



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Implicações Fetais e Pós-Natais da Depressão Materna

Andreia Filipa Maia Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra. Ana Sofia Rodrigues Ferreira

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

Aos meus avós, Aurélio e Albina, pela educação, companheirismo e apoio pleno e incondicional em todos os momentos da minha vida.

Agradecimentos

Ao Ricardo, por me fazer acreditar no que parecia impossível.

À Fátima, por me fazer compreender o verdadeiro significado de amizade.

À Maria e à Carla, por toda a amizade e companheirismo ao longo dos últimos 6 anos.

À Dra. Ana Sofia Ferreira pela incansável disponibilidade demonstrada em todos os momentos da presente dissertação.

Aos meus pais, por me mostrarem que é possível lutar e vencer no meio da adversidade.

Ao meu irmão, por estar sempre presente, apesar da distância.

À Universidade da Beira Interior, em particular à Faculdade de Ciências da Saúde e a todos os profissionais que nela trabalham, pelas oportunidades de crescimento, tanto a nível pessoal como profissional.

Por último, mas não menos importante, obrigada à cidade da Covilhã, por me ter recebido de forma tão calorosa e por me fazer sentir em casa, desde o início deste percurso. Terá para sempre um lugar especial no meu coração.

Resumo

A gravidez é um período de mudança na vida da mulher, na qual decorrem alterações físicas, psíquicas e sociais que podem ter consequências ao nível da sua saúde mental. Da mesma forma, a saúde mental materna influencia a forma como decorre a gravidez. A depressão durante a gravidez integra-se no grupo das doenças mentais perinatais. Estima-se que, em 2011, nove em cada 100 mulheres grávidas cumprissem os critérios para Perturbação Depressiva Major. Esta psicopatologia pode ter efeitos dramáticos tanto para a mulher, como para o seu filho, e apresenta-se com sintomas inespecíficos, alguns similares aos exibidos durante uma gravidez normal, sendo frequentemente desvalorizados.

O feto é particularmente suscetível às alterações do meio onde se desenvolve. A existência de sintomatologia depressiva provoca alterações na grávida que podem ter consequências no desenvolvimento fetal, nomeadamente no que se refere ao sistema nervoso central. Estas alterações relacionam-se com circuitos envolvidos na resposta emocional e comportamental, podendo acarretar riscos para o feto e, posteriormente, para a criança.

A presente dissertação tem como objetivo principal compreender as consequências da exposição a sintomatologia depressiva materna na descendência, particularmente no que se refere ao desenvolvimento neurológico, psicomotor, cognitivo e comportamental, aos padrões de sono e à ocorrência de cólicas do lactente.

Palavras-chave

Cólicas do lactente; depressão perinatal; desenvolvimento psicomotor; sono; sistema neurológico.

Abstract

Pregnancy is a period of change in women's life, in which physical, psychological and social changes occur that might impact their mental health. Likewise, maternal mental health impacts the pregnancies' course. Depression during pregnancy is part of a group of perinatal mental disorders. It is estimated that, in 2011, nine out of 100 pregnant women met the criteria for major depressive disorder. This psychopathology can have dramatic effects for both the woman and her child and present with nonspecific symptoms, some of which are similar to those exhibited during a normal pregnancy and are often devalued.

The fetus is particularly susceptible to changes in the environment in which it develops. The existence of depressive symptomatology causes physiological changes in the pregnant woman that can have consequences in the fetal development, especially with regard to the central nervous system. These changes are related to neural circuits involved in the emotional and behavioral response, and may carry risks to the fetus.

Thus, this dissertation aims to understand the consequences of maternal depressive symptomatology exposure in the offspring, particularly to neurological, psychomotor, cognitive and behavioral development, sleep patterns and the occurrence of infant colic.

Keywords

Infantile colic; neurological system; perinatal depression; psychomotor development; sleep.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos	xv
1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	3
3. Epidemiologia.....	5
4. Depressão Perinatal	7
5. Implicações Fetais	9
5.1 Sistema Neurológico.....	9
5.1.1 Amígdala.....	9
A. Volume e Microestrutura	10
B. Atividade e Relação Funcional Cerebral	11
5.1.2 Espessura Cortical	15
5.1.3 Atividade Elétrica Cortical	17
6. Implicações Pós-Natais.....	21
6.1 Desenvolvimento Psicomotor.....	21
6.2 Alterações do Sono	27
6.3 Cólicas do lactente	33
7. Conclusões e Perspetivas Futuras	37
8. Referências Bibliográficas	41

Lista de Tabelas

Tabela 1- Fatores de Risco para Depressão Perinatal	7
Tabela 2- Quadro Síntese: Volume e Microestrutura Amigdalinos	11
Tabela 3- Quadro Síntese: Atividade e Relação Funcional Cerebral	14
Tabela 4- Quadro Síntese: Espessura Cortical	16
Tabela 5- Quadro síntese: Atividade Elétrica Cortical	20
Tabela 6- Quadro síntese: Desenvolvimento Psicomotor	24
Tabela 7- Quadro síntese: Alterações de sono.....	30
Tabela 8- Quadro síntese: Cólicas do lactente	35

Lista de Acrónimos

ASQ	Ages and Stages Questionnaire
ASQ-3	Ages and Stages Questionnaire, Third Edition
APA	American Psychiatric Association
AASR	Amplitude da Arritmia Sinusal Respiratória
ASR	Arritmia Sinusal Respiratória
ASRB	Arritmia Sinusal Respiratória Basal
BSID-II	Bayley Scales of Infant Development- II
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development- III
BDI-I	Beck's Depression Inventory-I
BDI-II	Beck's Depression Inventory-II
BISQ	Brief Infant Sleep Questionnaire
BSI	Brief Symptom Inventory
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CBCL	Child Behaviour Checklist
CIDI-V	Composite International Diagnostic Interview for Women
COF	Córtex Orbito-Frontal
CPFvl	Córtex Pré-Frontal ventro-lateral
CPFvm	Córtex Pré-Frontal ventro-medial
DPP	Depressão Pós-Parto
DSM V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V
EEG	Eletroencefalograma
EPDS	Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo
HAD	Hospital Anxiety and Depression Scale
ISQ	Infant Sleep Questionnaire
MINI	Mini Instrumental Mental Interview
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDMS-2	Peabody Developmental Motor Scales- Second Edition
PDM	Perturbação Depressiva Major
RM	Ressonância Magnética
SCL-90-R	Symptom Checklist-90-Revised
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SCID-IV	Structured Clinical Interview for DSM-4
WISC-III	Wechsler Intelligence Scale for Children III

1. Introdução

O humor basal do ser humano difere individualmente, podendo oscilar, num único indivíduo, ao longo do tempo e evoluir, perante as solicitações que se apresentem no seu meio, no sentido do prazer ou desprazer. A perturbação depressiva caracteriza-se por uma alteração do humor basal do indivíduo. Na pessoa deprimida, o humor basal está diminuído e fora do seu controlo, envolvendo toda a esfera mental do doente. Um sujeito com esta patologia apresenta sintomas como tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa ou autoestima baixa, alterações do sono ou apetite, cansaço e baixa concentração, podendo evoluir de forma contínua ou recorrente. (1) A Perturbação Depressiva Major (PDM) é uma patologia de alta prevalência que afeta cerca de 4,4% da população mundial e que acarreta importantes implicações no dia-a-dia das pessoas, condicionando a sua funcionalidade, a nível social, profissional e familiar. (2) Dessa forma, é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o maior contribuinte de incapacidade para atividade produtiva, devido às inúmeras mudanças fisiopatológicas que provoca no indivíduo. (3)

Durante a gravidez, a mulher está sujeita a múltiplas mudanças fisiológicas e sociais que podem causar alterações na sua saúde mental. (4) A perturbação depressiva na gravidez integra-se dentro do conjunto das doenças mentais perinatais (5) e é considerada atualmente como um grave problema de saúde pública pelos efeitos que pode provocar na mulher e no próprio feto. (6) Deste modo, tem-se observado um aumento da investigação de potenciais fatores de risco e do rastreio desta patologia, com o objetivo de tratar precocemente e de travar as suas potenciais consequências. (5, 7)

O estabelecimento da perturbação depressiva durante o período gestacional altera o ambiente altamente minucioso e particularmente sensível no qual o feto se desenvolve. Estudos recentes sugerem que a exposição a sintomatologia depressiva materna durante o período pré-natal aumenta o risco de a criança desenvolver problemas de saúde mentais e comportamentais a longo prazo. (8, 9)

Embora as consequências da depressão materna não se restrinjam ao período fetal e à infância, nesta dissertação serão abordadas as consequências que a exposição a sintomas depressivos maternos pode provocar no feto, nomeadamente no que se refere ao sistema neurológico. Pretende-se, ainda, compreender os efeitos pós-natais, designadamente a nível do desenvolvimento psicomotor, nos padrões de sono e na ocorrência de cólicas no lactente.

2. Metodologia

Para a elaboração da presente dissertação foi realizada uma pesquisa online nas bases de dados PubMed e Mendeley, entre agosto de 2018 a abril de 2019, utilizando as palavras-chave: “fetal development”, “maternal depression”, “perinatal depression”, “prenatal depression”, “neurodevelopment”, “neurologic outcomes”, “sleep”, “infantile colic” e “psychomotor development”.

Foram incluídos artigos nos idiomas Inglês e Português, publicados nos últimos 5 anos.

Primeiramente, foram excluídos artigos com base na leitura do título do artigo. Posteriormente, o método de exclusão baseou-se na análise dos *abstracts*. Por último, os artigos apresentados nesta revisão foram selecionados com base na sua leitura e análise.

Adicionalmente, foram consultados manuais de referência e websites de entidades oficiais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Após a análise ponderada do material considerado pertinente, realizou-se a presente revisão de literatura.

3. Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde estima que, em 2015, a prevalência mundial da perturbação depressiva era de cerca de 322 milhões de pessoas. Dos 34 países que integraram o estudo, verificou-se que Portugal apresentou a quarta taxa de prevalência anual mais elevada, com cerca de 578 mil casos, correspondentes a 5,7% da população. O número total de pessoas que vive com depressão tem vindo a aumentar, tendo-se verificado, de 2005 a 2015, um aumento de 18,4% no número total de pessoas com esta patologia diagnosticada. (3)

O distúrbio em análise constitui uma das principais causas de incapacidade, acometendo mais mulheres - 5,1% - do que homens - 3,6%, a nível mundial. De notar que os valores são semelhantes na região europeia. (3) Estudos indicam que a prevalência global de perturbação depressiva durante o período perinatal seja de 11,9%. (10) Em países de baixo e médio rendimento, a depressão pré-natal revela-se altamente prevalente, estimando-se que afete uma em cada quatro grávidas. (11) No entanto, o valor real será superior, dado que por vezes a patologia não é reconhecida pelos clínicos, e algumas mulheres não procuram ajuda médica por receio de serem vítimas de estigmatização ou por terem dificuldades no acesso aos recursos. (12)

4. Depressão Perinatal

A gravidez é, habitualmente, um momento da vida particularmente feliz. Contudo, é, em simultâneo, um período de profunda mudança, no qual a mulher sofre transformações tanto físicas como psíquicas, que a tornam especialmente vulnerável a perturbações do humor. (4) A depressão durante o período gestacional é atualmente considerada como um problema de saúde pública, pelos efeitos que pode provocar na saúde da mãe e do feto. (6)

A depressão perinatal é uma das principais complicações médicas durante a gravidez, apresentando definições distintas, consoante as entidades consideradas. Segundo o Colégio Americano de Obstetria e Ginecologia (ACOG), define-se como a ocorrência de um episódio depressivo (major ou minor) durante o período que decorre desde o momento da conceção até ao final do primeiro ano após o parto. (7) O “Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais V” (DSM V), elaborado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA), realça a importância deste período nas perturbações do humor ao apresentar, na última edição, o especificador de perturbação depressiva “com início no periparto”. No entanto, defende que o período temporal considerado deve ser inferior ao apresentado pela ACOG, estabelecendo-se desde o início da gravidez até às quatro semanas após o parto. (13)

O desenvolvimento de depressão perinatal relaciona-se com a presença de vários fatores de risco, que se encontram sintetizados na tabela 1. (5, 7)

Tabela 1- Fatores de Risco para Depressão Perinatal

Fatores de Risco para Depressão Perinatal	
Ansiedade Materna	Nível de Escolaridade Baixa
Eventos de Vida Stressantes (como divórcio, doença grave ou morte de familiar)	Ser Fumadora
História de Depressão	Gravidez Com Complicações
Falta de Apoio Social	Estado Civil Solteiro
Gravidez Não Planeada	Relação de Baixa Qualidade
Violência Doméstica	Fatores Neonatais (como cólicas ou choro inconsolável)
Baixo Rendimento Económico	

Uma mulher grávida ou puérpera deprimida pode apresentar-se com sintomas como fadiga, perturbações do sono, alterações de apetite, aumento da ansiedade, perda de energia ou diminuição da libido, que podem ser confundidos erradamente com aqueles apresentados durante uma gravidez ou puerpério saudáveis. A avaliação da sintomatologia depressiva durante a gravidez e até ao primeiro ano após o parto é habitualmente realizada com base em escalas que procuram avaliar o risco de depressão com base em autorrelatos da mãe. As

escalas mais utilizadas são a Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo (EPDS), que engloba 10 questões relativas à sintomatologia experienciada nas 2 semanas anteriores à entrevista, e a “Beck’s Depression Inventory-II” (BDI-II), que inclui 21 perguntas relativas ao estado mental da mãe. Estas escalas têm como objetivo rastrear sintomas de uma possível depressão perinatal, não sendo utilizadas para o estabelecimento de um diagnóstico clínico. (5)

5. Implicações Fetais

Ao longo do período gestacional, o ambiente no qual o feto se desenvolve é intimamente dependente do bem-estar materno. O seu desequilíbrio desencadeia a criação de um ambiente intrauterino adverso que detém, por sua vez, a capacidade de provocar alterações no desenvolvimento fetal. (14, 15) Um dos fatores potencialmente envolvidos nestas alterações, durante a gravidez, é a perturbação depressiva materna. (16) Apesar de terem sido identificadas várias consequências relacionadas com esta exposição, nesta secção serão abordadas as principais alterações identificadas no que se refere ao sistema neurológico.

5.1 Sistema Neurológico

Ao nascimento, existe uma grande diversidade de ligações neuronais. Posteriormente e de acordo com as condições ambientais, algumas são mais ativadas e tornam-se, por isso, fortalecidas e estabilizadas. Assim, as tendências de resposta comportamental de uma criança podem resultar da sua exposição a determinados tipos de informação ao longo do seu desenvolvimento, que fortalecem determinados padrões de ligações sinápticas e que podem, por sua vez, ter implicações a longo prazo a nível comportamental. (17)

O desenvolvimento do sistema neurológico inicia-se no início da terceira semana de gestação e prolonga-se após o nascimento. (18) No entanto, é durante o período intrauterino que sofre um crescimento rápido e particularmente complexo, estando suscetível às mudanças no seu meio ambiente. (19).

Dentro do sistema nervoso, o sistema límbico surge como um alvo particularmente vulnerável às influências maternas durante este período. (16, 20) Defende-se que as alterações intrauterinas despoletadas pela depressão materna perinatal abarcam efeitos a longo prazo na fisiologia da futura criança (19).

5.1.1 Amígdala

A amígdala é uma estrutura cerebral essencial no processamento e elaboração de resposta às emoções e particularmente vulnerável a modificações no meio intrauterino. (19, 21) Está envolvida no processo de avaliação do significado emocional dos estímulos, nomeadamente aqueles que constituem potenciais ameaças ou que tenham uma recompensa associada. É, ainda, responsável pela organização da expressão das emoções, participando no desenvolvimento da resposta endócrina e da resposta autonómica quando perante indutores de stresse ou ameaças e, conseqüentemente, da resposta comportamental a esses estímulos.

Estudos sugerem que a amígdala apresenta um desenvolvimento dinâmico a partir do início da fase embrionária, possuindo uma arquitetura básica ao nascimento e continuando o

seu crescimento na vida pós-natal. (19, 22) A exposição a adversidades ambientais durante o desenvolvimento precoce, como é o caso da depressão materna, tem sido associada a alterações desta estrutura (21), que parecem relacionar-se com o aumento do risco a longo prazo de desenvolver depressão. (19)

A. Volume e Microestrutura

Uma das principais alterações mencionadas na literatura associada com a exposição a sintomas depressivos maternos relaciona-se com o volume e constituição desta estrutura. (16, 23, 24)

Rifkin-Graboi et al. reconheceram que recém-nascidos expostos a sintomatologia depressiva materna durante a gestação não apresentam alterações do volume amigdalino entre os seis e os 14 dias de vida. (19) No entanto, pesquisas realizadas em crianças de 4,5 anos provenientes da mesma amostra revelaram que aquelas cujas mães apresentavam mais sintomas depressivos durante o período gestacional exibiam aumento de volume, nomeadamente da amígdala direita, com afetação única do sexo feminino. Este crescimento parece ser tanto superior quanto maior for o número de sintomas depressivos maternos. A amígdala e as suas funções de percepção e regulação emocional são suscetíveis perante a depressão materna e essa vulnerabilidade aparenta ser dependente de género. Dado que ambos os estudos anteriores foram realizados com base na mesma amostra, coloca-se a possibilidade das diferenças encontradas se deverem à influência das hormonas sexuais. Assim, será importante avaliar este envolvimento e compreender qual é o momento a partir do qual as hormonas sexuais interferem neste processo de desenvolvimento que culmina na divergência de resultados entre o sexo masculino e feminino. (16) Um estudo realizado por Moutsiana et al., defende que o aumento do volume amigdalino surge como consequência do desenvolvimento de vinculação materna insegura, pelas dificuldades de parentalidade relacionadas com a depressão. É a qualidade da relação precoce entre a mãe e o filho que atua como preditor do volume amigdalino apresentado pelo filho na fase adulta. As diferenças identificadas no volume amigdalino surgem como resultado de uma ativação mais frequente ou prolongada dos sistemas de resposta ao stresse da criança, que ainda se encontram em desenvolvimento.(24) De encontro ao que foi apresentado, identificou-se que familiares em primeiro grau de pacientes com PDM apresentavam um volume amigdalino superior, comparativamente com indivíduos saudáveis. (25)

Um outro estudo identificou uma associação entre o volume de massa cinzenta regional dos circuitos límbicos maternos, particularmente a amígdala, e os circuitos da descendência do género feminino, sendo esta relação significativamente superior às verificadas entre mãe-filho, pai-filha e pai-filho. Sugere-se, assim, que os circuitos límbicos sofrem uma transmissão matrilinear. Desta forma, se a progenitora apresentar uma alteração nos circuitos límbicos, as suas filhas apresentam um maior risco de apresentar alterações estruturais semelhantes nas mesmas regiões cerebrais, não se verificando o mesmo para a

descendência do género masculino. Estas associações podem relacionar-se com uma maior vulnerabilidade da descendência feminina para desenvolver depressão quando as suas mães sofrem dessa patologia. Não obstante, a investigação científica relativa a esta questão é limitada. (26)

A análise da microestrutura amigdalina humana é executada através da realização de uma ressonância magnética (RM) crânio-encefálica, avaliando informações como a anisotropia fracionada e difusão axial dos circuitos cerebrais. (19) A. Rifkin-Graboi *et al.* identificaram uma redução significativa da anisotropia fracionada e da difusão axial na amígdala de recém-nascidos cujas mães apresentaram maior sintomatologia depressiva durante o período pré-natal. (23) Por outro lado, a exposição a um maior número de sintomas maternos depressivos no período pós-natal foi associada ao aumento da anisotropia fracionada da amígdala direita, em meninas de 4,5 anos, não se verificando o mesmo efeito nos rapazes. (16) Revela-se, assim, uma aparente redução da densidade de fibras nervosas no género feminino decorrente da exposição pré-natal a sintomatologia depressiva materna, verificando-se o efeito oposto quando essa exposição decorre no período pós-natal. (16, 23)

Perante os resultados apresentados, é possível inferir que os efeitos provocados pela sintomatologia depressiva materna nos períodos pré e pós-natal na estrutura amigdalina ocorrem de forma independente e distinta, desconhecendo-se as consequências a longo prazo decorrentes desta influência. Durante o período gestacional, o feto está dependente do meio intrauterino e alterações deste ambiente podem acarretar implicações no desenvolvimento fetal. Durante o período pós-natal, considera-se que a depressão materna terá implicações no desenvolvimento da criança, principalmente pelas formas de parentalidade apresentadas pela mãe. (16, 23)

Foram sintetizadas na tabela 2 informações consideradas pertinentes relativas às investigações referidas nesta secção.

Tabela 2- Quadro Síntese: Volume e Microestrutura Amigdalinos

Autores	Ano	Amostra Utilizada	Avaliação da Depressão Materna	Avaliação Neurológica	Faixas Etárias Avaliadas
DJ Wen et al. (16)	2017	342 díades mãe-filho foram recrutadas a partir da amostra utilizada no estudo “Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes” (GUSTO).	EPDS e BDI-II	RM	4,5 anos
Moutsiana et al. (24)	2015	29 mulheres e 30 homens, recrutados a partir da amostra utilizada num estudo sobre desenvolvimento de crianças, cujas mães sofriam de depressão pós-parto.	<i>Structured Clinical Interview for DSM-4 (SCID-IV)</i>	RM	22 anos
Rifkin-Graboi et al. (19)	2013	Foram recrutados 157 recém-nascidos, cujas mães participaram no estudo “Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes” (GUSTO).	EPDS	RM	6-14 dias

Rifkin-Graboi et al. (23)	2015	Os casais envolvidos na investigação foram selecionados a partir da amostra utilizada no estudo "Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes" (GUSTO), tendo sido recrutados durante o primeiro trimestre de gravidez.	EPDS e BDI-II	RM	0-6 meses
---------------------------	------	---	---------------	----	-----------

B. Atividade e Relação Funcional Cerebral

Um estudo procurou avaliar a influência da exposição a sintomas depressivos maternos durante os períodos pré e pós-natal e a atividade cerebral das crianças entre os seis e os nove anos de idade. Os resultados obtidos nesta investigação sugerem uma associação entre os sintomas pré-natais maternos e a hiper-responsividade amigdalina, não se verificando impacto dos sintomas pós-natais maternos. Crianças saudáveis apresentam responsividade amigdalina reduzida quando perante estímulos emocionais negativos, comparativamente com adolescentes ou adultos. Assim, há evidência da existência de uma resposta precoce nas crianças expostas à depressão pré-natal. Apesar do fator de exposição ser o mesmo, a influência que os dois períodos abarcam no desenvolvimento da criança parece diferir (27), o que vai ao encontro das conclusões de outras investigações. (16, 28) Caso os resultados obtidos adviessem unicamente de herança genética, a hiper-ativação amigdalina verificar-se-ia também nas crianças expostas à depressão pós-natal, o que não se verifica. Assim, é possível inferir que a hiper-responsividade detetada resulta não apenas da vulnerabilidade herdada para desenvolver sintomatologia depressiva, mas da exposição a um fator ambiental num período crítico do desenvolvimento pré-natal. (27)

A amígdala é um dos elementos centrais envolvidos na regulação da resposta emocional humana. (27) Doentes com PDM apresentam uma atividade exagerada nesta estrutura quando perante estímulos negativos como expressões faciais negativas (29, 30).

A amígdala estabelece uma rede extensa de ligações com estruturas envolvidas na regulação de processos emocionais, entre as quais se realçam a ínsula, o córtex orbito-frontal (COF), o córtex pré-frontal ventro-medial (CPFvm), o córtex pré-frontal ventro-lateral (CPFvl) e o lobo temporal medial. (31) A regulação emocional envolve a interação entre dois sistemas neuronais: o sistema de regulação emocional ascendente e o sistema de regulação emocional descendente. A amígdala apresenta um papel central em ambos os sistemas. (32) Foram identificadas alterações funcionais em repouso nestas ligações em diferentes patologias psiquiátricas, em particular na PDM, nomeadamente no que se refere à ligação entre a amígdala e outras estruturas límbicas. (33)

Realizou-se uma investigação em lactentes de seis meses de idade onde se procurou avaliar as influências da depressão materna pré-natal nas ligações funcionais amigdalinas. Esta revelou consequências ao nível da regulação emocional ascendente e descendente, independentemente da sintomatologia apresentada no período pós-natal. No que se refere à

primeira, o aumento da sintomatologia materna parece resultar numa maior ligação funcional da amígdala com o córtex temporal e ínsula, (32) tendo-se identificado alterações similares em indivíduos deprimidos. (34) Não obstante, foram obtidos resultados divergentes em crianças com 4,4-4,8 anos de idade. (35) Relativamente à regulação descendente, parece ocorrer uma maior ligação funcional entre a amígdala e o córtex pré-frontal medial nas crianças cujas mães apresentavam um maior número de sintomas depressivos. (32) Desta forma, sugere-se que o aumento da relação funcional amigdalina com estas estruturas se traduza na sua resposta acentuada, quando perante expressões faciais assustadas ou tristes, conferindo um aumento da vulnerabilidade para depressão. (31) Esta alteração foi identificada igualmente em doentes com sintomatologia depressiva durante a terceira infância (36).

Procurou-se avaliar o impacto da exposição a sintomas pré e pós-natais e a sua flutuação ao longo desses períodos na relação funcional da amígdala em crianças com 4,4-4,8 anos de idade. Identificaram-se alterações na relação funcional da amígdala com as vias cortico-estriadas, nomeadamente com o COF, ínsula, córtex cingulado anterior subgenual, polo temporal e corpo estriado. Curiosamente, identificou-se que essas ligações são influenciadas pela flutuação dos sintomas depressivos maternos nos períodos gestacional e pós-parto. Um maior número de sintomas depressivos maternos durante o período pré-natal em comparação com os apresentados no período pós-natal parece restringir o desenvolvimento precoce das ligações funcionais amigdalinas, enquanto que a apresentação de um maior número de sintomas depressivos no período pós-natal parecem potenciar esse crescimento. Esta relação foi identificada apenas no sexo feminino. O feto parece, então, ser sensível à variação do humor materno entre o período pré e pós-natal, revelando-se mais apto quando os sintomas depressivos persistem durante os dois períodos do que quando estes são incongruentes. (35) Os sintomas maternos pré ou pós-natais parecem atuar de forma independente na descendência, sendo os seus efeitos mediados por mecanismos diferentes, os quais são ainda desconhecidos. (28)

Outro aspeto de destaque é o facto destas alterações terem sido verificadas unicamente ao nível da amígdala esquerda, não sendo implicada a amígdala direita. Os investigadores explicam este acontecimento pelo facto de o hemisfério esquerdo ter um crescimento mais rápido de matéria cinzenta e branca do que o direito durante a primeira infância, tornando assim a amígdala esquerda mais suscetível à depressão materna. (32) No entanto, a restante literatura é divergente no que diz respeito à lateralização amigdalina em crianças expostas à depressão materna pré-natal. (19)

As redes funcionais da amígdala que surgem na primeira infância parecem persistir ao longo da vida do indivíduo, o que evidencia a importância da identificação de estímulos capazes de alterar negativamente essas redes e do desenvolvimento de estratégias de prevenção e intervenção precoces. (32)

Uma aspeto importante a analisar é se as alterações identificadas ocorrem após a manifestação dos sintomas depressivos, se representam fatores de risco para desenvolver a

patologia, se correspondem aos efeitos da utilização de medicação ou se surgem como resposta ao stress social ou a alterações de estilo de vida relacionadas com uma patologia mental grave. (25)

Não obstante, as investigações apresentadas sugerem a existência de uma relação entre a exposição a sintomatologia depressiva materna e o desenvolvimento de alterações em circuitos cerebrais envolvidos no processamento emocional. (27, 32, 35) Apesar do conhecimento científico ser ainda limitado no que diz respeito a este tema, especula-se que estas possam traduzir uma maior vulnerabilidade da criança em desenvolver patologia depressiva ao longo da sua vida. (31)

Encontram-se resumidas na tabela 3 algumas informações relativas aos estudos abordados nesta secção.

Tabela 3- Quadro Síntese: Atividade e Relação Funcional Cerebral

Autores	Ano	Amostra Utilizada	Avaliação da Depressão Materna	Avaliação Neurológica	Faixas Etárias Avaliadas
A. Qiu et al. (32)	2015	Foram recrutadas 42 crianças, cujas mães participaram no estudo “Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes” (GUSTO).	EPDS	RM	6 meses
Ni Ni Soe et al. (35)	2018	Foram envolvidas 128 crianças, cujas mães participaram no estudo “Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes” (GUSTO).	EPDS e BSD-II	RM	4,4-4,8 anos
Van der Knaap et al. (27)	2018	47 crianças foram recrutadas a partir da amostra utilizada em “The Generation R Study”	<i>Brief Symptom Inventory</i> (BSI)	RM	6-9 anos

5.1.2 Espessura Cortical

Curt A. Sandman et al. investigaram o efeito da exposição fetal a sintomatologia depressiva materna na espessura cortical de crianças entre os seis e os nove anos de idade. Verificou-se que 12% do córtex total destas crianças apresentava espessura reduzida. Foram afetados os lobos frontal, parietal e occipital, sendo o lobo frontal direito o mais acometido, com uma redução de espessura em cerca de 20% do seu córtex. Esta diminuição relacionou-se com o aumento da gravidade dos sintomas maternos. À medida que a sintomatologia agrava, a extensão cortical abrangida alonga-se, afetando sensivelmente todo o polo frontal direito. Ao nível do hemisfério direito, a redução de espessura cortical circunscreve-se às superfícies laterais e mediais do córtex frontal, sendo a região paracentral do lobo frontal medial a única afetada em ambos os hemisférios. A maior associação identificada entre a sintomatologia depressiva materna e a espessura cortical limita-se às regiões pré-frontal, medial pós-central e lateral ventral pré e pós central do hemisfério direito. (37)

Um estudo similar realizado por C. Lebel et al. identificou, no segundo trimestre de gravidez, uma redução na espessura cortical nas regiões frontal inferior direita e temporal superior e média e uma redução da difusão axial em crianças expostas a níveis elevados de sintomatologia depressiva materna. Estes resultados sugerem que estas crianças apresentam uma maturação cerebral precoce, decorrente da sua exposição a um fator de adversidade precoce. A depressão perinatal materna pode conduzir ao desenvolvimento cerebral antecipado nestas crianças, através de processos de mielinização prematura e “*pruning*” sináptico. No entanto, este processo decorre à custa da plasticidade neuronal, com potenciais alterações cognitivas e comportamentais para a criança, provocadas pelo “*pruning*” precoce de conexões sinápticas pouco utilizadas. (38)

Adicionalmente, Curt A. Sandman identificou que o aumento da sintomatologia depressiva materna se relaciona com a apresentação de problemas de externalização nas crianças expostas, sendo esta associação mediada pela diminuição de espessura nas regiões pré-frontais. (37)

A exposição fetal a sintomatologia depressiva materna parece, assim, associar-se a alterações corticais que englobam áreas envolvidas em processos de regulação comportamental. (38) A redução da espessura cortical no lobo frontal direito foi igualmente identificada em investigações realizadas em crianças e adolescentes com depressão (39), em adolescentes em risco de depressão (40), tendo sido inclusivamente relacionada com sintomas de ansiedade e depressão em crianças saudáveis. (41)

Na tabela 4 encontram-se sintetizadas informações consideradas relevantes alusivas às investigações referidas nesta secção.

Tabela 4- Quadro Síntese: Espessura Cortical

Autores	Ano	Amostra Utilizada	Avaliação da Depressão Materna	Avaliação Neurológica	Faixas Etárias Avaliadas
Curt A. Sandman et al. (37)	2015	275 mulheres grávidas foram recrutadas às 15 semanas de gravidez, tendo sido avaliadas, posteriormente, 81 crianças.	<i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)</i> e BSD-II	RM	6-9 anos
C. Lebel et al. (38)	2015	52 mulheres grávidas foram recrutadas durante o primeiro trimestre de gravidez, tendo sido também analisadas as 52 crianças decorrentes das gestações.	EPDS	RM	2,6-5,1 anos

5.1.3 Atividade Elétrica Cortical

A psicopatologia do desenvolvimento procura identificar biomarcadores em crianças que se associem a uma maior vulnerabilidade de desenvolver problemas comportamentais ou emocionais. (42) Sugere-se que a presença de assimetria frontal no EEG possa constituir um marcador de vulnerabilidade para depressão. Para realizar a sua análise, são utilizados *scores* de assimetria, que traduzem a diferença entre as atividades corticais do hemisfério direito e esquerdo, detetadas por EEG. (42)

Dado que a depressão materna parece aumentar o risco de desenvolvimento de psicopatologia na descendência, alterações no padrão do EEG podem revelar a via através da qual esse risco é transmitido. A permanência destes padrões em diferentes contextos, assim como a evidência da sua estabilidade no estado basal e num contexto de interação materna apoiaria essa teoria. (43) Howarth et al. reconheceram que, inicialmente (entre os 10 e os 24 meses de idade), os padrões de assimetria do EEG são estáveis, revelando instabilidade a partir desse período. Assim, sugere-se que, à medida que a criança cresce, torna-se mais sensível à experiência do meio que a rodeia, podendo sofrer alterações na atividade do EEG decorrentes dessa exposição. (17) Torna-se importante reconhecer quais são os determinantes destes padrões nos diferentes momentos e contextos da primeira infância. Esse conhecimento possibilitará o desenvolvimento de rastreios que permitam a identificação de indivíduos vulneráveis que beneficiarão da realização de intervenções preventivas. (43)

No que refere à influência dos sintomas depressivos perinatais, identificou-se uma interação entre os sintomas depressivos pré e pós-natais na previsão dos *scores* de assimetria do EEG, aos três e aos seis meses de idade. A presença de um nível elevado de sintomas depressivos maternos no período pré-natal associou-se a uma maior assimetria frontal direita no EEG da descendência, particularmente em crianças cujas mães apresentaram mais sintomas depressivos no período pós-natal. Mães que apresentaram pouca sintomatologia depressiva durante o período pós-parto não apresentavam uma relação significativa entre a sintomatologia depressiva durante o período pré-natal e o *score* de assimetria no EEG. Este facto permite inferir que é necessário considerar a sintomatologia apresentada durante ambos os períodos, de forma a realizar a predição de assimetria do EEG eficazmente, uma vez que estas parecem atuar sinergicamente. (43)

Os resultados apresentam-se de forma contraditória com os obtidos por D. J. Wen et al., no que diz respeito ao efeito independente da sintomatologia depressiva materna pré e pós-natal. Este facto pode dever-se a diferenças entre os dois estudos no que se refere à gravidade dos sintomas maternos e à utilização de tipos de amostras diferentes. Em contrapartida, estes resultados podem traduzir que o efeito independente ou interativo da sintomatologia materna depressiva difere de acordo com as regiões cerebrais em causa. (16)

De encontro ao que foi exposto anteriormente, um outro estudo realizado por Ni Ni Soe et al. negou a existência de uma associação independente entre a sintomatologia depressiva materna, durante o período pré ou pós-natal, com a atividade frontal e assimetria

detetadas no EEG de crianças de seis e 18 meses de idade. A gravidade dos sintomas apresentados também não se relacionou com a atividade frontal detetada. Adicionalmente, reconheceram a existência de uma relação entre a flutuação da sintomatologia depressiva entre a fase pré e pós-natal e a atividade frontal. A presença de um maior número de sintomas durante o período pós-natal, comparativamente com o período pré-natal, foi associada a uma maior atividade frontal direita e maior assimetria frontal direita relativa, em crianças de seis meses de idade, não se verificando os mesmos resultados aos 18 meses de idade. Associou-se, igualmente, a uma redução da relação funcional frontal direita aos 18 meses de idade, apesar de não se ter verificado aos seis meses. A relação funcional refere-se ao encadeamento entre as atividades detetadas por EEG medidas em várias regiões de interesse no cérebro. (44) A presença de alterações na relação desta região foi proposta como um marcador de PDM. (45) Estes dados sugerem que, numa fase inicial, a flutuação dos sintomas maternos tenha influência sobre a atividade neuronal, tendo implicações na integração funcional cerebral numa fase mais tardia. (44)

O desenvolvimento de diferenças na atividade cortical entre os hemisférios direito e esquerdo foi associado a perturbações comportamentais e emocionais no ser humano. Gatzek-Kopp et al. realizaram uma investigação com o objetivo de avaliar em que fase do processamento de informação é que a assimetria cortical desencadeia um viés na resposta comportamental, diferenciando os períodos de processamento aferente e eferente. Relativamente à regulação aferente, os resultados não foram conclusivos, apesar de terem revelado uma potencial correlação entre o grau de assimetria direita e a diminuição da atividade nervosa simpática, quando perante um estímulo negativo. No que se refere à resposta eferente, a investigação evidenciou que o aumento da estimulação emocional em resposta a um estímulo negativo foi associado a uma maior gravidade de sintomatologia externalizante entre indivíduos com assimetria esquerda em repouso e a um aumento de sintomatologia internalizante entre indivíduos com assimetria direita em repouso. (46) As perturbações de comportamento externalizante caracterizam-se pela presença de sintomas proeminentemente impulsivos, de conduta disruptiva, entre as quais se insere a conduta antissocial, perturbações na conduta, adições e perturbações do controlo de impulsos. As perturbações de comportamento internalizante referem-se a psicopatologias com sintomas predominantemente de ansiedade, depressivos e somáticos. (13)

Assim, quando perante o mesmo estímulo, o padrão de assimetria cortical do indivíduo parece constituir um fator regulador do tipo de resposta comportamental que ele desenvolverá. (46) Contrariamente, um estudo realizado por Ni Ni Soe et al. não identificou qualquer relação entre a atividade frontal e a existência de comportamentos externalizantes ou internalizantes. (44) De forma similar, um outro estudo sugere que a assimetria frontal detetada por EEG apresenta uma relação consideravelmente fraca ou não significativa com a presença de comportamentos externalizantes ou internalizantes na descendência. (42)

Avaliada a relação entre a sintomatologia depressiva e a atividade cortical frontal, uma investigação realizada por D. J. Wen et al. procurou analisar a possibilidade de existir

um fator moderador, nomeadamente a sensibilidade materna, das implicações da sintomatologia depressiva materna na atividade cortical da descendência. Os dados revelaram que a exposição a uma maior sintomatologia depressiva materna durante o período pós-natal e a uma sensibilidade materna reduzida associam-se, de forma independente, à presença de assimetria frontal direita no EEG, em crianças que passaram pelo menos 50% do tempo com as suas mães. A deteção deste padrão em crianças de seis meses de idade relacionou-se com o aumento da emotividade negativa aos 12 meses de idade. A inexistência de interação entre a sensibilidade parental e a sintomatologia depressiva materna no desenvolvimento de assimetria frontal direita no EEG não permite excluir a possibilidade do tipo de parentalidade materna constituir um fator moderador do efeito da depressão materna nos problemas comportamentais da descendência. A sensibilidade materna constitui apenas uma dentro de um espectro de características que compõem a parentalidade e a sua alteração pode ser insuficiente para atuar como moderadora neste contexto. Adicionalmente, a investigação foi realizada com base numa amostra da comunidade e não em doentes diagnosticados clinicamente, o que pode explicar a identificação de inexistência de relação na amostra global. (47)

O humor ou sensibilidade maternos parecem influenciar a função cerebral frontal dos filhos quando as mães passam pelo menos 50% do tempo com eles. (47) O humor pré e pós-natal materno aparenta influenciar o desenvolvimento anatómico e funcional das vias límbicas, particularmente a sua flutuação. Este conhecimento é importante, tendo em conta o envolvimento central da região frontal cerebral na psicopatologia (44), em particular, na PDM. (48-50)

É possível consultar na tabela 5 informações consideradas pertinentes relativas às pesquisas mencionadas nesta secção.

Tabela 5- Quadro síntese: Atividade Elétrica Cortical

Autores	Ano	Amostra Utilizada	Avaliação da Depressão Materna	Avaliação Neurológica	Faixas Etárias Avaliadas
D. J. Wen et al. (47)	2017	342 díades mãe-filho foram recrutados a partir da amostra utilizada no estudo “Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes” (GUSTO).	EPDS e BSD-II	RM	4,5 anos
Lusby et al. (43)	2014	82 mulheres foram incorporadas na investigação a partir da população utilizada no estudo “Perinatal Stress and Gene Influences: Pathways to Infant Vulnerability”, tendo sido recrutadas durante a gravidez através de um programa de saúde mental para mulheres.	Beck’s Depression Inventory-I (BSD-I) e BSD-II	RM	3 e 6 meses
Ni Ni Soe et al. (44)	2016	258 díades mãe-filho foram recrutadas, a partir da população utilizada no estudo “Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes” (GUSTO).	EPDS	RM	6, 18 e 24 meses

6. Implicações Pós-Natais

No período pós-parto, a depressão materna pode manifestar-se de diferentes formas, como na criação de uma relação mãe-filho de baixa qualidade ou na dificuldade dos pais em assumir o seu papel. Os pais constituem o primeiro ambiente social no qual a criança se insere (51) e a depressão materna pode influenciar o seu desenvolvimento, nomeadamente através de más práticas de parentalidade. Estas desencadeiam, por sua vez, alterações no desenvolvimento socio-emocional e neuro-cognitivo do filho. (52) Com o objetivo de compreender esta questão, serão abordadas, nesta secção, as implicações decorrentes da exposição à depressão materna no desenvolvimento psicomotor da criança, assim como as consequências no sono e na ocorrência de cólicas do lactente.

6.1 Desenvolvimento Psicomotor

Sugere-se que o desenvolvimento motor seja definido biologicamente durante as primeiras etapas de desenvolvimento. No entanto, a sua evolução posterior depende da interação entre fatores biológicos e ambientais. (53) Os pais são cruciais para a sobrevivência e desenvolvimento do seu filho, sendo a relação pais-filho a primeira e mais importante interação para o lactente. (54) Realizaram-se várias investigações com o objetivo de avaliar as potenciais implicações da exposição a sintomatologia depressiva materna, durante o período perinatal, no desenvolvimento psicomotor da descendência. (54-63)

Firoozeh Sajedi F et al. avaliaram a relação entre o estado psicológico materno, no que se refere à presença de stresse, ansiedade ou depressão, com o desenvolvimento do filho com idades compreendidas entre os trinta e seis e os 60 meses. Foi identificada uma associação entre os níveis depressivos maternos e o atraso de desenvolvimento da criança, nomeadamente no que se refere à motricidade grosseira e fina, capacidades de comunicação, pessoais ou sociais e de resolução de problemas. (56) Uma pesquisa realizada por Koutra K. et al. revelou que níveis elevados de sintomas depressivos maternos durante o período pré-natal (Pontuação na EPDS \geq 13) se associam a uma redução de 5,5 unidades na escala de desenvolvimento cognitivo do lactente aos 18 meses de idade (\pm seis semanas). Adicionalmente, a presença de níveis elevados de sintomatologia depressiva materna às oito semanas de pós-parto (Pontuação na EPDS \geq 13) relacionou-se com uma redução de 5,6 unidades na escala de desenvolvimento cognitivo e de cinco unidades na escala de desenvolvimento da motricidade fina. Este estudo sugere que a exposição a sintomatologia depressiva durante o período pré-natal e de pós-parto se relaciona, de forma independente, a atrasos no desenvolvimento psicomotor e cognitivo da descendência numa idade precoce. No entanto, durante a interpretação destes resultados deve-se ter em consideração que a avaliação da sintomatologia depressiva foi realizada apenas aos oito meses de pós-parto, podendo não traduzir o humor materno ao longo dos 18 meses. (58) De forma similar, uma

outra investigação identificou uma relação inversa entre a apresentação de sintomatologia depressiva materna, no primeiro trimestre de gravidez, e o desenvolvimento cognitivo de lactentes aos seis meses de idade. (57)

Uma investigação realizada na Índia, um país de baixo-médio rendimento, estima que a presença de sintomatologia depressiva materna se associa a um risco 1,3-1,8 vezes superior do lactente possuir um atraso de desenvolvimento. Filhos de mães que apresentavam sintomas depressivos moderados a elevados alcançaram uma pontuação inferior na avaliação da motricidade fina, após controlar fatores relacionados com características socioeconómicas da criança e da mãe. Apesar de os dados sugerirem que a sintomatologia materna interfere negativamente com o desenvolvimento do lactente, é importante ter em conta que existe a possibilidade de os problemas de desenvolvimento provocarem, inversamente, um agravamento da sintomatologia depressiva materna, aspeto que não foi avaliado no presente estudo. (64) Nasreen et al. identificaram, de forma similar, que a presença de depressão pós-parto (DPP) afetava negativamente o desenvolvimento motor em lactentes de seis a oito meses de idade. (60)

Johanne Smith-Nielsen et al. avaliaram a influência da exposição à DPP no desenvolvimento cognitivo, motor e de linguagem do lactente, aos quatro e 13 meses de idade, inserido num contexto favorável a nível socioeconómico na Dinamarca. Esta investigação evidenciou que os lactentes cujas mães se encontravam com depressão clínica aos quatro meses de pós-parto apresentavam menor pontuação na escala cognitiva das Escalas de Desenvolvimento Infantil de Bayley-III, comparativamente com aqueles cujas mães não apresentavam a patologia, não se tendo verificado diferenças a nível motor ou de linguagem. Não obstante, estas alterações parecem não persistir no tempo, dado que, aos 13 meses de idade, os dois grupos apresentavam valores similares na escala cognitiva. Estes resultados sugerem que o desenvolvimento cognitivo é influenciado pela depressão materna de forma aguda, sendo que o efeito não persiste necessariamente a longo prazo. Os investigadores referem que a inexistência de efeitos a longo prazo se possa dever à ausência de fatores de risco que coexistem com frequência com a patologia depressiva, dado que a amostra utilizada tem por base mães com nível educacional elevado e com recursos económicos. Para além disso, esses resultados podem ser fruto de fatores protetores existentes no ambiente que rodeia o lactente e do apoio oferecido pelo sistema hospitalar e segurança social dinamarqueses. (55)

Barker et al. avaliaram o impacto da presença de sintomatologia depressiva materna durante o período pré-natal no tipo de alimentação adotado pela mãe durante esse período e as consequências decorrentes ao nível das capacidades cognitivas dos filhos. A presença de sintomatologia materna durante o período pré-natal relacionou-se com a adoção de uma dieta menos saudável por parte da mãe. Este tipo de alimentação relacionou-se, por sua vez, com a diminuição das capacidades cognitivas do filho aos oito anos de idade. Assim, este estudo sugere que os sintomas depressivos maternos durante a gravidez afetam o desenvolvimento fetal através da criação de um ambiente nutricional menos saudável. Esta descoberta é

pertinente, uma vez que a nutrição constitui um fator modificável e, dessa forma, a instituição de intervenções com base na alimentação materna detém a capacidade de minimizar a influência da depressão materna pré-natal na redução do funcionamento cognitivo da criança. (61)

Uma investigação realizada por Soile Tuovinen et al. avaliou os efeitos da exposição a sintomatologia depressiva materna no alcance dos marcos de desenvolvimento infantil. Este estudo revelou que a exposição a níveis elevados de sintomas durante e após a gravidez se associa a pontuações inferiores de desenvolvimento global, com redução das capacidades motoras grosseiras e finas, de comunicação, sociais ou pessoais e de solução de problemas aos 1,9-5,7 anos de idade. Filhos cujas mães exibiram sintomas depressivos clinicamente relevantes, durante pelo menos dois trimestres da gravidez, apresentaram um desenvolvimento neurológico inferior, comparativamente com aqueles cujas mães apresentaram sintomas relevantes durante um ou nenhum trimestre da gestação. Estes resultados permitem compreender que o desenvolvimento neurológico do lactente é influenciado pela cronicidade e gravidade da sintomatologia depressiva durante a gravidez. A exposição pré e pós-natal a estes sintomas parece ter efeitos aditivos no desenvolvimento neurológico da descendência, tendo sido este o grupo que apresentou piores pontuações de desenvolvimento. Reconheceu-se que a exposição a sintomatologia materna durante os períodos de gravidez, pós-parto e primeira infância se relacionam de forma independente com o desenvolvimento neurológico infantil adverso. No entanto, os autores acautelam que esta independência deve ser interpretada cuidadosamente, dado que a estabilidade da sintomatologia torna difícil a distinção entre os seus efeitos nos diferentes períodos. (62)

A influência da depressão materna no desenvolvimento da descendência não deve ser considerada linear ou direta. Uma investigação realizada por C. Sacchi et al. identificou que os efeitos da exposição à depressão materna durante o período de pós-parto no desenvolvimento motor no lactente se relacionam com o temperamento do último, nomeadamente com a presença de emotividade negativa. Lactentes com níveis reduzidos de emotividade negativa apresentaram um desenvolvimento motor superior, comparativamente com lactentes com emotividade negativa elevada, não sendo evidente neste grupo o efeito da depressão materna no desenvolvimento motor durante os primeiros dois anos de vida. Os lactentes que apresentavam níveis elevados de emotividade negativa revelaram uma maior suscetibilidade perante alterações do humor materno. Estes resultados sugerem que, à medida que a sintomatologia depressiva materna aumenta, eleva-se simultaneamente o risco de a descendência ter o seu desenvolvimento motor comprometido, mas apenas naqueles que apresentem uma emotividade negativa. (63)

Torna-se essencial que se elaborem programas eficazes que possuam a capacidade de identificar os múltiplos fatores de risco que colocam em causa o desenvolvimento do lactente. Perante um lactente que apresenta uma doença médica que afeta e limita o seu desenvolvimento motor, os autores enaltecem a importância de se considerar igualmente o

estado psicológico materno e a suscetibilidade temperamental, uma vez que o crescimento motor pode ser ainda mais limitado por essas condicionantes. (63)

É importante realçar que as avaliações da depressão materna realizadas nos estudos referidos no presente capítulo diferem no que diz respeito às escalas e critérios utilizados, tornando-se, por vezes, complexo interpretar e comparar os seus resultados. De forma similar, as escalas utilizadas para avaliação do desenvolvimento psicomotor diferem entre estudos. Não obstante, apesar das diferenças metodológicas identificadas, todos os resultados apontam no sentido de uma influência significativa da depressão materna no desenvolvimento psicomotor do filho.

Encontram-se sintetizadas na tabela 6 informações relativas às investigações abordadas na presente secção.

Tabela 6- Quadro síntese: Desenvolvimento Psicomotor

Autores	Ano	Amostra Utilizada	Avaliação da Depressão Materna	Avaliação do Desenvolvimento Psicomotor	Faixas Etárias Avaliadas
Barker et al. (61)	2013	Foram recrutadas 6979 díades mãe-filho, que participavam no “Avon Longitudinal Study of Parents and Children” (ALSPAC) no Reino Unido.	EPDS	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children III (WISC-III)</i>	8 anos
C. Sacchi et al. (63)	2018	Foram recrutadas 272 díades mãe-filho a partir da base de dados da “Babylab”.	CES-D	<i>Peabody Developmental Motor Scales-Second Edition (PDMS-2)</i>	0-23 meses
Firoozeh Sajedi F et al. (56)	2016	1036 díades mãe-filho, recrutadas a partir de jardins de infância do Teerão, no Irão.	BDI-II	<i>Ages and Stages Questionnaire (ASQ)</i>	36-60 meses
Hashima-E Nasreen et al. (60)	2013	652 díades mãe-filho. A seleção foi realizada aleatoriamente, a partir da amostra de um estudo comunitário realizado em dois subdistritos do distrito de Mymensingh, no Bangladesh.	EPDS	Avaliação realizada através do alcance de marcos de desenvolvimento estabelecidos para a idade da criança.	6-8 meses

Implicações Fetais e Pós-Natais da Depressão Materna

Johanne Smith-Nielsen et al. (55)	2016	83 díades mãe-filho, em Copenhaga, na Dinamarca. 28 mães apresentavam DPP, tendo sido recrutadas através do rastreio em consultas de rotina. As restantes mulheres, consideradas saudáveis, foram selecionadas através da inscrição em anúncios publicados em páginas de internet.	EPDS	<i>Bayley Scales of Infant Development-III (BSID-III)</i> , versão dinamarquesa	Duas avaliações realizadas aos 4 e 13 meses
Koutra K. et al. (58)	2013	502 díades mãe-filho residentes em Creta, na Grécia. A amostra incluiu mulheres residentes em Iráklio, na ilha de Creta, que engravidaram de fevereiro de 2007 a fevereiro de 2008.	EPDS	BSID-III	18 meses
Phuong Hong Nguyen et al. (64)	2018	2934 díades mãe-filho. O recrutamento foi realizado a partir dos centros de Anganwadi, em Madhya Pradesh, na Índia. Foram selecionadas as famílias com uma ou mais crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 59 meses.	<i>Center for Epidemiological Studies Short Depression Scale</i>	<i>Ages and Stages Questionnaire, Third Edition (ASQ-3)</i>	6-59 meses
Soo-young Bhang et al. (57)	2016	641 díades mãe-filho. As mulheres recrutadas apresentavam-se no primeiro trimestre de uma gravidez normal de um único feto, tendo-se registado no estudo “Mothers and Children’s Environmental Health” (MOCEH) de agosto de 2006 a dezembro de 2009, na Coreia do Sul.	CES-D	<i>Bayley Scales of Infant Development-II</i> , versão coreana (BSID-II)	6 meses
Soile Tuovinen et al. (62)	2018	2231 mães foram recrutadas a partir do estudo “Prediction and Prevention of Pre-eclampsia and Intrauterine Growth Restriction” (PREDO), na Finlândia.	CES-D e BSD-II	ASQ-3	1,9-5,7 anos

6.2 Alterações do Sono

Os problemas de sono constituem um tema de especial consideração para os pediatras. O sono tem funções regulatórias essenciais e alterações do sono na primeira infância foram relacionados com o desenvolvimento de problemas psicossociais e fisiológicos. (65) Dormir um número de horas insuficiente, ter uma má qualidade do sono ou perturbações do sono associa-se ao aumento do risco individual de desenvolver obesidade e resistência à insulina (66-69), influenciam a qualidade de vida do indivíduo, com envolvimento do seu funcionamento emocional, social e performance académica. (70, 71) Assim, torna-se essencial identificar, o mais precocemente possível, os fatores que aumentam a vulnerabilidade do indivíduo para desenvolver problemas do sono. (72) O desenvolvimento do sono na infância parece ser influenciado por vários fatores, como a exposição a stresse materno (73) e sintomatologia depressiva materna (74). Vários estudos exaltam a necessidade de identificar marcadores precoces da transmissão do risco de perturbação depressiva. Sugere-se que alterações do sono possam constituir um preditor deste tipo, dada a sua prevalência nas perturbações de humor. (75) Assim sendo, a relação entre a exposição a sintomatologia depressiva materna e o surgimento de alterações do sono na descendência foi alvo de múltiplos estudos, que se encontram descritos de seguida.

Morales-Muñoz et al. identificaram que a exposição a sintomatologia depressiva materna, avaliada na 32^a semana de gestação, se relaciona com uma maior latência de início de sono do lactente aos três meses de idade, assim como com a aplicação de rotinas de sono irregulares. No entanto, é importante considerar neste estudo a possibilidade de a sintomatologia depressiva materna persistir após o parto, uma vez que esta pode atuar como mediadora do risco atribuído neste estudo a um fator pré-natal. Uma limitação desta investigação é, também, o facto de a informação relativa ao sono do lactente ter proveniência de relatos dos pais. (65) J. Petzoldt et al. reconheceram, de forma similar, a associação entre a perturbação depressiva materna e o surgimento de problemas de sono no lactente. (76)

E. Toffol et al. realizaram uma investigação com o objetivo de avaliar os efeitos individuais e sinérgicos da sintomatologia depressiva materna durante os períodos pré e pós-natal no que se refere a alterações do sono da descendência aos 3,5 anos de idade. A prole das mães que apresentaram sintomatologia clinicamente relevante ao longo da gestação revelou uma latência de sono mais longa e uma maior probabilidade de acordar uma ou mais vezes durante a noite, comparativamente com aqueles cujas mães apresentaram continuamente sintomatologia depressiva reduzida durante a gravidez. Filhos de mães que apresentavam sintomatologia clinicamente relevante tinham uma maior probabilidade de desenvolverem perturbações do sono. As relações identificadas não foram particulares de nenhuma fase específica da gravidez, uma vez que os sintomas depressivos revelaram elevada estabilidade ao longo deste período. Os sintomas depressivos maternos influenciaram diretamente a latência do sono da descendência e as perturbações de sono totais durante o

período gestacional. No entanto, esta associação foi mediada parcialmente pelos sintomas depressivos apresentados pela mãe no momento da avaliação do sono do filho, tendo mediado totalmente as associações com a duração do sono noturno e os despertares noturnos. Adicionalmente, os sintomas depressivos maternos no momento da avaliação do sono do filho mediarão e ampliarão os efeitos da depressão pré-natal nas perturbações de sono da descendência. Os resultados apresentados neste estudo sugerem, assim, que a exposição a sintomatologia depressiva materna durante a gravidez e após o parto podem constituir vários malefícios para o sono da prole. Realça-se assim a necessidade de realizar intervenções eficazes que procurem minimizar a sintomatologia depressiva materna. (72)

Uma investigação realizada por Flora Bat-Pitault et al. avaliou a arquitetura de sono em lactentes aos zero e seis meses de idade cujas mães foram diagnosticadas com perturbação depressiva major. Estes lactentes apresentaram um tempo total de sono diminuído, maior tempo acordado e uma eficiência de sono reduzida, quando comparados com o grupo de controlo. Este estudo sugere, assim, que as alterações da arquitetura macroscópica de sono são evidentes em fases iniciais do desenvolvimento. Apesar dos resultados obtidos, é ainda incerto se estas alterações persistem no tempo e se os lactentes pertencentes ao grupo de risco desenvolverão depressão ao longo da sua vida. Adicionalmente, este estudo identificou que os lactentes do grupo de risco apresentavam uma densidade de fusos de sono inferior em comparação com o grupo de controlo, com particular envolvimento do sexo feminino. Os autores sugerem que a atividade dos fusos de sono constitui um melhor candidato para revelar possíveis anomalias de sono e redução da plasticidade neuronal relacionadas com o risco para desenvolver depressão do que alterações da arquitetura macroscópica do sono em indivíduos em risco, podendo ser considerada como um marcador biológico de risco para depressão. Assim, uma vez que a plasticidade neuronal foi relacionada com características da arquitetura do sono, um padrão de sono alterado poderá constituir um indicador precoce de plasticidade neuronal alterada, associado a um maior risco de depressão. (75)

Netsi et al. verificaram que a reatividade e o género do lactente atuam como moderadores na relação entre a depressão materna pré-natal e o sono do lactente. As informações utilizadas nesta investigação têm origem em duas populações envolvidas no “Avon Longitudinal Study of Children and Parents” (ALSPAC) e “Generation R”. No grupo ALSPAC, os lactentes reativos do sexo masculino apresentaram um maior número de despertares durante o sono, aos 18 meses de idade, quando expostos à depressão materna pré-natal. No grupo “Generation R”, a relação entre a exposição à depressão materna pré-natal e a duração do sono do lactente aos 24 meses de idade também revelou ser moderada pela reatividade do lactente. Quando a análise dos dados foi restrita à população Holandesa/Europeia, mais semelhante à do grupo ALSPAC, a exposição a elevados níveis de depressão materna pré-natal associou-se a uma duração de sono diminuída nos lactentes do sexo masculinos reativos. Este estudo realça que a reatividade do lactente pode constituir um marcador de suscetibilidade. Ainda em fases precoces do desenvolvimento humano, um

temperamento reativo parece constituir uma maior vulnerabilidade para os lactentes do sexo masculino quando perante determinados estímulos ambientais, como a depressão pré-natal. O padrão de sono apresentado é sugestivo de um perfil de sono vigilante. Os autores sugerem que a exposição a um estímulo indutor de stresse, como a depressão pré-natal, possa estimular a preparação do lactente para um ambiente agitado, onde a vigilância possa traduzir um aumento da performance e uma vantagem evolutiva. (77)

Estudos sugerem a existência de relação entre a arritmia sinusal respiratória (ASR) ao longo do dia, ou seja, a variação da frequência cardíaca durante a ventilação, e o desenvolvimento de alterações do sono. (78) Crianças com arritmia sinusal respiratória basal (ASRB) ou amplitude da arritmia sinusal respiratória (AASR) elevadas revelaram uma menor capacidade adaptativa quando perante condições ambientais adversas, comparativamente com crianças com ASRB ou AASR baixos. (79) Gueron-Sela et al. avaliaram os efeitos diretos e interativos entre a ASR do lactente e sintomas depressivos maternos nos primeiros seis meses de vida e o surgimento de problemas de sono no lactente aos 18 meses de idade. Identificou-se uma associação entre a sintomatologia depressiva materna e o desenvolvimento de problemas de sono na descendência apenas quando os lactentes apresentavam níveis elevados de ASRB. A relação entre a ASRB e os problemas de sono do lactente apenas era significativa quando a sintomatologia materna depressiva era elevada. Lactentes com ASRB elevada podem tornar-se excessivamente reativos devido às interações contínuas com a mãe que apresenta sintomatologia depressiva, e esta reatividade aumentada pode, por sua vez, comprometer a qualidade e/ou quantidade do seu sono. Não obstante, quando perante níveis baixos de sintomatologia depressiva, os lactentes não apresentaram uma redução nos problemas de sono, como havia sido previsto. Os autores do estudo justificam este facto referindo que a exposição a baixos níveis de sintomatologia depressiva materna pode não ter envolvido necessariamente a presença de um ambiente parental acolhedor que se traduzisse numa influência positiva para o lactente. (80)

Os despertares noturnos são frequentes na primeira infância. (81) Eivind Ystrom et al. procuraram identificar as vias que relacionam os sintomas depressivos maternos e os despertares noturnos do lactente, nomeadamente se é a sintomatologia materna que despoleta os despertares noturnos, se são os despertares noturnos que se refletem na sintomatologia depressiva ou se ambos se associam devido a fatores comuns. Os autores identificaram aos 18 meses de pós-parto que as associações identificadas se deviam a processos despoletados pela mãe, ou seja, o aumento da sintomatologia depressiva materna associava-se ao aumento dos despertares noturnos do lactente, não havendo evidência do envolvimento de processos derivados da mãe ou do lactente aos seis meses de idade. Os efeitos da sintomatologia depressiva materna foram apenas identificados aos 18 meses de pós-parto, não se verificando a existência de relação aos seis meses, o que sugere a existência de um período de desenvolvimento particularmente sensível a influências ambientais no que diz respeito ao surgimento de problemas de sono. Esta investigação permite inferir que uma estratégia eficaz para melhorar os problemas de sono do lactente

deve priorizar a minimização dos sintomas depressivos maternos. Não obstante, os autores referem que mães com sintomatologia depressiva podem apresentar uma maior dificuldade na aplicação de rotinas de sono regulares, que podem conduzir, por sua vez, a hábitos menos saudáveis como adormecer o lactente tarde, aumentar a presença materna na hora de dormir ou partilhar a cama durante a noite. (82) Uma investigação realizada em adolescentes sugere que a exposição a sintomatologia depressiva durante o período pós-natal, avaliada às oito semanas, oito meses, 1,5 e 2,5 anos de idade, se relaciona com o maior número de despertares noturnos no adolescente. No grupo de mães com recorrência de sintomatologia depressiva, 36% da descendência reportou problemas de sono aos 18 anos de idade, comparativamente com 22% da descendência do grupo de mães não deprimidas. (83)

Na elaboração de investigações relacionadas com este tema é necessário ter em conta variáveis, frequentemente esquecidas, relacionadas com o período pós-natal, entre as quais se salienta a amamentação. Tendo em conta que influencia, simultaneamente, os padrões de sono da mãe e do lactente, esta tem a capacidade de afetar também os sintomas depressivos maternos. (84, 85) Como é possível constatar através da análise da tabela 7, a literatura científica relativa a este tema define um problema de sono de diferentes formas, tendo por base a perceção dos pais do problema, a medição do número de despertares noturnos ou o tempo de latência de sono do lactente, o que dificulta a interpretação dos resultados, assim como a comparação entre estudos. (85) No entanto, torna-se evidente que a presença de sintomatologia depressiva materna influencia negativamente o sono da descendência, sendo esta relação aparentemente condicionada por fatores intrínsecos e extrínsecos à criança. (65, 72, 75-77, 80, 82)

Tabela 7- Quadro síntese: Alterações de sono

Autores	Ano	Amostra Utilizada	Avaliação da Depressão Materna	Avaliação do Sono	Faixas Etárias Avaliadas
A. K. Taylor et al. (83)	2017	População analisada proveio da amostra utilizada no “Avon Longitudinal Study of Parents and Children” (ALSPAC).	EPDS	Diário de sono	16 e 18 anos
Eivind Ystrom et al. (82)	2017	14926 díades e tríades de irmãos foram recrutados a partir da população utilizada no “Norwegian Mother and Child Cohort Study”.	Hopkins Symptom Checklist (SCL-8)	Através da resposta materna à pergunta: com que frequência o seu filho acorda, hoje em dia?	6 e 18 meses

Implicações Fetais e Pós-Natais da Depressão Materna

Elena Toffol et al. (83)	2018	2321 mães foram recrutadas a partir do estudo “Prediction and Prevention of Pre-eclampsia and Intrauterine Growth Restriction” (PREDO), na Finlândia.	CES-D	<i>Brief Infant Sleep Questionnaire (BISQ) e Sleep Disturbance Scale for Children.</i>	3,5 anos
Flora Bat-Pitault et al. (75)	2017	64 mães e seus filhos recém-nascidos foram selecionados a partir da amostra da “Autonomic Baby Evaluation”.	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) e Mini Instrumental Mental Interview (MINI)</i>	Polisonografia de 24 horas	Duas avaliações: aos zero e seis meses
Gueron-Sela et al. (80)	2017	156 famílias foram recrutadas a partir da amostra do “Durham Child Health and Development Study”.	<i>Brief Symptom Inventory (BSI)</i>	Child Behaviour Checklist (CBCL)	ASR: 3 e 6 meses; Sono: 18 meses.
Johanna Petzoldt et al. (76)	2016	286 díades mãe-filho(a) foram inseridas na investigação através do rastreio de critérios de inclusão e exclusão na consulta de ginecologia, durante o período gestacional, na comunidade de Dresden, na Alemanha.	<i>Composite International Diagnostic Interview for Women (CIDI-V)</i>	Questionário <i>Baby-DIPS</i>	Quatro avaliações: aos 10 dias e aos 2, 4 e 16 meses de idade
Morales-Muñoz et al. (65)	2018	1221 mães foram recrutadas durante o período pré-natal, na 32ª semana de gestação, sendo acompanhadas até aos 5 anos após o parto.	CES-D	BISQ e <i>Infant Sleep Questionnaire (ISQ)</i>	3 meses
Netsi et al. (77)	2015	População analisada proveio de dois estudos longitudinais: “Avon Longitudinal Study of Parents and Children” (ALSPAC) e “Generation R”.	EPDS e BSI	Através de relato materno: número de horas/minutos que o filho dormiu durante o dia e noite na semana anterior e o número de despertares noturnos.	Reatividade: 6 meses; Sono: 18 meses (ALSPAC) e 24 meses (“Generation R”).

6.3 Cólicas do lactente

O diagnóstico de cólicas do lactente é realizado com base na clínica apresentada pela criança, sendo necessário que esta preencha os critérios de Roma IV. Os últimos definem como cólica do lactente a apresentação de sintomas de choro, irritabilidade ou agitação que iniciam e param sem causas evidentes. Os episódios têm uma duração de três ou mais horas por dia, três ou mais dias da semana, durante uma ou mais semanas, em lactentes até aos cinco meses de idade. Durante este período não pode haver sinais sugestivos de febre ou doença. (86, 87)

A etiologia das cólicas do lactente é desconhecida, no entanto, a literatura científica relativa ao tema sugere que seja multifatorial. Várias teorias referem a existência de uma disfunção gastrointestinal, como alterações da microflora intestinal, aumento da motilidade intestinal ou inflamação do cólon do lactente. Adicionalmente, o surgimento desta patologia parece ser influenciado pelo envolvimento de fatores psicossociais, como tensão familiar ou interação parental inadequada. (88) Vários estudos sugerem a existência de uma associação com ansiedade (76) e depressão maternas (89).

Uma investigação realizada por L. Krause et al. identificou que a presença de perturbação depressiva materna prévia e durante a gravidez se associaram à presença de cólicas do lactente. Tendo em conta que os dados do presente estudo são baseados em relatos das mães, os autores sugerem ainda a possibilidade de mães deprimidas poderem interpretar erradamente o choro do lactente, aumentando a sua perceção relativamente à gravidade das cólicas. (90)

H. Tuna Çak et al. avaliaram a relação entre a DPP, cólica do lactente e diferentes variáveis psicossociais, sintomas psiquiátricos, tipos de vinculação e o apoio social em futuros pais. Identificaram que variáveis relacionadas com o pai constituem um dos principais preditores do desenvolvimento de DPP na mãe e de cólica no lactente, nomeadamente a presença de ansiedade ou depressão paterna no período pré-natal, o estabelecimento de uma vinculação insegura com o filho e um baixo nível de escolaridade. O nível educacional relacionou-se, tanto em pais como mães, com as variáveis psiquiátricas analisadas. O nível de escolaridade da mãe associou-se a um maior risco de desenvolvimento de DPP, constituindo um dos principais preditores da ocorrência de cólicas do lactente. Adicionalmente, identificou-se que quando o pai apresentava uma vinculação insegura no período pré-natal o risco de a mãe desenvolver DPP era oito vezes superior. Não se identificou relação entre o género do lactente e o surgimento de cólicas. Não obstante, os resultados do presente estudo salientam a importância decisiva que todos os membros da família constituem na abordagem da mãe com DPP e da cólica do lactente, reconhecendo-se a responsabilidade do pai no estabelecimento da relação mãe-filho, nomeadamente através do seu impacto na saúde mental materna. (91)

Um outro estudo procurou avaliar a influência do apoio social positivo e fatores associados à relação dos pais, durante a gravidez e período pós-parto, nas cólicas do lactente

reportadas pelas mães. Filhos de mães que se classificaram como deprimidas, de acordo com a EPDS, apresentavam o dobro da taxa de cólicas do lactente reportadas em comparação com lactentes de mães não deprimidas. Fatores como um apoio social elevado durante a gravidez e uma relação classificada como “extremamente feliz ou perfeita” durante a gravidez revelou-se protetora para o desenvolvimento de cólicas. Durante o período de pós-parto, um apoio social de nível médio-elevado, assim como ter uma relação considerada “extremamente feliz ou perfeita” e “feliz ou muito feliz” foram fatores que se associaram a um menor desenvolvimento de cólicas do lactente. O fator de apoio social que revelou ser mais protetor contra o surgimento desta patologia foi a classificação por parte da mãe da relação com o seu companheiro, no período de pós-parto. (92)

Tendo em conta que o diagnóstico de cólica no lactente é realizado com base na clínica apresentada pela criança, as investigações mencionadas na presente revisão bibliográfica avaliaram a existência desta patologia através de informações fornecidas pela mãe, devendo ser interpretados com cuidado. (90) Não obstante, as investigações apresentadas sugerem a existência de uma relação entre a exposição a sintomatologia depressiva materna e o desenvolvimento de cólicas no lactente. Adicionalmente, evidenciam o papel crucial que o apoio social, nomeadamente por parte do companheiro, pode constituir para o bem-estar materno e, conseqüentemente, da criança. (90-92)

Na tabela 8 encontram-se sintetizadas informações consideradas pertinentes relativas às investigações abordadas neste capítulo.

Tabela 8- Quadro síntese: Cólicas do lactente

Autores	Ano	Amostra Utilizada	Avaliação da Depressão Materna	Avaliação das Cólicas	Faixas Etárias Avaliadas
L. Krause et al. (90)	2017	306 mulheres grávidas, com ou sem perturbação depressiva ou de ansiedade, foram recrutadas durante o primeiro trimestre de gravidez, em Dresden, na Alemanha.	CIDI-V e BSI	Resposta materna às perguntas: “O seu filho sofreu alguma das seguintes patologias?” (dermatite atópica, eczema infantil, rinite, pneumonia, otite, conjuntivite, diarreia, entre outras doenças) e “O seu filho tomou algum medicamento desde o parto?”	4 meses
H. Tuna Çak et al. (91)	2015	Foram convidados a participar na investigação 245 mulheres, assim como os seus maridos. As futuras mães eram acompanhadas em clínicas de Ginecologia e Obstetrícia de sete universidades e hospitais públicos, encontrando-se no segundo ou terceiro trimestres de gravidez.	EPDS e BSI	Preenchimento de um questionário pelos pais	4-24 semanas
Alexander et al. (92)	2017	3006 mães foram recrutadas a partir da amostra utilizada no “First Baby Study”, tendo sido acompanhadas durante o terceiro trimestre de gravidez e no primeiro mês após o parto.	EPDS	Relato materno respeitante a problemas de saúde que o filho tenha tido nas 4 semanas anteriores, nomeadamente cólicas, tosse, infeção respiratória, entre outras queixas.	1 mês

7. Conclusões e Perspetivas Futuras

Através da realização desta revisão bibliográfica, foi possível compreender que os efeitos da depressão materna, durante o período perinatal, acarretam consequências para a criança no que se refere ao seu bem-estar e desenvolvimento. (55, 76) Esta área tem sido alvo de grande investigação nos últimos anos, dadas as implicações na saúde da mulher e do seu filho. (16)

A depressão materna abrange um conjunto de alterações fisiopatológicas na mulher que altera o ambiente no qual o feto se desenvolve. A literatura mais recente defende que a exposição a sintomatologia depressiva materna se associa a alterações no sistema límbico da descendência, causando modificações no volume (16), estrutura e ligações amigdalinas (31), assim como modificações ao nível da espessura (37) e atividade corticais frontais (42). Os efeitos provocados por estes sintomas parecem ter especificidade regional, atuando de forma independente ou interativa de acordo com as diferentes estruturas cerebrais. (16, 43) Apesar dos mecanismos envolvidos não estarem esclarecidos, a exposição a depressão materna pré-natal parece relacionar-se com um maior risco de a descendência desenvolver perturbações do comportamento e depressão, dada a sua influência no desenvolvimento de um endofenótipo suscetível. (19)

Identificaram-se alterações estruturais em crianças cujas mães apresentaram sintomatologia depressiva durante a gravidez (31), similares às encontradas em pacientes com PDM. (34) No entanto, ainda não está esclarecido se estas alterações ocorrem após a manifestação dos sintomas depressivos, se representam fatores de risco para desenvolver a patologia, se correspondem aos efeitos da utilização de medicação ou se surgem como resposta ao stresse social ou a alterações de estilo de vida relacionadas com uma patologia mental grave. (25)

Estima-se que a exposição à depressão materna possa atuar como um fator limitante no desenvolvimento psicomotor da descendência, particularmente no que se refere às capacidades motoras grosseira e fina. (56, 58) Esta exposição parece ter, igualmente, influência no sono do lactente, sugerindo-se uma maior suscetibilidade nos lactentes que apresentam um temperamento reativo. (77)

Torna-se necessário compreender se as crianças possuem a capacidade de recuperar das vulnerabilidades resultantes das suas exposições uterinas. (93) Apesar da literatura sugerir alterações estruturais duradouras, é necessário aprofundar esta área de investigação, dado que ainda não se encontra clarificado se algumas alterações específicas, nomeadamente ao nível da função amigdalina, são afetadas em idades mais avançadas. (27)

A depressão constitui uma patologia complexa, na qual interagem múltiplos fatores, que se estimulam mutuamente. Nesse sentido, focalizar a investigação num único parâmetro biológico isolado, acarreta o risco de identificar erradamente um único fator, dentro de um processo amplamente maior, como sendo a causa da patologia. Uma mulher que sofre de

depressão durante a gravidez é frequentemente exposta a outros fatores de risco, como violência doméstica, abuso de substâncias, comportamentos antissociais e fatores de risco sociodemográficos, que devem ser considerados no momento da interpretação dos resultados. Fica, ainda, por esclarecer se as alterações referidas se devem predominantemente aos efeitos da herança genética, têm por base exposições ambientais ou refletem uma relação entre os dois. (42) Com vista a analisar o papel dos mecanismos genéticos nas associações documentadas, sugere-se que futuras investigações possam basear-se numa amostra de estudo que englobe crianças que tenham sido adotadas, assim como os seus pais biológicos e não biológicos. (8)

Alguns dos resultados obtidos têm-se revelado inconsistentes entre estudos. Considera-se que este facto possa decorrer da existência de diferenças metodológicas no desenho dos estudos, nos métodos de recolha e seleção de dados e na sua análise estatística. Para além disso, variáveis biológicas, como idade e sexo, assim como fatores relacionados com a utilização de medicação, o apoio social e a relação com companheiro, podem contribuir para a inconsistência destes resultados. Torna-se, assim, essencial que haja uma uniformização de metodologias, que tenham em consideração as variáveis mencionadas, de forma a que seja possível estabelecer uma comparação entre estudos. Adicionalmente, a maioria das investigações apresentadas foram realizadas com base em amostras asiáticas, o que pode constituir um viés ao transpor estes resultados para outras culturas.

Apesar da alta prevalência e das potenciais sequelas decorrentes da depressão perinatal, a maioria das mulheres que se apresenta com sintomas depressivos não são rastreadas e não recebem o tratamento adequado. (94) Através da avaliação regular das crianças em consultas de seguimento, os pediatras assumem um papel central na avaliação da dinâmica familiar e do ajustamento socio-emocional da criança. De forma similar, os obstetras, ao acompanharem a mãe de forma próxima, durante e após o período de gravidez, encontram-se numa posição privilegiada para avaliar o bem-estar materno e familiar. A existência de depressão perinatal pode manifestar-se de diferentes formas, nomeadamente como um atraso no desenvolvimento da criança ou como dificuldades na adaptação familiar. De forma a avaliar o desenvolvimento socio-emocional da criança, o apoio social e a adaptação da família, podem ser utilizadas várias ferramentas de rastreio, como é exemplo a ASQ. Apesar destas ferramentas não estabelecerem diagnósticos, assumem um papel fulcral ao identificarem as famílias que se encontram em risco e a necessitar de encaminhamento e tratamento psiquiátrico especializado. Independentemente do risco associado a cada situação, é fundamental esclarecer os pais, referindo a importância do acompanhamento pelo seu médico de família ou por um psiquiatra. A maioria das mulheres não procura tratamento quando tem depressão perinatal. No entanto, estudos sugerem que, se forem abordadas relativamente a este assunto, existe uma maior probabilidade de procurarem ajuda médica, sendo central a intervenção médica neste sentido. (95)

Ainda restam muitas questões a serem estudadas, no entanto, torna-se evidente que o período perinatal constitui uma janela temporal importante para a realização de rastreio,

Implicações Fetais e Pós-Natais da Depressão Materna

diagnóstico e tratamento da sintomatologia depressiva, mesmo quando estes se apresentam abaixo do limiar de diagnóstico clínico. (96) O reconhecimento da depressão durante a gravidez é essencial e possibilita a melhoria dos desfechos decorrentes desta doença, tanto para a mulher como para o seu filho. (5)

8. Referências Bibliográficas

1. Maria Luisa Figueira DS, Pedro Afonso. Manual de Psiquiatria Clínica. 1 ed: LIDEL; 2014.
2. Gelder MG, Cowen P, Harrison PJ. Shorter Oxford textbook of psychiatry. 7th ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2017. x, 846 pages.
3. Organization WH. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. 2017.
4. Rossen L, Hutchinson D, Wilson J, Burns L, Allsop S, Elliott EJ, et al. Maternal Bonding through Pregnancy and Postnatal: Findings from an Australian Longitudinal Study. American journal of perinatology. 2017;34(8):808-17.
5. Alhusen JL, Alvarez C. Perinatal depression: A clinical update. The Nurse practitioner. 2016;41(5):50-5.
6. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Antenatal and postnatal depression: A public health perspective. Journal of neurosciences in rural practice. 2015;6(1):116-9.
7. Committee on Obstetric P. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 630. Screening for perinatal depression. Obstetrics and gynecology. 2015;125(5):1268-71.
8. Waters CS, Hay DF, Simmonds JR, van Goozen SH. Antenatal depression and children's developmental outcomes: potential mechanisms and treatment options. European child & adolescent psychiatry. 2014;23(10):957-71.
9. Rouse MH, Goodman SH. Perinatal depression influences on infant negative affectivity: timing, severity, and co-morbid anxiety. Infant behavior & development. 2014;37(4):739-51.
10. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. Journal of affective disorders. 2017;219:86-92.
11. Gelaye B, Rondon MB, Araya R, Williams MA. Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. The lancet Psychiatry. 2016;3(10):973-82.
12. Pereira AT, Soares, M.J., Bos, S., Marques, M., Maia, B., Valente, J., Nogueira, V., Roque, C., Madeira, N., Pinto de Azevedo, M.H., Macedo, A. Why should we screen for perinatal depression? Ten reasons to do it. International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health. 2014.
13. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. xlv, 947 pages.

14. Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(1):25-35.
15. O'Donnell KJ, Glover V, Barker ED, O'Connor TG. The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. *Development and psychopathology*. 2014;26(2):393-403.
16. Wen DJ, Poh JS, Ni SN, Chong YS, Chen H, Kwek K, et al. Influences of prenatal and postnatal maternal depression on amygdala volume and microstructure in young children. *Translational psychiatry*. 2017;7(4):e1103.
17. Howarth GZ, Fettig NB, Curby TW, Bell MA. Frontal Electroencephalogram Asymmetry and Temperament Across Infancy and Early Childhood: An Exploration of Stability and Bidirectional Relations. *Child development*. 2016;87(2):465-76.
18. Sadler TW, Langman J. *Langman's medical embryology*. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. xiii, 384 pages.
19. Rifkin-Graboi A, Bai J, Chen H, Hameed WB, Sim LW, Tint MT, et al. Prenatal maternal depression associates with microstructure of right amygdala in neonates at birth. *Biological psychiatry*. 2013;74(11):837-44.
20. Qiu A, Shen M, Buss C, Chong YS, Kwek K, Saw SM, et al. Effects of Antenatal Maternal Depressive Symptoms and Socio-Economic Status on Neonatal Brain Development are Modulated by Genetic Risk. *Cerebral cortex*. 2017;27(5):3080-92.
21. Barry TJ, Murray L, Fearon P, Moutsiana C, Johnstone T, Halligan SL. Amygdala volume and hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to social stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;85:96-9.
22. Holland D, Chang L, Ernst TM, Curran M, Buchthal SD, Alicata D, et al. Structural growth trajectories and rates of change in the first 3 months of infant brain development. *JAMA neurology*. 2014;71(10):1266-74.
23. Rifkin-Graboi A, Kong L, Sim LW, Sanmugam S, Broekman BF, Chen H, et al. Maternal sensitivity, infant limbic structure volume and functional connectivity: a preliminary study. *Translational psychiatry*. 2015;5:e668.
24. Moutsiana C, Johnstone T, Murray L, Fearon P, Cooper PJ, Pliatsikas C, et al. Insecure attachment during infancy predicts greater amygdala volumes in early adulthood. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2015;56(5):540-8.
25. Romanczuk-Seiferth N, Pohland L, Mohnke S, Garbusow M, Erk S, Haddad L, et al. Larger amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression. *NeuroImage Clinical*. 2014;5:62-8.
26. Yamagata B, Murayama K, Black JM, Hancock R, Mimura M, Yang TT, et al. Female-Specific Intergenerational Transmission Patterns of the Human Corticolimbic Circuitry. *The*

Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2016;36(4):1254-60.

27. van der Knaap NJF, Klumpers F, El Marroun H, Mous S, Schubert D, Jaddoe V, et al. Maternal depressive symptoms during pregnancy are associated with amygdala hyperresponsivity in children. *European child & adolescent psychiatry*. 2018;27(1):57-64.

28. Pearson RM, Evans J, Kounali D, Lewis G, Heron J, Ramchandani PG, et al. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years. *JAMA psychiatry*. 2013;70(12):1312-9.

29. Groenewold NA, Opmeer EM, de Jonge P, Aleman A, Costafreda SG. Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2013;37(2):152-63.

30. Jenkins LM, Kassel MT, Gabriel LB, Gowins JR, Hymen EA, Verges A, et al. Amygdala and dorsomedial hyperactivity to emotional faces in youth with remitted Major Depression. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2016;11(5):736-45.

31. Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Yuen G, Kanellopoulos D, Seirup JK, Lim KO, et al. Functional connectivity in apathy of late-life depression: a preliminary study. *Journal of affective disorders*. 2013;149(1-3):398-405.

32. Qiu A, Anh TT, Li Y, Chen H, Rifkin-Graboi A, Broekman BF, et al. Prenatal maternal depression alters amygdala functional connectivity in 6-month-old infants. *Translational psychiatry*. 2015;5:e508.

33. Connolly CG, Ho TC, Blom EH, LeWinn KZ, Sacchet MD, Tymofiyeva O, et al. Resting-state functional connectivity of the amygdala and longitudinal changes in depression severity in adolescent depression. *Journal of affective disorders*. 2017;207:86-94.

34. Ramasubbu R, Konduru N, Cortese F, Bray S, Gaxiola-Valdez I, Goodyear B. Reduced intrinsic connectivity of amygdala in adults with major depressive disorder. *Frontiers in psychiatry*. 2014;5:17.

35. Soe NN, Wen DJ, Poh JS, Chong YS, Broekman BF, Chen H, et al. Perinatal maternal depressive symptoms alter amygdala functional connectivity in girls. *Human brain mapping*. 2018;39(2):680-90.

36. Jalbrzikowski M, Larsen B, Hallquist MN, Foran W, Calabro F, Luna B. Development of White Matter Microstructure and Intrinsic Functional Connectivity Between the Amygdala and Ventromedial Prefrontal Cortex: Associations With Anxiety and Depression. *Biological psychiatry*. 2017;82(7):511-21.

37. Sandman CA, Buss C, Head K, Davis EP. Fetal exposure to maternal depressive symptoms is associated with cortical thickness in late childhood. *Biological psychiatry*. 2015;77(4):324-34.

38. Lebel C, Walton M, Letourneau N, Giesbrecht GF, Kaplan BJ, Dewey D. Prepartum and Postpartum Maternal Depressive Symptoms Are Related to Children's Brain Structure in Preschool. *Biological psychiatry*. 2016;80(11):859-68.
39. Marrus N, Belden A, Nishino T, Handler T, Ratnanather JT, Miller M, et al. Ventromedial prefrontal cortex thinning in preschool-onset depression. *Journal of affective disorders*. 2015;180:79-86.
40. Foland-Ross LC, Gilbert BL, Joormann J, Gotlib IH. Neural markers of familial risk for depression: An investigation of cortical thickness abnormalities in healthy adolescent daughters of mothers with recurrent depression. *Journal of abnormal psychology*. 2015;124(3):476-85.
41. Ducharme S, Albaugh MD, Hudziak JJ, Botteron KN, Nguyen TV, Truong C, et al. Anxious/depressed symptoms are linked to right ventromedial prefrontal cortical thickness maturation in healthy children and young adults. *Cerebral cortex*. 2014;24(11):2941-50.
42. Peltola MJ, Bakermans-Kranenburg MJ, Alink LR, Huffmeijer R, Biro S, van IMH. Resting frontal EEG asymmetry in children: meta-analyses of the effects of psychosocial risk factors and associations with internalizing and externalizing behavior. *Developmental psychobiology*. 2014;56(6):1377-89.
43. Lusby CM, Goodman SH, Bell MA, Newport DJ. Electroencephalogram patterns in infants of depressed mothers. *Developmental psychobiology*. 2014;56(3):459-73.
44. Soe NN, Wen DJ, Poh JS, Li Y, Broekman BF, Chen H, et al. Pre- and Post-Natal Maternal Depressive Symptoms in Relation with Infant Frontal Function, Connectivity, and Behaviors. *PloS one*. 2016;11(4):e0152991.
45. Quraan MA, Protzner AB, Daskalakis ZJ, Giacobbe P, Tang CW, Kennedy SH, et al. EEG power asymmetry and functional connectivity as a marker of treatment effectiveness in DBS surgery for depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2014;39(5):1270-81.
46. Gatzke-Kopp LM, Jetha MK, Segalowitz SJ. The role of resting frontal EEG asymmetry in psychopathology: afferent or efferent filter? *Developmental psychobiology*. 2014;56(1):73-85.
47. Wen DJ, Soe NN, Sim LW, Sanmugam S, Kwek K, Chong YS, et al. Infant frontal EEG asymmetry in relation with postnatal maternal depression and parenting behavior. *Translational psychiatry*. 2017;7(3):e1057.
48. Wehry AM, McNamara RK, Adler CM, Eliassen JC, Croarkin P, Cerullo MA, et al. Neurostructural impact of co-occurring anxiety in pediatric patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study. *Journal of affective disorders*. 2015;171:54-9.
49. MacMaster FP, Carrey N, Langevin LM, Jaworska N, Crawford S. Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression. *Brain imaging and behavior*. 2014;8(1):119-27.

50. Chechko N, Augustin M, Zvyagintsev M, Schneider F, Habel U, Kellermann T. Brain circuitries involved in emotional interference task in major depression disorder. *Journal of affective disorders*. 2013;149(1-3):136-45.
51. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(4):e321-41.
52. Apter-Levy Y, Feldman M, Vakart A, Ebstein RP, Feldman R. Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: The moderating role of oxytocin. *The American journal of psychiatry*. 2013;170(10):1161-8.
53. Zoia S, Blason L, D'Ottavio G, Biancotto M, Bulgheroni M, Castiello U. The development of upper limb movements: from fetal to post-natal life. *PloS one*. 2013;8(12):e80876.
54. Piallini G, Brunoro S, Fenocchio C, Marini C, Simonelli A, Biancotto M, et al. How Do Maternal Subclinical Symptoms Influence Infant Motor Development during the First Year of Life? *Frontiers in psychology*. 2016;7:1685.
55. Smith-Nielsen J, Tharner A, Krogh MT, Vaever MS. Effects of maternal postpartum depression in a well-resourced sample: Early concurrent and long-term effects on infant cognitive, language, and motor development. *Scandinavian journal of psychology*. 2016;57(6):571-83.
56. Sajedi F, Ahmadi Doulabi M, Vameghi R, Mazaheri MA, Akbarzadehbaghban A. Relationship of Mothers' Psychological Status with Development of Kindergarten Children. *Iranian journal of child neurology*. 2016;10(3):61-72.
57. Bhang SY, Ha E, Park H, Ha M, Hong YC, Kim BN, et al. Maternal Stress and Depressive Symptoms and Infant Development at Six Months: the Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Prospective Study. *Journal of Korean medical science*. 2016;31(6):843-51.
58. Koutra K, Chatzi L, Bagkeris M, Vassilaki M, Bitsios P, Kogevinas M. Antenatal and postnatal maternal mental health as determinants of infant neurodevelopment at 18 months of age in a mother-child cohort (Rhea Study) in Crete, Greece. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2013;48(8):1335-45.
59. Van Minh H, Giang KB, Hoat LN, Chung le H, Huong TT, Phuong NT, et al. Analysis of selected social determinants of health and their relationships with maternal health service coverage and child mortality in Vietnam. *Global health action*. 2016;9:28836.
60. Nasreen HE, Kabir ZN, Forsell Y, Edhborg M. Impact of maternal depressive symptoms and infant temperament on early infant growth and motor development: results from a population based study in Bangladesh. *Journal of affective disorders*. 2013;146(2):254-61.

61. Barker ED, Kirkham N, Ng J, Jensen SK. Prenatal maternal depression symptoms and nutrition, and child cognitive function. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2013;203(6):417-21.
62. Tuovinen S, Lahti-Pulkkinen M, Girchenko P, Lipsanen J, Lahti J, Heinonen K, et al. Maternal depressive symptoms during and after pregnancy and child developmental milestones. *Depression and anxiety*. 2018;35(8):732-41.
63. Sacchi C, De Carli P, Vieno A, Piallini G, Zoia S, Simonelli A. Does infant negative emotionality moderate the effect of maternal depression on motor development? *Early human development*. 2018;119:56-61.
64. Nguyen PH, Friedman J, Kak M, Menon P, Alderman H. Maternal depressive symptoms are negatively associated with child growth and development: Evidence from rural India. *Maternal & child nutrition*. 2018;14(4):e12621.
65. Morales-Munoz I, Saarenpaa-Heikkila O, Kylliainen A, Polkki P, Porkka-Heiskanen T, Paunio T, et al. The effects of maternal risk factors during pregnancy on the onset of sleep difficulties in infants at 3 months old. *Journal of sleep research*. 2018;27(5):e12696.
66. Bonuck K, Chervin RD, Howe LD. Sleep-disordered breathing, sleep duration, and childhood overweight: a longitudinal cohort study. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(3):632-9.
67. Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(2):137-49.
68. Li L, Zhang S, Huang Y, Chen K. Sleep duration and obesity in children: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of paediatrics and child health*. 2017;53(4):378-85.
69. Pyykkonen AJ, Isomaa B, Pesonen AK, Eriksson JG, Groop L, Tuomi T, et al. Sleep duration and insulin resistance in individuals without type 2 diabetes: the PPP-Botnia study. *Annals of medicine*. 2014;46(5):324-9.
70. Asarnow LD, McGlinchey E, Harvey AG. The effects of bedtime and sleep duration on academic and emotional outcomes in a nationally representative sample of adolescents. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2014;54(3):350-6.
71. Wong ML, Lau EY, Wan JH, Cheung SF, Hui CH, Mok DS. The interplay between sleep and mood in predicting academic functioning, physical health and psychological health: a longitudinal study. *Journal of psychosomatic research*. 2013;74(4):271-7.
72. Toffol E, Lahti-Pulkkinen M, Lahti J, Lipsanen J, Heinonen K, Pesonen AK, et al. Maternal depressive symptoms during and after pregnancy are associated with poorer sleep quantity and quality and sleep disorders in 3.5-year-old offspring. *Sleep medicine*. 2018.

73. Sorondo BM, Reeb-Sutherland BC. Associations between infant temperament, maternal stress, and infants' sleep across the first year of life. *Infant behavior & development*. 2015;39:131-5.
74. Golik T, Avni H, Nehama H, Greenfeld M, Sivan Y, Tauman R. Maternal cognitions and depression in childhood behavioral insomnia and feeding disturbances. *Sleep medicine*. 2013;14(3):261-5.
75. Bat-Pitault F, Sesso G, Deruelle C, Flori S, Porcher-Guinet V, Stagnara C, et al. Altered sleep architecture during the first months of life in infants born to depressed mothers. *Sleep medicine*. 2017;30:195-203.
76. Petzoldt J, Wittchen HU, Einsle F, Martini J. Maternal anxiety versus depressive disorders: specific relations to infants' crying, feeding and sleeping problems. *Child: care, health and development*. 2016;42(2):231-45.
77. Netsi E, van IMH, Bakermans-Kranenburg MJ, Wulff K, Jansen PW, Jaddoe VW, et al. Does Infant Reactivity Moderate the Association Between Antenatal Maternal Depression and Infant Sleep? *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2015;36(6):440-9.
78. El-Sheikh M, Erath SA, Bagley EJ. Parasympathetic nervous system activity and children's sleep. *Journal of sleep research*. 2013;22(3):282-8.
79. Conradt E, Measelle J, Ablow JC. Poverty, problem behavior, and promise: differential susceptibility among infants reared in poverty. *Psychological science*. 2013;24(3):235-42.
80. Gueron-Sela N, Propper CB, Wagner NJ, Camerota M, Tully KP, Moore GA. Infant respiratory sinus arrhythmia and maternal depressive symptoms predict toddler sleep problems. *Developmental psychobiology*. 2017;59(2):261-7.
81. Hysing M, Harvey AG, Torgersen L, Ystrom E, Reichborn-Kjennerud T, Sivertsen B. Trajectories and predictors of nocturnal awakenings and sleep duration in infants. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2014;35(5):309-16.
82. Ystrom E, Hysing M, Torgersen L, Ystrom H, Reichborn-Kjennerud T, Sivertsen B. Maternal Symptoms of Anxiety and Depression and Child Nocturnal Awakenings at 6 and 18 Months. *Journal of pediatric psychology*. 2017;42(10):1156-64.
83. Taylor AK, Netsi E, O'Mahen H, Stein A, Evans J, Pearson RM. The association between maternal postnatal depressive symptoms and offspring sleep problems in adolescence. *Psychological medicine*. 2017;47(3):451-9.
84. Dias CC, Figueiredo B. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *Journal of affective disorders*. 2015;171:142-54.
85. Galbally M, Lewis AJ, McEgan K, Scalzo K, Islam FA. Breastfeeding and infant sleep patterns: an Australian population study. *Journal of paediatrics and child health*. 2013;49(2):E147-52.

86. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016.
87. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2017;20(1):1-13.
88. Mai T, Fatheree NY, Gleason W, Liu Y, Rhoads JM. Infantile Colic: New Insights into an Old Problem. *Gastroenterology clinics of North America*. 2018;47(4):829-44.
89. Radesky JS, Zuckerman B, Silverstein M, Rivara FP, Barr M, Taylor JA, et al. Inconsolable infant crying and maternal postpartum depressive symptoms. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1857-64.
90. Krause L, Einsle F, Petzoldt J, Wittchen HU, Martini J. The role of maternal anxiety and depressive disorders prior to and during pregnancy and perinatal psychopathological symptoms for early infant diseases and drug administration. *Early human development*. 2017;109:7-14.
91. Cak HT, Karabekiroglu K, Cengel Kultur E, Tarakcioglu MC, Kaya R, Say GN, et al. [Relationship between the Psychiatric Symptoms in Expecting Parents and Postpartum Depression and Infantile Colic: A Multicenter Follow up Study]. *Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*. 2015;26(2):87-98.
92. Alexander CP, Zhu J, Paul IM, Kjerulff KH. Fathers make a difference: positive relationships with mother and baby in relation to infant colic. *Child: care, health and development*. 2017;43(5):687-96.
93. Lusby CM, Goodman SH, Yeung EW, Bell MA, Stowe ZN. Infant EEG and temperament negative affectivity: Coherence of vulnerabilities to mothers' perinatal depression. *Development and psychopathology*. 2016;28(4pt1):895-911.
94. Allbaugh LJ, Marcus SM, Ford EC, Flynn HA. Development of a screening and recruitment registry to facilitate perinatal depression research in obstetrics settings in the USA. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015;128(3):260-3.
95. Earls MF, Yogman MW, Mattson G, Rafferty J, Committee On Psychosocial Aspects Of C, Family H. Incorporating Recognition and Management of Perinatal Depression Into Pediatric Practice. *Pediatrics*. 2019;143(1).
96. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry*. 2017;27:101-11.