

Ansiedade na Gravidez: Implicações para a Saúde e Desenvolvimento do Bebê e Mecanismos Neurofisiológicos Envolvidos*

ANA CONDE, BÁRBARA FIGUEIREDO

Departamento de Psicologia da Universidade do Minho

* Artigo integrado no projecto "Limiar da vida e da morte: imortalidade simbólica e vinculação da mãe ao bebé", financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (Bolsa de Doutoramento com a referência SFRH/BD/13768/2003).

Resumo

O presente artigo é uma revisão da investigação mais relevante no domínio das implicações da ansiedade materna para a saúde e desenvolvimento do recém-nascido. Atende, particularmente, aos mecanismos neurofisiológicos possivelmente responsáveis pelo impacto adverso da ansiedade materna durante a gravidez na saúde e bom desenvolvimento do bebé, tanto durante a gestação, como a médio e longo prazo. Finaliza, alertando para a necessidade de implementar medidas de prevenção e intervenção em situações de alta ansiedade, as quais são fundamentais para garantir uma diminuição da morbilidade associada e dos efeitos adversos que se verificam no desenvolvimento da criança.

Palavras-Chave: ansiedade; gravidez; desenvolvimento do bebé

Summary

Anxiety during Pregnancy: Implications to the Infant's Health and Development and the Involved Neurophysiologic Mechanisms

The present article is a review of the more recent and relevant research in the field of maternal anxiety implications to the infant's health and development. It mainly discusses neurophysiologic mechanisms probably responsible for the adverse impact of maternal anxiety during pregnancy in infant's health and development, during childbearing and also in postpartum and later in life. This article ends

alerting to the necessity of prevention and intervention measures for reducing anxiety levels during pregnancy, in order to diminishing the morbidity associated with and the main adverse effects in child's development.

Key-Words: anxiety; pregnancy; child development

1. Introdução: Gravidez e Ansiedade

A gravidez é um período pautado por inúmeras transformações – biológicas, psicológicas e sociais – que exigem um processo de adaptação árduo, onde importa cumprir um vasto conjunto de tarefas desenvolvimentais¹. Não é de admirar que um processo que impõe tantas exigências, como é o caso da gravidez, tenha invariavelmente associada a presença de ansiedade, mesmo que excluamos a sua dimensão patológica. De facto, os estudos epidemiológicos realizados com amostras da comunidade são quase consensuais quanto à existência de uma morbilidade aumentada para a sintomatologia psicopatológica de tipo ansioso ou depressivo, durante a gravidez. A maior parte dos autores considera, assim, que muitas mulheres apresentam valores elevados de sintomatologia ansiosa durante a gestação^{2,3}. Os resultados das investigações publicadas a partir dos anos 80, que usam medidas psicológicas administradas em amostras recolhidas na comunidade, embora com diferentes taxas de prevalência consoante os estudos, indicam invariavelmente que a sintomatologia ansiosa é muito frequente na gravidez, mais comum na gravidez do que no pós-parto^{4,5,6} e mais corrente na gravidez do que em momentos não relacionados com a maternidade⁷.

Demonstrada a existência, durante a gravidez, de uma morbilidade aumentada para a sintomatologia ansiógena⁸, importa, agora, considerar as consequências e implicações da sua presença para a saúde e desenvolvimento cognitivo,

Correspondência: Ana Albertina Conde ou Bárbara Figueiredo.
Universidade do Minho.
Departamento de Psicologia. Campus de Gualtar.
4700 Braga.
ana.albertina@iep.uminho.pt ou bbfi@iep.uminho.pt

motor e emocional do bebê, tanto durante a gestação, como após a nascença, e explicar os mecanismos pelos quais tais implicações acontecem, o que é objectivo do presente artigo.

2. Implicações da Ansiedade durante a Gravidez para a Saúde e Desenvolvimento do Bebê

A gravidez é vista por muitos autores como um momento de transição extremamente significativo durante a vida de um indivíduo, que exige adaptações de diversa índole. A capacidade da mulher para se adaptar às mudanças e exigências da gravidez afecta a sua saúde física e mental e parece influenciar, de igual forma, a saúde do feto em gestação⁹.

A compreensão profunda da adaptação psicológica durante a gravidez e os seus efeitos na criança requer a consideração dos muitos factores que afectam a adaptação pré-natal. Uma análise global e integradora dos resultados de várias investigações faz-nos perceber que pode não ser a acção directa das situações de stress que dá origem a determinadas complicações para o feto ou para a mãe, mas antes o facto do stress ser percebido ou não pelo indivíduo como fazendo parte da sua vida (stress crónico) e ele como tendo ou não estratégias capazes para fazer face a situações adversas⁸.

Tem sido proposto por numerosos autores que os factores sociais e psicológicos maternos podem influenciar o curso da gestação, bem como o bem-estar e saúde da mãe e do feto. Embora os primeiros trabalhos a sugerir tal conclusão fossem frequentemente limitados, mais recentemente os mesmos resultados têm sido encontrados de forma consistente, em estudos prospectivos realizados com humanos e num largo corpo de investigação animal que os suportam.

2.1. Implicações da Ansiedade Durante a Gravidez para o Desenvolvimento Fetal

Uma das primeiras investigações sistemáticas acerca dos factores que afectam o desenvolvimento do bebê antes do nascimento ocorre com o estudo longitudinal de Fels, na década de 30, se bem que as alusões às implicações do stress e das emoções maternas no desenvolvimento fetal datem da antiguidade¹⁰. Inúmeros estudos apontam para o facto de factores psicossociais estarem significativamente relacionados com a incidência de graves problemas de saúde não só na mãe, mas também no feto, desde o início do desenvolvimento intra-uterino^{11,12,13}.

Ao nível das complicações para o bebê que está a ser gerado, encontrou-se uma forte relação entre a morte (inesperada) de um outro filho durante o início da gravidez e a ocorrência de malformações craniofaciais e deficiências

cardíacas na criança¹⁴. Alguns estudos mostram que malformações estruturais podem também emergir no contexto de problemas psicossociais aumentados, em especial problemas nas relações familiares¹⁵. Níveis elevados de ansiedade estado correlacionam-se, também, com a presença de anomalias congénitas neo-natais¹⁶.

A maioria das investigações desenvolvidas nesta área centra-se, contudo, no estudo do impacto da ansiedade materna no tempo de gestação e no peso do bebê à nascença. Tanto em estudos realizados com animais como com humanos, verifica-se que mães expostas ao stress no período pré-natal dão à luz crianças significativamente mais cedo e com peso à nascença significativamente inferior à média para a idade gestacional^{17,18,19,20,21,22,23}.

Lobel e colaboradores²⁰ (1992), por exemplo, encontram que valores elevados no factor que incorpora três indicadores de stress (ansiedade estado, stress crónico percebido e stress associado a acontecimentos de vida) predizem, prospectivamente, o baixo peso do bebê à nascença e um período de gestação mais curto, mesmo quando controlados os efeitos do risco médico, paridade e abuso de substâncias por parte da mãe. Resultados semelhantes foram obtidos num estudo conduzido por Copper e colaboradores¹⁷ (1996), sobre uma extensa amostra de 2593 grávidas, onde a ansiedade se associa ao parto prematuro e ao baixo peso do bebê à nascença, mesmo quando se controlam as variáveis sócio-demográficas. Preditores psicossociais pré-natais do peso do bebê aquando do nascimento e da evolução da gestação foram também investigados num estudo prospectivo realizado com 120 e 110 mulheres grávidas, hispânicas e brancas, respectivamente. Os resultados obtidos confirmam que as mulheres com melhores recursos pessoais (mestria ou controlo percebido, auto-estima e optimismo) têm bebês com um peso superior, enquanto que aquelas que assinalam maior stress apresentam gestações mais curtas. Estes mesmos recursos pessoais estão também associados à ocorrência de níveis de stress mais baixos, e ao facto de a mãe ser primípara, casada, de raça branca e ter um salário e nível educacional mais elevado¹³. Um outro estudo prospectivo realizado com mulheres americanas, avaliadas entre as 24 e as 29 semanas de gestação, relativamente a um conjunto numeroso de variáveis psicossociais (nomeadamente, acontecimentos de vida, suporte social, depressão, ansiedade relativa à gravidez, estilos de coping, discriminação e sensação de segurança), indica também que, examinando simultaneamente múltiplos factores psicossociais, mulheres com elevados níveis de ansiedade e elevado impacto de acontecimentos negativos de vida, têm um risco de parto prematuro quase três vezes acrescido quando comparadas com mulheres com baixa ansiedade e baixo stress percebido. Contudo, quando analisado o efeito de cada uma destas variáveis isoladamente, o seu impacto,

embora assumam a mesma direcção, não apresenta a mesma relevância¹⁸.

Esta relação tem sido encontrada, de igual forma, para o tamanho do diâmetro do crânio (medida do desenvolvimento cerebral) que se apresenta reduzido em casos de níveis elevados de ansiedade e depressão maternos durante a gravidez. A probabilidade de dar à luz um bebé com baixo peso parece ser, ainda, maior se a exposição ao stress, em particular a discussões conjugais/familiares diárias, ocorrer durante os primeiros 3 meses de gravidez²².

De facto, tanto o peso à nascença quanto a ocorrência de parto prematuro têm sido as consequências mais comumente estudadas quando se fala das implicações da ocorrência de níveis elevados de ansiedade ao longo da gravidez no desenvolvimento fetal. Apesar dos grandes avanços tecnológicos que se têm verificado nos últimos anos, nomeadamente no campo da medicina, a taxa de ocorrência de partos prematuros não é tão baixa quanto se poderia esperar. Investigações desenvolvidas ao longo destas últimas décadas têm levado os investigadores a acreditar que a etiologia do parto prematuro é muito heterogénea. Para Ruiz e colaboradores²⁴ (2003), tanto o desequilíbrio da homeostase hormonal materna, quanto as respostas inflamatórias intra-uterinas, podem contribuir para uma proporção significativa de partos prematuros, e a interacção entre os sistemas endócrino e imunológico pode explicar a patofisiologia desta condição.

Um importante modelador da função endócrina e imunológica é o stress social e emocional percebido. O stress materno tem sido fortemente associado à ocorrência de partos prematuros²⁵, mas as ligações entre o stress materno e as resultantes alterações na função endócrina e imunológica materna permanecem difíceis de quantificar e investigar. Mesmo assim, os novos conhecimentos que têm sido obtidos acerca do papel do stress materno percebido na duração do período de gestação sugere que intervenções específicas no alívio do stress podem beneficiar o aumento da duração do período de gestação e a diminuição do risco de parto prematuro.

Tal como já foi referido para as complicações obstétricas, na sua relação com a incidência de níveis elevados de ansiedade durante a gravidez, também no caso da ocorrência de partos prematuros é difícil poder dizer-se que é a ocorrência de níveis elevados de ansiedade durante a gravidez que os determinam. Tem que ser avaliada a conjugação destes níveis de ansiedade com outros factores psicossociais para se determinar com alguma clareza a sua interferência na ocorrência de prematuridade. Em geral, as investigações realizadas sugerem que a relação entre as medidas multidimensionais de stress e a ocorrência de complicações na criança gerada é mais forte para a duração da gestação (mais curta) do que para o peso à nascença ou o crescimento fetal²⁶. É de realçar ainda que variáveis psi-

cossociais de diversa índole, entre as quais os recursos pessoais^{27,28} e as variáveis sócio-económicas e culturais^{29,30}, parecem estar associadas à maior ou menor ocorrência de complicações durante a gravidez, não só pela sua acção directa, como também pelo facto de serem factores agravantes da ansiedade que, geralmente, caracteriza a gestação, assumindo por esta razão maior relevância durante este período.

Ao nível dos efeitos específicos das emoções maternas durante a gravidez no comportamento fetal e neonatal verificou-se, num estudo realizado por Groome e colaboradores³¹ (1995), pelo uso de ultrasonografia, que os fetos de mães ansiosas despendem significativamente mais tempo num sono passivo e exibem mais movimentos indiscriminados quando estão num sono activo³². Van den Bergh³³ (1990) estudou este mesmo efeito e chegou a idênticos resultados: fetos de mulheres com elevados níveis de ansiedade tendem a ser mais activos que fetos de mulheres com baixa ansiedade. Esta influência pré-natal irá, por sua vez, reflectir-se no comportamento neonatal. DiPietro e colaboradores³⁴ (2002) tornam ainda mais consistentes estas observações ao investigarem a associação entre o estado psicológico materno e o funcionamento neurocomportamental do feto, numa amostra de 52 díades mãe-bebé, avaliadas às 24, 30 e 36 semanas de gestação. Verificam que os fetos de mulheres que apresentam maior intensidade emocional, avaliam as suas vidas como mais stressantes e assinalam maiores dificuldades durante a gravidez, são mais activos, enquanto que os fetos de mulheres que percebem a sua gravidez com uma valência emocional positiva são menos activos. Associações com o aumento do batimento cardíaco fetal foram também encontradas às 36 semanas de gestação, sendo que os fetos das mães com níveis mais elevados de ansiedade na gravidez exibem um maior número de batimentos cardíacos por minuto.

2.2. Implicações da Ansiedade Durante a Gravidez para o Desenvolvimento da Criança

Durante a última década acumularam-se evidências empíricas que apontam o stress psicológico materno durante a gravidez como implicado em complicações de diversa índole, que podem ocorrer durante a gestação (tal como vimos anteriormente), no parto e ao longo de vários anos, tanto a nível do desenvolvimento emocional quanto comportamental da criança.

De facto, já ao nível das investigações experimentais realizadas com animais (ratos, ovelhas ou primatas) se sugere que o stress pré-natal está associado de modo causal, não apenas com circunstâncias adversas durante o parto, tais como nascimentos prematuros e baixo peso à nascença²⁴, mas também com circunstâncias adversas a

longo prazo, de índole neurodesenvolvimental, relacionadas com a morfologia e fisiologia cerebral, comportamental e emocional^{35,36,37,38,39}. No que diz respeito à componente comportamental, estes estudos apresentam consideráveis evidências de que a ansiedade materna, no decurso do período de gestação, contribui para a ocorrência de perturbações do comportamento. Trabalhos como os de Thompson⁴⁰ (1957), Henry e colaboradores⁴¹ (1994) e Weinstock⁴² (1997), que induziram experimentalmente níveis elevados de ansiedade durante o período de gestação, documentam um aumento de distúrbios, numa vasta gama de comportamentos dos descendentes, incluindo uma diminuição do comportamento típico da espécie e um aumento da resposta de ansiedade por parte dos mesmos. Tais resultados parecem ser apoiados pelas observações de outras espécies (primatas não humanos), onde um atraso neuromotor, um aumento das respostas de stress e uma diminuição significativa dos períodos de atenção são evidentes^{43,44}. Dentro da análise da componente emocional/temperamental, numerosos estudos realizados com animais indicam, ainda, que as crias de fêmeas sujeitas a stress experimental durante a gestação são menos capazes de lidar com situações indutoras de stress do que as crias cujas mães não foram sujeitas a tais situações⁴². A exposição materna ao stress pré-natal tem sido também associada, nos animais, a uma maior frequência de distúrbios e comportamentos de medo e ao reduzido envolvimento na exploração de situações novas³⁹, bem como à maior necessidade de ligação mútua⁴⁵ e à propensão aumentada para o retraimento social⁴⁶.

Apesar de existirem réplicas para a espécie humana há já alguns anos⁴⁷, só recentemente o planeamento das investigações se fez de modo a contornar alguns aspectos de âmbito conceptual e metodológico que põem em causa a credibilidade dos resultados até aqui obtidos, tais como: o tamanho das amostras, a definição e medida das variáveis e o controlo de variáveis parasitas na predição dos resultados. É neste sentido que se enquadra um estudo recente realizado por O'Connor e colaboradores⁴⁸ (2002), onde se procura testar a hipótese de que a ansiedade materna durante a gravidez prediz problemas comportamentais/emocionais na criança aos 4 anos.

A hipótese principal deste trabalho foi comprovada, pois os seus autores verificam uma forte e significativa associação entre a ansiedade materna durante a gravidez e uma vasta gama de distúrbios em crianças de ambos os sexos, mantendo-se tais efeitos, mesmo quando os riscos médicos, as complicações obstétricas e as condições sócio-demográficas são controlados. Um dos resultados mais significativos deste estudo indica que elevados níveis de ansiedade em períodos tardios da gravidez estão associados a hiperactividade/desatenção, nos rapazes, e à generalidade dos problemas emocionais/comportamentais tanto

nos rapazes quanto nas raparigas, ainda que os efeitos de múltiplas avaliações da ansiedade pós-natal sejam estatisticamente controlados. Segundo os autores, tal sugere que a predição pré-natal, não é mediada pela ligação entre a ansiedade ou depressão pré-natal e pós-natal, mas, como no modelo animal, funciona segundo um mecanismo causal directo que opera no período gestacional. Consequentemente, concluem que pode existir um efeito directo do humor materno no desenvolvimento cerebral fetal, o qual afectaria, por sua vez, o desenvolvimento comportamental da criança.

Mais autores comprovam estas observações.

Num estudo prospectivo realizado sobre um grupo de 105 mulheres caucasianas saudáveis (com idades compreendidas entre os 21 e os 38 anos) e respectivos filhos, verifica-se que aos elevados níveis de ansiedade materna durante a fase final da gravidez se associa um menor desenvolvimento mental da criança aos 2 anos de idade, mesmo quando se controlam um conjunto de variáveis parasitas⁴⁹.

Com base nos níveis de ansiedade, 50 mulheres grávidas foram distribuídas por dois grupos, um com elevada ansiedade e outro com baixa ansiedade. Após o parto, mães e bebés de 8 meses foram sujeitos a uma avaliação psicológica. Os resultados são consistentes com a hipótese dos autores, pois as crianças criadas pelas mães que estiveram altamente ansiosas durante a gravidez têm piores desempenhos nos testes de desenvolvimento intelectual e piores índices de ajustamento emocional⁵⁰.

É essencial assinalar que os estudos prospectivos acerca da influência do estado emocional das mulheres grávidas no temperamento da criança são escassos. Contudo, Van den Bergh³³ (1990), num trabalho que envolve a participação de 70 mulheres grávidas, encontra uma relação positiva significativa entre os elevados níveis de ansiedade traço e estado da mãe no final da gravidez e as dificuldades temperamentais das crianças às 10 semanas e aos 7 meses de idade.

Ainda no sentido de clarificar a relação que estamos a analisar, Huizink e colaboradores⁵¹ (2002) realizam uma investigação prospectiva envolvendo mulheres múltiplas, avaliadas nas fases iniciais da gravidez, quanto ao stress pré-natal, e seus respectivos filhos, testados no temperamento aos 3 e 8 meses de idade, por observação directa e descrições dos pais. Estes autores partem da hipótese que o stress materno durante a gravidez está relacionado com um temperamento mais difícil da criança e com uma adaptação mais problemática a situações novas. Além disso, esperam que as crianças de mães com níveis de ansiedade mais elevados durante a gestação tenham mais problemas na regulação da sua atenção em situações novas estandardizadas. De acordo com o esperado, os investigadores verificam uma associação entre a ansiedade gravídica e todos

os aspectos específicos do temperamento da criança considerados no estudo, sendo que a associação é mais forte no que se refere ao stress percebido e à ansiedade relativa a questões da gravidez.

Os estudos que apresentamos mostram quanto os níveis elevados de ansiedade materna durante a gravidez interferem adversamente no desenvolvimento fetal, no tempo de gestação, no peso do bebê à nascença e no comportamento e desenvolvimento da criança. Torna-se, portanto, imperativo o estabelecimento de modalidades de intervenção que possam diminuir os níveis de ansiedade materna gravídica e, conseqüentemente, minimizar o impacto adverso desta circunstância de forma a prevenir a ocorrência de problemas emocionais/comportamentais na criança.

3. Mecanismos Neurofisiológicos Envolvidos no Impacto da Ansiedade na Gravidez para a Saúde e Desenvolvimento do Bebê

A relação entre a ansiedade materna durante a gravidez e os problemas no desenvolvimento fetal e da criança está hoje comprovada. Por outro lado, a ocorrência de partos prematuros, complicações obstétricas, baixo peso à nascença, continua a ser um problema prioritário ao nível da saúde materno-infantil, dado que são os grandes responsáveis pela morbidade e mortalidade do recém-nascido, contra a pequena parte que se deve a outros aspectos biomédicos. Por conseguinte, verificada essa associação, é urgente determinar os mecanismos pelos quais a mesma se estabelece, no sentido de poderem implementar intervenções mais adequadas.

Vários processos fisiológicos têm sido propostos como possíveis mediadores da relação entre o estado psicológico pré-natal e as complicações fetais e obstétricas associadas. Contudo, são poucos os estudos que avaliaram sistematicamente tais mecanismos no ser humano.

É neste âmbito que se enquadra a investigação de Wadhwa e colaboradores⁵² (1996), a qual procura estudar a associação entre os factores psicossociais pré-natais e os parâmetros neuroendócrinos maternos relacionados com o stress durante a gravidez. Estes autores estão interessados em saber quais são os processos fisiológicos, nomeadamente relacionados com a função neuroendócrina, responsáveis pela relação encontrada entre o estado psicológico pré-natal materno e acontecimentos relativos ao curso da gravidez. Contudo, pelo facto de as alterações no sistema neuroendócrino durante a gravidez poderem ter implicações na resposta sistémica às condições exógenas, torna-se necessário e crucial examinar, em primeiro lugar, de que modo os parâmetros neuroendócrinos estão relacionados com as condições psicossociais pré-natais, antes de atribuir um papel mediador ao sistema neuroendócrino na relação

entre o estado psicológico materno e o curso e resultado da gestação. Assim, o objectivo dos autores do proposto estudo consiste, mais precisamente, em examinar a associação transversal entre os factores psicossociais pré-natais (incluindo o stress, o suporte social, a personalidade e as variáveis sócio-demográficas) e os parâmetros neuroendócrinos relativos ao stress durante a gravidez.

A escolha das variáveis em estudo (stress pré-natal, suporte social, condições sócio-demográficas e variáveis de personalidade, enquanto variáveis psicossociais de interesse, e ACTH, betaE e cortisol, enquanto dimensões neuroendócrinas relevantes) deve-se ao facto de serem os factores mais representativos nos estudos prévios realizados para estudar a associação entre o estado psicológico das mulheres grávidas e a qualidade do processo de gestação.

Após a análise dos resultados do estudo, os autores consideram ter obtido dados consistentes que confirmam que os parâmetros neuroendócrinos maternos/placentários/fetais estão significativamente associados, tanto em magnitude quanto em especificidade, com as características do ambiente psicossocial da mãe na gravidez, independentemente das alterações endócrinas próprias da gestação.

Segundo os autores supracitados, durante a gravidez, o stress psicossocial, o suporte social e as variáveis de personalidade maternas podem causar a alteração dos parâmetros neuroendócrinos pelo menos sobre duas formas: em primeiro lugar, os factores psicossociais podem associar-se directamente às concentrações de ACTH, betaE e cortisol no plasma e, em segundo lugar, estes mesmos factores psicossociais podem associar-se à desregulação da relação normal entre dois derivados de POMC, ACTH e betaE. Na amostra em causa, verifica-se que, dos três parâmetros neuroendócrinos considerados, a concentração de ACTH no plasma é o indicador mais sensível do stress psicológico materno. De facto, constata-se que altos valores de stress pré-natal percebido e alta ansiedade relacionada com a gravidez estão ambos associados com elevadas concentrações de ACTH no plasma. No entanto, tal relação não se verifica para os acontecimentos de vida indutores de stress durante a gravidez. Estes resultados sugerem duas conclusões possíveis: aparentemente apenas alguns tipos de stress psicológico pré-natal estão relacionados com os níveis de ACTH no início do terceiro trimestre de gestação e é possível que o eixo neuroendócrino mãe/placenta/feto possa ser mais responsivo ao stress crónico do que a um stress episódico durante o início do terceiro trimestre de gestação.

Diga-se ainda que a relação entre ansiedade e níveis de ACTH durante a gravidez, encontrada na investigação em análise, é similar ao observado noutros estudos realizados com mulheres não grávidas^{53,54,55} e com animais em período de gestação^{56,57}.

É ainda provável que a influência da disfunção neuroendócrina, associada à ansiedade, no desenvolvimento da criança possa ser modulada pela natureza do acontecimento stressor (stress episódico ou crónico), e pela altura da gravidez em que este acontecimento ocorre (no início, no período intermédio de gestação ou já no final). Estes efeitos podem, também, ser específicos a uma determinada gravidez e em estreita relação com um bebé particular. Disto se admite que medidas repetidas dos parâmetros neuroendócrinos ao longo de todo o período de gestação permitiriam compreender melhor a magnitude e o timing da associação entre os factores psicossociais pré-natais e a actividade neuroendócrina relativa às relações entre a mãe, a placenta e o feto. De igual forma, é possível que medidas dos parâmetros neuroendócrinos em momentos mais próximos temporalmente da ocorrência dos acontecimentos de vida indutores de stress, possam fornecer melhores estimativas da hipotética relação entre estes eventos e os valores de ACTH.

Os estudos, que se têm multiplicado em torno desta problemática, sugerem mais recentemente a importância de se usarem múltiplas medidas da actividade neuroendócrina, em vez de nos limitarmos aos níveis de cortisol, medida frequentemente usada e privilegiada em investigações que pretendem estudar a ansiedade durante a gravidez.

Sem pretendermos ser exaustivos na análise do modo como o sistema neuroendócrino pode explicar a ocorrência de determinadas complicações ocorridas durante a gravidez, é interessante notar que se induzimos alterações nos níveis de ansiedade isso irá provocar alterações na trajectória normal das hormonas neuroendócrinas que, por meio de diversos mecanismos, nomeadamente a produção de elevadas concentrações de produtos da placenta, incluindo CRH, ocitocina e prostaglandinas, têm uma contribuição directa no parto prematuro^{58,59}.

Certos tipos de personalidade (Tipo A), através da sua associação com a betaE no plasma, podem, de igual forma, exacerbar os efeitos da vasoconstrição e hipoxia no desenvolvimento fetal e, por este modo, contribuir para a restrição do crescimento fetal e para o baixo peso à nascença⁶⁰.

É ainda de referir, relativamente à ocorrência de complicações que possam surgir durante a gravidez, que os parâmetros neuroendócrinos durante o período de gestação podem influenciar directamente o desenvolvimento do sistema nervoso central do feto.

Um grande número de estudos experimentais que segue os modelos animais^{36,61,62,63} demonstrou que o stress pré-natal e as respostas neuroendócrinas maternas ao stress durante períodos críticos do desenvolvimento fetal estão casualmente associados com mudanças permanentes na morfologia, fisiologia e função cerebrais do feto^{38,64}. Estas influências no sistema nervoso fetal podem não ser

exibidas aquando do nascimento, mas apenas em estádios subsequentes do crescimento e desenvolvimento da criança. Além disso, devido ao facto de muitos destes eventos acontecerem no útero, a exposição do cérebro fetal imaturo e em desenvolvimento às mudanças neuroendócrinas maternas pode ter um mais largo e duradouro efeito, que alterações similares nos recém-nascidos ou adultos.

Como podemos constatar da análise dos estudos apresentados, no modo como se dá o impacto da ocorrência de ansiedade materna no desenvolvimento do feto, desempenham um papel de destaque as hormonas claramente ligadas à resposta de ansiedade.

Se não se põe em questão a acção das hormonas a este nível, o mecanismo que determina a transmissão do stress materno para o feto já não é tão claro. Contudo, três processos são frequentemente adiantados na clarificação da acção destes componentes hormonais, os quais podem operar simultaneamente e amplificar os efeitos de cada um deles, mutuamente⁶⁵. Estes mecanismos envolvem: (1) redução do fluxo sanguíneo ao útero e ao feto na presença de elevados níveis de ansiedade materna. Tem sido encontrada uma associação significativa entre o índice de resistência da artéria uterina e os níveis de ansiedade materna gravídica. Mulheres que se apresentam mais ansiosas durante a gravidez apresentam, de forma significativa, padrões anormais de fluxo sanguíneo ao nível das artérias uterinas. As alterações nos padrões do fluxo sanguíneo uterino têm sido associadas a mudanças transitórias nas concentrações hormonais maternas (noradrenalina) que, por sua vez, são reflexo do estado psicológico da gestante⁶⁶. Assim, elevados níveis de ansiedade estado estão associados a um aumento das concentrações de noradrenalina no plasma que, por sua vez, têm sido frequentemente ligados a uma diminuição do fluxo sanguíneo uterino em estudos realizados com animais⁶⁷. Apesar de muitos serem os factores que contribuem para o crescimento fetal e para o peso do bebé à nascença, um reduzido fluxo sanguíneo nas artérias uterinas pode, parcialmente, explicar porque é que as mulheres mais ansiosas durante a gravidez tendem a ter bebés mais pequenos e com um claro retardamento no seu crescimento⁶⁸; (2) transporte através da placenta das hormonas maternas. Pode acontecer que, apesar do metabolismo substancial da placenta, certas hormonas sejam transmitidas em quantidade suficiente ao feto para que tenham um efeito directo. Cerca de 80% do cortisol materno, o qual aumenta substancialmente durante a gravidez, é metabolizado em cortizona pelo 11 beta-hidroxiesteróide dihidrogenase na placenta⁶⁹. Contudo, é possível que em certas circunstâncias, por exemplo, em mulheres com reduzida actividade 11 beta-hidroxiesteróide dihidrogenase, elevados níveis de cortisol atinjam o bebé; (3) o stress induzido liberta CRH placentário no meio intra-uterino. Durante a gravidez CRH é sintetizado em grandes

quantidades e libertado na circulação materna e fetal. Estudos clínicos realizados^{70,71} indicam que os níveis de CRH durante a gestação ou o parto têm um aumento significativo no plasma materno, no cordão umbilical e na placenta em gravidezes complicadas pelo parto pré-termo, pela hipertensão induzida pela gravidez, pela pré-eclampsia, pela asfixia fetal ou pelo retardamento do crescimento fetal. Variadas formas de stress pré-natal têm sido associadas com o parto prematuro e com outras complicações que frequentemente surgem no decurso da gravidez e ao CRH placentário tem sido atribuído um papel central na modulação dos efeitos da hipoxia, de infecções e do stress psicossocial no parto prematuro, na ruptura prematura das membranas e no parto⁶⁰, nomeadamente, devido ao papel fundamental que desempenha na regulação da função pituitária-adrenal e na resposta fisiológica ao stress⁷².

Por último, outro dos mecanismos frequentemente associados à explicação desta associação nos modelos animais tem a ver com o facto do stress experienciado pelas mães ter uma influência directa no desenvolvimento do eixo hipotalâmico-pituitário adrenal (HPA) no feto^{41,73}. De facto, a participação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e imunitário em resposta ao stress psicológico tem sido bem estabelecida^{74,75} e tem sido proposta como o mecanismo central na explicação da associação entre os factores psicossociais e o estado de saúde^{76,77}. Como exemplo, é de referir que pequenos diâmetros crânio-encefálicos, um dos efeitos do stress materno descrito por Lou e colaboradores⁷⁸ (1994), têm sido associados a uma resposta aumentada tardia do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA)⁷⁹. Isto foi mostrado pelo significativo aumento dos níveis de cortisol na saliva, depois da picada de inoculação nos bebés. Este resultado é similar aos efeitos do stress materno encontrados nos animais.

4. Conclusão

O corpo de investigação que se foi avolumando ao longo dos últimos anos, em torno dos fenómenos respeitantes à gravidez e maternidade, demonstrou que a presença de ansiedade é um denominador comum a qualquer processo gravídico. No entanto, para algumas mulheres os níveis de ansiedade são de tal modo elevados que comprometem o seu estado de saúde e o do bebé¹³.

Assim, a elevação dos níveis de ansiedade para além de um limiar de risco tem implicações adversas claras na saúde e bem-estar da mãe, bem como, e de forma preponderante, na saúde e desenvolvimento do bebé, desde a vida intra-uterina, e ao longo de todas as etapas do ciclo de vida, como demonstram os estudos apresentados ao longo do presente artigo.

Observa-se que o feto tem uma maior probabilidade de sofrer de malformações congénitas¹⁶, apresentar um baixo

peso à nascença¹³, ser prematuro¹⁸, verificando-se ainda uma evidente interferência da sintomatologia ansiógena materna no funcionamento neurocomportamental fetal³⁴. A longo prazo constatam-se, de igual forma, consideráveis prejuízos, tanto a nível comportamental quanto emocional, ao longo da trajectória desenvolvimental da criança⁴⁸.

Comprovado o papel adverso que a ansiedade gravídica desempenha muito para além dos nove meses de gestação, muitos autores se preocuparam na determinação dos mecanismos neurofisiológicos mediadores e/ou explicativos do modo como a ansiedade materna pode contribuir para este número considerável de efeitos adversos, mesmo que nos centremos apenas num dos elementos da díade mãe/bebé.

Vários processos fisiológicos têm sido propostos para explicar a relação entre o estado psicológico materno pré-natal e as subseqüentes complicações para o bebé. Destaca-se o sistema neuroendócrino comumente apresentado como aquele que melhor explica os efeitos negativos em resultado de uma gravidez com uma grande carga ansiógena. Deste sistema fazem parte parâmetros neurológicos e parâmetros endócrinos maternos/placentários/fetais que se apresentam significativamente associados, tanto em magnitude quanto em especificidade, com as características do funcionamento psicossocial materno na gestação, independentemente das alterações sistemáticas associadas à endocrinologia da gravidez.

No caso particular dos aspectos hormonais, destaca-se o facto de os factores psicossociais estarem significativamente associados com as concentrações de ACTH, betaE e cortisol no plasma⁵². Com efeito, se induzirmos alterações nos níveis de ansiedade, isso irá provocar alterações na trajectória normal das hormonas neuroendócrinas que, por meio de diversos mecanismos, anteriormente descritos, se associam a diferentes tipos de complicações: parto prematuro, baixo peso à nascença, malformações de diversa ordem. Além do mais, o stress pré-natal e as respostas neuroendócrinas maternas ao stress, durante períodos críticos do desenvolvimento fetal, estão casualmente associados a mudanças permanentes na morfologia, fisiologia e função cerebrais do feto/criança.

Relativamente à componente neuronal, é a participação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e imunitário, em resposta ao stress psicológico, que tem sido mais bem estabelecida, tendo sido proposta como o mecanismo central da ligação entre os factores psicossociais e o estado de saúde⁷⁷. Contudo, é de referir que a sua participação é mediada pela acção dos componentes hormonais anteriormente referenciados, formando com eles um todo integrado.

A abordagem e aprofundamento teórico e empírico de todos estes aspectos permitirá a criação de medidas que possam reduzir os níveis de ansiedade materna durante a

gravidez, garantindo, deste modo, a prestação de cuidados adequados à mulher e a diminuição da morbidade associada, nomeadamente, o risco de parto prematuro, o baixo peso à nascença e os efeitos adversos que, consequentemente, se verificam no desenvolvimento da criança. De modo a garantir a eficácia desta intervenção, a mesma deverá focar-se sobre cada uma das componentes da ansiedade e integrar, de forma específica, mas articulada, todos os elementos envolvidos no processo em causa.

Bibliografia

1. Figueiredo B. Perturbações psicopatológicas da maternidade. In: Canavarro C, ed. *Psicologia da gravidez e da maternidade*. 1st ed. Coimbra: Quarteto Editora, 2001: 161-88.
2. Cox J. Some socio-cultural determinants of psychiatric morbidity associated with childbearing. In: Sandler M, ed. *Mental illness in pregnancy and the puerperium*. Oxford: Oxford University Press, 1978: 91-8.
3. Podbilewicz-Schuller Y. Women's personal and marital adjustment during the transition to parenthood: Personality, contextual, and demographic correlates. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 1997; 57(10-B): 6588.
4. Elliott A, Rugg AJ, Watson JP, Brough DI. Mood changes during pregnancy and after the birth of a child. *Br J Clin Psychol* 1983; 22: 295-308.
5. Jinadu MK, Daramola SM. Emotional changes in pregnancy and early puerperium among the Yoruba women in Nigeria. *Int J Soc Psychiatry* 1990; 36(2): 93-8.
6. Ross LE, Evans SEG, Sellers EM, Romach MK. Measurement issues in postpartum depression – part 1: Anxiety as a feature of postpartum depression. *Arch Women Ment Health* 2003; 6: 51-7.
7. Andersson L, Sundström-Poromaa I, Bixo M, Wulff M, Bondestam K, Åström M. Point prevalence of psychiatric disorders during the second trimester of pregnancy: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 148-54.
8. Conde A, Figueiredo B. Ansiedade na gravidez: factores de risco e implicações para a saúde e bem-estar da mãe. *Revista de Psiquiatria Clínica* 2003; 24(3): 197-209.
9. Dunkel-Schetter C, Lobel M. Pregnancy and childbirth. In: Blechman EA, Brownell KD, eds. *Behavioral medicine and women: A comprehensive handbook*. New York: Guilford Press, 1998: 475-82.
10. Austin M, Leader L. Maternal stress and obstetric and infant outcomes: Epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40: 331-7.
11. Davids A, Devault S, Talmadge M. Anxiety, pregnancy, and childbirth abnormalities. *J Consult Clin Psychol* 1961; 25: 74-7.
12. Magni G. Fattori psicosociali e complicanze della gravidanza e del parto/Psychosocial factors and complications of pregnancy and birth. *Medicina Psicosomatica* 1983; 28(2): 129-37.
13. Rini CK, Dunkel-Schetter C, Wadhwa PD, Sandman CA. Psychological adaptation and birth outcomes: The role of personal resources, stress, and sociocultural context in pregnancy. *Health Psychol* 1999; 18(4): 333-45.
14. Hansen D, Lou HC, Olsen J. Serious life events and congenital malformations: A national study with complete follow-up. *Lancet* 2000; 356: 875-80.
15. Nimby GT, Lundberg L, Sveger T, McNeil F. Maternal distress and congenital malformations: do mothers of malformed fetuses have more problems? *J Psychiatr Res* 1999; 33: 291-301.
16. Bhagwanani SG, Seagraves K, Dierker LJ, Lax M. Relationship between prenatal anxiety and perinatal outcome in nulliparous women: A prospective study. *J Natl Med Assoc* 1997; 89(2): 93-8.
17. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: Maternal stress associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. *National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network*, 1996.
18. Dole N. Psychosocial risks for preterm birth. Dissertation Abstracts International: Section B: *The Sciences and Engineering* 2001; 62(3-B): 1348.
19. Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Hatch MC, Sabroe S. Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery? *Epidemiology* 1996; 7: 339-45.
20. Lobel M, Dunkel-Schetter C, Scrimshaw SCM. Prenatal maternal stress and prematurity: A prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol* 1992; 11: 32-40.
21. Molfese VJ, Bricker MC, Manion L, Beadnell B, Yaple K, Moires KA. Anxiety, depression, and stress in pregnancy: A multivariate model of intra-partum risks and pregnancy outcomes. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1987; 7: 77-92.
22. Paarlberg KM, Vingerhoets AJ, Passchier J, Dekker GA, van Geijn HP. Psychosocial predictors of low birth weight: A prospective study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 834-41.
23. Wadhwa PD, Sandman CA, Porto, M, Dunkel-Schetter C, Garite TJ. The association between prenatal stress and infant birthweight and gestational age at birth: A prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 858-65.
24. Ruiz RJ, Fullerton J, Dudley DJ. The interrelationship of maternal stress, endocrine factors and inflammation on gestational length. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58(6): 415-28.
25. Hedegaard M, Henriksen TB, Sabroe S, Secher NJ. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *Br Med J* 1993; 307: 234-9.
26. Lobel M. Conceptualizations, measurement, and effects of prenatal maternal stress on birth outcomes. *J Behav Med* 1994; 17: 225-72.
27. Scheier MF, Carver CS. Effects of optimism on psychological and physical well-being: Theoretical overview and empirical update. *Cognitive Therapy and Research* 1992; 16: 201-28.
28. Park CL, Moore PJ, Turner RA, Adler NE. The roles of constructive thinking and optimism in psychological and behavioral adjustment during pregnancy. *J Pers Soc Psychol* 1997; 73: 584-92.
29. Berry JW. Acculturative stress. In: Lonner WJ, Malpass RS, eds. *Psychology and culture*. Boston: Allyn & Bacon, 1994: 211-5.
30. Seguin L, Potvin L, St. Denis M, Loiselle J. Chronic stressors, social support, and depression during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 583-9.
31. Groome LJ, Swiber MJ, Bentz LS, Holland SB, Atterbury JL. Maternal anxiety during pregnancy: Effect on fetal behaviour at 38 to 40 weeks of gestation. *J Dev Behav Pediatr* 1995; 16: 391-6.
32. Sjöström K, Valentin L, Thelin T, Marsál K. Maternal anxiety in late pregnancy: Effect on fetal movements and fetal heart rate. *Early Hum Dev* 2002; 67: 87-100.
33. Van den Bergh BR. The influence of maternal emotions during pregnancy on fetal and neonatal behaviour. *Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Health* 1990; 5(2): 119-30.
34. DiPietro JA, Hilton SC, Hawkins M, Costigan KA, Pressman EK. Maternal stress and affect influence fetal neurobehavioral development. *Dev Psychol* 2002; 38(5): 659-68.
35. Insel TR, Kinsley CH, Mann PE, Bridges RS. Prenatal stress has long-term effects on brain opiate receptors. *Brain Res* 1990; 511: 93-7.
36. McEwen BS. Steroid hormones: Effect on brain development and function. *Horm Res* 1992; 37(Suppl 3): 1-10.
37. Ohkawa T, Rohde W, Takeshita S, Arai K, Okinaga S. Effect of an acute maternal stress on the fetal hypothalamo-pituitary-adrenal system in late gestational life of the rat. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 98: 123-9.
38. Peters DAV. Maternal stress increases fetal brain and neonatal cerebral cortex 5-hydroxytryptamine synthesis in rate: A possible mech-

- anism by which stress influences brain development. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35: 943-7.
39. Schneider ML, Coe CL, Lubach GR. Endocrine activation mimics the adverse effects of prenatal stress on the neuromotor development of the infant primate. *Dev Psychobiol* 1992; 25: 427-39.
 40. Thompson WR. Influence of prenatal maternal anxiety on emotionality in young rats. *Science* 1957; 125: 698.
 41. Henry C, Kabbaj M, Simon H, Le Moal M, Maccari S. Prenatal stress increases the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol* 1994; 6: 341-5.
 42. Weinstock M. Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21: 1-10.
 43. Clarke AS, Wittwer DJ, Abbott DH, Schneider ML. Long-term effects of prenatal stress on HPA axis activity in juvenile Rhesus monkeys. *Dev Psychobiol* 1994; 27: 257-69.
 44. Schneider M, Coe CL. Repeated social stress during pregnancy impairs neuromotor development of the infant primate. *J Dev Behav Pediatr* 1993; 14: 81-7.
 45. Clarke AS, Schneider ML. Prenatal stress has long-term effects on behavioral responses to stress in juvenile rhesus monkeys. *Dev Psychobiol* 1993; 26: 293-304.
 46. Worlein JM, Sackett GP. Maternal exposure to stress during pregnancy: its significance for infant behavior in pigtail macaques (*Macaca nemestrina*). In: Pryce CR, Martin RD, Skuse D, eds. *Motherhood in Human and Nonhuman Primates: Biosocial Determinants*. Basel, Switzerland, and New York: Karger, 1995: 142-51.
 47. Stott DH. Follow-up study from birth of the effects of prenatal stress. *Dev Med Child Neurol* 1973; 15: 770-87.
 48. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 502-8.
 49. Brouwers EPM, Van-Baar AL, Pop VJM. Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behavior and Development* 2001; 24(1): 95-106.
 50. Davids A, Holden RH, Gray GB. Maternal anxiety during pregnancy and adequacy of mother and child adjustment eight months following childbirth. *Child Dev* 1963; 34(4): 993-1002.
 51. Huizink AC, Robles de Medina PG, Mulder EJH, Visser GHA., Buitelaar JK. Psychological measures of prenatal stress as predictors of infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(9): 1078-85.
 52. Wadhwa PD, Dunkel-Schetter C, Chicz-DeMet A, Porto M, Sandman CA. Prenatal Psychosocial Factors and the Neuroendocrine Axis in Human Pregnancy. *Psychosom Med* 1996; 58(5): 432-46.
 53. Gerra G, Volpi R, Delsignore R. ACTH and betaendorphin responses to physical exercise in adolescent women tested for anxiety and frustration. *Psychiatry Res* 1992; 41: 179-86.
 54. Mutti A, Ferroni C, Vescovi PP, Bottazzi R, Selis L, Gerra G, et al. Endocrine effects of psychological stress associated with neurobehavioral performance testing. *Life Sci* 1989; 44: 1831-6.
 55. Oltras CM, Mora F, Vives F. Beta-endorphin and ACTH in plasma: Effects of physical and psychological stress. *Life Sci* 1987; 40: 1683-6.
 56. Erisman S, Carnes M, Takahashi LK, Lent SJ. The effects of stress on plasma ACTH and corticosterone in young and aging pregnant rats and their fetuses. *Life Sci* 1990; 47: 1527-33.
 57. Takahashi LK, Kalin NH. Early developmental and temporal characteristics of stress-induced secretion of pituitary-adrenal hormones in prenatally stressed rat pups. *Brain Res* 1991; 558: 75-8.
 58. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1995; 1: 460-3.
 59. Warren WB, Patrick SL, Goland RS. Elevated maternal and plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1198-207.
 60. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6: 7-18.
 61. Dorner G. Hormone-dependent brain development and neuroendocrine prophylaxis. *Exp Clin Endocrinol* 1989; 94: 4-22.
 62. Lauder JM. Hormonal and humoral influences on brain development. *Psychoneuroendocrinology* 1983; 8: 121-55.
 63. Silverman A, Hou-Yu A, Kelly DD. Modification of hypothalamic neurons by behavioral stress. In: Tache Y, Morley JE, Brown MR, eds. *Neuropeptides and Stress*. New York: Springer-Verlag, 1989.
 64. Sandman CA, Yessaian N. Persisting subsensitivity of the striatal dopamine system after fetal exposure to beta-endorphin. *Life Sci* 1986; 39, 1755-63.
 65. Glover V. Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. *Br J Psychiatry* 1997; 171(8): 105-6.
 66. Starkman MN, Cameron OG, Nesse RM, Zelnik T. Peripheral catecholamine levels and symptoms of anxiety: Studies in patients with and without pheochromocytoma. *Psychosom Med* 1990; 52: 129-42.
 67. Fried G, Thoresen M. Effects of neuropeptide Y and noradrenaline on uterine artery blood pressure and blood flow velocity in the pregnant guinea pig. *Regul Pept* 1990; 28: 1-9.
 68. Teixeira J, Fisk N, Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: Cohort based study. *Br Med J* 1999; 318: 153-7.
 69. Tulchinsky D, Little AB. *Maternal-Fetal Endocrinology*. Philadelphia: PA Saunders, 1994.
 70. Challis JR, Matthews SG, Van Meir C, Ramirez MM. Current topic: The placental corticotrophin-releasing hormone-adreno-corticotrophin axis. *Placenta* 1995; 16: 481-502.
 71. Petraglia F, Florio P, Nappi C, Genazzani AR. Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine and endocrine mechanisms. *Endocr Rev* 1996; 17: 156-86.
 72. Wadhwa PD, Porto M, Garite TJ, Chicz-DeMet A, Sandman CA. Maternal corticotrophin-releasing hormone levels in the early third trimester predict length of gestation in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 179(4): 1079-85.
 73. Schneider M, Moore CF. Effect of prenatal stress on development: A nonhuman primate model. In: Nelson C, ed. *Minnesota Symposium on Child Psychology*. New Jersey: Erlbaum, 2000: 201-43.
 74. Herbert TB, Cohen S. Stress and immunity in humans: A meta-analytic review. *Psychosom Med* 1993; 55: 364-79.
 75. Ur E. Psychological aspects of hypothalamo-pituitary-adrenal activity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1991; 5: 79-96.
 76. Chrousos GP, Gold PW. The concepts and stress and stress systems disorders. *JAMA* 1992; 267: 1244-52.
 77. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2093-101.
 78. Lou H, Hansen D, Nordenfolt M. Prenatal stressors of human life affects fetal brain development. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 826-32.
 79. Ramsay DS, Lewis M. The effects of birth condition on infants' cortisol response to stress. *Paediatrics* 1995; 95: 546-9.