trimestres da gravidez e no pós-parto e evidenciaram que a depressão materna durante a gravidez, nos dois 1os trimestres, assim como os níveis de cortisol dos bebês, no período considerado pós-estressor, predisseram separadamente índices significativos de afeto negativo em crianças de 6 meses. Porém, esses autores não referiram ter avaliado a correlação entre o cortisol salivar dos bebês e a depressão materna na gravidez e/ou no pós-parto.

A partir dos estudos pré-clínicos e clínicos supomos que o padrão de vínculo da mãe com o bebê devido a DPP persistente possa influenciar o padrão de atividade basal e frente ao estressor do eixo LHPA, concomitante com uma alteração comportamental identificável tão cedo quanto aos 6 meses de vida.

1.1. Plasticidade Encefálica

O processo de plasticidade capacita o encéfalo estrutural e funcionalmente a continuar sendo modulado em resposta aos estímulos ambientais e às necessidades do organismo.

A plasticidade no início do desenvolvimento é máxima, sendo que a maioria dos neurônios no ser humano é formada ao final do segundo trimestre da vida pré-natal. A migração neuronal tem início algumas semanas após a concepção e está quase completa ao nascimento.

Periodicamente durante o ciclo da vida os neurônios se autodestróem através da apoptose, um mecanismo que está programado no genoma de diversas células incluindo o dos neurônios. Até 90% dos neurônios formados sofrerá apoptose após o nascimento. Determinadas moléculas, como o fator neutrófico de crescimento (NFG), podem interagir com os receptores pró-apoptóticos no sentido de ativar a destruição neuronal apoptótica.

Vários processos que afetam estruturas encefálicas persistem por toda vida. A mielinização das fibras axônicas continua a se desenvolver pelo menos durante a adolescência em muitos neurônios e suas ramificações e a sinaptogênese (formação de novas sinapses) ocorrerá durante toda vida (19). Hoje sabemos que, na vida adulta, pode ocorrer neurogênese e remodelação dendrítica no sistema giro denteado- CA3 da formação hipocampal (40).

A extensão do tempo de plasticidade no homem em relação a outros animais colabora para uma maior capacidade de aprendizagem, possibilitando que através de novas sinapses seja possível o desenvolvimento de uma maior maturidade emocional e de habilidades

cognitivas e motoras durante toda vida. Dito sobre outro vértice, a plasticidade encefálica torna o indivíduo mais vulnerável à influência do meio.

No entanto, há evidências de que a plasticidade no adulto é limitada, não mais levando em sua grande maioria a mudanças estruturais, e operando, principalmente, regulando a eficácia de certas conexões entre neurônios. Com o aumento da idade, o balanço entre plasticidade e estabilidade progressivamente pesa para o lado da última.

O volume encefálico tem 95% de seu tamanho adulto aos 5 anos de idade. Existem mais sinapses no encéfalo aos 6 anos do que em qualquer outro período da vida. Durante os 5 ou 10 anos seguintes e na adolescência o encéfalo remove sistematicamente metade de todas as conexões sinápticas presentes aos 6 anos de idade (19).

O PET (tomografia por emissão de pósitrons) é um exame com o qual é possível demonstrar a utilização de glicose no encéfalo. Nas fases de maior plasticidade acredita-se que o consumo de glicose é muito maior. Desta maneira, com o PET podemos avaliar o grau de plasticidade de determinada região em determinado período do desenvolvimento.

A plasticidade encefálica começa a diminuir atingindo um platô em períodos variáveis conforme seja a região do encéfalo menos ou mais evoluída na escala filogenética. Por exemplo, no ser humano, o consumo de glicose da amígdala atinge um platô um pouco depois do nascimento. Na região frontal, que é mais evoluída do ponto de vista filogenético, o consumo de glicose começa a aumentar após o primeiro ano de vida atingindo um platô em torno dos 18 anos (20).

Períodos críticos são os períodos onde a plasticidade encefálica é máxima. Eles são um período limitado de tempo quando determinado aspecto do desenvolvimento encefálico é muito mais sensível a alterações do meio externo. Sua ocorrência se dá, na grande maioria das regiões, no início do desenvolvimento (17,21,22). Eles são janelas abertas de vulnerabilidade, de oportunidade e de necessidade para o desenvolvimento de determinado sistema neural (22).

O desenvolvimento de representações internas para capacitar o indivíduo ao relacionamento interpessoal, i.e., o desenvolvimento de seu sistema de apego pré-programado, é máximo nos primeiros meses de vida (2,17, 51). Durante este período crítico, e somente nele, o bebê (e seu cérebro em desenvolvimento) deve interagir com um meio responsivo para que possa desenvolver um sistema de apego adequado (52).

Quando existe uma falha importante na maternagem do bebê, principalmente no olhar responsivo da mãe, no toque e no falar com o bebê, ela contribuiu para que não sejam preservadas conexões neuronais, i.e, contribui para “poda” sináptica. Negligência e falha na

estimulação pelo meio ambiente neste “período crítico” pode levar a permanentes deficiências nas habilidades cognitivas e afetivas (17).

Vários estudos com animais relacionam o padrão de cuidado materno nesta fase inicial do desenvolvimento à variação de expressão gênica, levando a ocorrência de alterações em várias estruturas cerebrais, em secreções neuro-hormonais e na densidade de neuroreceptores específicos. Estas alterações repercutem na subsequente maneira destes animais em responder ao estresse (33-41).

1.2.Mecanismo de Resposta ao Estressor

Hans Selye (1978) introduziu os termos estresse e estressor. Ele definiu a resposta ao estresse do organismo como inespecífica a qualquer tipo de demanda. Para ele sempre faria parte da resposta ao estressor a tríade: aumento da adrenal, ulceração gástrica e involução timo-linfática. Esta concepção estrita foi descartada por vários autores. Ele foi o primeiro também a colocar em foco o sistema hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA) como central nesta resposta. Também introduziu o termo Síndrome Geral de Adaptação ao Estressor para definir as três sucessivas fases da reação ao estressor: alarme, resistência e exaustão (53,54).

Atualmente estresse é definido por Chrousos e Gold (55) como um estado de desarmonia ou de ameaça a homeostase que evoca respostas comportamentais e fisiológicas adaptativas específicas para o estressor ou generalizadas, e não específicas, e que usualmente ocorrem de maneira estereotipada, produzindo uma síndrome quando a ameaça a homeostase excede um limiar. Os autores incluem polimorfismo genético, alteração na expressão dos genes e fatores ambientais como importantes na determinação da resposta individual de estresse. Quanto ao estressor, Chrousos e Gold (55) definem como uma pressão seletiva do meio social ou físico que ameaça ou desafia um organismo a desencadear um padrão de respostas compensatórias.

Golstein (apud 54) definiu estresse como uma condição onde expectativas, programadas geneticamente, estabelecidas por um aprendizado anterior ou deduzidas das circunstâncias não correspondem às percepções antecipadas do meio interno ou externo. Esta discrepância entre o que é observado ou sentido e o que é esperado ou programado desencadeia respostas padrões compensatórias.

1.2.1.Fenomenologia

Uma série de programas, fisiológicos e comportamentais, participam da resposta aguda ao estresse, promovendo a sobrevivência durante situações de ameaça (56).

Dentre as mudanças fisiológicas que ocorrem frente a um estressor estão: o aumento da taxa cardíaca, da pressão sangüínea e do fluxo sangüíneo para o encéfalo e para os sítios, do corpo, estressados, e gasto de reservas teciduais. Há também uma inibição de funções vegetativas cuja execução provavelmente diminuiria a possibilidade de sobrevivência a uma situação de ameaça à vida (i.e. fome, sono, comportamento sexual, programas endócrinos de crescimento e reprodução).

O medo leva ao comportamento defensivo que protege da ameaça ou estimula o esforço de sobrevivência (luta ou fuga).

Velocidade e simplicidade são essenciais, levando a um rápido desenvolvimento de respostas comportamentais e cognitivas simples e bem programadas. Ao mesmo tempo, ocorre uma inibição de respostas novas, não testadas e mais complexas que requerem considerável tempo para serem armadas (57).

Os repertórios comportamentais e cognitivos são relativamente estereotipados durante a situação de estresse. O sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico é estimulado para ajudar a manter a disposição para reação. A dopamina (DA) medeia o sistema facilitatório comportamental ativado pelo estímulo de recompensa ou pelo estímulo aversivo (quando o evitar ou escapar à ameaça é possível). Diferentes estressores ativam diferentes componentes do sistema de estresse (54).

A resposta a um estressor físico como, por exemplo, hipóxia, pode requerer o envolvimento somente do hipotálamo e do tronco encefálico. Estruturas tais como amígdala (ami) e córtex prefrontal (CPF) devem ser recrutadas para responder efetivamente a algum perigo mais complexo (57).

1.2.2. Neurobiologia

O centro do sistema de estresse consiste no sistema do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e no sistema LC- noradrenalina (LC-NA) e seus mediadores periféricos, noradrenalina (NA) e cortisol.

Estes sistemas promovem o despertar da reação, essencial para identificar uma dada situação como importante e mantêm o sistema límbico e o córtex em estados que favorecem a sobrevivência. Eles utilizam influxos de muitas áreas do encéfalo e da periferia, contribuindo para a modulação de intensidade e duração da resposta de estresse (57).

1.2.2.1. Sistema CRH

O CRH foi inicialmente isolado como o hormônio do hipotálamo (HT) (ver figura 1) que inicia a resposta neuroendócrina ao estresse.

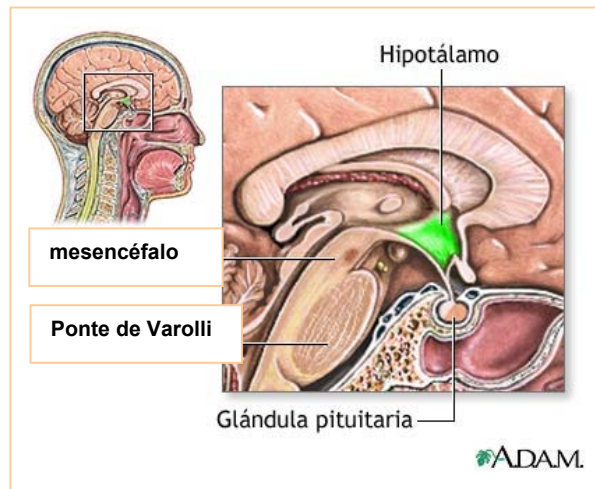


Figura1

Como neuro-hormônio, o CRH é secretado no núcleo paraventricular (PVN) (ver figura 2 e 3) da zona periventricular do HT.

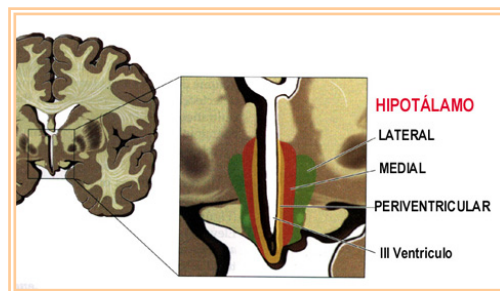


Figura 2

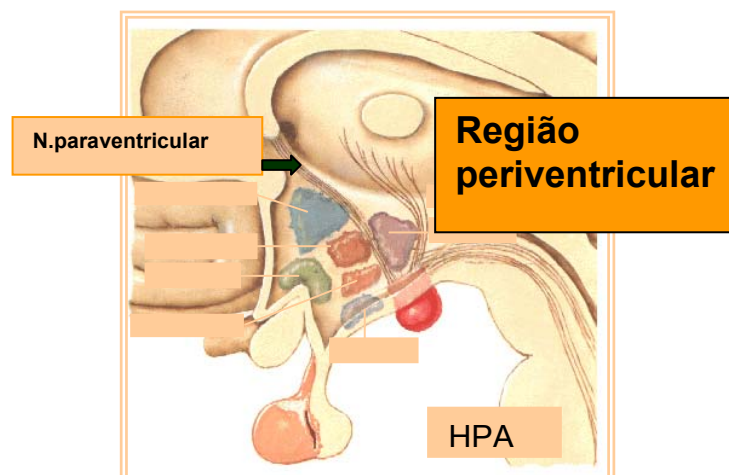


Figura 3

Fazem parte do eixo HPA os hormônios CRH, corticotrofina (ACTH) e glicocorticóides (GH). O CRH que se liga aos receptores na pituitária que estimulam expressão gênica de

propiomelanocortina (POMC) e a liberação de seus derivados entre eles o ACTH e a beta-endorfina. O ACTH promove a síntese e liberação de glicocorticóides (GC), que por sua vez, provêm uma retroalimentação (*feedback*) negativa para o sistema de estresse na pituitária, HT, hipocampo (HC) e outros centros envolvidos na resposta ao estresse (ver figura 4) (38).

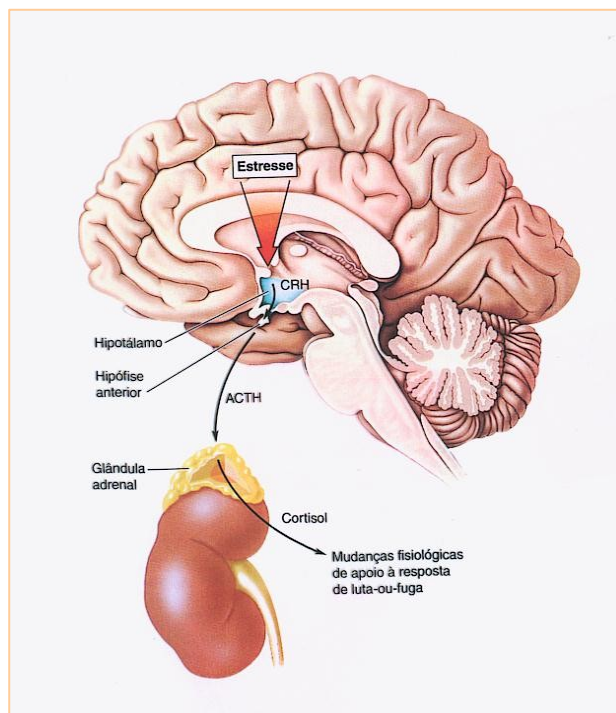


Figura 4

Entre os numerosos influxos para o PVN, os noradrenérgicos são os principais na promoção da síntese e liberação de CRH na eminência média em direção ao sistema hipofisário portal. O principal influxo de NA para o PVN parece ser derivado de fontes medulares do núcleo do trato solitário (estímulo adrenérgico através do nervo vago que termina no trato solitário) e do bulbo ventromedial (38,57).

Muitos estudos em roedores estabeleceram outros papéis do CRH na resposta ao estresse além da regulação do eixo HPA. Ele age como neurotransmissor (NT) para iniciar a resposta neurovegetativa. O CRH tem múltiplos papéis, entre eles a ativação de neurônios estimulatórios no LC, no sistema nervoso simpático (SNS) e na medula adrenal, e inibição de uma variedade de funções neurovegetativas, tais como ingestão de alimento, atividade sexual e programas endócrinos para o crescimento e reprodução (57). No núcleo central da amígdala (NCA), o CRH ativa comportamentos relacionados ao medo, como inibição da exploração do ambiente (38).

O CRH através de todos estes papéis participa, como verificado em roedores, da cascata inteira de alterações comportamentais e fisiológicas que ocorrem em resposta ao estressor (57).

1.2.2.2. Sistema LC-NA

O sistema LC-NA reside num ponto intermediário e contém a mais alta concentração de corpos celulares noradrenérgicos do encéfalo dos quais ramificam axônios para muitas regiões. A ativação do LC contribui para estimulação do sistema nervoso simpático (SNS) e do eixo HPA. Ao mesmo tempo, sua ativação inibe o sistema nervoso parassimpático (SNP) e as funções vegetativas de fome e sono (57).

Durante o estresse, o LC aumenta o papel da ami e de outras estruturas envolvidas na codificação de memórias carregadas aversivamente. Assim, o LC não somente promove a sobrevivência durante a crise aguda, mas também ajuda na preparação para o subsequente perigo.

Arnsten e outros (57) recentemente encontraram outra importante função do sistema LC-NA durante o estresse que diz respeito a inibição do córtex pré-frontal, através da rápida resposta instintiva sobre as respostas mais complexas, a serviço da sobrevivência a situações de ameaça aguda à vida. O LC, junto com o sistema CRH, desempenha um papel na promoção do despertar e inibir de muitas funções vegetativas (57).

1.2.2.3. Papel central da Amígdala como geradora de medo

O sistema de estresse deve ser capaz de produzir a experiência de se estar com medo, por que o medo é essencial para sobrevivência em relação a uma série de ameaças. A ami é a estrutura chave para transformar experiências em sentimentos. Para realizar esta tarefa, ela fornece a memória emocional sobre se algo é bom ou ruim. Junto com a parte central do sistema de estresse, a ami ativa centros de disparo de estímulo para manter o foco sobre o perigo vigente. Como parte do sistema de estresse, a ami evolui relativamente cedo comparada a outros centros corticais. Ela é responsável pela aquisição e armazenamento de respostas condicionadas clássicas de medo que podem ser mobilizadas imediatamente, mesmo sendo mantidas fora da consciência. A ami não pode armazenar memórias complexas explícitas e emocionalmente carregadas aversivamente, assim as retransmite para áreas tais como o HC e *estriatum* a fim de recuperá-las durante subseqüentes emergências (57).

Como parte do sistema central de estresse, a ami inibe as funções chaves do córtex préfrontal. Ela também estimula a liberação de CRH do HT e de centros vegetativos do tronco cerebral, resultando em aumento da atividade do eixo HPA e do LC.

Estes mediadores da reação ao estresse do sistema central não somente conferem vantagens fisiológicas adaptativas, mas também codificam respostas viscerais que promovem *feedback* corporal como parte de toda experiência afetiva.

Em adição, ambos NA e cortisol, aumentam significativamente a transmissão e codificação das memórias emocionais da ami carregadas de aversão para todo o encéfalo. Juntos, são múltiplos alimentadores das alças entre a ami, HT e neurônios NA do tronco encefálico. Desta forma, o sistema de estresse contém os elementos para uma sustentada e potente resposta ao estresse (57).

1.2.2.4. Córtex pré-frontal (CPF)

O CPF corresponde a 1/3 do volume do encéfalo humano. De muitas formas ele exerce respostas fisiológicas, afetivas, comportamentais e cognitivas que se opõe virtualmente ao mecanismo imediato durante o estresse. O CPF e o sistema de estresse (LHPA) inibem cada um a atividade do outro (57).

O CPF dorsolateral (DL) desempenha um papel chave na complexidade, tempo de planejamento e solução dos problemas, em parte, através de um esquema seqüencial das tarefas complexas focando a atenção entre as tarefas. O CPF DL também promove uma perspectiva sobre se a tarefa está sendo executada adequadamente. Em contraste, respostas bem sucedidas para o perigo, necessitam de simplicidade e rapidez, geralmente contrárias ao planejamento complexo e a solução de problemas. O ótimo funcionamento do CPF DL requer uma relativa imobilidade do sistema de estresse.

Arnsten e outros (in 57) demonstraram que uma atividade do sistema LC-NA inibe muitas das funções chave do CPF. A progressão do CPF DL para o CPF ventromedial (VM) está associada com a progressiva mudança das questões da atenção/cognição para modulação do afeto, regulação neuroendócrina e atividade autonômica. O CPF ventral, principalmente o orbital, promove a extinção das respostas ao estímulo que não é reforçado, incluindo a extinção da resposta de condicionamento de medo codificada na ami (57).

O CPF medial, o giro do cíngulo e o CPF orbital retransmitem informação do sensorio primário e dos córtices associativos para estruturas subcorticais envolvidas na resposta ao estresse. O CPF medial e orbital interconectam-se e conectam-se com o HT e com a ami. O CPF medial também se interconecta com o tálamo médio dorsal, a área tegmental ventral (dopamina), substância nigra (dopamina), núcleo accumbens, núcleos da rafe (serotonina), LC (NA) e com núcleos autonômicos do tronco encefálico (NA). Estas conexões facilitam a iniciação e regulação da resposta endócrina que medeia o eixo HPA e a resposta autonômica ao estresse que é promovida pelo LC (38).

1.3. Glicocorticóides

1.3.1. Definição

Os glicocorticóides são hormônios esteróides secretados por todos os vertebrados. Em primatas, a forma ativa dos glicocorticóides é denominada cortisol, nos roedores é a corticosterona. O cortisol, por ser uma molécula lipofílica, cruza, com facilidade, a barreira hematoencefálica.

Nos humanos, as glândulas adrenais, que se situam sobre os rins, possuem um envoltório chamado córtex adrenal que produz o cortisol (ver figura 4). Quando liberado na corrente sanguínea, o cortisol atua por todo o organismo para mobilizar reservas de energia e promover a imunossupressão, preparando o indivíduo para prosseguir frente aos vários fatores estressantes da vida.

A secreção aguda de GC durante o estresse tem muitas funções adaptativas incluindo aumento da função cardiovascular e mobilização de energia. Na grande maioria, as vantagens adaptativas conferidas através da secreção de GC durante o estresse estão limitadas a sua liberação aguda e não crônica.

Em situações onde há um estressor crônico, os GC junto com o CRH contribuem significativamente para inibição de programas de crescimento e reprodução, inibindo os hormônios do crescimento e do eixo gonadal, e restringindo a retroalimentação sobre o sistema imune ativado (21, 58).

1.3.2. Mecanismo de ação geral dos GC

Embora a secreção de GC seja o ponto hormonal final do eixo HPA, ela é apenas o início dos efeitos fisiológicos mais importantes da ativação do eixo HPA. Por serem altamente lipofílicos, os GC atravessam os capilares e se difundem facilmente através da membrana plasmática das células nas diversas regiões do corpo onde se ligam a receptores citosólicos. Quando ativado, o complexo receptor-GC é translocado para o núcleo da célula e tem a habilidade de alterar a transcrição gênica. Isto leva à mobilização de glicose para o organismo, às alterações na função imune, e às mudanças no sistema nervoso central (SNC). Assim os GC podem se ligar a receptores no HC, HT e na pituitária anterior e subseqüentemente diminuir a liberação de CRH e ACTH. Isto serve como um mecanismo de retroalimentação negativa que limita a quantidade de GC secretado na resposta ao subseqüente estressor (55,58).

Os receptores para GC estão amplamente distribuídos no encéfalo. Agudamente, em resposta a um estímulo estressor, são ativados receptores para GC localizados no CPF, HC, pituitária anterior e HT, inibindo o eixo HPA. Porém, nem todos receptores para GC traduzem efeitos inibitórios. A ativação de receptores para GC no núcleo central da ami (NCami) e nos

núcleos da base da estria terminal aumentam o RNA para CRH. Os GC também aumentam os níveis de RNAm para CRH em neurônios do PVN que enviam terminações descendentes para os neurônios NA do tronco encefálico (57).

A partir da ligação dos GC aos receptores no HC ocorre a inibição da resposta ao estressor via múltiplos influxos diretos e indiretos gabaérgicos para o PVN, ami e LC. Os interneurônios gabaérgicos modificam a reatividade ao estresse, assim como as conexões com as áreas corticais. A resposta ao estresse a seguir pode ser modificada por influxos de neurônios serotoninérgicos (5HT) estimulatórios do núcleo da rafe para o PVN, HC e ami (38).

Um alto nível de controle de *feedback* é exercido pelos neurônios responsivos aos GC no HC, ativando neurônios que irão estimular sistemas gabaérgicos que se projetam para HT, afetando a atividade dos neurônios hipofiseotrópicos de CRH. Os neurônios do HC determinam o set-point da responsividade aos GC (60).

Em várias regiões do encéfalo e na pituitária, os GC ligam-se a dois tipos de receptores no citoplasma dos neurônios: Tipo I, para mineralocorticóides, e o Tipo II, para glicocorticóides. Os receptores Tipo I medeiam a resposta basal durante o ritmo circadiano e têm alta afinidade pelos GC, ficando saturados mesmo através de níveis basais de GC (39,40,59).

Os receptores do Tipo II têm baixa afinidade pelos GC. Não estando saturados em condições basais, a saturação se dá durante as fases de pico do ritmo circadiano e durante o estresse. Por sua vez, eles medeiam a resposta ao estressor (39,40,59)

1.3.3. Papel fisiológico dos GC na resposta aguda ao estresse

Steve Kerr et al (21) sugeriram que uma das conseqüências da ação dos GC é que os neurônios receberão mais Ca^{++} pelos canais iônicos voltagem-dependentes. Isto pode ser devido a uma alteração direta dos canais ou pode ser causado indiretamente por mudanças do metabolismo energético celular. Assim, em curto prazo, presumivelmente, os GC desencadeiam mudanças que tornam o encéfalo apto a lidar com o estresse. Esta ação ocorre também em neurônios gabaérgicos, diminuindo a resposta ao estresse.

O aumento nos níveis de cortisol protege o organismo não somente contra o estressor imediato, ativando as respostas ao estressor, mas também através da retroalimentação negativa, evitando uma hiperreação do organismo, a qual seria prejudicial à homeostase do corpo a médio e longo prazo (60).

Na resposta ao estresse, as catecolaminas NA e Adrenalina (A), produtos ativos do SNS, são secretadas em segundos enquanto os GC são secretados durante os minutos seguintes e levam algumas horas para exercer seus efeitos (61)

1.3.4. Papel fisiopatológico dos GC no estresse crônico

O estresse neurogênico severo e grandes quantidades de CRH podem romper com o *feedback* negativo feito pelos GC (21). Se os neurônios sobrecarregarem-se de Ca^{++} , eles morrem (excitotoxicidade). McEwen et al e Sapolsky et al (39,40,59) descobriram que a exposição a altas doses diárias de corticosterona ou estresse diário por algumas semanas leva à redução dos dendritos em muitos neurônios no HC que têm receptores para corticosterona, levando a morte celular.

A variação na inibição da produção de mais GC, pela maior ou menor resposta de retroalimentação negativa do eixo HPA, dependerá significativamente do número de receptores tipo II no HC. Quanto maior o seu número, mais sensível será o eixo e mais efetivo será a retroalimentação negativa, i.e, menor será a produção de GC frente ao estressor (21, 39,40). No estresse crônico, principalmente no período inicial de desenvolvimento, pode haver alteração, diminuição, do número destes receptores no HC, reduzindo o *feedback* negativo, levando a um aumento dos níveis de CRH, ACTH e conseqüentemente de GC (33,40). Quando frente a situações de estresse, a diminuição da retroalimentação do eixo facilita novamente uma citotoxicidade no HC devido ao excesso de GC e cálcio intracelular. O estresse repetido causa encurtamento e diminuição dos ramos dendríticos na região de CA3 no HC e suprime a neurogênese nos neurônios granulares do giro denteado. Ambas as formas de remodelação neuronal do HC parecem reversíveis e são mediadas pelos glicocorticóides trabalhando em conjunto com receptores glutamatérgicos do tipo N metilaspártato (NMDA), junto com os sistemas serotoninérgico e GABA-benzodiazepínico (21, 39, 40,59).

O excesso crônico de GC é quase sempre prejudicial, sendo acompanhado de medo excessivo, resistência a insulina com depósito de gordura visceral e suas seqüelas pró-aterogênicas, osteopenia/osteoporose, sarcopenia, inibição da imunidade pelas células *T helper-1* e supressão crônica do sistema de recompensa dopaminérgico (57).

Glicocorticóides, aminoácidos e receptores NMDA estão também envolvidos no dano e morte neuronal que ocorre nos neurônios piramidais devido a convulsões e isquemia. Mecanismo similar pode estar envolvido no dano hipocampal causado por estresse psicossocial prolongado e severo. Estudos com imagem de ressonância magnética (IRM) demonstraram que existe uma atrofia seletiva do HC humano em um número de distúrbios psiquiátricos tanto quanto na velhice de alguns indivíduos, acompanhada por deficiência na performance da memória declarativa, espacial e contexto (40).

1.3.5. Patologias mentais e físicas devido ao estresse crônico.

Há muitas facetas da ativação do eixo HPA que são particularmente relevantes para a psiquiatria biológica. Longa exposição a altos níveis de cortisol circulantes (como no estresse crônico) produzem efeitos deletérios no funcionamento normal do SNC. Sendo o HC rico na expressão de ambos MR e GR, não surpreende que o sistema hipocampal tenha sido alvo de intensa investigação da ação dos GC. Os achados que indicam atrofia dendrítica, redução na neurogênese, e extrema toxicidade nesta região levaram à crença de que a exposição prolongada aos GC possa contribuir para o desenvolvimento de várias condições psiquiátricas, entre elas depressão maior, depressão secundária à Síndrome de Cushing, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), e demência relacionada à idade (58).

1.3.6. Cortisol salivar na pesquisa em humanos

No funcionamento basal, há uma variação diurna nos níveis de cortisol, com altos níveis encontrados pela manhã, caindo a tarde e mais ainda à noite. A secreção se dá de forma pulsátil, normalmente em torno de 15 pulsos em 24h. Após a secreção, 90% do cortisol liga-se a globulinas (70 a 85%) e albumina (10 a 15%), enquanto somente 5 a 10% do hormônio circula de forma livre, não ligada, a qual se acredita seja a fração ativa.

O cortisol é considerado um indicador maior de estados fisiológicos alterados em resposta ao estímulo estressor. No passado, a maioria dos estudos dosavam o cortisol a partir de coletas venosas, o que trazia problemas práticos, éticos, além do fato do próprio procedimento ser um estressor (62).

Os níveis de cortisol podem ser medidos pelo método não invasivo na urina e na saliva. Em uma revisão, Kirschbaum & Hellhammer (62) verificaram em mais de 400 estudos que medidas de cortisol na saliva refletiam de forma confiável os valores plasmáticos. Este método não é invasivo e é uma técnica livre de estressor. Além disto, a saliva pode ser armazenada até 6-9 meses em 20° C ou por 1 semana a 4° C. A correlação linear entre os níveis de cortisol no plasma e na saliva é alta e varia de $r=0,54$ a $r=0,97$, com um coeficiente de correlação de $r \geq 0,90$, e mais do que 80% da diferença total é usualmente determinada por esta correlação. O intervalo de tempo entre um aumento de cortisol no plasma e na saliva é de 1 a 2 minutos, após as concentrações máximas no plasma. A meia-vida do cortisol foi diferente em dois estudos, na saliva 58 minutos e 106 a 113 minutos; no plasma, 72 minutos e 106 a 113 minutos (62).

Quanto aos níveis de cortisol salivar na população, Riad-Fahmy et al (63) não encontraram diferença nos níveis da amostra colhida pela manhã em homens, mulheres e

crianças. Em adultos, Kirschbaum & Hellhammer (62) encontraram as seguintes concentrações de cortisol salivar em adultos (média \pm DP):

7-9 h \rightarrow 14.32 ± 9.1 nmol/l ou $0,51\mu\text{g}/\text{dl} \pm 0,329$ (n= 662)

15-17h \rightarrow 4.50 ± 3.5 nmol/l (n= 708)

16-22h \rightarrow 1.96 ± 1.7 nmol/l (n= 698)

Em adultos estes autores demonstraram, em laboratório, um tempo de latência do cortisol na saliva após o início de um estresse psicológico de 20 a 30 minutos (62).

1.3.6.1. Ritmo Circadiano na infância

Kiess et al (64) avaliaram o cortisol salivar de recém nascidos (RN), bebês, crianças, adolescentes e adultos. Os autores não encontraram variações dependentes de sexo. Os níveis mais altos ocorreram em crianças menores de 1 ano.

Estes autores não evidenciaram variação circadiana antes dos 9 meses, ao contrário de outros estudos onde foram demonstradas variações circadianas tão cedo quanto em bebês de 3 meses (65,66) e 8 semanas (67) e até 6 (68) ou quatro semanas (68). De forma geral, os 3 meses são tipicamente descritos como a idade onde se estabelece um único pico do cortisol, pela manhã (65). Conforme Sippel (1978) (69), os recém-nascidos não demonstram um ritmo na produção de cortisol como o do adulto, mas sim dois picos de 12h que não se correlacionam com as horas do dia.

Gunnar e Donzella (13) em sua revisão fizeram uma análise de vários dos trabalhos de seu grupo de pesquisadores usando estudos transversais e combinando suas informações. Dentre os achados relevantes, encontraram que no período de 12 meses aos 5 anos de vida os níveis de cortisol são altos pela manhã e decrescentes a tarde. Em torno dos 4 anos há um pequeno decréscimo entre o período de 10 as 16h. As autoras sugerem que a atividade basal do sistema HPA continua a amadurecer pelo menos até o final dos anos da pré-escola devido aos vários momentos de cochilo e descanso que ocorrerão até este período.

1.3.6.2. Variação dos níveis de cortisol na infância

1.3.6.2.1. Níveis de cortisol Basal:

Em nossa revisão encontramos poucos trabalhos com os índices de cortisol plasmático na população infantil, por ser um procedimento invasivo.

A tabela 1 apresenta uma compilação dos índices de cortisol plasmático dos trabalhos pesquisados. Nela foi feito um cálculo, na tentativa de ilustrar o que isto representaria em termos de cortisol salivar, considerando a fração livre correspondente (5% e 10%).

Tabela 1 Níveis de cortisol sanguíneo com a representação dos níveis salivares correspondentes:

Autor	método	idade	N	valor	µg/dl	5% (µg/dl)	10% (µg/dl)	Valores expressos em
Forestat al 1978*	RIA	3-12m	7	15±5,6 µg/dl	15±5,6l	0,75	1,5	mediana
Struckmeyer et al 1986*	RIA	3-6m	?	13,8µg/dl (4,4-22)	13,8l (4,4-22)	0,69	1,38	mediana
Struckmeyer et al 1986*	RIA	6m-12m	?	12,3µg/dl (4,9-19,9)	12,3(4,9-19,9)	0,615	1,23	mediana
Lachansky et al 1991*	RIA	<12m	13	342±146nmol/l	12,39±56,37	0,615	1,239	mediana
Jonetz-Metzel et al 1993(70)	RIA	-12m	26	6,44µg/dl (2,38-22,9)	6,44 2,38-22,9	0,322	0,644	mediana
Felig ³ ed (71)	RIA	9m	?	9µg/dl	9l	0,45	0,9	?
Cortes-Blanco 2000 (72)	RIA	1-6m	20	11,65±5 µg/dl	11,65±5l	0,582	1,165	média
Cortes-Blanco 2000 (72)	RIA	6m-4a	25	10,59±4,48 µg/dl	10,59±4,48	0,529	1,059	média

*trabalhos citados por Jonetz-Metzel

Quanto ao cortisol salivar, também foram poucos os estudos encontrados e o tamanho amostral muito pequeno, ficando difícil delimitar o que está ou não dentro da normalidade. Na tabela 2, a seguir, estão demonstrados os valores basais encontrados pelos diversos autores pesquisados:

Tabela 2 Nível de cortisol salivar

autor	método	idade	N	Valores expressos em	variação	período	local	µg/dl
Riad-Fammy 1982 (64)	RIA	0-5a	105	média	12,3nmol/l ±6	?	?	0,44 ±0,217
FieldT at al 1988*(32)	RIA	3-6m	34	média	1,1ng/ml	?	Laboratório	0,11
Ramsay & Lewis 1994 (73)	RIA	6m	40	média	0,43µg/dl ±0,19	?	Laboratório	0,43 ±0,19
Kiess at al 1995 (65)	RIA	1-12m	10	média	19,8nmol/l ±2,3	8h	casa	0,717±0,8
Santiago at al 1996 (68)	RIA	6 m	9	média	12,44nmol/l	8-9h	casa	0,450
Wamura at al 2003 (74)	RIA	1-12m	14	média	0,22µg/dl ± 0,26	±10h	casa	0,22±0,26
Wamura at al 2003 (74)	RIA	1-12m	13	média	0,31µg/dl ± 0,23	±10h	creche	0,31±0,23
Groschl et al (75) 2003	RIA	1-12m	17	média	24,3nmol/l ± 12	7h	casa	0,40±0,43

*pesquisa de cortisol comparando bebês de mães deprimidas e não deprimidas onde foram excluídos os do 1º grupo

1.3.6.2.2. Níveis de cortisol frente ao estímulo estressor

Em um estudo transversal, Lewis e Thomas (76) avaliaram o cortisol salivar de bebês de 2-4-6 meses antes e após vacinação. Os bebês demonstraram um aumento significativo do cortisol pós inoculação em relação ao pré-inoculação, indicando que o procedimento foi estressor nestas 3 idades, ativando o sistema HPA.

Há evidências de que este padrão de reação ao estresse diminui com a idade. Gunnar e outros (77) verificaram os níveis de cortisol em bebês de 9 a 13 meses antes e depois da separação materna. Eles encontraram apenas um pequeno aumento dos níveis de cortisol após a separação, sendo mais significativo aos 9 meses em relação aos 13 meses.

Lewis e Ramsay (73) encontraram níveis mais baixos tanto no cortisol salivar basal quanto 20 min após o estressor (vacinação), nos bebês de 6 meses quando comparados aos bebês de 2 meses ($p < 0,007$). Entretanto em ambos os períodos houve resposta semelhante frente ao estressor. Gunnar e Brodersen (78) demonstraram uma resposta divergente de estresse na infância. Houve diminuição tanto na resposta comportamental (choro) quanto do eixo HPA (nível de cortisol) ao estresse aos 6 meses em relação aos 2 meses. No entanto, o choro aumentou ao redor dos 15 meses, enquanto a resposta ao cortisol caiu a níveis mais baixos que na infância inicial. A variação de resposta aos 6 meses nos dois trabalhos pode estar de acordo com o tipo e intensidade do estressor aplicado (1º dor, 2º comportamental). Tal seletividade sugere uma sintonia mais fina, a qual diminuiria a reatividade ao estressor comportamental (73).

1.4. Conseqüências do Estresse Crônico no Período Inicial

1.4.1. Estudos Pré-Clínicos

Vários estudos com mamíferos não humanos reforçam a importância do padrão de cuidado materno na fase inicial do desenvolvimento (33-38). Em roedores e primatas não humanos que sofreram privação materna ou outro tipo de estressor persistente, no período inicial do desenvolvimento, foram observadas variações na expressão gênica e síntese de neurotransmissores e receptores específicos (33,34,37,38) e na secreção neuro-hormonal (33-37). Estas alterações repercutiram na subsequente maneira destes animais, na idade adulta, de responder aos estímulos estressores (33-37). Outros estudos pré-clínicos têm demonstrado que o estresse crônico pode levar a alterações encefálicas como morte celular e interrupção da neurogênese em hipocampo, assim como a alterações do sistema imunológico celular (39,40). Lucion et al (41) demonstraram que estresse neonatal induz a uma redução permanente em torno de 35% do número de células nervosas no LC.

Levine et al (33) demonstraram que filhotes de roedores separados de suas mães, nas primeiras duas semanas, por alguns minutos por dia, aumentavam a vocalização o que, conseqüentemente, aumentava o cuidado maternal. A partir deste experimento houve redução, durante toda vida deste filhote, da resposta de seu eixo HPA, com diminuição do ACTH e dos GC. Ao contrário, a separação dos filhotes nas primeiras duas semanas, por um período de três a seis horas diárias, fez com que suas mães os ignorassem quando retornavam ao ninho. Associado a isto, houve um aumento do funcionamento do eixo HPA destes filhotes por toda vida, quando em resposta a um estímulo estressor com aumento de ACTH e dos glicocorticóides.

Caldji et al (36) utilizaram para seu experimento ratas da mesma raça com padrão diferente de maternagem. Eles selecionaram os grupos de filhotes conforme fossem nos extremos mais e menos lambidos e cuidados por suas mães nos primeiros 10 dias de vida. Sua hipótese era a de que o padrão diferente regularia o desenvolvimento de seus sistemas neurais para expressão de medo. Quando adultos os filhotes mais cuidados demonstraram redução significativa do comportamento de medo em resposta a novidade quando comparados com o grupo menos cuidado e lambido. Também tiveram significativo aumento da densidade de receptores para benzodiazepínicos (BZ) nos núcleos lateral e central da ami e também no LC. Também tiveram densidade maior de receptores alfa 2 adrenérgicos no LC, e mais baixa densidade de receptores para CRH no LC e no núcleo do trato solitário que os filhotes menos cuidados. Como já foi descrito acima, a expressão de medo e ansiedade é regulada pelo circuito neural que inclui a ativação das projeções noradrenérgicas do LC para estruturas do prosencéfalo. Estes resultados são importantes, considerando a notável influência ansiogênica das projeções de CRH da ami para o LC e as ações ansiolíticas dos BZD, e correspondem a expressão de respostas comportamentais para estresse encontradas nestes dois grupos de filhotes. Os achados sugerem que o cuidado materno durante a infância serve para programar as respostas comportamentais ao estresse de filhotes, alterando o desenvolvimento dos sistemas neurais que medeiam o medo. No entanto, os estudos não permitem que se possa descartar uma influência genética, além da ambiental, uma vez que os mesmos foram cuidados por suas mães biológicas.

Harry Harlow, em 1973 (52), foi um dos precursores em demonstrar em filhotes de macacos que a privação tátil (não a auditiva ou visual) é uma determinante crucial para o desenvolvimento de uma síndrome comportamental tipo autismo.

Levine et al (79,80) demonstraram uma relação inversa entre vocalização e níveis de cortisol. Os macaquinhos isolados de suas mães por um período de 24 horas, vocalizaram intensamente por 1 hora. Após este período, a vocalização foi diminuindo significativamente. Inversamente, o cortisol plasmático, que no início era baixo, ao longo das 24 horas aumentou significativamente. Este trabalho no entanto não descreve resultados a mais longo prazo (79). Isto sugere que em primatas não humanos, a fase de protesto (maior da vocalização) não é acompanhada de elevação significativa de cortisol, ao contrário da fase de desesperança. No entanto, quando a separação foi parcial, com ou sem acesso tátil (80), os autores encontraram apenas uma alteração não significativa do cortisol. Importante salientar que nesta situação a vocalização continuou. Eles observaram que nesta separação parcial por 24 horas, com a mãe ao lado, houve um aumento transitório de cortisol plasmático, mas não tão grande nem por

tanto tempo em comparação à separação total. Neste estudo foi mantida também a relação inversa entre vocalização e níveis de cortisol plasmático.

Margarinos et al (81) demonstraram que a subordinação através de um estressor psicológico é um estressor efetivo para macacos *tree shrew* adultos machos, quando submetidos ao dominante 1 hora por dia por 28 dias consecutivos. Já no 1º dia os animais subordinados apresentam perda de peso e aumento do cortisol urinário. Esta ativação do eixo HPA se prolongou através dos 28 dias. Após este período, os dendritos apicais de CA3 no HC, quando comparados aos do grupo de animais controle, apresentavam-se em menor número e mais curtos. Esta redução teve como consequência uma redução no número de sinapses dendríticas nesta região. Este tipo de atrofia dendrítica foi compatível com mudanças morfológicas do HC com prejuízos cognitivos persistentes.

A falta de previsibilidade pode repercutir e ser um correlato de negligência e privação no início do desenvolvimento. Num estudo feito com macacas e seus filhotes- bebês, Coplan et al (35) submeteram duplas de macacos mãe-bebê a diferentes necessidades de procura alimentar. Foram formados três grupos mãe-filhote com diferentes ofertas de alimentação. Para o primeiro grupo havia alimento a vontade, para o segundo grupo, apesar da mãe ter que trabalhar duro para conseguir alimento, era sempre conseguido e previsível e para o terceiro grupo a oferta de alimento era imprevisível. Na idade adulta os macacos com acesso imprevisível tinham a concentração significativamente mais alta de CRH no LCR do que os macacos que tinham fácil acesso a comida ou os que tinham difícil acesso, mas previsível. Estes achados foram concordantes com o padrão comportamental frente a situação de estresse dos animais. Podemos considerar que um dos aspectos da maternagem segura é a previsibilidade, que estava ausente para este último grupo, o que influenciou significativamente em seu sistema de estresse.

Quanto à importância dos fatores genéticos e ambientais influenciando no desenvolvimento neuroendócrino e comportamental será abordada no artigo 1, que inicia na pág 40. Assim como, as teorias sobre a importância da relação mãe-bebê e os estudos clínicos sobre os efeitos da privação inicial em humanos, são apresentados no mesmo artigo.

1.5. Doenças do pós-parto

Durante o período pós-parto 85% das mulheres apresentam algum tipo de perturbação do humor (89). A doença psiquiátrica pós-parto é mais tradicionalmente subdividida em 3 categorias: “maternal blues”, depressão pós-parto (DPP) não psicótica e psicose puerperal

(6,89-91). Atualmente tem sido revista esta classificação como muito simplificada, e há uma tendência à classificação dos transtornos do pós parto em Transtornos da relação mãe-bebê, Depressão e um grupo variado de Transtornos Relacionados a Estresse e Ansiedade (92). No entanto ainda é mais vigente a classificação anterior.

O “maternal blues” é transitório, ocorrendo em algum momento das primeiras duas semanas do pós-parto em cerca de 30 a 85% das mulheres conforme estudos variados. Os sintomas em sua maioria incluem labilidade do humor, choro fácil, insônia e ansiedade (6,89-91).

O transtorno mais sério, mas também menos freqüente, é a psicose puerperal (prevalência de 0,1%-0,2%). Está associada com sintomas tais como desagregação do pensamento, alucinações, delírios, comportamento desorganizado e catatônico (6,89-91). As psicoses do período pós-parto podem ser classificadas em orgânica, psicogênica e bipolar (92).

Apesar de não ser grave como a Psicose Puerperal a DPP pode ter um impacto negativo importante na relação da mãe com o bebê (6,90,91), com o companheiro, com a família e com o trabalho (91). A mãe deprimida pode estabelecer um comportamento intrusivo ou retirado (ausente emocionalmente) com seu bebê (24).

Brockington (92) descreve os “transtornos de relação mãe-bebê” como uma síndrome que ocorre em 10 a 25% das mães que procuram atendimento psiquiátrico após o parto. Estas mães têm uma acentuada rejeição da criança, tentando escapar de cuidá-la transferindo muitas vezes este cuidado para outros. As mães podem ter o desejo de que a criança seja roubada ou que morra. Elas têm manifestações patológicas de raiva com a criança com gritos e xingamentos associado a impulsos de bater, sacudir ou sufocar a criança. No manejo, deve ser tratada a depressão mesmo que os sintomas pareçam mínimos, buscando ajudar a mãe a ter prazer na interação com a criança.

1.5.1. Depressão Pós- Parto (DPP)

1.5.1.1. Aspectos Gerais da DPP

A DPP inicia em geral dentro das primeiras 4 semanas do pós parto, entretanto, a mulher tem o risco de desenvolvê-la vários meses após o parto. A DPP tem uma prevalência aproximadamente de 10% a 15% e é a complicação séria mais freqüente da gravidez. Embora esta taxa não represente uma elevação sobre a taxa de depressão maior não relacionada ao pós- parto, ela cresce nos primeiros três meses em comparação com os nove meses seguintes.

A DPP é classificada como um transtorno de depressão maior, sendo caracterizada por uma variedade de sintomas físicos e mentais que produzem modificações significativas na qualidade de vida da mãe. Faz parte de seu quadro clínico sintomas como depressão a maior

parte do dia, diminuição do interesse e prazer em relação a todas ou quase todas atividades do dia, alterações psicomotoras, alteração do sono, diminuição da capacidade de concentração, pensamentos de morte sua ou do bebê, alteração do apetite, entre outros (6,89-91).

Semelhante a outros quadros depressivos, a DPP é episódica e sofre remissão espontânea dentro de dois a seis meses. Alguns sintomas residuais são comuns um ano após o parto (6). Num estudo longitudinal, Field e outros (93) observaram que 70% das mães que haviam sido consideradas deprimidas mantinham altos escores na escala de Beck num segmento aos três anos de seus filhos.

Em países em desenvolvimento como os do sul da Ásia esta prevalência varia dentro de um percentual mais alto, com taxas entre 11% e 23% na Índia e 28% no Paquistão (90). Isto em grande parte se deve aos fatores de risco para DPP serem mais freqüentes nestes países. Nos países do sul da Ásia a gravidez o nascimento de uma menina também contribui para uma maior freqüência de DPP (90). Apesar de não termos medidas estatísticas de DPP no Brasil, os índices devem aproximar-se aos dos locais acima citados.

Existem achados epidemiológicos consistentes demonstrando a influência importante dos fatores psicossociais no desenvolvimento da DPP (6, 90-91). Também existem alguns estudos que demonstram maior alteração estrogênica nas mulheres que desenvolvem depressão pós- parto (92).

Dentre os eventos de vida estressantes que desempenham fatores de risco psicossociais consistentes para DPP estão: desemprego, privação econômica, baixo nível de educação, conflito marital, falta de um suporte marital, familiar e de amigos (6, 90-91).

Também patologia psiquiátrica prévia ao nascimento da criança é um importante fator de risco, principalmente quando se deve a desordem depressiva (6,90,91). A presença de "maternal blues" no período imediato ao pós parto tem sido relacionado com o subsequente desenvolvimento de DPP (6, 92).

Dentro dos fatores protetores, i.e, que diminuem a chance da mulher desenvolver DPP estão: nível de educação mais elevado, suporte dos membros da família estendida, emprego estável da mulher ou do marido (90).

Também é importante ressaltar que as mulheres experimentam uma mudança hormonal dramática com o nascimento da criança. Durante a gravidez, os níveis endógenos de glicocorticóides e estrogênio aumentam, somente caindo após o parto, produzindo assim uma hipoativação do eixo HPA. Cizza et al (90) demonstraram que a supressão do eixo HPA é mais grave nas mulheres que tem maternal blues ou depressão. Em um estudo com 23 mulheres que tiveram DPP severa 16 delas tinham níveis de estradiol no soro abaixo do limiar para

falência gonadal. Assim a administração de estrógeno talvez possa ser útil, protegendo estas mulheres de uma queda hormonal mais significativa e de um declínio do humor (91).

1.5.1.2. Detecção da DPP

O diagnóstico de DPP (43) pode ser feito baseado no DSM IV para depressão maior ou na CID 10 para depressão pós-parto. Também escalas de auto-relato que medem a frequência e a intensidade dos sintomas depressivos como a de Beck ou a escala de Edimburgo, específica para DPP, podem ser úteis para identificação da DPP.

Critérios do DSM-IV para depressão maior:

Sintomas:

Humor deprimido na maioria do dia

Interesse ou prazer marcadamente diminuído em todas, ou quase todas atividades do dia, a maior parte do dia.

Aumento ou diminuição marcada do apetite, resultando em perda ou ganho não intencional de peso (i.é., >5% do peso corporal em 1 mês)

Insônia ou hipersônia

Agitação ou retardo psicomotor

Fadiga ou perda de energia

Sentimento de culpa inapropriada

Diminuição da habilidade para pensar ou concentrar-se

Pensamentos recorrentes de morte, ou pensamentos de suicídio recorrentes (com ou sem plano)

Critério Diagnóstico

5 ou mais dos sintomas listados acima, representando uma mudança no funcionamento basal, presente na maior parte do dia por um período de duas semanas

CID10 para Depressão Pós-Parto

Pelo menos duas características a seguir devem estar presentes por pelo menos duas semanas

Humor depressivo a maior parte do dia

Perda do interesse ou prazer em atividades que são normalmente prazerosas, tais como brincar com o bebê

Cansaço, diminuição de energia e fadiga

Adicionalmente, qualquer 4 a seguir devem estar presentes

perda de confiança e da auto-estima

Sentimentos de culpa e acusação a si mesma

Pensamentos recorrentes de suicídio ou morte, incluindo da criança

Dificuldade de concentração

Agitação ou letargia

Perturbação do sono

Perturbação do apetite

Quanto à intensidade dos sintomas, esses podem ser mensurados através de duas escalas:

Escala para Depressão pós parto de Edimburgo (EPDS)

A EPDS (94) é uma medida de auto-relato simples com propriedades psicométricas. Foi desenvolvida na Grã-Bretanha, traduzida para 11 idiomas e submetida a estudos de validação em vários países (94).

Um grande estudo comunitário revelou uma especificidade de 92,5% e uma sensibilidade de 88% (2). No Brasil, esta escala já foi validada em 1999 (95), tendo entre 10/11 os melhores índices de especificidade (82%) e sensibilidade (84%) (95). É um questionário fácil de ser administrado, que deveria ser incorporado à rotina dos serviços disponível para todas as mulheres no pós-parto. Em um estudo com 342 mulheres, a escala de Edinburgo (95) melhorou a taxa de diagnóstico de DPP de 3,7% para 10,7% (90).

Inventário Diagnóstico de Beck (BDI)

O BDI (95) é uma escala de auto-relato com 21 itens de intensidade de 0-3. A pontuação mínima (13 pontos) escolhida resulta em uma sensibilidade de 99% e uma especificidade de 72% para depressão.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com o maternal blues, psicose orgânica, psicose psicogênica e transtorno bipolar

1.5.1.3. Tratamento

Uma vez diagnosticada a DPP, o tratamento deve ser semelhante ao da depressão maior. Devem ser considerados, levando em consideração as repercussões para os bebês, a efetividade da modalidade de tratamento de escolha, farmacológico e/ou não farmacológico e os riscos dos diversos tratamentos farmacológicos. Para tanto Patel et al (90) fizeram uma extensa revisão bibliográfica no Medline desde 1966 e em livros de 1944 a 2002 sobre o tema. Assim encontraram uma real efetividade das medicações antidepressivas. Drogas que não demonstram níveis séricos para o bebê e que têm se mostrado efetivas são a paroxetina, a sertralina e a nortriptilina. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) devem ser a primeira escolha, devido a administração mais fácil e os menores efeitos colaterais para mãe. Se a paciente responder a um tratamento de duração de 6 a 8 semanas a mesma medicação deve ser continuada por pelo menos 6 meses após a remissão.

O tratamento hormonal tem sido usado devido às alterações hormonais do período pós-parto. Dois estudos demonstraram uma melhora do quadro depressivo após duas semanas do uso de estrogênio sublingual e outro estudo depois de um mês com estradiol transdérmico. No entanto, há o risco de diminuição da lactação e de tromboembolismo, com esta terapêutica.

A psicoterapia individual mostrou-se efetiva em 4 estudos randomizados. Ela foi realizada por terapeutas experientes e treinados, numa frequência que variou de 6 a 12 sessões. Em um dos estudos houve comparação com o uso de fluoxetina e ambos mostraram-se efetivos. Em outro estudo foi comparada a terapia individual com a terapia onde houve participação do marido, tendo havido uma queda significativa dos escores do EPDS neste último grupo.

A terapia em grupo teve achados discordantes, talvez pela diferença de estrutura dos grupos, sendo que os grupos onde houve melhora tinham sessões mais estruturadas, com ensinamentos sobre a doença e sobre o manejo das situações de estresse.

As visitas da equipe de enfermagem durante 6 semanas em encontros semanais mostraram-se efetivos na remissão dos sintomas depressivos.

Quando avaliamos o resultado de um tratamento para depressão materna devemos considerar não só a melhora dos sintomas depressivos, mas a melhora da relação desta mãe com o bebê, ou seja, de seu vínculo com ele.

Devido a heterogeneidade do tipo, intensidade e tempo de duração dos sintomas da depressão e devido ao nível de apoio dos familiares teremos resultados diversos tanto em relação ao prognóstico da depressão quanto em relação ao prognóstico do vínculo desta mãe com o bebê.

Quanto aos efeitos da DPP no desenvolvimento da criança, incluindo as alterações no SNA, no eixo LHPA, comportamentais mentais e motoras, são revisados no artigo 1, que inicia na pág 40.

2. Hipóteses e justificativa do estudo

A mãe deprimida, através de um comportamento frequentemente intrusivo ou retirado emocionalmente, parece ter dificuldade em tamponar a ação de fatores estressores, muitas vezes sendo ela mesma geradora de estresse. Assim como, devido ao seu quadro clínico, tem limitações no sentido de promover estímulos que favoreçam o aprendizado de estratégias adequadas e adaptativas para que o bebê possa lidar com situações estressantes.

O eixo LHPA começa a ser menos responsivo ao estresse a partir dos 2 a 3 meses de idade (74,78). Isto contribui para um desenvolvimento adequado, pois o bebê recebe uma carga de estímulos muito intensa devido a sua incapacidade física e desconhecimento do mundo que o cerca.

Nossas hipóteses baseiam-se tanto em estudos pré-clínicos e clínicos de privação materna onde foram demonstradas alterações no eixo LHPA, quanto em estudos clínicos onde a privação inicial resultou em alterações no padrão comportamental, mental e motor do bebê e da criança. Supomos que seja possível evidenciar em bebês de 6 meses cujas mães persistem com DPP, alterações tanto nos níveis de cortisol salivar basal e pós-estressor, quanto comportamentais, mentais, e motoras.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral do estudo

Avaliar os níveis de cortisol salivar e a frequência cardíaca antes e após o estressor, alterações comportamentais durante o estressor e as alterações motoras e comportamentais em bebês de 6 meses de mães deprimidas comparativamente a um grupo controle.

3.2. Objetivos específicos do estudo

Avaliar os níveis de cortisol salivar e a frequência cardíaca antes e após o estressor face imóvel (10 min e 20 min).

Avaliar alterações comportamentais durante o estressor.

Avaliar bebês de 6m de mães deprimidas do ponto de vista mental e motor(Escala Bayley) comparando com bebês de mães não deprimidas.

Correlacionar os marcadores de estresse com os resultados obtidos na avaliação mental e motora.

Correlacionar as escalas de depressão materna com os níveis de cortisol do bebê.

Avaliar padrões comportamentais: vocalização e choro do bebê, durante a face imóvel.

4. Considerações Éticas

O estudo foi aprovado no protocolo 01-416 pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA. Todas as mães assinaram o termo de consentimento informado anexo à página 80.

5.1. Carta de aceite para publicação na Revista de psiquiatria do RGS

5.2. Artigo na Íntegra

Efeitos da Depressão Materna no desenvolvimento neurobiológico e psicológico da criança.

Autores: Maria da Graça Motta, Aldo Bolten Lucion e Gisele Gus Manfro

Resumo

Vários estudos recentes têm demonstrado a repercussão da privação materna no desenvolvimento neurobiológico e psicológico da criança. A depressão pós-parto, quando persistente, pode favorecer a ocorrência de situações de negligência e abuso infantil.

Este trabalho tem como objetivo revisar estudos a partir de 1988 que demonstrem alterações no desenvolvimento neurológico, endócrino, mental e comportamental de crianças cujas mães tiveram depressão pós-parto. A importância do meio ambiente inicial foi revisada em estudos pré-clínicos com mamíferos não humanos, demonstrando que quando há privação ou estresse no início do desenvolvimento, ocorrem alterações persistentes em estruturas encefálicas, em secreções neuro-hormonais e na densidade de receptores específicos.

Também serão descritos alguns aportes teóricos sobre a importância da relação mãe-bebê concordantes com os achados experimentais.

Abstract

Many recent studies have demonstrated that maternal deprivation has important consequences on child psychological and neurobiological development. Puerperal depression, when persistent, predisposes to child abuse and negligence.

This paper aims to review studies from 1988 that demonstrated changes on neurological, endocrine, mental and behaviour development from puerperal depressed offspring. Environmental influence was revised in pre-clinical studies with non-human mammals, demonstrating that deprivation or stress in recent development predicts changes in brain structure, neurohumoral secretions and density of specific receptors.

It is also described some theoretical aspects about the importance of child-mother relationship that correlates to this experimental aspects.

Descritores

Depressão pós-parto, depressão materna, bebê, criança, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, privação materna, cortisol.

Keywords

Puerperal depression, maternal depression, infant, child, HPA axis, maternal deprivation, cortisol

1. Introdução

Vários estudos recentes demonstram uma grande influência da mãe e/ou do cuidador primário no desenvolvimento neurobiológico e psicológico da criança. A mãe parece tamponar os fatores estressantes dos meios interno e externo do bebê (1,2). Esta proteção, associada a estímulos táteis, visuais e auditivos, assim como à tradução e satisfação das necessidades do bebê, possibilitará o desenvolvimento de capacidades positivas pré-programadas geneticamente.

O termo “esperando a experiência” tem sido usado com referência ao processo que envolve a prontidão do cérebro da criança para receber tipos específicos de informação do meio. Esta prontidão está presente, principalmente, durante os primeiros anos de vida, nos períodos denominados sensíveis ou críticos do desenvolvimento. Estes períodos que são cruciais para aquisição de informações sociais, afetivas e cognitivas que levam a uma estabilização e maior proliferação de determinadas sinapses em detrimento a outras (3,4). Se a mãe falha em prover ao bebê proteção e estímulo adequados, as chances de prejuízo dos processos do desenvolvimento neurobiológico e psicológico aumentam significativamente levando a repercussões a médio e longo prazo.(5).

Perry e Polard (3) sugerem que a falha persistente na manipulação dos bebês nos primeiros meses de vida, principalmente a falha de um olhar responsivo da mãe e de um falar com o bebê, contribui para diminuir e/ou não desenvolver adequadamente conexões neuronais. Há evidências de que falhas no cuidado inicial devido a negligência, abuso físico e/ou psicológico estão associadas ‘a alteração no padrão de apego (6,7,8) e a alterações no desenvolvimento motor e mental dos bebês (9,10,11,12). Alguns autores observam uma possível correlação entre experiências iniciais de privação e a ocorrência de depressão, ansiedade e abuso de drogas tanto na criança quanto no adulto(13), e personalidade borderline no adulto (14).

Além disto, alguns marcadores fisiológicos e bioquímicos do estresse têm se mostrados alterados em crianças que sofreram algum tipo de privação física e/ou psicológica mais intensa e persistente, tais como: aumento na frequência cardíaca em comparação ao grupo controle (15,16), alterações nos níveis e no ritmo circadiano (12), do cortisol urinário (10) e salivar (15,17) e aumento da atividade ao eletroencefalograma na região frontal direita em relação a esquerda (18,19).

Vários estudos com mamíferos não humanos reforçam a importância do padrão de cuidado materno nesta fase inicial do desenvolvimento(20-24). Foram observadas variações na expressão gênica em roedores e primatas não humanos estressados ou que sofreram privação materna no período inicial do desenvolvimento. Também foram evidenciadas alterações em

várias estruturas encefálicas, em secreções neuro-hormonais e na densidade de receptores específicos(21-24). Estas alterações repercutiram na subsequente maneira destes animais, na idade adulta, de responder aos estímulos estressores (20-24).

Em humanos, a privação materna pode ocorrer mesmo sem a intenção da mãe de prejudicar o bebê, por exemplo, em decorrência da depressão pós-parto (DPP). A DPP pode favorecer a ocorrência tanto de abuso, quanto de negligência (7-10,25), principalmente quando os sintomas depressivos forem persistentes (8, 10). As mães deprimidas mais freqüentemente mantêm um padrão de comportamento intrusivo ou retirado (ausente emocionalmente) (25) danoso para a criança. A DPP é um transtorno depressivo que ocorre tipicamente entre as 4 e 12 semanas após o nascimento do bebê (CID 10). Ela tem uma prevalência de 10 a 15% nos primeiros dois meses do pós-parto, podendo persistir, em até 70% das mães, por pelo menos até os 6 meses do bebê (9)

Vários têm sido os achados neurológicos e comportamentais no bebê associados à depressão da mãe, tais como patologias do apego (8,26,27,28), alterações no EEG (18,19,29) e no desenvolvimento mental e motor (10).

Os bebês de mães deprimidas apresentam mais freqüentemente alterações comportamentais tais como evitação do olhar e menor vocalização (7,17,30,31).

Na criança maior, quando a depressão materna se prolongou pelo menos durante o primeiro ano de vida, foi observada uma freqüência significativa de alterações persistentes do EEG (32), alterações cognitivas com déficit de aprendizado, transtorno depressivo e sintomas de internalização (33). Alguns estudos demonstram que a depressão materna está associada a elevação dos níveis de cortisol tanto em bebês (17, 34), quanto em crianças em idade pré-escolar (35) e escolar(36,37).

O presente trabalho se propõe a revisar a influência da depressão pós-parto materna no desenvolvimento da criança. Para essa revisão, foi consultado o Medline, a partir dos seguintes descritores: privação materna, depressão materna, depressão pós-parto, estresse, plasticidade encefálica, negligência, abuso físico, abuso psicológico, maus tratos, cortisol salivar, eixo límbico-hipotalâmico-hipofisário-adrenal (LHPA), eixo HPA, cortisol, corticosterona, CRH, ACTH, bebês, crianças e filhotes de mamíferos não humanos, desde 1988 até 2004. Também foi revisada bibliografia psicanalítica sobre desenvolvimento e relação mãe-bebê.

2.Estudos que demonstram evidência da importância do ambiente

2.1. Estudos Pré-clínicos

A pesquisa sugere fortemente que o surgimento do padrão de resposta ao estresse ocorre pelo menos em parte, como uma função do padrão de cuidado parental, i.e, que um modo de herança não genômica pode levar a alterações tanto na fisiologia celular quanto no comportamento dos animais durante toda vida. A origem das diferenças individuais não está clara, entretanto duas linhas de evidências em roedores argumentam em favor da importância do ambiente como uma variável crítica (24).

Em roedores, a estimulação neonatal consiste tipicamente em manipulação, por um experimentador, durante alguns minutos, em geral durante as duas primeiras semanas de vida. A primeira linha de evidências demonstra que esse procedimento tem como consequência na idade adulta uma série de alterações comportamentais e neuroendócrinas no filhote quando adulto frente a um estressor que se caracterizam basicamente por uma diminuição do medo a ambientes novos e uma resposta atenuada da produção de glicocorticóides, respectivamente.

Importante dizer que este padrão de manipulação provoca nas mães um comportamento mais cuidador, elas lambem e cuidam muito mais freqüentemente dos filhotes em relação aos filhotes controle. O cuidado maternal é provocado pelo aumento das vocalizações do filhote associadas à manipulação (38).

Lucion (39), Gomes (40), Severino (41) et al, demonstraram pela primeira vez que o estresse neonatal altera, na vida adulta, mecanismos regulatórios da reprodução, Lucion (39) demonstrou que estresse neonatal induz a uma redução permanente em torno de 35% do número de células nervosas no locus ceruleos.

A segunda linha de evidências, que diz respeito ao efeito potencial do comportamento maternal no desenvolvimento das respostas endócrina e comportamental ao estressor demonstrou que mães altamente cuidadoras no período neonatal têm filhotes adultos com o mesmo padrão comportamental e neuroendócrino dos filhotes submetidos a manipulação no período inicial.

Camundongos de uma linhagem que normalmente tem um comportamento muito medroso e que demonstra elevada resposta do eixo HPA ao estresse (BALB/c) quando submetidos a adoção cruzada por mães da raça C57 são significativamente menos medrosos e demonstram baixa resposta do eixo HPA ao estressor. Importante ressaltar que as mães C57 lambem e cuidam duas vezes mais freqüentemente dos filhotes do que as mães BALB/c (42).

Existe assim uma associação entre padrão de manipulação e de cuidado maternal no período neonatal com o padrão comportamental e dos sistemas neurais mediadores das respostas ao estressor no filhote quando adulto. Estas evidências mostram uma extraordinária plasticidade destes sistemas, dependente do padrão inicial de relação com o meio externo.

2.2. Estudos Clínicos

Em humanos, existem estudos que demonstram que crianças criadas em instituições, privadas de um estímulo adequado, apresentam vários níveis de alteração do desenvolvimento.

Spitz (43) observou dois grupos de bebês criados em duas instituições distintas: uma casa para crianças abandonadas, onde estas eram cuidadas por várias pessoas havendo um rodízio permanente de pessoal, sem a previsibilidade nem o afeto de um cuidador conhecido e constante. A segunda instituição era uma creche para bebês de mães delinquentes, onde a elas eram ensinados os cuidados básicos, e eram supervisionadas e aconselhadas. Em ambas, os bebês eram assistidos em suas necessidades básicas de alimento e higiene. Ao final do estudo os bebês da casa para crianças abandonadas tinham um atraso importante no desenvolvimento tanto do ponto de vista intelectual, quanto emocional em relação ao grupo das mães delinquentes assistidas.

Carlson e Earls (12) avaliaram crianças que viviam em orfanatos na Romênia a maior parte de suas vidas, tendo sido neste período extremamente negligenciadas. As consequências mais frequentes desta privação eram mutismo, face sem expressão, retraimento social e movimentos estereotipados bizarros. Estas crianças, entre de 2 e 9 meses, foram separadas em dois grupos: um controle e um que recebeu estímulo físico e psicológico por um ano e três meses. Os resultados demonstraram que as crianças que haviam recebido estimulação apresentaram crescimento físico e desenvolvimento mental e motor (Bayley) significativamente acelerado quando comparado ao grupo controle. No entanto, após 5-6 meses de término do programa elas não tinham nenhum destes índices superiores aos do grupo controle. Os níveis de cortisol destas crianças institucionalizadas, quando comparados a de crianças romenas da mesma idade criadas por seus pais em casa, não apresentaram ritmo diário. Seus níveis de cortisol pela manhã eram significativamente mais baixos em relação às criadas por seus pais, e se mantiveram elevados ao longo do dia. Entretanto, de um modo geral, seus níveis não eram significativamente elevados. Importante assinalar que houve, tanto nas crianças criadas em casa como no grupo institucionalizado, uma correlação significativa inversa entre os níveis de cortisol e o desenvolvimento mental e motor (Bayley).

Gunnar et al (44) avaliaram crianças romenas 6,5 anos após a adoção por famílias inglesas. Todas haviam vivido em orfanatos, até pelo menos 8 meses, antes da adoção e a maioria estava com mais de 3 anos de idade quando adotadas. Foram coletadas amostras de saliva na manhã, tarde e noite durante 3 dias. Na média dos dias elas apresentavam um ritmo circadiano de cortisol esperado, entretanto, quando comparadas com crianças romenas

adotadas próximo ao nascimento, e com crianças canadenses criadas com suas famílias de origem, tinham índices de cortisol significativamente mais elevados.

3. Alguns aportes teóricos sobre a importância da relação mãe-bebê.

Alguns teóricos psicanalíticos foram precursores em valorizar a importância da mãe para o desenvolvimento do bebê. Eles também buscaram entender a psicodinâmica da relação mãe-bebê.

Entre eles, Winnicott (45) introduziu a ideia da “preocupação materna primária” como um estado em que a mãe consegue empatizar com as necessidades primárias do bebê e assim satisfazê-las adequadamente. Ele nomeou de “suficientemente boa” a mãe que consegue ter esta capacidade, e valorizou sua importância para que o desenvolvimento mental do bebê possa se dar adequadamente. A preocupação materna primária está contida na função de holding (sustentação), com a qual o autor abrange não só a função de suporte físico, mas também a de suporte psíquico.

Bion (46) criou o conceito de *capacidade de reverie*, uma função materna na qual a mãe utiliza seu “aparelho para pensar” os pensamentos do bebê, nomeando e significando seus estados mentais e sensações, num período em que ele não tem recursos para fazê-lo, ou para fazê-lo adequadamente.

Bowlby (47) trouxe-nos um elo de ligação entre o que dizem estes teóricos psicanalíticos e a biologia. Ele possibilitou uma ponte entre estas duas áreas do conhecimento favorecendo que os achados de ambas enriquecessem nosso entendimento da relação mãe-bebê. Ele deu o nome de Sistema de Apego às estruturas neuropsicológicas que conduzem à ligação do bebê com seu objeto cuidador. Este sistema emocional e comportamental foi concebido por ele como inato e instintivo, muito semelhante à fome e à sede, constituindo-se num sistema organizador dos processos de memória do bebê que o direciona a procurar proximidade e comunicação com sua mãe. Recentemente Trevarthen e Aitken (48), psicólogos experimentais, expandiram a compreensão deste sistema propondo que certos grupos de neurônios programados geneticamente configurem uma “formação motivacional intrínseca” (FMI), dando origem às capacidades do cérebro do bebê para a interação afetiva. Para estes autores o apego do bebê é intersubjetivo e interpessoal. Se o adulto aborda o bebê com responsividade adequada, uma fina organização rítmica de respostas sincrônicas ou alternantes pode ser deflagrada entre eles (9).

O Sistema de Apego do ponto de vista evolucionista, aumenta as chances do bebê sobreviver, permitindo ao cérebro imaturo usar o funcionamento maduro dos pais para atender suas necessidades vitais. O vínculo materno adequado é crucial para o desenvolvimento do

sistema de apego seguro, ao mesmo tempo em que para ocorrer desta maneira, este vínculo deverá ser alimentado pelo comportamento responsivo do bebê.

O apego seguro do bebê com sua mãe ou cuidador(a) substituto(a) promove um bem estar no bebê, tanto dele com ele mesmo, quanto em relação a confiança básica nos adultos, enquanto o apego inseguro está relacionado a um aumento de ansiedade (1, 21, 24, 47, 48). A resposta parental serve para amplificar e reforçar o estado emocional positivo do bebê e atenuar o estado emocional negativo (6) que sinaliza a necessidade de ação parental.

4.Resultados de estudos sobre as repercussões da depressão pós-parto no bebê e na criança

4.1.Alterações no EEG

Field et al (19) investigaram a assimetria no EEG de bebês de 3 a 6 meses de mães deprimidas com BDI>12, comparando-os com grupo controle com BDI<9. O propósito do estudo foi determinar se mães deprimidas e seus bebês demonstravam assimetria do EEG frontal direito. A ativação do EEG frontal esquerdo tem sido associada com a expressão de emoções que refletem aproximação, enquanto a ativação do EEG frontal direito tem sido associada com emoções que refletem retirada afetiva (49). Doze dos 17 bebês de mães deprimidas tinham hiperativação frontal direita comparados com apenas 2 dos 15 bebês de mães não deprimidas. Não foi possível identificar se a assimetria deveu-se ao lobo frontal esquerdo ou direito. Entretanto os autores salientam que só a identificação desta assimetria em bebês com menos de 1 ano pode ser útil como um marcador biológico de vulnerabilidade em direção a disposição para ansiedade. Os autores advertem que o padrão do EEG pode ser simplesmente um análogo do comportamento tipicamente deprimido da mãe por que os bebês estão com a mãe no momento do exame, e que seria interessante verificar se há variações na sua ausência.

Jones et al (29) demonstraram, em bebês de mães deprimidas, uma ativação ao EEG da região frontal direita em relação a esquerda tão cedo quanto na primeira semana de vida do bebê, no primeiro mês e aos três meses.

Dawson et al (18) examinaram a atividade elétrica cerebral de bebês de mães deprimidas com 11 e 15 meses de idade. Eles encontraram uma menor ativação frontal esquerda durante a gravação de base e durante as situações consideradas como deflagradoras de afetos positivos nos bebês de mães deprimidas em relação aos bebês-controle. Em trabalho subsequente os autores observaram um mesmo padrão até os três anos dos bebês (apud32).

Há estudos que demonstram que bebês inibidos podem exibir mais freqüentemente assimetria frontal direita comparado com os bebês do grupo controle e que isto se deve tanto a maior atividade frontal direita quanto a hipoatividade frontal esquerda. Adultos com sintomas depressivos também exibem assimetria frontal direita quando comparados aos adultos do grupo controle, sendo que esta alteração se deve a hipoatividade da região frontal esquerda. (49)

4.2.Alterações no sistema nervoso vegetativo (SNV) e no eixo HPA.

4.2.1.Alterações em bebês

Field et al (17) avaliaram as interações de 74 bebês de 3 a 6 meses com suas mães deprimidas (n=40) e não deprimidas (n=34) e com adultos não deprimidos. Para testar a interação foi utilizado o paradigma “face a face” (25) associado a avaliação do tom vagal e após coletado o cortisol salivar, ambos utilizados como marcadores de estresse. Os bebês de mães deprimidas demonstraram interação menos positiva na relação com estranhos que os bebês do grupo controle e não tinham o aumento do tônus vagal esperado nesta fase do desenvolvimento. Eles tiveram a frequência cardíaca significativamente mais elevada (155.5 bpm) que os bebês de mães não deprimidas (145.6 bpm) e níveis de cortisol também significativamente maiores (2.6 ng/ml vs 1.1ng/ml). O tônus vagal é definido como a influência inibitória parassimpática no coração e, reflete a maturação das estruturas do tronco cerebral, controlando o padrão da taxa cardíaca e sua relação com a respiração. Estes achados sugerem uma possível imaturidade do sistema nervoso simpático dos bebês de mães deprimidas. Uma limitação deste estudo é que os autores não avaliaram os valores basais de cortisol e só o fizeram após o procedimento de interação do bebê com a mãe. Assim não podemos saber se os níveis estiveram altos pelo estresse agudo de interação com a mãe ou se já o eram anteriormente por um estresse crônico. Em ambos os casos, os níveis elevados podem dever-se ou a uma falha da mãe em proteger o bebê e tamponar os fatores estressantes ou a uma maior suscetibilidade genética de seu eixo HPA.

Motta et al (34) avaliaram em um estudo preliminar a associação entre depressão materna e alterações do eixo HPA em bebês de 6 meses de idade, através da dosagem do cortisol salivar por radioimunoensaio. Foi colhido o cortisol basal, e após o estressor “face imóvel”, em 8 bebês de MD e 10 bebês de mães não deprimidas (avaliadas pelo MINI, EPDS e BDI). Os dados preliminares demonstraram um nível de cortisol basal significativamente mais alto nos bebês de mães deprimidas ($p=0,003$) e uma correlação significativa entre BDI materno e cortisol basal dos bebês ($r=0,58$ $p=0,011$). Embora estes sejam dados iniciais, corroboram a hipótese de um maior funcionamento no eixo HPA dos bebês de MD.

Bugental et al (2) avaliaram o efeito de duas variáveis, a indisponibilidade emocional materna e a rigidez materna através de punições físicas, nos níveis de cortisol basal e pós estressor de 44 bebês no segundo ano de vida. A indisponibilidade materna foi dividida em 2 tipos: intencional, na qual as mães desenvolveram e mantiveram ao longo dos dois anos uma estratégia emocional de retirada, e não intencional, devida a depressão materna. Foi encontrada uma elevação significativa dos níveis de cortisol basal nas crianças cujas mães tinham maiores índices de indisponibilidade emocional intencional ($r=0,37$ $p<0.01$), mas estes índices foram ainda mais altos quando a indisponibilidade não era intencional ($r=0,57$ $p<0.001$). O tamanho de efeito (TE) na indisponibilidade devida a depressão materna foi de 0,94.

Muitos autores sugerem, a partir de estudos pré-clínicos e clínicos, que a elevação da produção dos glicocorticóides nesta fase inicial do desenvolvimento está relacionada no curto prazo a uma maneira adaptativa de lidar com o estresse que não é “tamponado” por um cuidador adequado (2,14,41,,42).

4.2.2.Alterações em pré-escolares

Essex et al (35) avaliaram crianças aos 4,5 anos de vida que haviam tido uma exposição persistente a um estressor no ambiente familiar durante o 1º ano e que no momento estavam ou não tendo uma exposição a um estressor. Estes dois grupos foram comparados a dois outros que não haviam tido exposição persistente precoce (1º ano) a um estressor, tendo ou não uma exposição a um estressor familiar aos 4,5 anos. A exposição persistente no 1º ano sensibilizou o sistema LHPA quando estas crianças novamente foram expostas a situação de estresse aos 4,5 anos. Elas apresentaram níveis de cortisol significativamente mais altos que aquelas que não haviam sido expostas a estímulos estressores no 1º ano e estavam ou não sendo expostas aos 4,5 anos e àquelas que haviam sido expostas, mas não o estavam sendo aos 4,5 anos. O mais potente preditor do cortisol elevado foi a depressão pós-parto da mãe no 1º ano de vida. Este estudo sugere uma suscetibilidade das crianças expostas a situação de estresse no primeiro ano de vida a novas situações de estresse.

4.2.3.Alterações em crianças em idade escolar

Lupien et al (36) demonstraram em 217 crianças de 6 a 10 anos, com status sócio-econômico (SSE) baixo, níveis de estresse significativamente aumentados em relação as crianças com SSE alto, e este efeito foi demonstrado a partir dos seis anos. Também os níveis de cortisol salivar das crianças, independente do sexo, foram significativamente relacionados com a extensão da sintomatologia depressiva de suas mães ($r=0.22$ e $p=0.004$). Os autores encontraram que altos níveis de cortisol em crianças independentemente do SSE estão significativamente correlacionados com a sintomatologia depressiva da mãe ($r=0.22$, $p=0.004$).

O ganho familiar correlacionou-se negativamente tanto com os escores de depressão materna ($r=-0.25$ e $p=0.001$), quanto com os níveis de cortisol da criança ($r=-0.31$ e $p=0.001$), sugerindo que o ganho da família é também um preditor significativo para ambos os escores.

Ashman et al (37), através de um estudo retrospectivo, buscaram avaliar de que forma a depressão materna, ao longo dos anos, estava associada a sintomas mentais e ao nível de cortisol salivar em crianças entre 7-8 anos. Foram avaliadas 44 duplas cujas mães tinham diagnóstico de depressão e 29 nas quais não havia este diagnóstico pelo DSM III-R e pelo CES-D. As crianças com relato de sintomas de internalização (afeto depressivo e ansioso, retraimento e queixas somáticas) e cujas mães tinham história de depressão demonstraram cortisol basal significativamente elevado no laboratório. O maior preditor de cortisol basal elevado aos 7-8 anos foi a presença de depressão materna durante os primeiros dois anos da criança, assim provendo evidência de que a exposição à depressão materna nos primeiros dois anos de vida pode ser relacionada a altos níveis de cortisol mais tarde na vida.

4.3. Alterações comportamentais, no desenvolvimento motor e mental

Muitos estudos sugerem que as manifestações comportamentais associadas a depressão materna podem ocorrer muito cedo no desenvolvimento do bebê e repercutir ao longo de sua vida.

4.3.1 Alterações em bebês (0-3anos):

Field et al (17) realizaram a filmagem dos bebês de 3 a 6 meses na interação face a face com suas mãe e com um estranho, como já foi descrito anteriormente. Os autores avaliaram a performance comportamental dos bebês através de uma escala de medida de interação (Field 1980). Os bebês de mães deprimidas demonstraram uma interação mais pobre não só com suas mães, mas também quando interagiram com estranhos. Associado a frequência cardíaca mais elevada, os bebês de mães deprimidas apresentaram uma menor vocalização ($p<0,001$) e mais freqüentemente desviaram o olhar ($p<0,01$) na interação, tanto com suas mães como com estranhos em relação ao grupo controle. A maioria de seus comportamentos não diferiu em ambos os grupos, exceto por apresentarem maior aversão ao olhar (olhar ao longe) e menor orientação da cabeça em direção a mãe ($p<0,001$), sugerindo que fatores ambientais estejam envolvidos nos resultados.

Cohn e Tronick (25) avaliaram a interação de mães deprimidas com seus bebês de 6 a 7 meses. Eles subdividiram o comportamento materno em 3 padrões: retirado, intrusivo ou adequado. A interação foi realizada através do paradigma face a face por 3 minutos e após durante 40 minutos na interação espontânea. Quando retiradas, as mães brincavam pouco com seus bebês, raramente falavam com eles na linguagem de bebês e tinham um afeto triste e

pouco modulado. As mães intrusivas expressavam irritação para com seus bebês e interferiam em suas atividades espontâneas e próprias. As mães mais adequadas eram capazes de interagir positivamente com seus bebês. Foram utilizados descritores comportamentais, durante a interação face a face, codificados e analisados segundo a segundo. Os autores encontraram diferenças notáveis, nos bebês, conforme a mãe fosse retirada ou intrusiva. Os bebês de mães retiradas eram angustiados, irriquietos, procuravam engajamento sem sucesso e gastavam mais tempo chorando, i.e, protestavam significativamente mais. Os bebês de mães intrusivas evitavam significativamente mais o olhar (olhavam ao longe) e o interagir com suas mães. Ambos os grupos de bebês tinham uma interação significativamente menos positiva ($p < 0,001$) em relação ao grupo dos bebês de mães deprimidas socialmente positivas (adequadas). Associado a isto, as mães socialmente positivas apresentavam uma maior amplitude de comportamento e afeto.

Field et al (9) encontraram numa amostra de mães deprimidas uma persistência da depressão em 70% delas ainda aos 6 meses de vida do bebê. Estes bebês, aos 12 meses, demonstraram um atraso no desenvolvimento, avaliado através da escala de Bayley, sinais neurológicos leves, menor comportamento exploratório e percentil de peso mais baixo.

Pickens & Field (30) observaram afetos menos positivos em bebês de 3 meses de mães deprimidas, sugerindo um comportamento depressivo já num período inicial. As duplas foram filmadas na interação face a face por 3 minutos. Para avaliação das expressões faciais dos bebês foi utilizado o sistema AFFEX (Izard & Dougherty, 1980) no qual são codificadas 10 expressões faciais (interesse, alegria, raiva, tristeza, surpresa, medo, angústia, desagrado, auto-conforto, aversão ao olhar/olhar ao longe). Os bebês das mães deprimidas obtiveram escores significativamente mais altos de expressões negativas. Os bebês de mães deprimidas ficaram significativamente mais tempo da interação com expressões de tristeza ($p < 0,01$) e raiva ($p < 0,01$) e menos tempo demonstrando interesse ($p < 0,05$) por suas mães. Estes bebês demonstraram preferência por imagens de faces tristes, o que pode estar correlacionado com as expressões mais usuais de suas mães.

Campbell et al (26) avaliaram 67 mães deprimidas e 63 mães com sintomas subclínicos ou em remissão e seus bebês. Todas as mães eram casadas e de classe média. Elas foram filmadas interagindo, em casa, com seus bebês aos 2, 4 e 6 meses. Aos 2 meses, não houve diferenças significativas entre os dois grupos na interação face a face, na amamentação e no brincar. Entretanto quando a depressão da mãe se estendeu até os 6 meses do bebê (depressão crônica), mais freqüentemente na interação face a face, suas expressões foram compatíveis com raiva e irritação e seu bebê chorava, gritava e se agitava mais. As mães com

depressão crônica apresentavam menos contato físico, visual e verbal na interação com seu bebê e no brincar eram menos positivas e engajadas afetivamente do que aquelas cuja depressão havia sido relativamente transitória. Estes achados sugerem fortemente a necessidade de distinguir entre depressão transitória e prolongada (protraída), em relação aos efeitos no desenvolvimento do bebê.

Peláez-Nogueira et al (50) demonstraram que o toque das mães deprimidas pode aumentar o afeto positivo e a atenção de seus bebês, compensando o efeito negativo da falta de uma afetividade adequada durante a interação. No entanto, não se pode generalizar os resultados, pois os autores utilizaram uma amostra homogênea de mães adolescentes e os efeitos a longo prazo deste tipo de intervenção ainda não foram estudados.

Hipwell et al (8) avaliaram 82 duplas de mães- bebês em um seguimento de 1 ano. Vinte e cinco mães possuíam depressão unipolar, 9 submetidas a internação e 16 tratadas ambulatorialmente. Embora poucos sintomas residuais ainda estivessem presentes ao final do primeiro ano das crianças, perturbações interacionais foram evidentes. O diagnóstico de depressão psicótica (c/internação) e não psicótica (s/internação) foi relacionado de forma relevante com apego inseguro, medido através do paradigma de Situação estranha de Ainsworth ("strange situation"- SS)

Frankel e Harmon (27), através de uma amostra de 30 mães deprimidas e 32 mães não deprimidas (pelo BDI) e seus filhos de 3 anos, avaliaram a interação das mães com a criança e o padrão de apego (SS). As mães deprimidas foram classificadas em três grupos: Depressão Episódica DE (n=13), Depressão persistente (distimia) DP (n=7), e mães com Depressão Dupla DD (n=10). As mães com depressão (sem discriminar o tipo) descreveram a si mesmas e a seus filhos mais negativamente. As mães classificadas como tendo DD foram significativamente menos disponíveis emocionalmente e demonstraram afeto e comportamento significativamente mais negativo ($p < 0,03$) durante a SS. As crianças das mães com DD apresentavam apego mais inseguro que os outros dois subgrupos. Assim, os autores concluíram, a partir de sua amostra, que as conseqüências da depressão materna variaram dependendo do tipo, severidade e cronicidade da depressão.

Martins e Gaffan (28), através de uma metanálise que incluiu 7 estudos, verificaram a associação entre depressão materna e o padrão de apego, a partir do paradigma da SS. Os bebês de MD apresentaram menos freqüentemente apego seguro e mais freqüentemente apego evitativo e desorganizado que os bebês das mães controle. Os autores identificaram limitações em seu estudo, entre elas, que os artigos revisados não discriminaram se as mães eram do tipo intrusivo, retirado ou adequado. Em dois artigos em que não foi encontrada

correlação entre apego inseguro e depressão materna, o grupo estudado era formado por crianças com 12 meses, prejudicando a avaliação do padrão de apego através da SS. Os autores foram criteriosos na escolha dos trabalhos, pois delimitaram com cuidado as características dos grupos de mães deprimidas e de mães não deprimidas. As mães do grupo alvo deveriam apresentar sintomas depressivos ao longo do período de vida do bebê e as do grupo controle não deveriam apresentar um transtorno depressivo em nenhum momento do estudo. Todos os bebês foram avaliados nos padrões de apego pela SS e as famílias deveriam ser predominantemente livres de problemas como separação dos pais, mau trato infantil ou algum outro quadro psiquiátrico associado da mãe.

Em um grande estudo longitudinal foram acompanhados 1215 duplas mãe-bebê (51) a partir do nascimento até os 36 meses, num total de 6 encontros. As mães foram avaliadas a cada encontro e categorizadas (CES-D, Radloff 1977) como tendo depressão crônica (DC), depressão com intervalos (DI) e sem depressão (ÑD). As crianças de mães com DC, na interação com suas mães, tiveram escores significativamente mais baixos na linguagem expressiva (TE =0,43). Suas mães avaliaram-nas como menos cooperativas (TE=0,46) e com mais sintomas de internalização (afeto depressivo e ansioso, retraimento, queixas somáticas) e de externalização (comportamento agressivo e destrutivo)(TE=0,62) em comparação com as crianças dos grupos de mães com DI e ÑD. As mães com DI, por sua vez, avaliaram seus filhos como menos cooperativos (TE=0,34) e com mais sintomas de internalização e de externalização (TE=0,52) que os filhos de mães ÑD. Os pesquisadores avaliaram a sensibilidade materna, incluindo presença suportiva, respeito pela autonomia e ausência de hostilidade e observaram que mães deprimidas com baixa renda foram menos sensíveis a seus filhos quando comparadas as mães deprimidas com maior renda, principalmente quando a depressão era crônica. A sensibilidade materna foi um forte preditor, além da depressão materna, dos escores de prontidão escolar, linguagem expressiva ($p < 0,001$) e de menores problemas comportamentais ($p < 0,05$).

4.3.2. Alterações em crianças em idade escolar

O trabalho de Ashman et al (37) demonstrou a associação de sintomas de internalização com alteração no eixo HPA em crianças de 7 a 8 anos, filhas de mães deprimidas, quando submetidas a estresse.

A proposta de estudo de Malcarne et al (33) foi comparar correlatos de angústia numa amostra de crianças de 8 a 12 anos de mães deprimidas. A amostra consistiu-se de 40 crianças filhas de mães deprimidas e 46 de mães não deprimidas. Foram examinadas as associações entre depressão, sintomas de internalização, sintomas de externalização e

habilidade verbal nas crianças, associadas ao nível de depressão materna e à existência de eventos traumáticos de vida. As crianças de mães deprimidas tinham significativamente escores mais altos de sintomas depressivos e de sintomas de internalização e de externalização ($p < 0,01$). Os resultados indicaram que sintomas depressivos tendem a ser mais consistentemente relacionados à depressão materna. Os sintomas depressivos das crianças foram correlacionados a eventos estressantes de vida somente quando as mães não eram deprimidas. Crianças com fatores de risco ambiental mais alto, mas que possuíam maior nível de habilidade verbal relatavam significativamente menos sintomas depressivos, de internalização e de externalização. Esta habilidade intelectual pode constituir um protetor contra estresse. Os autores fizeram uma ressalva por se tratarem de dados preliminares. Além disto, esta pesquisa não examina o efeito da depressão materna no início do desenvolvimento. Podemos supor que estas mães que estavam deprimidas no momento da coleta de dados tenham mais probabilidade de já terem apresentado depressão no início do desenvolvimento de seus filhos. Sendo assim, os problemas das crianças podem estar relacionados com aquele período e não só com o momento da pesquisa.

5. Discussão

A maneira como Winnicott, Bion e Bolwby chegaram as suas teorias da mente, onde estão incluídos os conceitos respectivamente de mãe suficientemente boa, de *reverie* materno e de sistema de apego, deu-se através da observação intuitiva e não da metodologia científica formal. No entanto, partimos de teorias como estas para que possamos testar hipóteses científicas. Além disto, muitos dos aportes que tornam possível testá-las cientificamente são muito rudimentares para que possamos afirmá-las ou refutá-las em sua total extensão. Entretanto, os trabalhos experimentais que seguem uma metodologia científica formal têm demonstrado uma estreita relação entre o padrão de cuidado primário e o desenvolvimento da criança. A pesquisa tem confirmado esta associação e tem demonstrado alterações nos sistemas neuroendócrino e comportamental de crianças que sofreram privação e um estresse importante, em intensidade e tempo de duração, no início do desenvolvimento.

Esta revisão demonstra que a mãe deprimida freqüentemente tem um padrão de cuidado do bebê não suficientemente bom, principalmente quando a depressão se estende por vários meses. A qualidade da interação parece ser influenciada de forma significativa pelo grau de gravidade, pela duração dos sintomas depressivos e pelo padrão comportamental da mãe com o bebê, se intrusivo, retirado ou adequado. O padrão de vínculo está associado a alterações no EEG, no eixo HPA, no SNV e no padrão comportamental destas crianças.

Embora mecanismos genéticos possam ter um papel nesta associação, torna-se claro que devemos considerar a qualidade da interação mãe-criança e a qualidade da maternagem como contribuintes importantes para o padrão de desenvolvimento neurológico, neuroendócrino e psicológico do indivíduo.

Os estudos demonstram uma dificuldade da mãe deprimida em tamponar a ação de estímulos estressores e em promover estímulos que favoreçam o aprendizado de estratégias adequadas e adaptativas para lidar com situações estressantes.

O eixo HPA fisiologicamente é menos responsivo ao estresse a partir dos 2 a 3 meses de idade (47). Isto contribui para um desenvolvimento adequado, pois o bebê recebe uma carga de estímulos muito intensa devido a sua incapacidade física e desconhecimento do mundo que o cerca. Em vários estudos, houve uma associação entre o convívio com a DM no início da vida e a alteração no nível do cortisol. Estes estudos sugerem a ocorrência de uma maior sensibilidade do eixo HPA destes bebês a eventos estressantes na infância. No entanto, encontramos apenas dois estudos onde é demonstrada a associação de depressão pós-parto (DPP) e níveis alterados de cortisol salivar em bebês de menos de um ano de mães deprimidas. Ambos encontraram níveis elevados nos primeiros meses de vida, demonstrando uma maior atividade do eixo HPA, a qual não seria fisiologicamente esperada. No estudo de Field (32) não fica claro se os níveis elevados de cortisol salivar são devidos àquele momento específico de interação com a mãe. No outro estudo, em que o cortisol basal está alterado, tratam-se de resultados preliminares.

Apesar disto carecemos de artigos com estudos longitudinais sobre o comportamento do eixo HPA do bebê associado a depressão materna, comparando alterações iniciais, a médio e longo prazo, verificando também quais repercussões e/ou prejuízos decorrentes dos níveis de cortisol elevados. Sabemos que o aumento dos GC no estresse a curto prazo serve com função adaptativa (52,53), no entanto a exposição crônica contribui para o desenvolvimento de patologias físicas e mentais (35, 54). Em nível celular, o estresse crônico pode levar a alterações estruturais com morte celular e interrupção da neurogênese em hipocampo, assim como alterações do sistema imunológico celular (53,55). Do ponto de vista cognitivo pode levar a alterações de memória e aprendizado. Além disto, podem ocorrer alterações do padrão de resposta emocional a eventos estressantes (12, 13, 35, 54)

Nos estudos em que foram avaliados tanto o eixo HPA quanto o padrão comportamental foi demonstrada uma coexistência de alterações em ambos os níveis. Logo, o padrão de vínculo da mãe com o bebê, o padrão de apego do bebê com a mãe e o desenvolvimento do sistema de estresse (LHPA) estão intimamente associados.

6. Conclusão

Não podemos excluir a influência genética da depressão materna predispondo a criança a uma maior suscetibilidade mental. No entanto a pesquisa com animais sugere fortemente que o surgimento do padrão de resposta ao estresse ocorre, pelo menos em parte, como uma função do padrão de cuidado parental, i.e, de um modo de herança não genômica, podendo levar a alterações tanto na fisiologia celular quanto no comportamento durante toda vida.

Estudos de manipulação e de padrão de cuidado maternal no período inicial em mamíferos não humanos têm podido demonstrar a influência do meio ambiente no desenvolvimento dos sistemas comportamental e neuroendócrino em resposta a estressores durante toda vida dos filhotes. Da mesma forma os estudos com bebês humanos têm evidenciado os prejuízos para o desenvolvimento do indivíduo causados por abuso e negligência (5,54).

O estilo de interação emocional ao qual o bebê está exposto pode ser mais crítico que o diagnóstico de depressão materna em si. No entanto, é significativa a associação de depressão materna e alterações no padrão de interação mãe-bebê.

Além disso, parece haver um impacto menor da depressão materna na relação mãe-bebê e no desenvolvimento da criança quando outros fatores de risco não estão associados, como baixo apoio marital ou da família mais ampla e baixo SSE.

É fundamental o reconhecimento da importância do período inicial como crítico para o desenvolvimento do indivíduo, considerando os achados neuroendócrinos, autonômicos e psicológicos na criança associados a depressão materna,. Assim sendo, é crucial o apoio familiar, terapêutico e social para que mães deprimidas possam exercer sua maternagem adequadamente.

Visando a elaboração de estratégias preventivas que visem diminuir a morbidade das crianças de mães com DPP, é fundamental a pesquisa correlacionando alterações neurológicas, endócrinas e comportamentais. Dentro disto, por exemplo, são necessários mais estudos que investiguem quão cedo podem estar presentes alterações no eixo LHPA destes bebês e quais as conseqüências a médio e longo prazo decorrentes dos níveis de cortisol alterados.

6. Bibliografia

1.Gunnar, MR. Quality of early care and buffering of neuroendocrine stress reactions: potencial effects on the developing human brain. Preventive Medicine, 1998; 208:211- 27.

2.Bugental DB, Martonell GA & Baarraza V. The hormonal costs of subtle forms of maltreatment. Hormones and Behavior 2003;237:244-43.

3. Perry B. & Polard R. Homeostasis, stress, trauma and adaptation. A neurodevelopmental view of childhood trauma. Child and Adolescent Clinics of North America, 1998, 33:51-7.

4.Greenoough W & Black J. Induction of brain estructure by experience: substrate for cognitive development. In M.R. Gunnar & C.A. Nelson(Eds), Minessota Simposia on Child Psychology 24: Developmental Behavioral Neurocience 1992, 155:200.Hilsdale, Nj:Lawrence Erlbaum.

5 Glasser, D. Child abuse and neglect and the Brain_ A review. J. Child. Psychol. Psychiat, 2000, 97:116- 41.

6.Kandel, E.R. Biology and the future of psychoanalysis : A new intellectual framework for psychiatry revisited. American Journal of Psychiatry,1999; 505:524- 156.

7.Weinberg M.K. & Tronick E.Z. Emotional Characteristics of infants associated with maternal depression and anxiety. Pediatrics, 1998; 1298:1304-102 n^o 5 .

8.Hipwell AE, Goossens FA, Meelhuish EC & Kumar R. Severe maternal psychopathology and infant-mother attachment. Development and Psychopathology, 2000;157:175- 12.

9.Field T. Infants of depressed mothers. Development Psychopathology 1992; 49:66- 4.

10.Field, T. Early interventions for infants of depressed mothers. Pediatrics 1998; 1305:1310- 102 n^o5.

11.Murray L & Cooper, PJ. Effects of posnatal depression on infant development. Arch. Dis. Child1997;99:101-77.

12.Carlson M & Earls F. Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivatooon in institutionalized children in Romania. Ann N Y Acad Sci U S A 1997;419:428-807.

13.Kaufmann J. Depresive disorders in maltreated children. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry1991; 257:265-30.

14.Plotsky, PM, Owens MJ & Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression_Hipothalamic-Pituitary-Adrenal Axis.The Psyquiatry Clinics of North America, Psychoneuroendocrinology 1998;293:307-21:2

15.Spangler G.& Grossmann E. Biobehavioral organization in securely and insecurely attached infants. *Child Development*1993; 1439:1450-64.

16.FieldT, Pickens J & Fox N. Vagal tone in infants of depressed mothers. *Developmental Psychobiology*1995; 227:231-7.

17.Field T, Healy b, Golstein S, Perry S & Bendell D. Infants of depressed mothers show “depressed” behavior even with nondepressed adults. *Child Dev*1988; 1569:1579-59.

18.Dawson G, Frey K, panagiotides H, Yamada E, Hessel D &. Osterling J. Infants of depressed mothers exhibit atypical frontal electrical brain activity during interactions with mother and with a familiar, nondepressed adult. *Child Dev* 1999,1058:1066-70.

19.Field T, Picckens J, Fox NA, Nawrocki T & Gonzales J. Relative right frontal EEG activation in 3- to 6-month-old infants of “depressed” mothers. *Developmental Psychology* 1995; 358:363-31:3.

20.Kaufmann J, Plotsky PM, Nemeroff CB & Charney DS.2000. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biological Psychiatry*, 48, 8, pp778-790.

21.Levine, S., Haltmeyer, G.C., Kaas, G.C., Penenberg, V.H., 1967. Physiological and behavioral effects of infantile stimulation. *Physiol. Behav*,2, pp55-63.

22.Plotsky PM, Meaney MJ. Early postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor(CRF)mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res. Mol.Brain Res*1993;195:200-18.

23 Coplan, J.D., Andrews, M.W., Rosenblum, LA et al. Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early- life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*1996;1619:1623-93.

24.Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky P. & Meaney MJ. Maternal care during infancy regulates the expression of fearfulness in the rat. *Neurobiology* 1998, 5335:5340-95:9.

25.Cohn FC & Tronick E. Specificity of infant’s response to mother’s affective behavior. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*1988; 242:248-28:2.

26.Campbell SB, Cohn JF. & Meyers T. Depression in first-time mothers: Mother-infant interaction and depression chronicity. *Developmental Psychology* 1995; 349:357-31:3.

27.Frankel KA & Harmon RJ. Depressed mothers: They don’t always look as bad as they feel. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1996;289:298-35:3.

28 Martins C & Gaffan EA. Effects of early maternal depression on patterns of infant-mother attachment: a meta-analytic investigation. *J. Child Psychol. Psychiat* 2000;737:746-41:6.

29. Jones NA, Field T & Davalos M. Right frontal EEG asymmetry and lack of empathy in preschool children of depressed mothers. *Child psychiatry and human development* 2000; 189:205-30.

30. Pickens J. & Field T. Facial expressivity in infants of depressed mothers. *Developmental Psychobiology* 1993; 986:988-29:6.

31. Field T, Lang C & Martinez ^a Preschool follow-up of infants of dysphoric mothers. *Child Psychol* 1996; 272:279-25. _pedir

32. Dawson G & Ashman SB. On the origins of a vulnerability to depression: the influence of the early social environment on the development of psychobiological systems related to risk for affective disorder. In Nelson, C.A (Ed.). *The effects of adversity on neurobehavioral development: Minnesota Symposia on child psychology* 2000, 245:280-31. Apud Gunnar M & Donzella B. Social regulation of cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology* 2002, 199:220-27.

33. Malcarne VL., Hamilton NA, Ingraam RE & Taylor L. Correlate of distress in children at risk for affective disorder: exploring predictors in offspring of depressed and nondepressed mothers. *Journal of affective disorders* 2000, 243:251-59.

34 Motta MG, Brunstein C, Luz C, Perrone S, Lucion AB & Manfro GG. Alterações no eixo do estresse em bebês de mães deprimidas. Achados Preliminares. Poster apresentado na IX Jornada Gaúcha de Psiquiatria da Região Sul, IV Jornada Gaúcha em julho de 2002.

35. Essex MJ, Klein HM, Choo Eunsuk & Kalin NH. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later exposure: effects on cortisol and behavior. *Society of biological psychiatry* 2002; 776:784-25. -48.

36. Lupien SJ., King S., Meaney M. & McEwen B.S. Child's stress hormone levels correlate with mother's socioeconomic status and depressive state. *Biological Psychiatry* 2000; 976:980

37. Ashman SB, Dawson G, Panagiotides H, Yamada E & Wilkinson CW. Stress hormone levels of children of depressed mothers. *Development and Psychopathology* 2002; 333:340-14.

38. Liu Dong et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptor, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997, 1659:1662-277.

39. Lucion AB, Pereira FM, Winkelman EC, Sanvitto GL & Anselmo-Franci JÁ Neonatal handling reduces the number of cells in the Locus Coeruleus of rats. *Behav. Neurosci*, 2003, 894:903-117(5).
40. Gomes C et al. Neonatal handling and reproductive function in female rats. *J. Endocrinol* 2004(in press)
41. Severino GS et al. Effects of neonatal handling on behavior and prolactin stress response in male and female rats at various ages and estrous phases of females. *Physiol. Behav* 2004, 489:498-81.
42. RAnisman H, Zaharia MD, Meaney MJ & Merali Z. Do early-life events permanently alter behavioral and hormonal responses to stressors? *Int J Dev Neurosci* 1998, 149:164-16.
43. Spitz RA. *O primeiro ano de vida*. 7ª Edição_São paulo Ed. Martins Fontes, 1996.
44. Gunnar MR & Donzella B. Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology* 2002, 27:199-220.
45. Winnicott D. *Teoria do Relacionamento Paterno-Infantil*. In: *O Ambiente e os Processos de Maturação*. Artes Médicas, Porto Alegre, 1988.
46. Bion W. *Aprendendo com a Experiência*. Ed Imago, Rio de Janeiro, 1991.
47. Bowlby J. *Attachment na loss*, vls 1 e 2. New York, Basic Books, 1969, 1973.
48. Trevarthen, C. & Aitken, K. J. Brain development, infant communication and empathy disorders: intrinsic factors in child mental health. *Development and Psychopathology* 1994; 599:635-6.
49. Fox 1991, Fox e Davidson 1987, Silberman e Weingartner 1986
50. Peláez-Nogueira M., Field T, Hossain Z & Pickens J. Depressed mothers touching increases infants' positive affect and attention in still-face interactions. *Child Dev* 1996; 1780:1792-67.
51. NICHD (National Institute of Child Health and Human Development).. Research Network. Chronicity of maternal depressive symptoms, maternal sensitivity, and child functioning at 36 months. *NICHD Early Child Care. Developmental Psychology* 1999; 1297:1310-5:5.
52. Ramsay DS & Lewis M. Developmental change in infant cortisol and behavioral response to inoculation. *Child Development* 1994; 1491:1502-65.
53. Yusim A, Bliss T., Sapolsky R. Glucocorticoids exacerbate insult-induced declines in metabolism in selectively vulnerable hippocampal cell fields. *Brain Research* 2000, 109:117-870.

54. Heim C & Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Society of Biological Psychiatry* 2001, 1023:1039- 49.

55. McEwen BS. The neurobiology of stress:from serendipity to clinical relevance. *Brain Research* 2000, 172:189-886.

6. Artigo II_ Versão em Inglês

Elevation of salivary cortisol levels at six months in infants of depressed mothers.

Authors: Maria da Graça Motta, Carla Brusntein, Clarice Luz, Aldo Bolten Lucion, Gisele Gus Manfro

Abstract

Background: Since recent studies suggest a correlation between elevated cortisol levels in infancy and history of maternal depression during the early years of life, the current study aims to examine the correlation between post-partum depression and salivary cortisol levels, as well as the behavioral and motor changes in six-month old infants, before and after a moderate stressor compared with a control group.

Method: Thirty-nine six-month old infants from the child care outpatient clinic and the neonatology service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) participated in the study. The presence of depression was evaluated using the MINI, according to DSM-IV, and severity of depression was assessed using the Edinburgh Post-Partum Depression Scale (EPDS) and the BECK Depression Inventory (BDI) for both groups: the 16 mothers with major depression and the 23 control mothers.

The babies were submitted to a mild stressor and their salivary cortisol was collected before and after 10 min and 20 min of this procedure. The dosage of salivary cortisol was performed by radioimmunoassay. Evaluation of mental and motor development was done using the Bayley Scales of Infant Development-II (BSID-II).

Results: Elevated baseline levels of salivary cortisol were found in the infants of depressed mothers as compared to controls ($0,680\mu\text{g}/\text{dl}\pm 0,3879$ vs $0,321\mu\text{g}/\text{dl}\pm 0,2085$, $p=0,004$). There was also a statistically significant difference between the means of cortisol level variation at 10 minutes after the stressor in infants of depressed mothers ($p=0.03$). A positive correlation was seen between the baseline cortisol levels of the infant and the mothers' BDI ($r= 0,468$, $p< 0,01$) and between the baseline cortisol levels of the infant and the mother ($r=0,49$, $p< 0,01$).

Conclusion: The findings suggest that six-month old babies may already be undergoing persistent, chronic changes in the HPA axis. Elevated cortisol levels shared by depressed mothers and their infants also suggest a genetic contribution.

These results associated with clinical and preclinical studies of deprivation suggest that early interventions in the depressed mothers should be performed also with a view to preventive

work concerning the offspring, considering the likely influence of the relationship with a depressed mother.

Key Words

Limbic-hypothalamic-pituitary axis (LHPA), maternal deprivation, postpartum depression, infants, salivary cortisol, Bayley scale

1. Introduction

There is considerable evidence indicating a strong influence of the mother and/or primary caregiver on the neurobiological and psychological development of the child (1-16). The mother appears to buffer the stressful factors of the internal and external environments of the infant (3, 5, 6, 8, 9). This protection, associated with tactile, visual and auditory stimuli, as well as with understanding and fulfilling the infant's needs, will enable the development of genetically pre-programmed positive capacities (2, 17).

The periods of development called sensitive during the first years of life are critical to acquire a pattern of attachment (1,5,10) and stress systems (1,5). During these periods there will be stabilization and greater proliferation of certain synapses in detriment of others (17-21). If the mother fails to provide adequate protection and stimulation to the infant, the chances of damaging the neurobiological and psychological development processes increase significantly, leading to medium and long-term repercussions (17, 22).

It has been observed that some physiological and biochemical stress markers are altered in children who suffered a more intense and persistent type of physical and/or psychological deprivation in their early years, such as increased heart rate as compared to the control group (1, 30), abnormality in the frontal and left temporal region at electroencephalogram (EEG) (31), changes in the limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis (LHPA) shown by the circadian rhythm (7) and the urinary (25) and salivary cortisol levels (5, 13-16, 32). Nashmias et al found an association between insecure attachment and elevation of the cortisol levels in response to stress (5).

In rodents and non-human primates, which have undergone maternal deprivation or some other type of persistent stressor during the initial period of development, variations were observed in gene expression and neurotransmitter and specific receptor synthesis (33, 34, 37, 38), and in neurohormonal secretion (33-37). These changes had repercussions on the subsequent manner in which these animals responded to stressor stimuli (33-37) in adulthood. Other pre-clinical studies have shown that chronic stress may lead to changes such as cell death and interruption of hippocampal neurogenesis, as well as changes in the immune system

of cells (39, 40). Lucion et al (41) demonstrated that neonatal stress induces a permanent reduction in the number of nerve cells in the locus ceruleus.

Post-partum depression (PPD), a depressive disorder that typically begins between 4 and 12 weeks after the birth of an infant (42), may be considered a cause of maternal deprivation in humans. It occurs in 10 to 15% of the mothers in the first two months post-partum, and it may persist in up to 51% of these mothers, at least until the baby turns 6 months old (25).

There have been several neurological and behavioral findings in the baby, associated with the mother's depression, such as attachment pathologies (10, 23, 44, 45), changes in the EEG (46-48) and in mental and motor development (25). The infants of depressed mothers more frequently present behavioral changes such as gaze aversion and less vocalization (32, 48-50). In older children learning deficits, internalization symptoms (12) and depressive disorder (12, 51) were more frequently seen.

Maternal depression is associated with the elevation of salivary cortisol levels in infants aged 3 to 6 months (32), and in infants aged two years (16). Children whose mothers had a history of depression during their first few years of life presented high levels of salivary cortisol at a pre-school (14) and school age (15).

Based on the pre-clinical and clinical studies, we assume that the pattern of the mother's bond with the infant due to persistent PPD may modify the basal activity pattern and behavior towards to the LHPA axis, at the same time as an identifiable behavioral change as early as at 6 months of life. Thus, the present study aims to examine the correlation between post-partum depression and the salivary cortisol levels, as well as motor and behavioral changes in 6-month babies, before and after a moderate stressor comparing them with a control group. .

2. Method

Subjects

Sixteen 6-month old infants (up to another 15 days) and their depressed mothers and twenty-three 6-month infants (up to 15 days more) and their nondepressed mothers chosen by convenience by the Child Care and Neonatology Service at Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) were included in the study. In order to be included in the study, the babies had to be healthy, born at full term, with adequate weight and an Apgar score from 8 to 10, no twins, without malformations or a history of clinical complications previous to the assessment. In order to participate in the study the mothers had to be the main caregivers, there had to be a possibility to contact them by telephone, they had to be literate and over 18 years of age. After agreeing to participate in the study, the mothers signed the Letter of Informed Consent. The study was previously approved by the Ethics and Research Committee at HCPA.

Mothers with a current or past diagnosis of other psychiatric disorders on axis 1, that were not depressive disorder with or without symptoms of anxiety, as well as imminent risk of suicide or psychoactive substance abuse during or after pregnancy, were excluded from the study.

Procedures

Instruments

The mothers were evaluated at HCPA with a clinical interview and a brief standardized diagnostic semi-structured interview *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) for adults (52), according to the DSM-IV criteria. The severity of depression was also evaluated using the Beck Depression Inventory (BDI) (53) and the Edinburgh Post-Partum Depression Scale (EPDS) (54). The BDI is a 21-item self-reporting scale with an intensity of 0 to 3 (the minimum score chosen results in a 99% sensitivity and a 72% specificity for depression). EPDS is a self-reporting scale of 10 items with an intensity of 0 to 3. The score between 10/11 when the scale was validated in Brazil resulted in the best specificity (82%) and sensitivity (84%) indexes for post-partum depression (55).

The mothers were characterized as depressed if they had symptoms compatible with Major Depressive Disorder in the clinical and semistructured (MINI) interviews, BDI at 13 points or over, and EPDS with indexes superior to or equal to 10 points. The mothers were characterized as non-depressed if they did not have a history of depression beginning with pregnancy and did not have symptoms compatible with Major Depressive Disorder during the clinical and semi-structured (MINI) interviews when the infant was 6 months old. Moreover they could not have scores higher than 11 points in the BDI and above 9 points in the EPDS.

Collection and evaluation of salivary cortisol and verification of mother and infant's heart rate.

Collection of saliva for cortisol measures (basal, 10 and 20 minutes post-stressor) was performed during the interval between 8 hours and 10 hours on a neutral day, at the infant's home, by a researcher, as long as the child did not have a fever or was ill. A specimen of the mother's saliva was also collected. The infant's heart rate was evaluated by auscultation with a stethoscope just after arriving at the house of the probands and after one min of the stressor.

The saliva was collected after the child had been breastfed, not less than 30 minutes and not more than 2 hours before, and had been submitted to oral hygiene with a damp cloth, by salivettes inserted beneath the participants' tongue. The salivette remained in the mouth of the infant and the mother for approximately 3 minutes. It was removed immediately after and placed in an empty syringe, and with the help of the plunger it was pressed until all of the saliva

retained in the cottonwool (minimum volume 0.5 ml) had been removed. The samples obtained were transferred to a plastic tube, appropriately identified with the number and name of the participant and kept in the freezer at -20° C until the time of dosage.

Cortisol dosage

The saliva samples were centrifuged at 3000 rpm in a clinical centrifuge for 5 minutes and the supernatant was frozen at -70° C until the tests were performed. The cortisol dosages were performed in serial batteries with a Kit from DPCO-MEDLAB solid phase, using monoclonal antibodies specific for cortisol, standardized for saliva specimens. All the specimens were analyzed in duplicate using the radioimmunoassay method, and the radioactivity was counted with a Gamma C 12 multichannel counter specifically meant to count gamma radiation. Inter and intra specimen variation was less than 10%.

The biochemist did not know the mothers' psychiatric diagnosis

Stressor

The Paradigm Face-to-Face Still-Face (56) was used to provoke a stress reaction in the infant. The infant was positioned towards the mother at a distance of about 60cm, at the same height of her eyes, so that it could look preferentially at her. The mother was asked to play with the infant for about three minutes, and right after this she was to look fixedly at it also for 3 minutes, this being her only interaction with the child during this period. The variables considered were the infant's vocalization, crying and coughing, observed during the stressor, at minutes 1, 2 and 3. The number of times the infant vocalized in each of the three min was counted.

Evaluation of mental and motor development – Bayley Scale

The evaluation of mental and motor development assessed by Bayley Scales of Infant Development-II (BSID-II) (57) was applied at HCPA on a different day from the one when the stressor was applied. The observer did not know the mother's diagnosis and did not participate at the time the saliva was collected.

The mental scale looks at the sensorial-perceptive, memory, problem-solving, vocalization capacities. The motor scale looks at the degree of control of body movements, as well as psychomotor coordination of an infant. Besides the general mental and motor score, a few categories were discriminated for evaluation: expressive language, comprehensive language, object permanence and vocalization. This scale may be used up to 42 months, as a diagnostic tool to identify delayed development.

Statistical Analysis

The results were expressed by mean plus/minus standard deviation. The demographic variables were compared using the Student t test, and the Exact Fisher test. The basal cortisol of the infants and mothers in both groups was compared using the Student t test. The effectiveness of response to the stressor in the cortisol levels was obtained by analysis of covariances (ANCOVA), comparing the pre and post-stressor variations, controlled for the baseline values and the heart rate by ANOVA for repeat measures. The Student t test was used to compare the time of vocalization. The Spearman correlation was used to verify the association between the variables basal cortisol of the infants and BDI of the mother, basal cortisol of the infants and basal cortisol of the mother, BDI and EPDS and mental and motor Bayley Scales. The analyses were performed using the SPSS for Windows, version 12.0 program. The values of $p < 0.05$ were considered significant.

3.Results

The total sample was 23 infants of non-depressed mothers, 11 boys and 12 girls, and 16 infants of depressed mothers, 9 boys and 7 girls. All of the depressed mothers had a diagnosis of current depressive disorder. The groups were homogeneous, as can be seen in Table 1

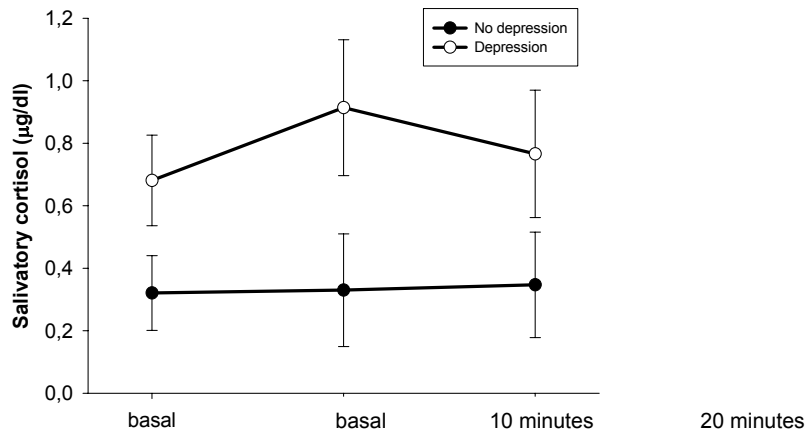
Table 1. Demographic variables and breastfeeding

Variables	Group of Mothers		p
	Depressed	Non-Depressed	
Breastfeeding (months)	4.2 ± 2.4	5.1 ± 1.62	,187*
Age of mother (years)	24.44 ± 4.52	24.09 ± 5.33	,831*
Mother's Level of Education ≥high school	8 (53.3%)	18 (78.3%)	,157**
Family Income (minimum wages)	3.56 ± 1.59	4.35 ± 2.95	,339*
Cohabitation w/father	13 (81.3%)	18 (78.3%)	1,000**

* Student t test

** Exact Fisher test

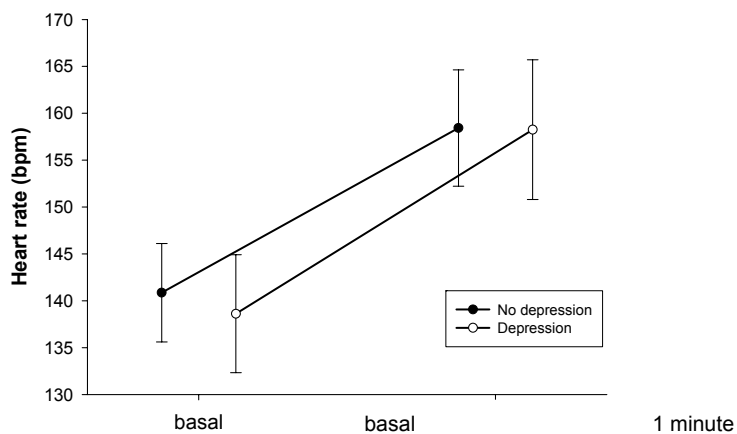
A statistically significant difference was found between the levels of basal cortisol (pre-stressor) of the infants of depressed and non-depressed mothers ($0.680 \mu\text{g/dl} \pm 0.3879$ vs $0.321 \mu\text{g/dl} \pm 0.2085$; Student 's t test $p=0.004$). A statistically significant difference was also found between the means of the basal and 10-minute variations in the infants of depressed mothers, compared to the infants of non-depressed mothers, controlled for basal values ($p=0.03$), but the same did not occur at 20 minutes post-stressor ($p=0.144$) (Figure 1).



Salivatory cortisol levels at different times for different groups

Figure 1 Values of the mean and 95% confidence interval of salivary cortisol at the different times for the different groups. *Significant difference for basal cortisol (Student's t) and 10 min post-stressor (ANCOVA)

The basal heart rate (pre-stressor) was not different between the two groups. Both groups had significant modifications of the values of the heart rate after 10 min of the still face stressor ($p < 0.001$) (Figure 2).



Values of the basal and post-stressor heart rates in the two groups

Figure 2 Values of the mean and 95% confidence interval of heart beats at the different times in the different groups. *The stressor was significant in both groups (ANOVA)

Although the depressed mothers had a higher basal cortisol ($1.019 \mu\text{g/dl} \pm 1.346$) compared to the non-depressed mothers ($0.475 \mu\text{g/dl} \pm 0.281$) this value did not reach statistical significance (Student's t test, $p = 0.067$).

A moderate correlation was observed between the infant's basal cortisol and the mother's BDI ($r = 0.468$; $p < 0.01$), between the mother's BDI and the mother's basal cortisol ($r = 0.0328$; $p < 0.05$) and between the infant's basal cortisol and the mother's basal cortisol ($r = 0.49$; $p < 0.01$). The correlation was strong between scales EPDS/BDI ($r = 0.804$; $p < 0.01$) and for the motor and mental Bayley Scales ($r = 0.533$; $p < 0.01$).

In the still face, the infants of non-depressed mothers vocalized significantly (1.78 minutes) longer than the infants of depressed mothers (0.88 minutes), considering the three minutes ($p=0.012$) of the stressor

The Bayley Mental and the Bayley Motor Scales were not altered in infants of depressed mothers as compared to the infants in the control group (Table 2).

Table 2 Bayley test in the 2 groups

	Bayley mental (n)		Bayley motor (n)	
	Infants of depressed mothers	Infants of non-depressed mothers	Infants of depressed Mothers	Infants of non-depressed mothers
Fast	3(18.8%)	1(4.3%)	5(31.3%)	4(17.4%)
Normal	13(81.3%)	22(95.7%)	9(56.3%)	17(73.9%)
Delayed	0	0	2(12.5%)	2(8.7%)

**Exact Fisher test*

4. Discussion

The findings of this study showed that the baseline salivary cortisol levels (pre-stressor), as well as the difference between ten minutes after the stressor and baseline cortisol levels, were both significantly higher in infants of depressed mothers compared to those of non-depressed mothers.

These data agree with the literature that confirms the association between maternal depression and high cortisol levels during the initial development period.

Bugental et al (16) observed a significant elevation in the basal cortisol levels in children in their 2nd year of life, whose mothers had higher emotional unavailability scores, mainly when the unavailability was due to depression. Field et al (32) showed higher levels of salivary cortisol in 3 to 6 months-old infants of depressed mothers, collected 20 minutes after face-to-face interaction with their mother. However, the authors did not evaluate baseline levels of cortisol and it was not possible to determine whether these children already had an elevation prior to face-to-face interaction.

Our results on the baseline levels suggest that at 6 months the change in the HPA axis may already be occurring persistently and chronically, and not only during interaction. These findings are crucial due to the repercussions of the chronic elevation of glucocorticoids described in preclinical (39,40) and clinical studies (15,27,49,59,60). In humans, the chronic exposure to stressful events together with high cortisol levels is associated with internalization symptoms, changes of memory and learning (15) affective and anxiety disorders (27,49), diabetes mellitus, systemic arterial hypertension (59) and immune changes (60).

Essex et al (14) demonstrated that persistent exposure to maternal depression during the first year of life sensitized the LHPA system. These children, at the age of 4.5 years, presented elevated levels of salivary cortisol when exposed again to a stressful life situation. Ashman et al

(15) identified the presence of maternal depression during the first years of life in children aged 7-8 years, as the main predictor of elevated basal cortisol.

In our study, when we compared two groups, there were significantly higher salivary cortisol levels at 10 minutes post-stressor in the infants of depressed mothers. Thus, already at 6 months, it was possible to observe hyperactivity of the LHPA axis similar to that found in previous studies with pre-schoolers (14) and school children (15) whose mothers had a history of persistent depression in their first years of life.

Possibly there was no response to the stressor in the control group because the LHPA axis begins to be physiologically less responsive to some stressors from 2 to 3 months of age on (61-63). The child appears to adapt progressively to situations that initially raised the cortisol levels, such as vaccination and medical examinations (61,63), a stranger approaching and separation from the mother (9,62). In the present study, however, the same did not occur with the infants of depressed mothers. At an early age, they already showed elevated baseline salivary cortisol and post-stressor levels.

We may state that the stressor was sufficient to significantly raise the heart rate in both groups, suggesting that although there was no change in the cortisol levels in the control group, there was an autonomic change in both groups.

Recently, Huot et al (58) evaluated the offspring of women with depressive disorder during the three trimesters of pregnancy and during the post-partum period and showed that maternal depression during pregnancy, in the two first trimesters and the cortisol values of the infants during the period considered post-stressor, separately predicted significant rates of negative affect in 6 month-old infants. However, these authors did not mention having evaluated the correlation between the salivary cortisol of babies and maternal depression in pregnancy and/or post-partum.

We did not find an elevation in the mental and motor Bayley Scales as previously described in a study of one-year old infants of depressed mothers (25). The groups in general responded very similarly in this instrument. The scale may not have been sensitive enough to detect these changes. Alternatively it might be that mental and motor abnormalities had not yet developed favoring preventive interventions. On the other hand, it may be suggested that, despite the alteration of the LHPA axis, mental and motor changes have not yet developed, enabling and favoring preventive interventions. Finally other studies could use the Bayley behavior Scale which more directly evaluates social skills, pattern of relationship and affective connection, areas that could possibly be compromised (57).

Infants of depressed mothers vocalized significantly less than infants of nondepressed mothers when facing the still-face stressor. Levine et al (64) observed that young monkeys taken away from their mothers, without any visual or auditory contact with them for 24 hours, vocalized significantly less and had a significantly higher level of salivary cortisol than those whose mother was only out of physical contact for the same length of time. We may hypothesize that both the young monkeys that underwent greater deprivation and the infants of depressed mothers, may have vocalized less frequently and had a significant elevation of the cortisol because they had “lost hope” of a higher level of protection.

Our study suggests that a relative, prolonged affective absence of the mother may influence hyperactivity of the LHPA axis, and possibly a different behavioral pattern, such as less vocalization. It might be proposed that an adaptation via modification of the internal environment was triggered given the impossibility of adapting through a modification of the external environment. We may suggest that, considering the impossibility of adapting through a modification of the external environment, an adaptation process was triggered via modification of the internal environment.

In our study there was a moderate positive correlation between the frequency and intensity of depressive symptoms of the mother and the alteration of the infant’s cortisol considering both groups, which suggests an influence of the mother’s intensity of depressive symptoms on the infant’s LHPA axis.

A moderate correlation was found between depressed mothers and their infants’ cortisol levels what could also suggest a genetic contribution, i.e, elevated cortisol levels might be a biological marker in these infants.

As to the mental pathologies related to maternal depression, in a large longitudinal study 1215 mother-infant dyads (8) were followed from birth to the age of 36 months. The children of depressed mothers were evaluated by them as less cooperative and with more symptoms of internalization and externalization. Maternal sensitivity, including a supportive presence, respect for their autonomy and absence of hostility, was a stronger predictor than maternal depression itself, in an inverse ratio, as regards the scores of school readiness, expressive language and behavioral problems. On the other hand, the presence of depression was correlated to the mother’s lower sensitivity about her offspring. The findings of this study suggest that diminished maternal responsibility may be the means by which maternal depression may harm the child.

Another study (12) compared correlates of anxiety in children of depressed mothers, aged 8 to 12 years. The children of depressed mothers had significantly higher scores of depressive symptoms and symptoms of internalization and externalization. The results indicated

that depressive symptoms in children tend to be more consistently related to maternal depression.

Our results associated with clinical and preclinical studies of deprivation indicate that early interventions in the depressed mothers should be performed also with a view to preventive work concerning the offspring, considering the likelihood of influence of the relationship with a depressed mother. However, because of the cross-sectional nature of the study. We cannot say how great the effect is in the infant of the bond with a depressed mother, nor of the involvement of genetic factors and the elevated cortisol levels of the mother during pregnancy. We also cannot tell precisely what are the clinical repercussions of our findings on the development of these infants. Prospective studies must be designed in order to answer these questions.

5. Conclusions

The effects of exposing the infant to maternal depression shown in the present study are comparable to the animal model of initial maternal deprivation and research in humans where there is neglect at the beginning of development. The findings provide additional evidence that there are sensitive periods in terms of the impact of maternal depression on the infant's LHPA axis,

Due to the high frequency of post-partum depression, it is crucial to take social and preventive measures, considering the potential harm caused by maternal deprivation and chronic stress, taking care not to blame the mothers for the consequences of their pathology on their offspring.

It is important to give them both family and therapeutic and social support, to help them function adequately during this critical period in the child's development.

The current study together with data from the literature suggests the influence of the mother-infant relationship as an important contributor to the pattern of neuroendocrine and behavioral development, besides or associated with genetic and accidental factors.

Longitudinal studies of the changes in the LHPA axis of the infant, associated with maternal depression and of the repercussions resulting from these changed cortisol levels are necessary in order to create preventive strategies with a view to reducing morbidity in these children.

6. References

1. Spangler G.& Grossmann E. Biobehavioral organization in securely and insecurely attached infants. *Child Dev*1993; 1439:1450-64.
2. Trevarthen, C. & Aitken, K .J. Brain development, infant communication and empathy disorders: intrinsic factors in child mental health. *Dev psychopathol* 1994; 599:635-6.

3. Spitz RA. O primeiro ano de vida. 7^a ed _ São Paulo Ed. Martins Fontes, 1996.
4. Field T, Lang C & Martinez A. Preschool follow-up of infants of dysphoric mothers. *Child Psychol*1996; 272:279-25.
5. Naschimias, M., Gunnar, M., Mangelsdorf, S., Parritz, R. e Buss, K., 1996. Behavioral inhibition and stress reactivity; the moderating role of attachment security. *Child Dev* 1996, 508:522- 67.
6. Murray L & Cooper, PJ. Effects of postnatal depression on infant development. *Arch. Dis. Child* 1997; 99:101-77.
7. Carlson M & Earls F. Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. *Ann N Y Acad Sci U S A* 1997;419:428-807.
8. NICHD (National Institute of Child Health and Human Development). Research network. chronicity of maternal depressive symptoms, maternal sensitivity, and child functioning at 36 months. *NICHDEarly Child Care. Dev Psychol* 1999;1297:1310-5:5.
9. Gunnar, MR. Quality of early care and buffering of neuroendocrine stress reactions: potencial effects on the developing human brain. *Prev Med* 1998; 208:211- 27.
- 10 Martins C & Gaffan EA. Effects of early maternal depression on patterns of infant-mother attachment: a meta-analytic investigation. *J. Child Psychol. Psychiat* 2000;737: 746-41:6.
11. Dawson G & Ashman SB. On the origins of a vulnerability to depression: the influence of the early social environment on the development of psychobiological systems related to risk for affective disorder. In Nelson, C.A (Ed.). *The effects of adversity on neurobehavioral development: Minnesota Symposia on child psychology*2000, 245:280-31. Apud Gunnar M & Donzella B. Social regulation of cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*2002, 199:220-27.
12. Malcarne VL., Hamilton NA, Ingram RE& Taylor L. Correlate of distress in children at risk for affective disorder: exploring predictors in offspring of depressed and nondepressed mothers. *J Affect disord* 2000, 243:251-59.
13. Gunnar MR& Donzella B. Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology* 2002, 199:220-27.
14. Essex MJ, Klein HM, Choo Eunsuk & Kalin NH. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later exposure: effects on cortisol and behavior. *Biol Psychiatry* 2002; 776:784-25.
- 15 Ashman SB, Dawson G, Panagiotides H, Yamada E & Wilkinson CW. Stress hormone levels of children of depressed mothers. *Dev Psychopathol* 2002; 333:340-14.

16. Bugental DB, Martonell GA & Baaraza V. The hormonal costs of subtle forms of maltreatment. *Horm and Behav* 2003;237:244-43.
17. Perry B. & Polard R. Homeostasis, stress, trauma and adaptation. A neurodevelopmental view of childhood trauma. *Child Adolesc Clin N Am* 1998, 33:51-7.
18. Greenough W & Black J. Induction of brain structure by experience: substrate for cognitive development. In M.R. Gunnar & C.A. Nelson eds, *Minnesota Simposia on Child Psychology 24: Developmental Behavioral Neuroscience* 1992, 155:200. Hillsdale, Nj: Lawrence Erlbaum.
- 19 Stahl Stephen M. *Psicofarmacologia* 2^a ed Porto Alegre, MEDSI Editora Médica e Científica LTDA, 2000.
- 20 Chugani H.T. Biological Basis of Emotions: Brain Systems and Brain Development. *Pediatrics* .1998, 1225:1229-102:5.
21. Bear MF, Connors BW & Paradiso MA. In: Lippincott Williams & Wilkins eds. *Neuroscience: exploring the brain*, 2001, p727-730.
22. Glasser, D. Child abuse and neglect and the brain_ A review. *J. Child. Psychol. Psychiat*, 2000, 97:116- 41.
23. Hipwell AE, Goossens FA, Meelhuish EC & Kumar R. Severe maternal psychopathology and infant-mother attachment. *Dev Psychopathol*, 2000;157:175- 12.
24. Field T. Infants of depressed mothers. *Dev Psychopathol* 1992; 49:66- 4.
25. Field, T. Early interventions for infants of depressed mothers. *Pediatrics* 1998; 1305:1310- 102:5.
26. Kaufmann J. Depressive disorders in maltreated children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*1991; 257:265-30.
27. Plotsky, PM, Owens MJ & Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression_Hipothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *The Psychiatry Clinics of North America, Psychoneuroendocrinology* 1998;293:307-21:2.
28. Heim C & Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001, 1023:1039- 49.
29. De Bellis MD et al. Developmental traumatology part 2: brain development. *Biol Psychiatry*1999, 1271:1284-10.
30. Field T, Pickens J & Fox N. Vagal tone in infants of depressed mothers. *Dev Psychobiol*1995; 227:231-7

31. Ito Y, Teicher M, Glod C & Ackerman E. Preliminary evidence for aberrant cortical development in abused children: A quantitative EEG study. *Journal of Neuropsychiatry and Clin Neurosci* 1998, 298:307-10.
32. Field T, Healy b, Golstein S, Perry S & Bendell D. Infants of depressed mothers show “depressed” behavior even with nondepressed adults. *Child Dev* 1988; 1569:1579-59.
33. Levine, S., Haltmeyer, G.C., Kaas, G.C., Penenberg, V.H., Physiological and behavioral effects of infantile stimulation. *Physiol. Behav* 1967, 55:63-2.
34. Plotsky PM, Meaney MJ. Early posnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res. Mol Brain Res*1993;195:200-18.
35. Coplan, J.D., Andrews, M.W., Rosenblum, LA et al. Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early- life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*1996;1619:1623-93.
36. Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky P. & Meaney MJ. Maternal care during infancy regulates the expression of fearfulness in the rat. *Neurobiology* 1998, 5335:5340-95;9.
37. RAnisman H, Zaharia MD, Meaney MJ & Merali Z. Do early-life events permanently alter behavioral and hormonal responses to stressors? *Int J Dev Neurosci* 1998, 149:164-16.
38. Kaufmann J, Plotsky PM, Nemeroff CB & Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry* 2000, 778:790-48:8.
39. Yusim A, Bliss T., Sapolsky R. Glucocorticoids exacerbate insult-induced declines in metabolism in selectively vulnerable hippocampal cell fields. *Brain Research* 2000, 109:117-870.
40. Mc Ewen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research* 2000, 172:189-886.
41. Lucion AB, Pereira FM, Winkelman EC, Sanvitto GL & Anselmo-Franci JÁ Neonatal handling reduces the number of cells in the Locus Ceruleus of rats. *Behav. Neurosci*, 2003, 894:903-117:5.
42. Cox J, Hendersonl, McGuire RJ, & Kennel RE. Prospective study of psychiatry disorders of childbirth by self report questionnaire. *J Affect disord* 1983, 1:7-5.
43. Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas.

44. Campbell SB, Cohn JF. & Meyers T. Depression in first-time mothers: Mother-infant interaction and depression chronicity. *Dev Psychol* 1995; 349:357-31:3.
45. Frankel KA & Harmon RJ. Depressed mothers: They don't always look as bad as they feel. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1996; 289: 298-35:3.
46. Field T, Pickens J, Fox NA, Nawrocki T & Gonzales J. Relative right frontal EEG activation in 3- to 6-month-old infants of "depressed" mothers. *Dev Psychol* 1995; 358:363-31:3.
4. Dawson G, Frey K, Panagiotides H, Yamada E, Hessler D & Osterling J. Infants of depressed mothers exhibit atypical frontal electrical brain activity during interactions with mother and with a familiar, nondepressed adult. *Child Dev* 1999, 1058:1066-70.
48. Jones NA, Field T & Davalos M. Right frontal EEG asymmetry and lack of empathy in preschool children of depressed mothers. *Child Psych Human Dev* 2000; 189:205-30.
49. Pickens J. & Field T. Facial expressivity in infants of depressed mothers. *Dev Psychobiol* 1993; 986:988-29:6.
50. Weinberg M.K. & Tronick E.Z. Emotional characteristics of infants associated with maternal depression and anxiety. *Pediatrics*, 1998; 1298:1304-102: 5.
51. Lupien SJ., King S., Meaney M. & McEwen B.S. Child's stress hormone levels correlate with mother's socioeconomic status and depressive state. *Biol Psychiatry* 2000; 976:980-48.
52. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 4^a ed., Washington, DC;1994.
53. Gorenstein C & Andrade L. Inventário de Depressão de Beck-Propriedades psicométricas da versão em Português. Cap 10 Livro 1
54. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987, 782:786-150.
55. Santos MF, Martins FC & Pasquali L. Escala de auto-registro de depressão pós-parto- estudo no Brasil. Cap.11 Livro 1
56. Weinberg MK & Tronick EZ. Beyond the face: An empirical study of infant affective configurations of facial, vocal, gestural and regulatory behaviors. *Child Dev* 1994, 1503:1515-65.
57. Bayley, N. The Bayley Scales of Infant Developmental, 2^a ed (BSID II), New York: The Psychological Corporation, 1993.
58. Huot RL, Brennan P.A, Stone ZN, Plotsky PM & Walker E.F. Negative affect in offspring of depressed mothers is predicted by infant cortisol levels at 6 months and maternal depression during pregnancy, but not postpartum. *Ann.N.Y.Acad. Sci* 2004, 324:236-1032.

59. Agid O, Kohn Y & Lerer B. Environmental stress and psychiatric illness. *Biomed Pharmacother* 2000, 135:141-54.

60. Luz C, Dorneles F, Preissler T, Collaziol D, Cruz IM & Bauer. Impact of psychology and endocrine factors on cytokine production in healthy elderly people. *Mech Ageing Dev* 2003-5.

61. Ramsay DS & Lewis M. Developmental change in infant cortisol and behavioral response to inoculation. *Child Dev* 1994; 1491:1502-65.

62. Gunnar MR, Brodersen L. & Krueger K. Dampening of adrenocortical responses during infancy: normative changes and individual differences. *Child Dev* 1996, 877:889-67.

63. Ramsay D & Lewis M. Reactivity and regulation in cortisol and behavioral responses to stress. *Child dev* 2003, 456:464-72.

64. Levine S., Wiener SG., Coe CL, Bayardt FES & Hayashi KT. Primate vocalization: A psychobiological approach. *Child Dev* 1987, 1408:1419-58.

7. Considerações finais

1. Os níveis de cortisol salivar basal assim como após dez minutos do estressor estavam significativamente elevados em bebês de mães deprimidas em relação aos bebês de mães não deprimidas. Estes dados estão de acordo com a literatura que confirma a associação entre depressão materna e níveis altos de cortisol no período inicial do desenvolvimento:

2. Os níveis de cortisol em resposta ao estressor (10 minutos pós-estressor) nos bebês de mães deprimidas sugerem, já aos 6 meses, uma hipersensibilidade do eixo LHPA. Este achado é semelhante ao encontrado nas crianças pré-escolares e nas crianças em idade escolar cujas mães haviam tido história de depressão persistente em seus primeiros anos de vida.

3. Possivelmente não houve uma resposta ao estressor moderado no grupo controle porque o eixo LHPA começa a ser fisiologicamente menos responsivo a alguns estressores a partir dos 2 a 3 meses de idade (63,64,65). A criança parece progressivamente ir adaptando-se a estressores que inicialmente elevavam os níveis de cortisol, como vacinação, exame clínico (63, 65), aproximação de um estranho e separação da mãe (9,64).

4. O estressor “face-to-face still face” foi efetivo como estressor, pois elevou a frequência cardíaca nos dois grupos de forma significativa, havendo alteração autonômica nos dois grupos.

5. Houve uma correlação positiva moderada entre a frequência e intensidade de sintomas depressivos da mãe e a alteração do cortisol dos bebês considerando ambos os grupos.

6. Não foi encontrada elevação nas escalas Bayley mental e motor como foi anteriormente descrita em um estudo com bebês de um ano de mães deprimidas. Isto pode ter ocorrido por que as alterações precoces nos níveis de cortisol talvez não tenham sido suficientes para causar alterações mentais e motoras, ou por que o teste pode não ter sido sensível em detectar estas modificações.

7. A partir deste achado, pode-se sugerir que os bebês de mães deprimidas vocalizam menos freqüentemente e tenham uma elevação do cortisol pós-estressor por estarem “desesperançados” de uma maior proteção.

8. Nosso estudo sugere que a ausência afetiva relativa e prolongada da mãe é determinante de ou influencia fortemente uma hiperatividade do eixo LHPA e, possivelmente um padrão comportamental diverso, como menor vocalização.

9. Apesar de nosso estudo confirmar os dados da literatura e acrescentar novos achados, demonstrando uma alteração basal no eixo do estresse tão cedo quanto aos 6 meses

de vida, por ser um estudo transversal, não é possível dizer quais serão as repercussões clínicas de nossos achados no desenvolvimento destes bebês. Estudos prospectivos devem ser delineados com o objetivo de responder estas questões.

10. É importante salientar que não se busca culpabilizar as mães pelas conseqüências para os bebês de sua patologia mental, mas sim salientar a importância de fornecer-lhes apoio tanto familiar como terapêutico e social, para ajudá-las a funcionarem adequadamente neste período crítico para o desenvolvimento da criança.

8. Conclusões

1. Os efeitos da exposição inicial do bebê à depressão materna demonstrados no presente estudo são comparáveis com o modelo animal de privação materna inicial e a pesquisa em humanos onde ocorre negligência no início do desenvolvimento.

2. Os achados trazem evidências adicionais de que existem períodos sensíveis em termos de impacto da depressão materna no eixo LHPA do bebê.

3. Devido à grande frequência com que ocorre a depressão pós-parto, é crucial que sejam tomadas medidas sociais e preventivas, visto o prejuízo demonstrado pela privação materna e pelo estresse crônico.

4. Os estudos demonstram que as mães com depressão crônica apresentam menos contato físico, visual e verbal na interação com seu bebê, no brincar são menos positivas e engajadas afetivamente do que as mães não deprimidas e aquelas cuja depressão é relativamente transitória.

5. O presente estudo, associado aos dados da literatura pesquisada, demonstra a influência da relação mãe-bebê no padrão de desenvolvimento neuroendócrino e comportamental do indivíduo, além ou somada aos aspectos de herança genética.

6. Estudos longitudinais sobre as alterações no eixo LHPA do bebê associadas à depressão materna e às repercussões decorrentes destes níveis de cortisol alterados são necessários para que se possam elaborar estratégias preventivas que visem diminuir a possível morbidade destas crianças.

9. Perspectivas Futuras

1. Verificar a evolução destas crianças em idade pré-escolar e/ou escolar em condições basais e frente a situações estressantes de vida, tanto do ponto de vista do eixo HPA (níveis de cortisol) quanto do padrão comportamental, em relação ao grupo controle.

2. Investigar alterações eletroencefalográficas em região frontal, buscando confirmar em nosso grupo as alterações descritas em outros trabalhos com crianças de mães deprimidas.

3. Estudar se as diferentes intervenções precoces são capazes de reverter as alterações evidenciadas neste estudo.

4. Acompanhar as mães durante a gestação e puerpério, visando verificar: a influência da genética e do cortisol materno elevado durante a gestação, além da relação com a mãe no pós-parto.

10. Bibliografia

1. Spangler G. & Grossmann E. Biobehavioral organization in securely and insecurely attached infants. *Child Development*1993; 1439:1450-64.
2. Trevarthen, C. & Aitken, K. J. Brain development, infant communication an empathy disorders: intrinsic factors in child mental health. *Development and Psychopathology*1994; 599:635-6.
3. Spitz RA. O primeiro ano de vida. 7^a Edição _ São paulo Ed. Martins Fontes, 1996.
4. Field T, Lang C & Martinez ^a Preschool follow-up of infants of dysphoric mothers. *Child Psychol*1996; 272:279-25.
5. Naschimias, M., Gunnar, M., Mangelsdorf, S., Parritz, R. e Buss, K., 1996. Behavioral inhibition and stress reactivity; the moderating role of attachment security. *Child Development*, 67, pp 508-522.
6. Murray L & Cooper, PJ. Effects of posnatal depression on infant development. *Arch. Dis. Child*1997; 99:101-77.
7. Carlson M & Earls F. Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. *Ann N Y Acad Sci U S A* 1997;419:428-807.
8. NICHD (National Institute of Child Health and Human Development).. Research Network. Chronicity of maternal depressive symptoms, maternal sensitivity, and child functioning at 36 months. *NICHD Early Child Care. Developmental Psychology* 1999; 1297:1310-5:5.
9. Gunnar, MR. Quality of early care and buffering of neuroendocrine stress reactions: potencial effects on the developing human brain. *Preventive Medicine*, 1998; 208: 211- 27.
- 10 Martins C & Gaffan EA. Effects of early maternal depression on patterns of infant-mother attachment: a meta-anaytic investigation. *J. Child Psychol. Psychiat* 2000; 737:746-41:6.
11. Dawson G & Ashman SB. On the origins of a vulnerability to depression: the influence of the early social enviroment on the development of psychobiological systems related to risk for affective disorder. In Nelson, C.A (Ed.). *the effects of adversity on neurobehavioral development: Minnesota Symposia on child psychology* 2000, 245:280-31. Apud Gunnar M & Donzella B. Social regulation of cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*2002, 199:220-27.

12. Malcarne VL., Hamilton NA, Ingram RE& Taylor L. Correlate of distress in children at risk for affective disorder: exploring predictors in offspring of depressed and nondepressed mothers. *Journal of affective disorders* 2000, 243:251-59.
13. Gunnar MR& Donzella B. Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology* 2002,27:199-220.
14. Essex MJ, Klein HM, Choo Eunsuk & Kalin NH. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later exposure: effects on cortisol and behavior. *Society of biological psychiatry* 2002; 776:784-25.
- 15 Ashman SB, Dawson G, Panagiotides H, Yamada E & Wilkinson CW. Stress hormone levels of children of depressed mothers. *Development and Psychopathology*2002; 333: 340-14.
16. Bugental DB, Martonell GA & Baaraza V. The hormonal costs of subtle forms of maltreatment. *Hormones and Behavior* 2003;237:244-43.
17. Perry B. & Polard R. Homeostasis, stress, trauma and adaptation. A neurodevelopmental view of childhood trauma. *Child and Adolescent Clinics of North America*, 1998, 33:51-7.
18. Greenough W & Black J. Induction of brain structure by experience: substrate for cognitive development. In M.R. Gunnar & C.A. Nelson(Eds), *Minnesota Simposia on Child Psychology 24: Developmental Behavioral Neuroscience* 1992, 155:200.Hillsdale, Nj:Lawrence Erlbaum
19. Stahl stephen M. *Psicofarmacologia 2ª edição* MEDSI Editora Médica e Científica LTDA, 2000.
20. Chugani H.T, 1998. Biological basis of emotions: brain systems and brain development. *Pediatrics* 102(5)1225-1229.
21. Bear MF, Connors BW & Paradiso MA. *Neuroscience: exploring the brain*. Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 727-730.
22. Glasser, D. Child abuse and neglect and the Brain_ A rewiew. *J. Child. Psychol. Psychiat*, 2000, 97:116- 41.
23. Hipwell AE, Goossens FA, Meelhuish EC & Kumar R. Severe maternal psychopathology and infant-mother attachment. *Development and Psychopathology*, 2000;157: 175- 12.
24. Field T. Infants of depressed mothers. *Development Psychopathology* 1992; 49:66-4.
25. Field, T. Early interventions for infants of depressed mothers. *Pediatrics* 1998; 1305:1310- 102 nº5.

26. Kaufmann J. Depressive disorders in maltreated children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1991; 257:265-30.
27. Plotsky, PM, Owens MJ & Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression_Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *The Psychiatry Clinics of North America, Psychoneuroendocrinology* 1998;293: 307-21:2
28. Heim C & Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Society of Biological Psychiatry* 2001, 1023:1039- 49.
29. De Bellis MD et al. Developmental traumatology part 2: brain development. *Biological Psychiatry* 1999, 1271:1284-10.
30. Field T, Pickens J & Fox N. Vagal tone in infants of depressed mothers. *Developmental Psychobiology* 1995; 227:231-7
31. Ito Y, Teicher M, Glod C & Ackerman E (1998). Preliminary evidence for aberrant cortical development in abused children: A quantitative EEG study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10, 298-307.
32. Field T, Healy B, Golstein S, Perry S & Bendell D. Infants of depressed mothers show "depressed" behavior even with nondepressed adults. *Child Dev* 1988; 1569:1579-59.
33. Levine, S., Haltmeyer, G.C., Kaas, G.C., Penenberg, V.H., 1967. Physiological and behavioral effects of infantile stimulation. *Physiol. Behav*, 2, pp55-63.
34. Plotsky PM, Meaney MJ. Early postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res. Mol. Brain Res* 1993;195: 200-18.
35. Coplan, J.D., Andrews, M.W., Rosenblum, LA et al. Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996;1619:1623-93.
36. Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky P. & Meaney MJ. Maternal care during infancy regulates the expression of fearfulness in the rat. *Neurobiology* 1998, 5335:5340-95:9.
37. RAnisman H, Zaharia MD, Meaney MJ & Merali Z. Do early-life events permanently alter behavioral and hormonal responses to stressors? *Int J Dev Neurosci* 1998, 149:164-16.

38. Kaufmann J, Plotsky PM, Nemeroff CB & Charney DS.2000. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biological Psychiatry*, 48, 8, pp778-790.

39. Yusim A, Bliss T., Sapolsky R. Glucocorticoids exacerbate insult-induced declines in metabolism in selectively vulnerable hippocampal cell fields. *Brain Research*2000, 109:117-870.

40. McEwen BS. The neurobiology of stress:from serendipity to clinicaal relevance. *Brain Research* 2000, 172:189-886.

41. Lucion AB, Pereira FM, Winkelman EC, Sanvitto GL & Anselmo-Franci JÁ Neonatal handling reduces the number of cells in the Locus Coeruleus of rats. *Behav. Neurosci*,2003, 894:903-117(5).

42. Cox J, HendersonI, McGuire RJ, & Kennel RE. Prospective study of psychiatry disorders of childbirth by self report questionnaire. *Journal of affective disorders* 1983, 1:7-5.

43. Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas.

44. Campbell SB, Cohn JF. & Meyers T. Depression in first-time mothers: Mother-infant interactin and depression chronicity. *Developmental Psychology* 1995; 349:357-31:3.

45. Frankel KA & Harmon RJ. Depressed mothers: They don't always look as bad as they feel. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1996;289:298-35:3.

46. Field T, Pickens J, Fox NA, Nawrocki T & Gonzales J. Relative right frontal EEG activation in 3- to 6-month-old infants of "depressed" mothers. *Developmental Psychology* 1995; 358:363-31:3.

47. Dawson G, Frey K, Panagiotides H, Yamada E, Hessel D &. Osterling J. Infants of depressed mothers exhibit atypical frontal electrical brain activity during interactions with mother and with a familiar, nondepressed adult. *Child Dev* 1999,1058:1066-70.

48. Jones NA, Field T & Davalos M. Right frontal EEG asymmetry and lack of empathy in preschool children of depressid mothers. *Child psychiatry and human development* 2000; 189:205-30.

49. Pickens J. & Field T. Facial expressivity in infants of depressed mothers. *Developmental Psychobiology* 1993; 986:988-29:6.

50. Lupien SJ., King S., Meaney M. & McEwen B.S. Child's stress hormone levels correlate with mother's socioeconomic status and depressive state. *Biological Psychiatry*2000; 976:980-48.

51. Bowlby J. Attachment na loss, vls 1 e 2. New York, Basic Books, 1969, 1973.

52. Kandel ER. Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework of psychiatry revisited. *Am. J. Psychiatry* 1999, 505:523- (4)156.
53. In *The psychology of fear and stress*. Jeffrey Alan Gray 1991 2^a ed Cambridge University Press, London.
54. Pacák K & Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocrine Reviews* 2001, 502:548-(22) 4.
55. Crousos GP & Gold PW. The concepts of stress system disorders. *JAMA* 1992,1244:1252-4.
56. Zigmond MJ et al. *Stress in fundamental neuroscience* 1999 by academic press. California.
57. Gould PW & Crousos GP. Organization of stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry* 2002, 254:275.
58. *Textbook of Biological Psychiatry* 2004,111:136-4. Panksepp J..In. Ed Wiley-Liss, Canada/USA.
59. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry* 2000,755: 65-48.
60. Munck. A. Glucocorticoid inhibition on glucose uptake by peripheral tissues: Old and new evidence, molecular mechanisms, and physiological significance. *Perspect Biol Med* 1971, 265:269-14.
61. *Williams Textbook of Endocrinology* 3^a ed 2002 cap 7.
62. Kirschbaum C & Hellhammer DH. Salivatory cortisol in psychoneuroendocrine research: an overview neuropsychobiology 1989, 150-169-22.
63. Riad-Fammy D, Read GF, Walker FR, Griffiths K. Steroids in Saliva for assessing endocrine function. *Endocrine Reviews* 1982, 367:398-3.
64. Kiess W et al. Salivatory cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatric research* 1995, 502:506- (4)37.
65. Price DA, Close GC & Fielding BA. Age of appearance of circadian rhythm in salivatory cortisol values in infancy. *Archives of disease in childhood* 1983, 454:456-58.
66. Spangler G. The emergence of adrenocortical circadian function in newborns and infants and its relationship to sleep, feeding and maternal adrenocortical activity. *Early Hum Dev* 1991, 197:208-25(3).
67. Santiago LB, Jorge MC & Moreira AC. Longitudinal evaluation of development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy. *Clinical Endocrinology* 1996, 157:161-44.

68. Larson M, White B.P, Cochran A , Donzella B & Gunnar MR. Dampening of the cortisol response to handling at 3 months human infants and its relation to sleep, circadian cortisol activity and behavioral distress. *Development Psychobiology* 1998, 327:337-33.
69. Sippel 1978 in MR& Donzella B. Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology* 2002,27:199-220.
70. Jonetz-Metzel L & Wiedemann G. Establishment of reference ranges for cortisol in neonates, infants, children and adolescents. *Eur.J.Chem.Clin. Biochem*1993, 525:529-31.
71. Felig P at all. *Endocrinology and Metabolism*, 3^a edição.
72. Cortés-Blanco A , Ferrandez Longás A, Mayayo Dehesa E, Labarta Aizpún JI & Martinez-Lázaro R. Qué piezas le faltan? *Anales de Pediatría* 2000, 106:115 (2) 52.
73. Ramsay D & Lewis M. Reactivity and regulation in cortisol and behavioral responses to stress. *Child development*2003,456:464-72.
74. Watamura SE, Donzella B, Alwin J & Gunnar MR. Morning-to-afternoon increases in cortisol concentrations for infants and toddlers at child care: age differences and behavioral correlations. *Child development* 2003, 1006:1020 (4)74.
75. Gröschl M, Rauh M & Dörr H-G. Circadian rhythm of salivatory cortisol, 17 α -hydroxyprogesterone, and progesterone in healthy children. *Clinical chemistry* 2003, 1688:1691 (10) 41.
76. Lewis M & e Thomas D. Cortisol release in infants in response to inoculation. *Child Development* 1990, 50: 59, 61.
77. Gunnar MR. Studies of human infant's adrenocortical response to potentially stressful events. In M. Lewis & J. Worobey (Eds), *New directions for child development: No 45. Infant stress and coping* (pp.3-18) San Francisco: Jossey-Bass1989. Apud Ramsay D. & Lewis M. Reactivity and regulation in cortisol and behavioral responses to stress. *Child development* 2003, 456:464-(2)74
78. Gunnar MR, Brodersen L, Nashmias M, Buss K & Rigatuso R. Stress reactivity and attachment security. *Deveolpment Psychobiology* 1996, 10:36-29.
79. Levine S, Johnson DF & Gonzales CA. Behavioral e hormonal responses to separation in infant rhesus monkeys and mothers. *Behavioral Neuroscience* 1985, 399:410-99.
80. Levine S., Wiener SG., Coe CL, Bayardt FES & Hayashi KT. Primate vocalization: A psychobiological approach. *Child Development* 1987, 58; 1408:1419.
81. Margariños AM, Mc ewen B, Flügge G & Fucs E. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *The journal of neuroscience* 1996, 3534:3540- (10)16.

82. Liu Dong et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptor, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997, 1659:1662-277.
83. Gomes C et al. Neonatal handling and reproductive function in female rats. *J.Endocrinol* 2004(in press)
84. Severino GS et al. Effects of neonatal handling on behavior and prolactin stress response in male and female rats at various ages and estrous phases of females. *Physiol. Behav* 2004, 489:498-81.
85. Winnicott D. Teoria do Relacionamento Paterno-Infantil. In: *O Ambiente e os Processos de Maturação*. Artes Médicas, Porto Alegre, 1988.
86. Bion W. *Aprendendo com a Experiência*. Ed Imago, Rio de Janeiro, 1991.
87. Levine, S., Haltmeyer, G.C., Kaas, G.C., Penenberg, V.H., 1967. Physiological and behavioral effects of infantile stimulation. *Physiol. Behav*, 2, pp55-63.
88. Gunnar MR & Vasquez D. Low cortisol and flattening of expected daytime rhythm: potential indices of risk in human development. *Development and psychopathology* 2001, 515:538-13.2001
89. In *Compêndio de Psiquiatria*. Kaplan HI & Sadock BJ 1991, 1276:283-13. 6ª Ed. ArtMed.
90. Patel V, Rahman A, Jacobs S & Hugues M. Effect of maternal mental health on infant growth in low income countries: new evidence from south asia. *BMJ* 2004, 820:823-328.
91. Gjerdingen D. the effectiveness of postpartum depression treatments and the impact of antidepressant drugs on nursing infants. *JABFP* 2003, 372:383-16 (5).
92. Brockington I. Diagnosis and management of post-partum disorders: a review. *World Psychiatry* 2004, 89:95.
93. Field T. Infants of depressed mothers. *Dev. Psychopathol.* 1992, 49:66-4.
94. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987, 782:786-150.
95. Santos MF, Martins FC & Pasquali L. Escala de auto-registro de depressão pós-parto- estudo no Brasil. Cap.11 Livro 1
96. Weinberg M.K. & Tronick E.Z. Emotional Characteristics of infants associated with maternal depression and anxiety. *Pediatrics*, 1998; 1298:1304-102 nº 5 .
97. Huot RL, Brennan P.A, Stone ZN, Plotsky PM & Walker E.F. Negative affect in offspring of depressed mothers is predicted by infant cortisol levels at 6 months and maternal depression during pregnancy, but not postpartum. *Ann.N.Y.Acad. Sci* 2004,324:236-1032.

11. Anexos

11.1. Anexo I_ Versão em Português do Artigo II

Elevação dos níveis de cortisol salivar aos seis meses em bebês de mães deprimidas.

Autores: Maria da Graça Motta, Carla Brusntein, Clarice Luz, Aldo Bolten Lucion, Gisele Gus Manfro

Resumo

Background: Como estudos recentes têm sugerido uma associação entre cortisol salivar elevado na infância e história de depressão materna nos primeiros anos de vida, o presente trabalho tem como objetivo examinar a correlação entre a depressão pós - parto e os níveis de cortisol salivar, bem como as alterações comportamentais e motoras, em bebês de seis meses, antes e após um estressor moderado, em comparação com um grupo controle.

Método: Trinta e nove bebês de 6 meses (16 de mães deprimidas e 23 de mães controles) provenientes do ambulatório de puericultura e do serviço de neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), participaram do estudo. A presença de depressão foi avaliada segundo os critérios do DSM-IV (MINI) e a gravidade da depressão foi avaliada através da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) e do Inventário de BECK para depressão (BDI).

Os bebês foram submetidos a um estressor moderado e o cortisol salivar dos mesmos foi coletado antes e após 10 min e 20 min deste procedimento. A dosagem do cortisol salivar foi feita por radioimunoensaio. O desenvolvimento mental e motor foi avaliado através da Bayley Scales of Infant Development-II (BSID-II).

Resultados: Os níveis de cortisol salivar basal dos bebês de mães deprimidas foram significativamente aumentados em comparação com o grupo controle ((0,680 μ g/dl \pm 0,3879 vs 0,321 μ g/dl \pm 0,2085, p=0,004). Foi verificada uma diferença estatisticamente significativa entre as médias das variações basal e 10 minutos nos bebês de mães deprimidas, quando comparada com os bebês de mães não deprimidas (p=0.03). Observou-se uma correlação positiva moderada entre os níveis de cortisol basal do bebê e o BDI da mãe (r= 0,468, p< 0,01), e entre os níveis de cortisol materno e do bebê (r=0,49, p< 0,01).

Conclusão: Os achados sugerem que aos 6 meses já pode estar ocorrendo uma alteração no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal persistente e crônica. A elevação dos níveis de cortisol do bebê correlacionado com a elevação dos níveis de cortisol da mãe deprimida também aponta para uma possível influência genética. Estes resultados, associados aos estudos clínicos e pré-clínicos de privação, sugerem que intervenções precoces devam ser

realizadas com as mães deprimidas visando também um trabalho preventivo em relação à prole, devido à possível influência no bebê da relação com a mãe deprimida.

Unitermos

Eixo límbico-hipotalâmico-hipofisário-adrenal (LHPA), privação materna, depressão pós-parto, bebês, cortisol salivar, escala Bayley

1. Introdução

Evidências consideráveis apontam para uma grande influência da mãe e/ou do cuidador primário no desenvolvimento neurobiológico e psicológico da criança (1-16). A mãe parece tamponar os fatores estressantes dos meios interno e externo do bebê (3,5,6,8,9). Esta proteção, associada a estímulos táteis, visuais e auditivos, assim como à compreensão e satisfação das necessidades do bebê, possibilitará o desenvolvimento de capacidades positivas pré-programadas geneticamente (2,17).

Os períodos denominados sensíveis do desenvolvimento, durante os primeiros anos de vida, são críticos para aquisição do padrão dos sistemas de apego (1,5,10) e de estresse (1,5). Nestes períodos ocorrerá uma estabilização e maior proliferação de determinadas sinapses em detrimento a outras (17-21). Se a mãe falha em prover ao bebê proteção e estímulo adequados, as chances de prejuízo aos processos do desenvolvimento neurobiológico e psicológico aumentam significativamente levando a repercussões de médio e longo prazo (17,22).

Alguns marcadores fisiológicos e bioquímicos do estresse têm se mostrado alterado em crianças que sofreram algum tipo de privação física e/ou psicológica mais intensa e persistente no início do desenvolvimento, tais como: aumento na frequência cardíaca em comparação ao grupo controle (1,30), anormalidade na região frontal e temporal esquerda ao eletroencefalograma (EEG) (31), alterações do eixo límbico-hipotalâmico-hipofisário-adrenal (LHPA) evidenciadas através de alterações do ritmo circadiano (7) e dos níveis do cortisol urinário (25) e salivar (5,13-16,32). Nashmias et al encontraram uma associação entre apego inseguro e elevação dos níveis de cortisol em resposta ao estresse(5).

Em roedores e primatas não humanos que sofreram privação materna ou outro tipo de estressor persistente no período inicial do desenvolvimento foram observadas variações na expressão gênica e síntese de neurotransmissores e receptores específicos (33,34,37,38) e na secreção neuro-hormonal (33-37). Estas alterações repercutiram na subsequente maneira destes animais, na idade adulta, responderem aos estímulos estressores (33-37). Outros estudos pré-clínicos têm demonstrado que o estresse crônico pode levar à morte celular e interrupção da neurogênese no hipocampo, assim como a alterações do sistema imunológico

celular (39,40). Lucion e col (41) demonstraram que estresse neonatal induz a uma redução permanente do número de células nervosas no locus ceruleus.

A depressão pós-parto (DPP), um transtorno depressivo que se inicia tipicamente entre 4 e 12 semanas após o nascimento do bebê (42), pode ser considerada uma causa de privação materna em humanos (24,25). Ela ocorre em 10 a 15% das mães nos primeiros dois meses do pós-parto (43), sendo que pode persistir, em até 51% das mães, pelo menos até os 6 meses do bebê (25)

Vários têm sido os achados neurológicos e comportamentais no bebê associados à depressão da mãe, tais como patologias do apego (10,23,44,45), alterações no EEG (46-48) e no desenvolvimento mental e motor (25). Os bebês de mães deprimidas apresentam mais freqüentemente alterações comportamentais tais como evitação do olhar e menor vocalização (32,48-50). Em crianças maiores, observou-se mais freqüentemente déficit de aprendizado, sintomas de internalização (12, 15), e transtorno depressivo (12,51).

A depressão materna está associada à elevação dos níveis de cortisol salivar em bebês de 3 a 6 meses (32), e em bebês de dois anos (16). Crianças cujas mães tiveram história de depressão durante seus primeiros anos de vida apresentaram níveis elevados de cortisol salivar em idade pré-escolar (14) e escolar (15).

A partir dos estudos pré-clínicos e clínicos supomos que o padrão de vínculo da mãe com o bebê devido a DPP persistente possa modificar o padrão de atividade basal e frente ao estressor do eixo LHPA, concomitantemente com uma alteração comportamental identificável tão cedo quanto aos 6 meses de vida. Assim, o presente estudo tem como objetivo examinar a correlação entre a depressão pós-parto e os níveis cortisol salivar, bem como as alterações motoras e comportamentais, em bebês de 6 meses, antes e após um estressor moderado comparado-os com um grupo controle.

2. Método

Sujeitos

Foram incluídos no estudo dezesseis bebês de 6 meses (até mais 15 dias) e suas mães deprimidas e vinte e três bebês de 6 meses (até mais 15 dias) e suas mães não deprimidas, encaminhados de forma consecutiva e por conveniência pelo Serviço de Puericultura e Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Para ser incluídos no estudo, os bebês deveriam ser saudáveis, nascidos a termo, com peso adequado e apgar entre 8 e 10, não gemelares, sem malformações ou história de complicações clínicas prévias à avaliação. Para participar da pesquisa as mães deveriam ser as principais cuidadoras, ter a possibilidade de contato telefônico, ser alfabetizadas, maiores de 18 anos. Após a concordância em

participar da pesquisa, as mães assinaram o termo de consentimento informado. O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA.

Foram excluídas do estudo as mães com diagnóstico atual ou passado de outros transtornos psiquiátricos em eixo I que não o transtorno depressivo com ou sem sintomas ansiosos assim como risco de suicídio iminente ou abuso de substâncias psicoativas durante ou após a gestação.

Procedimentos

Instrumentos

As mães foram avaliadas no HCPA através de entrevista clínica e entrevista semi-estruturada diagnóstica padronizada breve *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) para adultos (52), de acordo com os critérios do DSM-IV. A severidade da depressão foi avaliada através da escala de Beck para depressão (BDI) (53) e através da Escala para Depressão Pós - Parto de Edimburgo (EPDS) (54). O BDI é uma escala de auto-relato com 21 itens de intensidade de 0-3 (a pontuação mínima escolhida resulta em uma sensibilidade de 99% e uma especificidade de 72% para depressão). A EPDS é uma escala de auto-relato de 10 itens de intensidade 0-3. A pontuação entre 10/11 resultou, quando da validação da escala no Brasil, nos melhores índices de especificidade (82%) e sensibilidade de (84%) para depressão pós - parto (55).

As mães eram caracterizadas como deprimidas se tivessem sintomas compatíveis com Transtorno Depressivo Maior nas entrevistas clínica e semi-estruturada (MINI), BDI com 13 pontos ou mais e EPDS com índices superiores ou iguais a 10 pontos. As mães eram caracterizadas como não deprimidas se não tivessem história clínica de depressão a partir da gestação e não tivessem sintomas compatíveis com Transtorno Depressivo Maior nas entrevistas clínica e semi-estruturada (MINI) aos 6 meses do bebê. Além disto, não podiam ter escores superiores a 11 pontos no BDI e acima de 9 pontos na EPDS.

Coleta e avaliação do cortisol salivar e verificação da taxa cardíaca da mãe e do bebê.

A coleta da saliva para as três medidas do cortisol (basal, 10 e 20 min pós-estressor) foi realizada no intervalo entre 8 horas e 10 horas, num dia neutro, na própria casa do bebê, desde que a criança não estivesse com febre ou doente. Também foi coletada uma amostra de saliva da mãe. A frequência cardíaca do bebê foi medida, através da ausculta com estetoscópio na chegada e 1 min após o estressor.

A saliva foi coletada após a criança ter mamado a não menos que 30 min e não mais que 2 horas e ter sido submetida a uma higiene bucal com um pano úmido, através de salivetes

inseridos abaixo da língua. O salivete permanecia na boca, tanto da mãe quanto do bebê, por aproximadamente 3 min. Imediatamente após era removido e colocado em uma seringa vazia, e com auxílio do embolo era pressionado até que fosse removida toda saliva retida no algodão (volume mínimo 0,5 ml). As amostras obtidas foram transferidas para um tubo plástico devidamente identificado com o número e nome do participante e conservado no freezer a -20° C até o momento da dosagem.

Dosagem do cortisol

As amostras de saliva foram centrifugadas a 3000 RPM em centrífuga clínica por 5 min e o sobrenadante congelado a -70° C até a realização das análises. As dosagens de cortisol foram realizadas em baterias seriadas com Kit da DPCO - MEDLAB fase sólida, com anticorpos monoclonais específicos para cortisol, padronizada para amostras em saliva. Todas as amostras foram analisadas em duplicata, pelo método de radioimunoensaio, e a radioatividade contada em contador Gama C 12 multicanal, específico para contagem da radiação gama. As variações inter e entre ensaio foram inferiores a 10%.

A bioquímica desconhecia o diagnóstico psiquiátrico das mães.

Estressor

Para provocar uma reação moderada de estresse no bebê foi utilizado o Paradigma Face-to-Face Still-Face (56). O bebê era posicionado em direção a mãe numa distância de cerca de 60 cm, na mesma altura dos olhos, de forma que fosse possível dirigir seu olhar preferencialmente a ela. Era solicitado à mãe que brincasse com o bebê por cerca de três min, e logo após deveria olhá-lo fixamente também por três min, sendo apenas esta sua interação com a criança durante este período.

Foi observada a vocalização do bebê, durante o estressor, nos minutos 1, 2 e 3. Durante o procedimento foram contados o número de vezes que o bebê vocalizou em cada um dos 3 min.

Avaliação do desenvolvimento mental e motor

A avaliação do desenvolvimento mental e motor do bebê, através da: “Bayley Scales of Infant Development-II” (BSID-II) (57), foi aferido em um dia diferente da aplicação do estressor, no HCPA. O observador desconhecia o diagnóstico psiquiátrico da mãe e não participou do momento da coleta de saliva.

A escala mental verifica as capacidades sensório-perceptivas, de memória, de resolução de problemas, de vocalização, entre outras (colocar todas as capacidades avaliadas na escala mental). A escala motora verifica o grau de controle de movimentos corporais, bem como

coordenação psicomotora. A escala de “Bayley” pode ser usada até 42 meses como uma ferramenta diagnóstica para identificar atrasos no desenvolvimento.

Análise Estatística

Os resultados foram expressos pela média mais ou menos desvio padrão. As variáveis demográficas foram comparadas através do teste t de Student e através do teste exato de Fisher. O cortisol basal dos bebês e das mães dos dois grupos foi comparado através do teste t de Student. A efetividade de resposta ao estressor nos níveis de cortisol foi obtida pela análise de covariâncias (ANCOVA), comparando as variações pré e pós estressor, controlado para os valores basais, e da frequência cardíaca pela análise de variâncias (ANOVA) para medidas repetidas. Para a comparação do tempo de vocalização foi utilizado o teste T de Student. Foi utilizada a correlação de Spearman para verificar a associação entre as variáveis cortisol basal dos bebês e BDI da mãe, cortisol basal dos bebês e cortisol basal da mãe, BDI e EPDS e, Escala de Bayley mental e motora. As análises foram realizadas no programa SPSS for Windows, versão 12.0. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

3. Resultados

O total da amostra foi de 23 bebês de mães não deprimidas, 11 meninos e 12 meninas e 16 bebês de mães deprimidas, 9 meninos e 7 meninas. Todas as mães deprimidas tinham diagnóstico de Transtorno depressivo atual.

Os grupos foram homogêneos conforme pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1. Variáveis demográficas e amamentação

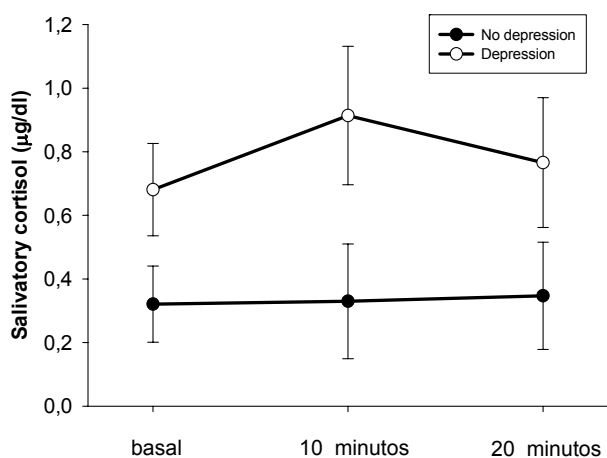
Variáveis	Grupo de Mães		p
	Deprimida	Não Deprimida	
Amamentação (meses)	4,2 ± 2,34	5,1 ± 1,62	,187*
Idade da mãe (anos)	24,44 ± 4,52	24,09 ± 5,33	,831*
Instrução mãe ≥ 2º grau	8 (53,3%)	18 (78,3%)	,157**
Renda familiar (salários mínimos)	3,56 ± 1,59	4,35 ± 2,95	,339*
Coabitação c/o pai	13 (81,3%)	18 (78,3%)	1,000**

* Teste t de Student

** Teste exato de Fisher

Foi verificada uma diferença estatística significativa nos níveis de cortisol basal (pré-estressor) dos bebês de mães deprimidas em relação aos bebês de mães não deprimidas ($0,680\mu\text{g}/\text{dl} \pm 0,3879$ vs $0,321\mu\text{g}/\text{dl} \pm 0,2085$, $p=0,004$). Também houve uma diferença estatisticamente significativa entre as médias das variações basal e 10 min nos bebês de mães deprimidas, quando comparada com os bebês de mães não deprimidas, controladas para

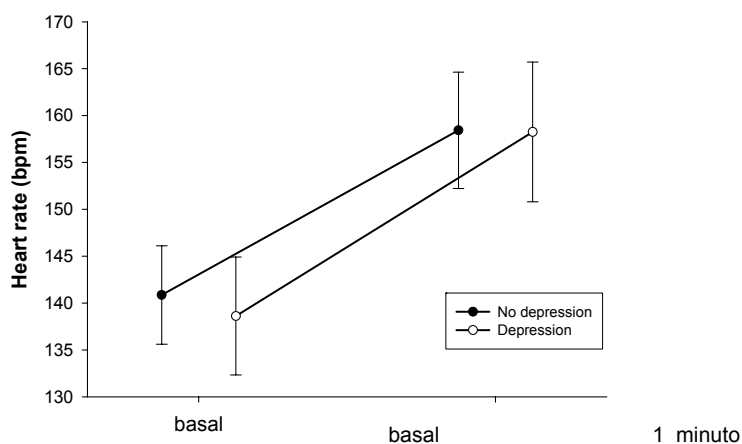
valores basais ($p=0,03$); porém o mesmo não ocorreu aos 20 min pós-estressor ($p=0,144$) (ver fig.1).



Níveis de cortisol salivar nos diferentes momentos nos dois grupos

Figura 1. Valores de média e intervalo de confiança de 95% do cortisol salivar nos diferentes momentos para os diferentes grupos. *Diferença significativa para o cortisol basal (T de Student) e pós-estressor (ANCOVA).

A diferença de frequência cardíaca basal (pré-estressor) não foi significativa entre os dois grupos. Ambos os grupo obtiveram, após um minuto do estressor face imóvel, modificação significativa dos valores da frequência cardíaca ($p<0,001$) (ver fig 2).



Valores da frequência cardíaca basal e pós-stressor nos dois grupos.

Figura 2. Valores de média e intervalo de confiança de 95% dos batimentos cardíacos nos diferentes momentos nos diferentes grupos. *O Estressor foi significativamente efetivo nos dois grupos (ANOVA).

Apesar das mães deprimidas demonstrarem uma tendência a terem um cortisol basal mais elevado ($1,019\mu\text{g/dl} \pm 1,346$) em relação às mães não deprimidas ($0,475\mu\text{g/dl} \pm 0,281$) este valor não alcançou significância estatística (teste t de Student; $p=0,067$).

Observou-se uma correlação moderada entre o cortisol basal do bebê e o BDI da mãe ($r= 0,468$; $p< 0,01$); entre o BDI da mãe e o cortisol basal da mãe ($r= 0,0328$; $p< 0,05$) e entre o

cortisol basal do bebê e o cortisol basal da mãe ($r= 0,49$; $p<0,01$). A correlação foi forte entre as escalas EPDS / BDI ($r= 0,804$; $p< 0,01$) e para as escalas de Bayley motora e mental ($r= 0,533$; $p< 0,01$).

Durante a face imóvel, os bebês de mães não deprimidas vocalizaram significativamente mais tempo do que os bebês de mães deprimidas, considerando o somatório dos 3 min do estressor (1,78 min vs. 0,88 min $p=0,012$).

O Bayley Mental e o Bayley Motor não se mostraram alterados nos bebês de mães deprimidas em relação aos bebês do grupo controle, usando o teste exato de Fisher (ver tabela 2).

Tabela 2. Teste Bayley nos 2 grupos

	Bayley mental (n)		Bayley motor (n)	
	Bebês mães deprimidas	Bebês de mães não deprimidas	Bebês deprimidas	Bebês mães não deprimidas
acelerado	3(18,8%)	1(4,3%)	5(31,3%)	4(17,4%)
normal	13(81,3%)	22(95,7%)	9(56,3%)	17(73,9%)
atraso médio	0	0	2(12,5%)	2(8,7%)

*teste exato de Fisher

4. Discussão

Os achados deste estudo evidenciaram que os níveis de cortisol salivar basal (pré-estressor), assim como a diferença entre os níveis de cortisol salivar após dez minutos do estressor e basal (pré-estressor), estavam significativamente elevados em bebês de mães deprimidas em relação aos bebês de mães não deprimidas.

Estes dados estão de acordo com a literatura que confirma a associação entre depressão materna e níveis altos de cortisol no período inicial do desenvolvimento.

Bugental et al (16) observaram uma elevação dos níveis de cortisol basal em crianças no segundo ano de vida cujas mães tinham maiores escores de indisponibilidade emocional, esse achado era ainda mais significativo quando a indisponibilidade era devida à depressão. Field et al (32) demonstraram níveis mais elevados de cortisol salivar em bebês de 3 a 6 meses de mães deprimidas, coletados 20 min após a interação face a face com sua mãe. No entanto, os autores não avaliaram o cortisol basal, não sendo possível determinar se estas crianças já tinham uma elevação prévia à interação face a face.

Os níveis de cortisol basal elevados, encontrados em nossos resultados, sugerem que aos 6 meses a alteração no eixo HPA já pode estar ocorrendo persistente e cronicamente, e não apenas durante a interação. Este achado é crucial devido às repercussões da elevação crônica dos glicocorticóides em animais (39,40) e em humanos (15,27,49,59,60) descritas na literatura. A exposição crônica a eventos estressantes com elevação de cortisol em humanos

está associada a sintomas de internalização, alterações cognitivas de aprendizado (15), transtornos afetivos e de ansiedade (27,49), assim como diabete melitus, hipertensão arterial sistêmica (59) e alterações imunes (60).

Essex et al (14) demonstraram que a exposição persistente à depressão materna no primeiro ano de vida sensibilizou o sistema LHPA. Estas crianças aos 4,5 anos apresentaram níveis elevados de cortisol salivar quando expostas novamente á depressão materna. A exposição à depressão materna somente no 1º ano de vida ou aos 4,5 anos não estava associada ao aumento do cortisol. Ashman et al (15) identificaram como maior preditor de cortisol basal elevado em crianças de 7-8 anos a presença de depressão materna durante seus dois primeiros anos de vida.

Em nosso trabalho, quando comparamos os dois grupos, houve uma resposta significativamente maior aos 10 minutos pós-estressor nos níveis de cortisol salivar dos bebês de mães deprimidas, em relação ao basal. Assim, já aos 6 meses, foi possível observar uma hiperatividade do eixo LHPA, semelhante à encontrada nos estudos anteriores com crianças pré-escolares (14) e escolares (15) cujas mães haviam tido história de depressão persistente em seus primeiros anos de vida.

Possivelmente não houve resposta ao estressor no grupo controle porque o eixo LHPA começa a ser fisiologicamente menos responsivo a alguns estressores a partir dos 2 a 3 meses de idade (61-63). A criança parece ir adaptando-se progressivamente a situações que inicialmente elevavam os níveis de cortisol, como vacinação, exame clínico (61,63), aproximação de um estranho e separação da mãe (9,62). No presente estudo, entretanto, o mesmo não ocorreu com os bebês de mães deprimidas. Em tenra idade, eles já apresentam níveis elevados de cortisol salivar basal e pós-estressor.

Podemos afirmar que o estressor foi suficiente para elevar a frequência cardíaca nos dois grupos de forma significativa, sugerindo que, apesar de não haver alteração nos níveis de cortisol no grupo controle, houve alteração autonômica nos dois grupos.

Recentemente, Huot et al (58) avaliaram a prole de mulheres com transtorno depressivo durante os três trimestres da gravidez e no pós-parto e evidenciaram que a depressão materna durante a gravidez, nos dois primeiros trimestres e os níveis de cortisol dos bebês, no período considerado pós-estressor, predisseram separadamente índices significativos de afeto negativo em crianças de 6 meses. Porém, esses autores não referiram ter avaliado a correlação entre o cortisol salivar dos bebês e a depressão materna na gravidez e/ou no pós-parto.

Não encontramos elevação nas escalas Bayley mental e motora como foi anteriormente descrito em um estudo com bebês de um ano de mães deprimidas. (25). Os grupos em geral

responderam de forma muito semelhante neste instrumento. Este instrumento pode, então, não ter sido sensível em detectar as modificações. Por outro lado, pode ser sugerido que alterações mentais e motoras, apesar da alteração do eixo LHPA, ainda não se desenvolveram, favorecendo intervenções preventivas neste período. Finalmente, outros estudos poderão utilizar a escala comportamental de Bayley, que avalia mais diretamente a capacidade social, o padrão de relacionamento e a ligação afetiva, áreas que possivelmente poderiam estar comprometidas (57).

Os bebês de mães deprimidas vocalizaram significativamente menos que os bebês de mães não deprimidas frente ao estressor face imóvel. Levine et al (64) observaram que macacos filhotes afastados de suas mães, sem qualquer contato visual ou auditivo com elas por 24 horas vocalizaram significativamente menos e tiveram seu nível de cortisol salivar significativamente maior do que aqueles em que a mãe estava durante o mesmo período apenas fora de um contato físico. Pode-se sugerir que os bebês de mães deprimidas possam ter vocalizado menos freqüentemente e ter tido uma elevação significativa do cortisol por estarem “desesperançados” de obter com isto uma maior proteção.

Nosso estudo sugere que a ausência afetiva relativa e prolongada da mãe possa influenciar uma hiperatividade do eixo LHPA e possivelmente um padrão comportamental diverso, como menor vocalização. Pode ser proposto que uma adaptação via modificação do meio interno tenha sido desencadeada diante da impossibilidade de adaptar-se através de uma modificação do meio externo.

Obtivemos uma correlação positiva moderada entre a freqüência e a intensidade de sintomas depressivos da mãe (BDI) e a alteração do cortisol dos bebês considerando ambos os grupos, o que sugere uma influencia da intensidade dos sintomas depressivos da mãe no eixo LHPA do bebê.

Além disso, foi verificada uma correlação positiva moderada entre os níveis de cortisol da mãe e do bebê, o que pode indicar uma influência genética, i.e, que os níveis elevados possam ocorrer também como marcadores biológicos nestes bebês.

Quanto às patologias mentais relacionadas à depressão materna, em um grande estudo longitudinal, foram acompanhados 1215 duplas mãe-bebê (8) a partir do nascimento até os 36 meses. As crianças de mães com depressão foram avaliadas por elas como menos cooperativas e com mais sintomas de internalização e de externalização. A sensibilidade materna, incluindo presença suportiva, respeito pela autonomia e ausência de hostilidade, foi um preditor mais forte do que a própria depressão materna, na razão inversa, com relação aos escores de prontidão escolar, linguagem expressiva e problemas comportamentais. Por sua

vez a presença de depressão estava correlacionada a uma menor sensibilidade da mãe em relação à prole. Os achados deste estudo sugerem que a diminuição da sensibilidade materna pode ser o meio através do qual a depressão materna pode ocasionar prejuízos para a criança.

Um estudo (12) comparou correlatos de angústia em crianças de 8 a 12 anos de mães deprimidas e não deprimidas. As crianças de mães deprimidas tinham escores significativamente mais altos de sintomas depressivos e de sintomas de internalização e de externalização. Os resultados indicaram que sintomas depressivos nas crianças tendem a ser mais consistentemente relacionados à depressão materna.

Nossos resultados, associados aos estudos clínicos e pré-clínicos de privação, indicam que intervenções precoces devam ser realizadas com as mães deprimidas visando também um trabalho preventivo em relação à prole. Entretanto, por tratar-se de um estudo transversal, não podemos afirmar qual a magnitude da influência do vínculo com uma mãe deprimida no bebê, assim como qual a magnitude da participação de fatores genéticos e dos níveis elevados de cortisol materno durante a gestação. Também, não podemos dizer quais as repercussões clínicas, de nossos achados, no desenvolvimento destes bebês. Estudos longitudinais e prospectivos devem ser delineados com o objetivo de responder a estas questões.

5. Conclusões

Os efeitos da exposição do bebê à depressão materna demonstrados no presente estudo são comparáveis com o modelo animal de privação materna inicial e a pesquisa em humanos onde ocorre negligência no início do desenvolvimento. Os achados sugerem a existência de períodos sensíveis em termos de impacto da relação com a mãe deprimida no eixo LHPA do bebê.

Devido à grande frequência com que ocorre depressão pós-parto e visto o prejuízo potencial ocasionado pela privação materna e pelo estresse crônico, é crucial que sejam tomadas medidas sociais e preventivas, cuidando para não culpar as mães pelas conseqüências de sua patologia mental na prole. É importante fornecer as mães apoio tanto familiar como terapêutico e social para ajudá-las a funcionar adequadamente neste período crítico para o desenvolvimento da criança.

O presente estudo, associado aos dados de literatura, sugere que a relação mãe-bebê seja uma contribuinte importante para o padrão de desenvolvimento neuroendócrino e comportamental do indivíduo. Além disso, a elevação dos níveis de cortisol do bebê correlacionado com a elevação dos níveis de cortisol da mãe deprimida demonstrada em nossos resultados aponta para uma possível participação de fatores genéticos.

Estudos longitudinais sobre as alterações no eixo LHPA do bebê associadas a depressão materna e sobre as repercussões decorrentes destes níveis de cortisol alterados são necessários para que possam ser elaboradas estratégias preventivas visando diminuir a morbidade nestas crianças.

6. Bibliografia

1. Spangler G.& Grossmann E. Biobehavioral organization in securely and insecurely attached infants. *Child Dev*1993; 1439:1450-64.
2. Trevarthen,C.&Aitken,K.J.Brain development, infant communication an empathy disorders:intrinsic factors in child mental health. *Dev psychopathol* 1994; 599:635-6.
3. Spitz RA. O primeiro ano de vida.7^a ed_São Paulo Ed. Martins Fontes, 1996.
4. Field T, Lang C & Martinez ^a Preschool follow-up of infants of dysphoric mothers. *Child Psychol*1996; 272:279-25.
5. Naschimias, M., Gunnar, M., Mangelsdorf, S., Parritz, R. e Buss, K., 1996. Behavioral inhibition and stress reactivity; the moderating role of attachment security. *Child Dev* 1996, 508:522- 67.
6. Murray L & Cooper, PJ. Effects of postnatal depression on infant development. *Arch. Dis. Child* 1997;99:101-77.
7. Carlson M & Earls F. Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. *Ann N Y Acad Sci U S A* 1997;419:428-807.
8. NICHD(Nacional Institute of Child Health and Human Development).. Research Network. Chronicity of maternal depressive symptoms, maternal sensitivity, and child functioning at 36 months. *NICHDEarly Child Care. Dev Psychol* 1999;1297:1310-5:5.
9. Gunnar, MR. Quality of early care and buffering of neuroendocrine stress reactions: potencial effects on the developing human brain. *Prev Med* 1998; 208:211- 27.
10. Martins C & Gaffan EA. Effects of early maternal depression on patterns of infant-mother attachment: a meta-analytic investigation. *J. Child Psychol. Psychiat* 2000;737:746-41:6.
11. Dawson G & Ashman SB. On the origins of a vulnerability to depression: the influence of the early social environment on the development of psychobiological systems related to risk for affective disorder. In Nelson, C.A(Ed.). *the effects of adversity on neurobehavioral development: Minnesota Symposia on child psychology*2000, 245:280-31. Apud Gunnar M & Donzella B. Social regulation of cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*2002, 199:220-27.

12. Malcarne VL., Hamilton NA, Ingraam RE & Taylor L. Correlate of distress in children at risk for affective disorder: exploring predictors in offspring of depressed and nondepressed mothers. *J Affect disord* 2000, 243:251-59.
13. Gunnar MR, Morison SJ, Chisholm K & Schuder M. Salivary cortisol levels in children adopted from Romanian orphanages. *Dev Psycho* 2001, 611-628-13.
14. Essex MJ, Klein HM, Choo Eunsuk & Kalin NH. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later exposure: effects on cortisol and behavior. *Biol Psychiatry* 2002; 776:784-25.
15. Ashman SB, Dawson G, Panagiotides H, Yamada E & Wilkinson CW. Stress hormone levels of children of depressed mothers. *Dev Psychopathol* 2002; 333:340-14.
16. Bugental DB, Martonell GA & Baaraza V. The hormonal costs of subtle forms of maltreatment. *Horm and Behav* 2003;237:244-43.
17. Perry B. & Polard R. Homeostasis, stress, trauma and adaptation. A neurodevelopmental view of childhood trauma. *Child Adolesc Clin N Am* 1998, 33:51-7.
18. Greenough W & Black J. Induction of brain structure by experience: substrate for cognitive development. In M.R. Gunnar & C.A. Nelson eds, *Minnesota Symposia on Child Psychology 24: Developmental Behavioral Neuroscience* 1992, 155:200. Hillsdale, Nj: Lawrence Erlbaum
19. Stahl Stephen M. *Psicofarmacologia* 2^a ed Porto Alegre, MEDSI Editora Médica e Científica LTDA, 2000.
20. Chugani H.T. Biological Basis of Emotions: Brain Systems and Brain Development. *Pediatrics* .1998, 1225:1229-102:5.
21. Bear MF, Connors BW & Paradiso MA. In: Lippincott Williams & Wilkins eds. *Neuroscience: exploring the brain*, 2001, p727-730.
22. Glasser, D. Child abuse and neglect and the Brain_ A review. *J. Child. Psychol. Psychiat*, 2000, 97:116- 41.
23. Hipwell AE, Goossens FA, Meelhuish EC & Kumar R. Severe maternal psychopathology and infant-mother attachment. *Dev Psychopathol*, 2000;157:175- 12.
24. Field T. Infants of depressed mothers. *Dev Psychopathol* 1992; 49:66- 4.
25. Field, T. Early interventions for infants of depressed mothers. *Pediatrics* 1998; 1305:1310- 102:5.
26. Kaufmann J. Depressive disorders in maltreated children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*1991; 257:265-30.

27. Plotsky, PM, Owens MJ & Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression_Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *The Psychiatry Clinics of North America, Psychoneuroendocrinology* 1998;293:307-21:2.
28. Heim C & Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001, 1023:1039- 49.
29. De Bellis MD et al. Developmental traumatology part 2: brain development. *Biol Psychiatry*1999, 1271:1284-10.
30. FieldT, Pickens J & Fox N. Vagal tone in infants of depressed mothers. *Dev Psychobiol*1995; 227:231-7
31. Ito Y, Teicher M, Glod C & Ackerman EPreliminary evidence for aberrant cortical development in abused children: A quantitative EEG study. *Journal of Neuropsychiatry and Clin Neurosci* 1998, 298:307-10.
32. Field T, Healy b, Golstein S, Perry S & Bendell D. Infants of depressed mothers show “depressed” behavior even with nondepressed adults. *Child Dev* 1988; 1569:1579-59.
33. Levine, S., Haltmeyer, G.C., Kaas, G.C., Penenberg, V.H., Physiological and behavioral effects of infantile stimulation. *Physiol. Behav* 1967, 55:63-2.
34. Plotsky PM, Meaney MJ. Early posnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res. Mol Brain Res*1993;195:200-18.
35. Coplan, J.D., Andrews, M.W., Rosenblum, LA et al. Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early- life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*1996;1619:1623-93.
- 36.Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky P. & Meaney MJ. Maternal care during infancy regulates the expression of fearfulness in the rat. *Neurobiology* 1998, 5335:5340-95;9.
37. RAnisman H, Zaharia MD, Meaney MJ & Merali Z. Do early-life events permanently alter behavioral and hormonal responses to stressors? *Int J Dev Neurosci* 1998, 149:164-16.
38. Kaufmann J, Plotsky PM, Nemeroff CB & Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry* 2000, 778:790-48:8.
39. Yusim A, Bliss T., Sapolsky R. Glucocorticoids exacerbate insult-induced declines in metabolism in selectively vulnerable hippocampal cell fields. *Brain Research* 2000, 109:117-870.

40. Mc Ewen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research* 2000, 172:189-886.
41. Lucion AB, Pereira FM, Winkelman EC, Sanvitto GL & Anselmo-Franci JÁ Neonatal handling reduces the number of cells in the Locus Coeruleus of rats. *Behav. Neurosci*, 2003, 894:903-117:5.
42. Cox J, Hendersonl, McGuire RJ, & Kennel RE. Prospective study of psychiatry disorders of childbirth by self report questionnaire. *J Affect disord* 1983, 1:7-5.
43. Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artmed.
44. Campbell SB, Cohn JF. & Meyers T. Depression in first-time mothers: Mother-infant interaction and depression chronicity. *Dev Psychol* 1995; 349:357-31:3.
45. Frankel KA & Harmon RJ. Depressed mothers: They don't always look as bad as they feel. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1996;289:298-35:3.
46. Field T, Pickens J, Fox NA, Nawrocki T & Gonzales J. Relative right frontal EEG activation in 3- to 6-month-old infants of "depressed" mothers. *Dev Psychol* 1995; 358:363-31:3.
47. Dawson G, Frey K, Panagiotides H, Yamada E, Hessel D & Osterling J. Infants of depressed mothers exhibit atypical frontal electrical brain activity during interactions with mother and with a familiar, nondepressed adult. *Child Dev* 1999,1058:1066-70.
48. Jones NA, Field T & Davalos M. Right frontal EEG asymmetry and lack of empathy in preschool children of depressed mothers. *Child Psych Human Dev* 2000; 189:205-30.
49. Pickens J. & Field T. Facial expressivity in infants of depressed mothers. *Dev Psychobiol* 1993; 986:988-29:6.
50. Weinberg M.K. & Tronick E.Z. Emotional Characteristics of infants associated with maternal depression and anxiety. *Pediatrics*, 1998; 1298:1304-102: 5.
51. Lupien SJ., King S., Meaney M. & McEwenB.S. Child's stress hormone levels correlate with mother's socioeconomic status and depressive state. *Biol Psychiatry* 2000; 976:980-48.
52. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 4^a ed., Washington, DC;1994.
53. Gorenstein C & Andrade L. Inventário de Depressão de Beck-Propriedades psicométricas da versão em Português. Cap 10 Livro1
54. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987, 782:786-150.

55. Santos MF, Martins FC & Pasquali L. Escala de auto-registro de depressão pós-parto- estudo no Brasil. Cap.11 Livro 1
56. Weinberg MK & Tronick EZ. Beyond the face: An empirical study of infant affective configurations of facial, vocal, gestural and regulatory behaviors. *Child Dev* 1994, 1503:1515-65.
57. Bayley, N. The Bayley Scales of Infant Developmental, 2^a ed (BSID II), New York: The Psychological Corporation, 1993.
58. Huot RL, Brennan P.A, Stone ZN, Plotsky PM & Walker E.F. Negative affect in offspring of depressed mothers is predicted by infant cortisol levels at 6 months and maternal depression during pregnancy, but not postpartum. *Ann.N.Y.Acad. Sci* 2004,324:236-1032.
59. Agid O, Kohn Y & Lerer B. Environmental stress and psychiatric ill-ness. *Biomed Pharmacother* 2000, 135:141-54.
60. Luz C, Dorneles F, Preissler T, Collaziol D, Cruz IM & Bauer. Impact of psychology and endocrine factors on cytokine production in healthy elderly people. *Mech Ageing Dev* 2003-5.
61. Ramsay DS & Lewis M. Developmental change in infant cortisol and behavioral response to inoculation. *Child Dev* 1994; 1491:1502-65.

11.2.Termo de consentimento informado

Hospital de Clínicas de Porto Alegre-Serviço de Psiquiatria- Ambulatório de Pais-bebê - Zona 7

Detecção Precoce de Alterações Neuropsicológicas no bebê

Estamos realizando uma pesquisa sobre o nível de estresse e o desenvolvimento motor, comportamental e mental de bebês. de mães que tenham sintomas depressivos no período pós-parto, comparando com o nível de estresse e o desenvolvimento de bebês cujas mães não tenham esses sintomas. Para participar da pesquisa você será convidada, neste primeiro encontro, a responder a duas escalas sobre seus sentimentos. Para isto será necessário em torno de 20 minutos. Haverá mais dois encontros (na semana2 e na semana3), de cerca de uma hora cada, o primeiro na sua casa, e o segundo no HCPA onde você deverá estar acompanhada de seu bebê. Para o terceiro encontro você terá auxílio nas despesas de transporte. Na Semana 2, em sua casa, serão verificados os batimentos cardíacos do bebê e colhida um pouco de sua saliva com um algodão. Durante os três minutos seguintes vocês brincarão normalmente e por mais três minutos você ficará apenas olhando para seu bebê, independente dele incentivá-la ou não a fazer diferente. A seguir serão novamente verificados os batimentos cardíacos do bebê, e, após 10 e 20 minutos será novamente colhida a saliva. Na terceira semana será avaliado o desenvolvimento motor, comportamental e mental do bebê. Estes procedimentos não acarretam riscos a saúde e bem-estar do bebê, não prejudicando-o, mas sim sendo útil na avaliação de seu desenvolvimento.

Se for detectado algum problema no desenvolvimento do bebê ou de ordem psicológica na mãe será fornecida orientação e encaminhamento para o tratamento adequado.

Eu,fui informada dos objetivos acima descritos e da justificativa da pesquisa para a qual estão sendo utilizadas as escalas, os exames clínicos e a testagem de forma clara e detalhada. Sei que poderei solicitar novos esclarecimentos e que, a qualquer momento, terei liberdade de retirar meu consentimento na pesquisa.

O(a) pesquisador (a).....certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial e no caso de divulgação, esta será feita sem identificação e unicamente para fins de pesquisa.

Porto Alegre,.....de.....de 2002.

Assinatura da paciente

Assinatura do Pesquisador

Contato com a pesquisadora Maria da Graça Motta – Fone:33462995

12.Apêndices