

## Impactos da depressão gestacional no desenvolvimento fetal: uma revisão integrativa

Impacts of gestational depression on fetal development: an integrative review

Impactos de la depresión gestacional en el desarrollo fetal: una revisión integradora

Recebido: 27/04/2023 | Revisado: 07/05/2023 | Aceitado: 08/05/2023 | Publicado: 12/05/2023

**Paulo Vinícius Magalhães Dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5352-5044>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: paulo.magalhaes@sou.unifal-mg.edu.br

**Larissa Lorrayne Soares de Menezes**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1345-4419>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: larissa.menezes@sou.unifal-mg.edu.br

**Francine Mariana Caetano**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4936-0977>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: francine.caetano@sou.unifal-mg.edu.br

**Aline Roberta Danaga**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3302-2954>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: aline.danaga@unifal-mg.edu.br

**Lívia Maria Rosatto Moda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6381-7788>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: livia.rosatto@unifal-mg.edu.br

### Resumo

Durante a gestação, diversas alterações fisiológicas e psicológicas podem ocorrer no organismo da gestante, incluindo o desenvolvimento ou agravamento de patologias psiquiátricas, como a depressão, que são influenciadas pelas diversas alterações hormonais, sociais e comportamentais da mulher durante esse período. Objetivo: Esse trabalho tem por objetivo avaliar as consequências da depressão gestacional no desenvolvimento fetal. Metodologia: Essa revisão integrativa da literatura foi realizada por meio de pesquisa nas bases de dados SciELO, PubMed e BVS utilizando os seguintes descritores e operadores booleanos: *antepartum depression* OR *gestational depression* AND *fetal development* NOT *postpartum*. Resultados: A grande maioria apresentou resultados positivos da influência da depressão materna no desenvolvimento fetal, com apenas três artigos não encontrando relações evidentes. Há associações entre a depressão gestacional com o desenvolvimento cerebral do feto, alterações de expressões genéticas e desfechos desfavoráveis, dentre eles o parto prematuro, menor comprimento e peso ao nascer e diminuição do perímetro cefálico. Dos treze artigos incluídos, todos são observacionais analíticos, sendo doze destes do tipo coorte e um caso-controle. Conclusão: Apesar dos resultados positivos, é fundamental ter um padrão metodológico das pesquisas sobre o tema, a fim de cessar dúvidas geradas por artigos contraditórios em pontos específicos. Além disso, levar em consideração outros fatores, como sociais e econômicos, para que haja resultados confiáveis para reforçar a importância do cuidado envolvendo a saúde mental de gestantes.

**Palavras-chave:** Depressão; Gestação; Desenvolvimento fetal.

### Abstract

During pregnancy, several physiological and psychological changes can occur in the pregnant woman's body, including the development or worsening of psychiatric pathologies, such as depression, which are influenced by the various hormonal, social and behavioral changes of women during this period. Objective: This work aims to evaluate the consequences of gestational depression on fetal development. Methodology: This integrative literature review was carried out by searching the SciELO, PubMed and BVS databases using the following Boolean descriptors and operators: *antepartum depression* OR *gestational depression* AND *fetal development* NOT *postpartum*. Results: The vast majority showed positive results of the influence of maternal depression on fetal development, with only three articles not finding evident relations. There are associations between gestational depression and fetal brain development, alterations in genetic expressions and unfavorable outcomes, including premature birth, shorter length and weight at birth and decreased head circumference. Of the thirteen articles included, all are analytical observational, twelve are cohort and one case-control. Conclusion: Despite the positive results, it is essential to have a methodological standard for research on the subject, in order to eliminate doubts generated by contradictory articles on specific points. In addition, taking

into account other factors, such as social and economic, so that there are reliable results to reinforce the importance of care involving the mental health of pregnant women.

**Keywords:** Depression; Gestation; Fetal development.

### Resumen

Durante el embarazo, pueden ocurrir varios cambios fisiológicos y psicológicos en el cuerpo de la mujer embarazada, incluido el desarrollo o empeoramiento de patologías psiquiátricas, como la depresión, que son influenciadas por los diversos cambios hormonales, sociales y de comportamiento de la mujer durante este período. Objetivo: Este trabajo tiene como objetivo evaluar las consecuencias de la depresión gestacional en el desarrollo fetal. Metodología: Esta revisión integrativa de la literatura se llevó a cabo buscando en las bases de datos SciELO, PubMed y BVS utilizando los siguientes descriptores y operadores booleanos: *depresión anteparto O depresión gestacional Y desarrollo fetal NO posparto*. Resultados: La gran mayoría mostró resultados positivos de la influencia de la depresión materna en el desarrollo fetal, solo tres artículos no encontraron relaciones evidentes. Existen asociaciones entre la depresión gestacional y el desarrollo del cerebro fetal, cambios en las expresiones genéticas y resultados desfavorables, que incluyen parto prematuro, menor longitud y peso al nacer y disminución del perímetro cefálico. De los trece artículos incluidos, todos son analíticos observacionales, doce de los cuales son de cohortes y uno de casos y controles. Conclusión: A pesar de los resultados positivos, es fundamental contar con un patrón metodológico para la investigación sobre el tema, a fin de eliminar las dudas generadas por artículos contradictorios sobre puntos específicos. Además, teniendo en cuenta otros factores, como los sociales y económicos, para que existan resultados confiables que refuercen la importancia de los cuidados que involucran la salud mental de las gestantes.

**Palabras clave:** Depresión; Gestación; El desarrollo fetal.

## 1. Introdução

A depressão é um transtorno psiquiátrico comum caracterizado por sintomas como humor deprimido, anedonia, fadiga, fadigabilidade, diminuição da concentração e da autoestima, ideias de culpa e de inutilidade, distúrbios do sono e do apetite, por um período de pelo menos duas semanas, não ultrapassando mais que dois anos de forma ininterrupta (Teng *et al.*, 2005). Segundo a Organização Mundial da Saúde, a estimativa é de que 3,8% da população mundial seja afetada pela depressão, chegando a um número de aproximadamente 280 milhões de pessoas.

O episódio depressivo pode ser classificado em leve, moderado ou grave, dependendo da intensidade dos sintomas apresentados. Em um episódio leve, a pessoa apresenta dificuldades em executar tarefas simples, no entanto não há um prejuízo funcional. Já em um episódio depressivo severo, consoante a Organização Mundial da Saúde, torna-se extremamente incapacitante a realização de tarefas diárias e simples. Entende-se que é uma das principais doenças que impactam a saúde física e mental, interferindo de maneira negativa na qualidade de vida dos acometidos. Igualmente, é considerada como a principal causa de incapacidade do mundo, contribuindo majoritariamente para a carga global de doenças, com previsões da OMS que indicam que até 2030 a depressão será a principal doença globalmente (Ferrari *et al.*, 2013). A gravidade desse transtorno é evidente com dados que mostram que, em países de baixa e média renda, entre 76% e 85% das pessoas com transtornos mentais graves, para a OMS, não recebem tratamento adequado.

Há mais de uma teoria que busca explicar a fisiopatologia da depressão. A primeira e a mais antiga delas é a teoria das monoaminas, que sugere como causa os níveis reduzidos de serotonina e de noradrenalina, especialmente. Uma segunda teoria, a neurotrófica, propõe que o estado depressivo está relacionado com a redução da neuroplasticidade e também com atrofia neuronal em áreas cerebrais ligadas ao humor e à memória (Baudry *et al.*, 2011). Por fim, a terceira teoria que tenta explicar a depressão é a do estresse, o envolvimento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) e sua relação principalmente com o hipocampo e a amígdala. De acordo com ela, o estresse físico e psicológico liberaria glicocorticóides, responsáveis pelos sintomas depressivos (Heinrichs *et al.*, 2003; Baudry *et al.*, 2011). Ademais, essa última teoria relaciona a depressão com aumento de citocinas pró inflamatórias e leucócitos sanguíneos, caracterizando uma resposta inflamatória responsável pelo desenvolvimento desse transtorno (Sullivan *et al.*, 2000; Cryan & Mombereau, 2004; Baudry *et al.*, 2011).

Com o início de uma nova etapa na vida da mulher, a gravidez influencia em diversas mudanças, sendo as principais biológicas e psicológicas. Além do mais, as transições de status e de estrutura familiar podem conferir mudanças extremamente relevantes, que podem resultar em transtornos mentais de diferentes tipos e graus durante essa etapa gestacional (Furber *et al.*, 2009). Da mesma forma que a depressão afeta várias questões psicológicas, nos casos de depressão gestacional há a forte tendência de que possa afetar a disponibilidade cognitiva e emocional materna, condições inerentes à contingência das respostas, com consequências para o feto (Teti & Gelfand, 1991). Para efeito de compreensão da relevância da depressão perinatal, dados estadunidenses sugerem que tal patologia afeta entre 10% e 20% das mulheres do país, enquanto que dados brasileiros reforçam essa prevalência, apontando a depressão gestacional em torno de 20% das gestantes analisadas (Van Niel & Payne, 2020; Pereira & Lovisi, 2008).

A depressão gestacional não diagnosticada e não tratada pode desencadear consequências negativas para o crescimento e o desenvolvimento do feto. Vários estudos evidenciaram a relação entre sintomas depressivos na gestante e risco aumentado de parto prematuro, especificamente (Grote *et al.*, 2010; Schetter & Tanner, 2012; Lefkovic *et al.*, 2014). Isso, somado ao baixo peso no nascimento, pode tomar sérias proporções, além da maior mortalidade neonatal (Gaiva *et al.*, 2014).

Contudo, é perceptível que a literatura em relação a esse tema não explora detalhadamente os sistemas afetados no feto, além de observar a necessidade de análises aprofundadas de estudos produzidos nos últimos anos referentes a essa temática, que relacionem essas duas variáveis: a depressão gestacional e as suas importantes repercussões no desenvolvimento fetal, as quais são, muitas vezes, negligenciadas durante o período pré-natal.

Ademais, a maioria dos estudos tem enfoque apenas na depressão pós-parto, dificultando uma análise específica desse transtorno durante a gestação (Furber *et al.*, 2009; Pampaka *et al.*, 2018). Ainda, mesmo que seja possível encontrar artigos que buscam relações do cortisol com algum sistema funcional do feto, como a influência neurológica e a agitação do bebê nos primeiros meses de vida (Werner *et al.*, 2013), não há revisões de literatura baseadas em artigos atualizados dos últimos anos que explorem integralmente os sistemas afetados, tampouco com critérios mais rígidos e atualizados sobre a temática. Nesse sentido, a dificuldade de acesso a informações atualizadas referentes a esse tema é um incentivo à realização de novos estudos, considerando que pode enaltecer a importância do cuidado envolvendo a saúde mental de gestantes, consequentemente proporcionando repercussões benéficas no bem-estar e na qualidade de vida tanto da mãe como da criança.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura para apontar as possíveis consequências da depressão durante o período gestacional no desenvolvimento do feto. Considerando as etapas desse tipo de revisão evidenciadas por Souza *et al.* (2010), a primeira delas envolve a pergunta norteadora do trabalho, que foi definida como: “Qual o impacto da depressão gestacional no desenvolvimento fetal?”.

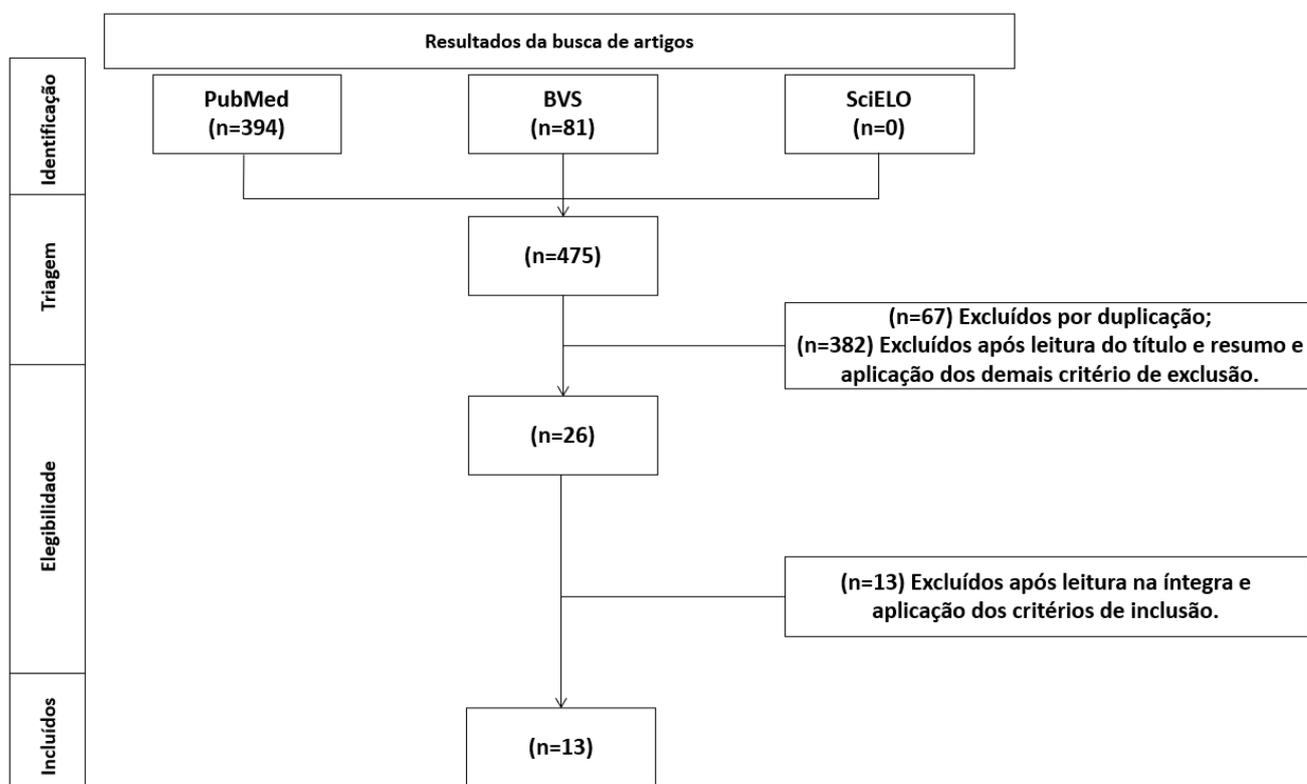
Em seguida, foram definidos os critérios de inclusão: (1) Ser um estudo primário, se adequando em uma das categorias: relato de caso, série de casos, estudo de caso-controle, estudo de coorte e ensaio clínico controlado randomizado, publicado entre os anos 2018 e 2022, em qualquer idioma; (2) Mensurar a depressão gestacional, seja por diagnóstico médico ou preenchimento de questionários validados; (3) Analisar a relação entre a depressão e as consequências para o desenvolvimento fetal, seja essa relação com a depressão um desfecho principal ou secundário do estudo. (4) Avaliar as consequências para o feto *in utero*, no primeiro mês após o nascimento ou em órgão extrafetal.

Os critérios de exclusão também foram determinados: (1) Artigos que não abordam a temática central de acordo com o objetivo do trabalho; (2) Estudos duplicados; (3) Estudos secundários: Revisão de literatura narrativa, integrativa ou sistemática com ou sem metanálise e *Guidelines*. Estudos com animais ou estudos *in vitro*.

A busca foi realizada nos meses de julho à novembro de 2022, por meio das plataformas e bases de dados SciELO, PubMed (MEDLINE) e BVS (MEDLINE, LILACS e IBECs) utilizando os seguintes descritores e operadores booleanos: *antepartum depression OR gestational depression AND fetal development NOT postpartum* e seus correspondentes em português e espanhol. Assim sendo, após a leitura dos resumos de todos os artigos encontrados nas plataformas PubMed e BVS os critérios de exclusão foram empregados e após a leitura na íntegra dos artigos que permaneceram na triagem, foram elegíveis os que atendiam todos os critérios de inclusão já mencionados. Além disso, houve uma reavaliação dos estudos finais para afastar eventuais erros de seleção. Cabe ressaltar que na base SciELO não foi encontrado nenhum artigo utilizando as palavras-chave supracitadas.

Para a organização das referências, identificação e exclusão de estudos duplicados foi utilizado a ferramenta *EndNote*. As etapas de seleção e o número de artigos encontram-se esquematizados no fluxograma abaixo (Figura 1):

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos artigos para compor a revisão.



Fonte: Autores.

Ao final da seleção, realizou-se o fichamento de cada artigo para extrair as seguintes informações: título do artigo, título do periódico, autores, país, idioma, ano de publicação, tipo de estudo, nível de evidência, objetivo, amostra e resultados. Um modelo de instrumento para coleta de dados fornecido por Souza *et al.*, (2010) foi utilizado para contribuir com a averiguação das informações extraídas de cada estudo com o intuito de auxiliar nas próximas fases da revisão. Após essa etapa de coleta de dados, as fases subsequentes realizadas foram: análise crítica dos estudos incluídos, a confecção de quadros, imagens e gráficos e a elaboração da discussão dos resultados (Souza *et al.*, 2010).

### 3. Resultados

Dos treze estudos que compõem essa revisão, doze são do tipo coorte e apenas um do tipo caso-controle. Todos foram escritos no idioma inglês e publicados entre os anos de 2018 e 2022 (Quadro 1). Em relação às amostras, o mínimo analisado em uma das pesquisas foi de 23 gestantes e o máximo de 13.280, com o total de 20.518 gestantes observadas (Quadro 2).

Do total de artigos selecionados, quatro foram publicados em Revistas Médicas, dois em revistas de Neurociências, um em revista de Ciências Moleculares e um em revista de Nutrição. Todos os demais foram publicados em revistas interdisciplinares, o que demonstra a relevância do assunto para as diferentes áreas do conhecimento. O periódico que aparece com mais publicações desse levantamento é o “*Journal of Affective Disorders*”, com um total de três artigos (Quadro 1).

Os países de origem dos estudos foram diversos, apesar da maioria ter sido realizado nos Estados Unidos e países da Europa, nos quais há uma grande produção de conteúdo científico, observa-se de forma interessante a presença de países asiáticos e africanos como Singapura e Malawi. Nota-se que não houve pesquisas realizadas na Oceania, América Central e América do Sul (Quadro 1).

A padronização das semanas gestacionais divide este período em três etapas, com o primeiro trimestre compreendendo desde a fecundação até a 13ª semana, o 2º trimestre da 14ª até a 27ª semana e o 3º trimestre da 28ª até a 41ª semana. Não obstante, o reconhecimento das etapas gestacionais foi fundamental para a delimitação dos estudos realizados nos presentes artigos. Na busca por padrões nas semanas gestacionais, foi observado que dois artigos escolheram semanas específicas para a realização dos testes, que foram Wu *et al.* (2021) na 26ª semana e Reissland *et al.* (2018) na 32ª semana. Outros três artigos não utilizaram em suas pesquisas as semanas gestacionais como avaliação, propondo análises durante o puerpério (Garcia-Martin *et al.*, 2021; Sudekum *et al.*, 2019; Uguz *et al.*, 2019, Quadro 2).

Inclui-se a essas informações três artigos que analisaram do segundo trimestre até a 40ª semana gestacional, com Reno *et al.* (2021) e Wu *et al.* (2020) e Freedman *et al.* (2022). Também, alguns estudos avaliaram apenas o terceiro trimestre da gestação (Hunter *et al.*, 2021; Garcia-Martin *et al.*, 2021). Em contraposição, dos três artigos que não apresentaram associação entre depressão materna e impactos no desenvolvimento do feto, Dorktorchik *et al.* (2018) avaliou da 17ª até a 36ª semana, Stewart *et al.* (2019) da 1ª até a 20ª semana e Lundholm *et al.* (2022) da 10ª até a 12ª semana e também da 28ª até a 32ª semana.

As relações encontradas entre a depressão gestacional e os impactos no desenvolvimento fetal foram distintas. Quatro estudos apresentaram correlação entre depressão gestacional e desenvolvimento cerebral do feto. O comprometimento cerebral foi demonstrado em estudos por meio da redução da frequência e reatividade cardíaca fetal, diminuição do filtro sensorial, redução nas concentrações de creatina e colina cerebrais e aumento da espessura do córtex pré-frontal dorsal e orbital (Hunter *et al.*, 2021; Reissland *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2021; Freedman *et al.*, 2022). Três estudos relatam sobre depressão gestacional e alteração genética. Os resultados incluem alta expressão dos genes IL1RAP e CXCR4, menor comprimento dos telômeros placentários e diferenças na expressão de genes placentários “imprintados” em mães diagnosticadas com ansiedade e depressão (Wu *et al.*, 2021; Garcia-Martin *et al.*, 2021; Litzky *et al.*, 2018).

Três estudos associaram a depressão na gestação com desfechos desfavoráveis para o recém-nascido, como parto prematuro, menor comprimento, peso e perímetro cefálico neonatal. Dentre esses, um estudo demonstrou a relação apenas quando a gestante apresenta depressão e ansiedade (Reno *et al.*, 2021; Sudekum *et al.*, 2019; Uguz *et al.*, 2019). Por fim, apenas três estudos não evidenciaram associações da depressão perinatal materna com consequências no desenvolvimento fetal (Dorktorchik *et al.*, 2018; Lundholm *et al.*, 2022; Stewart *et al.*, 2019).

Os achados mencionados estão descritos nos estudos que são apresentados no Quadro 2 com as seguintes informações: autor, tipo de estudo, número de gestantes, semanas gestacionais, idade materna, método de avaliação da depressão, método de avaliação das outras variáveis e associações com a depressão gestacional encontradas. Destaca-se ainda que as evidências contemplam análises que avaliam os impactos para o feto tanto in utero quanto neonato, além de alguns elementos extrafetais.

Um resumo desses resultados de acordo com cada área com alterações no desenvolvimento também pode ser observado no Gráfico 1.

**Quadro 1 - Síntese das características gerais dos estudos analisados (N=13).**

	<b>Título</b>	<b>Autor/Ano</b>	<b>Revista</b>	<b>País</b>
1.	<i>Maternal corticosteroids and depression during gestation and decreased fetal heart rate variability</i>	HUNTER <i>et al</i> (2021)	<i>NeuroReport</i>	Estados Unidos
2.	<i>Effects of maternal anxiety and depression on fetal neuro-development</i>	REISSLAND <i>et al</i> (2018)	<i>Journal Affective Disorders</i>	Inglaterra
3.	<i>Preterm birth and social support services for prenatal depression and social determinants.</i>	RENO <i>et al</i> (2021)	<i>PLOS ONE</i>	Estados Unidos
4.	<i>Inflammatory modulation of the associations between prenatal maternal depression and neonatal brain.</i>	WU, Yonghui. <i>et. al</i> (2021)	<i>Neuropsychopharmacology</i>	Singapura
5.	<i>Maternal Prenatal Depression in Pregnancies With Female and Male Fetuses and Developmental Associations With C-reactive Protein and Cortisol.</i>	FREEDMAN <i>et al</i> (2022)	<i>Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging</i>	Estados Unidos
6.	<i>Symptoms of Prenatal Depression Associated with Shorter Telomeres in Female Placenta.</i>	GARCIA-MARTIN <i>et al</i> (2021)	<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	Suíça
7.	<i>Associations between antenatal depression and neonatal outcomes in Malawi.</i>	STEWART <i>et al</i> (2019)	<i>Maternal &amp; Child Nutrition</i>	Malawi
8.	<i>The impact of neuropsychiatric disease on fetal growth: a case-control study.</i>	SUDEKUM <i>et al</i> (2019)	<i>Archives of Gynecology and Obstetrics</i>	Alemanha
9.	<i>The impact of maternal major depression, anxiety disorders and their comorbidities on gestational age, birth weight, preterm birth and low birth weight in newborns.</i>	UGUZ <i>et al</i> (2019)	<i>Journal of Affective Disorders</i>	Turquia
10.	<i>Patterns of change in anxiety and depression during pregnancy predict preterm birth.</i>	DOKTORCHIK <i>et al</i> (2018)	<i>Journal of Affective Disorders</i>	Holanda
11.	<i>Prenatal exposure to maternal depression and anxiety on imprinted gene expression in placenta and infant neurodevelopment and growth.</i>	LITZKY <i>et al</i> (2018)	<i>Pediatric Research</i>	Estados Unidos
12.	<i>Association of Prenatal Maternal Psychological Distress With Fetal Brain Growth, Metabolism, and Cortical Maturation.</i>	WU, Yao. <i>et al</i> (2020)	<i>JAMA Network Open</i>	Estados Unidos
13.	<i>Associations Between Maternal Distress, Cortisol Levels, and Perinatal Outcomes.</i>	LUNDHOLM <i>et al</i> (2022)	<i>Psychosomatic Medicine</i>	Suécia

Fonte: Autores.

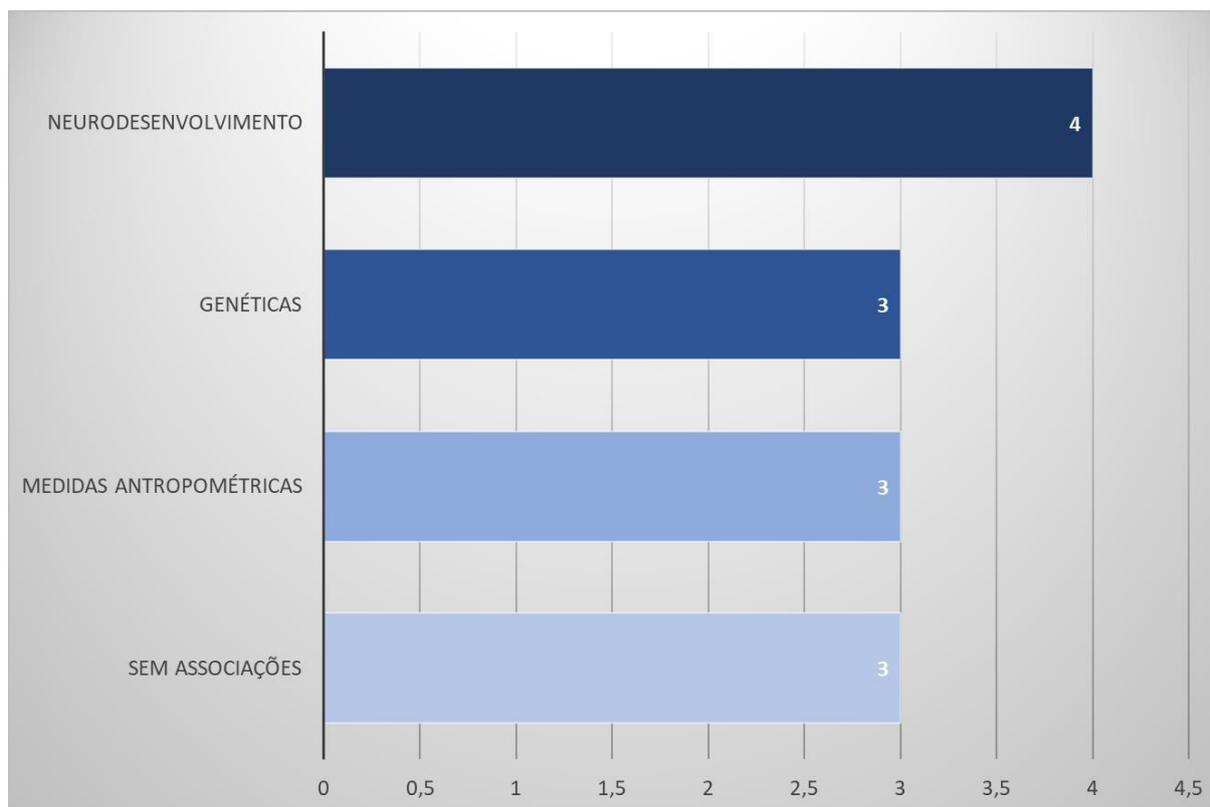
**Quadro 2 - Síntese dos achados obtidos dos estudos analisados (N=13).**

	Autor/Ano	Tipo de estudo	Nº gestantes	Semanas gestacionais	Idade materna	Avaliação da depressão	Variáveis	Associações com a depressão gestacional
1.	HUNTER <i>et al</i> (2021)	Coorte	23	28-33 <sup>a</sup>	30,2 (média)	Escala do Centro de Estudos Epidemiológicos da Depressão.	Frequência cardíaca fetal: doppler transabdominal. Cortisol e cortisona: amostra de cabelo da gestante (3º trimestre) e do neonato.	Baixa concentração de cortisol materno e prejuízo no desenvolvimento de parte do sistema nervoso responsável pelo controle da frequência cardíaca fetal.
2.	REISSLAND <i>et al</i> (2018)	Coorte	35	32 <sup>a</sup>	Não menciona	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.	Avaliação do piscar de olhos: Ultrassom 4D dos fetos do grupo controle (não receberam estímulo luminoso e sonoro) e fetos do grupo experimental (receberam estímulo luminoso e sonoro).	Diminuição da taxa de piscar de olhos, a qual está relacionada com a diminuição da reatividade fetal.
3.	RENO <i>et al</i> (2021)	Coorte	47	24 <sup>a</sup> -40 <sup>a</sup>	>18 anos	Pergunta adaptada do Questionário de Saúde do Paciente.	Condições sociais: Ficha de Determinantes sociais.	Parto prematuro em gestantes expostas a um grande número de determinantes sociais.
4.	WU, Yonghui. <i>et al</i> (2021)	Coorte	161	26 <sup>a</sup>	Não menciona	Escala de Depressão Pós-Natal de Edimburgo.	Genes de citocinas: extraídos do cordão umbilical. Exame de imagem: ressonância magnética cerebral dos neonatos.	Alta expressão de genes de citocinas apresentando maior volume do hipocampo direito (TNFRSF19 e IL17RB) e maior espessura do córtex sensorio-motor (BMPR1B), córtex pré-frontal dorsal e orbital (IL1RAP e CXCR4) dos neonatos.
5.	FREEDMAN <i>et al</i> (2022)	Coorte	181	16 <sup>a</sup> a 40 <sup>a</sup>	28,7 (média)	Escala do Centro de Estudos Epidemiológicos da Depressão.	Proteína C Reativa: plasma materno. Cortisol e cortisona: cabelo materno e cabelo do neonato. Potencial evocado por estímulo auditivo de média latência (P50): respostas avaliadas por meio de eletroencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma.	Aumento de Proteína C Reativa e cortisol maternos e diminuição do filtro sensorial nos recém-nascidos (avaliada pela diminuição da inibição do P50).
6.	GARCIA-MARTIN <i>et al</i> (2021)	Coorte	109	37 <sup>a</sup> -42 <sup>a</sup>	31 (média)	A depressão foi avaliada pela Escala de Depressão Pós-Natal de Edimburgo.	Medida do telômero placentário: Análise do Comprimento Único do Alongamento dos Telômeros (STELA) do DNA de vilosidades coriônicas.	Menor comprimento dos telômeros na placenta de fetos femininos.
7.	STEWART <i>et al</i> (2019)	Coorte	1.006	1 <sup>a</sup> a 20 <sup>a</sup>	25,3 (média)	<i>Self-Reporting Questionnaire</i> (SRQ).	Medidas antropométricas: balanças eletrônicas, estadiômetros e fitas plásticas.	Não houve associação com diminuição do comprimento ao nascer, do perímetro cefálico e com baixo peso ao nascer.
8.	SUDEKUM <i>et al</i> (2019)	Caso-control e	706 caso 12.574 controle	Não menciona	Não menciona	Diagnóstico confirmado por especialista, obtido manual	Medida de restrição de crescimento uterino e medidas antropométricas: Obtidas no programa de	Restrição de crescimento intra-uterino, menor peso, menor comprimento e menor perímetro cefálico neonatal.

						e eletronicamente por dados clínicos hospitalares de rotina das grávidas.	documentação do trabalho de parto.	
9.	UGUZ <i>et al</i> (2019)	Coorte	1.119	1º dia pós-parto	28,9 (média)	Entrevista Clínica Estruturada para o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (SCID-I).	Medidas antropométricas: O peso ao nascer e a idade gestacional foram obtidos dos prontuários hospitalares. Parto prematuro: nascimento que ocorreu com menos de 37 semanas.	Em coexistência com o transtorno de ansiedade associam-se com o baixo peso e a menor idade gestacional ao nascimento.
10.	DOKTOR CHIK <i>et al</i> (2018)	Coorte	2.858	17ª-36ª semana	>18 anos	Escala de Depressão pós-natal de Edimburgo.	Taxa de parto prematuro: Obtida por fonte de dados do estudo <i>All our Babies</i> (AOB).	Não foi associada ao aumento do risco de parto prematuro.
11.	LITZKY <i>et al</i> (2018)	Coorte	123 casos 458 controle	Puerpério	30,0 (média)	Diagnóstico obtido pela revisão do prontuário médico obstétrico.	Genes: Coleta placentária, extração de RNA e definição do perfil de expressão gênica.	Diferenças na expressão dos genes placentários “imprintados” no grupo de mães diagnosticadas com ansiedade e depressão.
12.	WU, Yao. <i>et al</i> (2020)	Coorte	119	24ª-40ª semana	34,4 (média)	Escala de Depressão pós-natal de Edimburgo.	Creatina e colina: medidas por meio da espectroscopia de ressonância magnética de prótons.	Diminuição de creatina e colina no cérebro fetal.
13.	LUNDHOLM <i>et al</i> (2022)	Coorte	999	10ª-12ª e 28ª-32ª semana	32,3 (média)	Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D).	Cortisol: amostra salivar de manhã e à noite. Medidas antropométricas: dados obtidos no Registro Médico de Nascimento (MBR).	Não houve associação com alteração no cortisol, bem como o baixo peso ou idade gestacional ao nascimento.

Fonte: Autores.

**Gráfico 1-** Quantidade de estudos encontrados que associam a depressão com alterações nas seguintes áreas.



Fonte: Autores.

#### 4. Discussão

Baseado nos achados foi possível perceber que a depressão materna durante a gestação causa impactos no desenvolvimento fetal que compreendem principalmente o neurodesenvolvimento, as medidas antropométricas de formas desfavoráveis, o risco de parto prematuro e alterações na expressão de genes específicos. Contudo, foi observado que, dos artigos selecionados para este trabalho, nenhum artigo avaliou a população latino-americana, apesar de haver dados semelhantes envolvendo a porcentagem em torno de 20% das gestantes com algum grau de depressão gestacional (Pereira & Lovisi, 2008). Logo, é necessário que estudos relacionados a esta temática sejam realizados para essa população, considerando todas as características psicossociais dela.

Primeiramente sobre a relação das semanas gestacionais, percebe-se que as semanas escolhidas pelos artigos que encontraram associações relevantes com o tema seguiram, de forma geral, o mesmo período gestacional — que contempla da 16ª semana, no segundo trimestre, até a 40ª semana, final da gestação —, com exceção de três artigos que encontraram associações relevantes durante o puerpério. Enquanto isso, artigos que não encontraram associações relevantes trabalharam com períodos atípicos se comparados com outros artigos, principalmente envolvendo o primeiro trimestre, o que torna possível o levantamento de hipóteses a respeito da dificuldade de identificar mudanças no desenvolvimento fetal durante períodos iniciais da gestação ou também sobre a influência da depressão materna apenas após o início do segundo trimestre gestacional.

Partindo para a análise dos sistemas afetados no organismo fetal, sabe-se que o neurodesenvolvimento se inicia ainda no período pré-natal e seu amadurecimento continua ao longo de vários anos (Villar *et al.*, 2019). Jones *et al.* (2018) postula que o comportamento infantil sofre grande influência dos fatores neuro-hormonais e fisiológicos, mostrando o quão multifatorial e a longo prazo as consequências neuroendócrinas podem refletir na vida da criança.

À vista disso, um dos sistemas mais importantes e relevantes para os estudos que correlacionam a depressão materna pré-natal é, indubitavelmente, o sistema nervoso. Assim como Reissland *et al.* (2018) analisou as reações fetais de piscar de olhos ainda durante o período gestacional, o processamento cognitivo e o nível de excitação fetal foram claramente menores nos grupos de mães depressivas. Com isso, fetos demonstram sensibilidade aos níveis de depressão da mãe, o que sugere que o piscar de olhos para estudar a cognição fetal tem grande envolvimento com quadros de depressão materna (Reissland *et al.*, 2018).

Igualmente, as fortes influências desse quadro com a estrutura cerebral levam a entender que há uma grande complexidade a ser trabalhada nesse eixo, principalmente no período pós-natal. Isso inclui o aumento de problemas de aprendizagem, de comportamento e de quadros neuropsiquiátricos que estão relacionados à exposição precoce ao sofrimento materno, associado também ao estresse, porém entende-se que mais pesquisas recentes sejam necessárias para averiguar com mais assertividade as proporções desses impactos para um total reconhecimento da gravidade dos impactos do neurodesenvolvimento (Freedman *et al.*, 2022, Van Den Bergh *et al.*, 2005, Wu *et al.*, 2021).

Além disso, como apontado por Freedman *et al.* (2022), a questão da diminuição do desenvolvimento inibitório da expressão de P50 — potencial de latência média — usado em estudos de resposta hipocampal, em fetos de mães que apresentam depressão gestacional, tem a característica fisiopatológica de várias doenças mentais, que não são identificadas a princípio ao nascer. Com isso, a diminuição da inibição de P50 implica no risco futuro da criança para esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção, transtorno do espectro autista e depressão, somando-se ao risco genético familiar, que podem ter forte influência de origem ainda no período perinatal. Também, vias inflamatórias que contribuem para a patogênese do transtorno depressivo maior são objetos de estudos importantes para a identificação, durante a gestação, da influência no desenvolvimento do cérebro fetal. (Freedman *et al.*, 2022; Reissland *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2021).

Estudos também sugerem a associação da depressão gestacional com a expressão gênica diferencial. O aumento na expressão dos genes IL1RAP e CXCR4, foi associado à maior espessura do córtex pré-frontal dorsal e orbital em fetos de gestantes com sintomas depressivos. Esse estudo demonstra uma proporção direta entre citocinas inflamatórias, sintomatologia depressiva materna e a expressão gênica, porém avaliou gestantes somente durante a 26ª semana e o número de participantes foi significativamente pequeno para análise genômica (Wu *et al.*, 2021). No mesmo sentido, Litzky *et al.* (2018), relata diferenças na expressão de genes placentários “imprintados” em mães diagnosticadas com ansiedade e depressão. Este estudo buscou avaliar uma resposta adaptativa da placenta em relação a fatores estressores, mas não demonstrou se de fato há consequências para o feto, o que deve ser visto como incentivo para mais estudos que além de mencionar alterações genômicas associadas à depressão busquem associar e comprovar a mais consequências fetais (Liu *et al.*, 2012; Ceppioglu *et al.*, 2016; Ripke *et al.*, 2012; Peyrot *et al.*, 2014).

Ainda nos resultados sobre alterações gênicas, um estudo demonstrou associação entre depressão gestacional e menor comprimento do telômero placentário na placenta de fetos femininos, porém não houve essa associação em placenta de fetos masculinos. O encurtamento dos telômeros podem indicar o envelhecimento prematuro da placenta, podendo levar ao parto prematuro, deficiência na passagem de nutrientes e oxigênio para o feto (Garcia-Martin *et al.*, 2021).

No que tange às alterações desfavoráveis das medidas antropométricas dos recém nascidos e ao risco de parto prematuro em mulheres com depressão gestacional, os três estudos dessa revisão que confirmam essas consequências estão em concordância com estudos anteriores que associam a depressão pré natal a resultados perinatais adversos, incluindo parto prematuro, taxas de crescimento fetal mais lentas ou diminuídas e baixo peso ao nascer (Reno *et al.*, 2021; Sudekum *et al.*, 2019; Uguz *et al.*, 2019; Diego *et al.*, 2008; Field *et al.*, 2011; Hoffman *et al.*, 2000). Nesse contexto, um fato importante observado nesta revisão é que, contrapondo os desfechos dos referidos estudos, foram encontrados resultados destoantes (Lundholm *et al.*, 2022, Stewart *et al.*, 2019, Doktorchik *et al.*, 2018).

Doktorchik *et al.* (2018) em sua pesquisa não encontrou influência da depressão nas chances de parto prematuro, apesar de ser um estudo de coorte e não possuir um grupo controle, dispõe de uma grande amostra de 2.858 gestantes e análises estatísticas de regressão logística multivariada. Em contrapartida, Reno *et al.* (2021) encontrou essa associação em mulheres com condições sociais desfavoráveis, aplicando uma análise de regressão linear, porém limitando-se a uma amostra de 47 gestantes, além disso, não houve verificações de condições como estresse, ansiedade, uso de antidepressivos, consumo de álcool ou tabagismo, os quais podem ser fatores de confusão importantes na relação entre depressão e parto prematuro.

De modo semelhante, enquanto Stewart *et al.* (2019) não identifica relações dessa condição materna com diminuição do comprimento, do perímetro cefálico ou com baixo peso ao nascer, contudo Sudekum *et al.* (2019) com um estudo caso-controle associa a depressão da mãe à restrição de crescimento intra-uterino, menor peso, menor comprimento e menor perímetro cefálico neonatal. É válido ressaltar que estes foram realizados em populações e culturas completamente distintas, além do primeiro ter sido conduzido dentro de um ensaio de suplementação nutricional, no qual as participantes receberam suplementos, o que pode ter ocasionado efeito benéfico na saúde materna e conseqüentemente no desenvolvimento fetal. Logo, a realização de mais estudos com amostras maiores e sem esse tipo de viés é necessária (Stewart *et al.*, 2019; Sudekum *et al.*, 2019).

Uma outra questão levantada durante essa revisão integrativa foi a importância dos determinantes sociais nos desfechos dos estudos. Uma pesquisa realizada na Suécia, um país desenvolvido, em uma população de mulheres com maior nível de escolaridade, não encontrou associações entre medidas subjetivas de estresse materno — o que inclui um questionário sobre a depressão —, cortisol salivar, peso ao nascer e idade gestacional no nascimento (Lundholm *et al.*, 2022). Contudo, estudos como os de Reno *et al.* (2021) e Hoffman e Hatch (2000) evidenciam que a exposição a um número elevado de determinantes sociais adversos e/ou classe social baixa concomitantes com sintomas depressivos estão associados ao parto prematuro e ao crescimento fetal diminuído, respectivamente. Assim, entende-se que ao analisar aspectos como profissão, questões econômicas, segurança alimentar, estabilidade de moradia, acesso e aceitabilidade de cuidados de saúde, apoio social e nível educacional, têm-se resultados mais confiáveis por causa da influência desses determinantes sobre a depressão gestacional e seus impactos no feto.

Outro ponto importante é abordar o reconhecimento do manejo farmacológico no tratamento da depressão durante a gestação. Há estudos que relatam sobre os efeitos diretos de algumas drogas e síndromes de abstinência resultados de tratamentos com antidepressivos que ocorreram em alguns recém-nascidos cujas mães foram tratadas com antidepressivos próximo ao nascimento. Logo, mesmo com pesquisas associando os riscos dos antidepressivos, é fundamental salientar que esse não foi um enfoque desta revisão (Adhikari *et al.*, 2019; Wisner *et al.*, 1999).

Por fim, pode-se observar a extrema relevância clínica da depressão durante o período gestacional, demonstrando a importância da triagem de mães com quadros depressivos e o diagnóstico precoce, realizado por profissionais especializados, para um maior cuidado envolvendo a saúde mental da gestante. Além do mais, é necessário avaliar também os efeitos benéficos da saúde mental materna para um desenvolvimento fetal saudável (Phua *et al.*, 2017).

## 5. Considerações Finais

De acordo com esta revisão integrativa, a depressão materna apresenta mais de um impacto no desenvolvimento fetal, incluindo diferentes sistemas e processos metabólicos do feto. Mais evidências foram encontradas após o 2º trimestre gestacional, sendo o neurodesenvolvimento o sistema do organismo fetal que apresenta os maiores indícios de influência da depressão materna, mesmo que os estudos não avaliaram os efeitos em sua integridade por conta do longo período de desenvolvimento pós-natal.

Há também influência em expressões gênicas, por mais que não haja evidências de disfuncionalidades graves correlacionadas. Enfim, é necessário somar mais estudos padronizados sobre as medidas antropométricas, a fim de cessar as

dúvidas geradas por artigos contraditórios em pontos analisados. Em conjunto, é imprescindível a realização de artigos que levem em consideração outros fatores sociais e econômicos, que podem estar intrinsecamente ligados a esses resultados.

Além disso, mais pesquisas científicas são fundamentais para averiguar outros impactos e explorar as diferentes variáveis de forma mais aprofundada e expandida em grupos amostrais distintos para demonstrar ainda mais a importância do cuidado envolvendo a saúde mental de gestantes.

## Referências

- Adhikari, K., Patten, S. B., Lee, S., & Metcalfe, A. (2019). Risk of adverse perinatal outcomes among women with pharmacologically treated and untreated depression during pregnancy: A retrospective cohort study. *Em Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 33(5), 323–331. Wiley. <https://doi.org/10.1111/ppe.12576>
- Baudry, A., Mouillet-Richard, S., Launay, J. M., & Kellermann, O. (2011). New views on antidepressant action. *Current opinion in neurobiology*, 21(6), 858–865. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.03.005>
- Cryan, J. F., & Mombereau, C. (2004). In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular psychiatry*, 9(4), 326–357. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001457>
- Diego, M. A., Field, T., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., & Gonzalez-Quintero, V. H. (2009). Prenatal depression restricts fetal growth. *Early human development*, 85(1), 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.07.002>
- Doktorchik, C., Premji, S., Slater, D., Williamson, T., Tough, S., & Patten, S. (2018). Patterns of change in anxiety and depression during pregnancy predict preterm birth. *Journal of affective disorders*, 227, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.001>
- Dunkel Schetter, C., & Tanner, L. (2012). Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current opinion in psychiatry*, 25(2), 141–148. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283503680>
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS medicine*, 10(11), e1001547. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- Field T. (2011). Prenatal depression effects on early development: a review. *Infant behavior & development*, 34(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2010.09.008>
- Freedman, R., Hunter, S. K., Noonan, K., Wyrwa, A., Christians, U., Law, A. J., & Hoffman, M. C. (2021). Maternal Prenatal Depression in Pregnancies With Female and Male Fetuses and Developmental Associations With C-reactive Protein and Cortisol. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 6(3), 310–320. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.08.003>
- Furber, C. M., Garrod, D., Maloney, E., Lovell, K., & McGowan, L. (2009). A qualitative study of mild to moderate psychological distress during pregnancy. *International journal of nursing studies*, 46(5), 669–677. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2008.12.003>
- Gaiva, M. A. M., Fujimori, E., & Sato, A. P. S. (2014). Neonatal mortality in infants with low birth weigh. *Revista Da Escola De Enfermagem Da USP*, 48(5), 778–786. <https://doi.org/10.1590/S0080-6234201400005000002>
- Garcia-Martin, I., Penketh, R. J. A., Garay, S. M., Jones, R. E., Grimstead, J. W., Baird, D. M., & John, R. M. (2021). Symptoms of Prenatal Depression Associated with Shorter Telomeres in Female Placenta. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7458. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22147458>
- Grote, N. K., Bridge, J. A., Gavin, A. R., Melville, J. L., Iyengar, S., & Katon, W. J. (2010). A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Archives of general psychiatry*, 67(10), 1012–1024. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.111>
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological psychiatry*, 54(12), 1389–1398. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00465-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00465-7)
- Hoffman, S., & Hatch, M. C. (2000). Depressive symptomatology during pregnancy: evidence for an association with decreased fetal growth in pregnancies of lower social class women. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 19(6), 535–543.
- Hunter, S. K., Freedman, R., Law, A. J., Christians, U., Holzman, J. B. W., Johnson, Z., & Hoffman, M. C. (2021). Maternal corticosteroids and depression during gestation and decreased fetal heart rate variability. *Neuroreport*, 32(14), 1170–1174. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001711>
- Jones, N. A., & Sloan, A. (2018). Neurohormones and temperament interact during infant development. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 373(1744), 20170159. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0159>
- Josefsson, A., Berg, G., Nordin, C., & Sydsjö, G. (2001). Prevalence of depressive symptoms in late pregnancy and postpartum. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 80(3), 251–255. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.080003251>
- Karsli-Ceppioglu S. (2016). Epigenetic Mechanisms in Psychiatric Diseases and Epigenetic Therapy. *Drug development research*, 77(7), 407–413. <https://doi.org/10.1002/ddr.21340>

- Kessler, R. C., Angermeyer, M., Anthony, J. C., DE Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., DE Girolamo, G., Gluzman, S., Gureje, O., Haro, J. M., Kawakami, N., Karam, A., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Oakley Browne, M. A., Posada-Villa, J., Stein, D. J., Adley Tsang, C. H., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., ... Ustün, T. B. (2007). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 6(3), 168–176.
- Lefkovic, E., Baji, I., & Rigó, J. (2014). Impact of maternal depression on pregnancies and on early attachment. *Infant mental health journal*, 35(4), 354–365. <https://doi.org/10.1002/imhj.21450>
- Li, J., Tang, S., Liu, M., Liu, W., Cheng, C., Li, Y., Sun, M., & Qin, C. (2019). The relationship between salivary cortisol and perinatal depression in women undergoing termination of pregnancy for fetal anomaly: A prospective cohort study. *Midwifery*, 75, 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2019.04.010>
- Litzky, J. F., Deysenroth, M. A., Everson, T. M., Lester, B. M., Lambertini, L., Chen, J., & Marsit, C. J. (2018). Prenatal exposure to maternal depression and anxiety on imprinted gene expression in placenta and infant neurodevelopment and growth. *Pediatric research*, 83(5), 1075–1083. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.27>
- Liu, Z., Tyo, K. E., Martínez, J. L., Petranovic, D., & Nielsen, J. (2012). Different expression systems for production of recombinant proteins in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnology and bioengineering*, 109(5), 1259–1268. <https://doi.org/10.1002/bit.24409>
- Lundholm, C., Rejnö, G., Brew, B., Smew, A. I., Saltvedt, S., & Almqvist, C. (2022). Associations Between Maternal Distress, Cortisol Levels, and Perinatal Outcomes. *Psychosomatic medicine*, 84(3), 288–296. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000001049>
- Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke, S., Wray, N. R., Lewis, C. M., Hamilton, S. P., Weissman, M. M., Breen, G., Byrne, E. M., Blackwood, D. H., Boomsma, D. I., Cichon, S., Heath, A. C., Holsboer, F., Lucae, S., Madden, P. A., Martin, N. G., McGuffin, P., Muglia, P., Nothen, M. M., Penninx, B. P., ... Sullivan, P. F. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 18(4), 497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>
- Pampaka, D., Papatheodorou, S. I., AlSeaidan, M., Al Wotayan, R., Wright, R. J., Buring, J. E., Dockery, D. W., & Christophi, C. A. (2018). Depressive symptoms and comorbid problems in pregnancy - results from a population based study. *Journal of psychosomatic research*, 112, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.06.011>
- Pereira, P. K., & Lovisi, G. M. (2008). Prevalência da depressão gestacional e fatores associados. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 35(4), 144–153. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000400004>
- Peyrot, W. J., Milaneschi, Y., Abdellaoui, A., Sullivan, P. F., Hottenga, J. J., Boomsma, D. I., & Penninx, B. W. (2014). Effect of polygenic risk scores on depression in childhood trauma. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 205(2), 113–119. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.143081>
- Phua, D. Y., Kee, M. K. Z. L., Koh, D. X. P., Rifkin-Graboi, A., Daniels, M., Chen, H., Chong, Y. S., Broekman, B. F. P., Magiati, I., Kamani, N., Pluess, M., Meaney, M. J., & Growing Up In Singapore Towards Healthy Outcomes Study Group (2017). Positive maternal mental health during pregnancy associated with specific forms of adaptive development in early childhood: Evidence from a longitudinal study. *Development and psychopathology*, 29(5), 1573–1587. <https://doi.org/10.1017/S0954579417001249>
- Reissland, N., Froggatt, S., Reames, E., & Girkin, J. (2018). Effects of maternal anxiety and depression on fetal neuro-development. *Journal of affective disorders*, 241, 469–474. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.047>
- Reno, R., Burch, J., Stookey, J., Jackson, R., Joudeh, L., & Guendelman, S. (2021). Preterm birth and social support services for prenatal depression and social determinants. *PloS one*, 16(8), e0255810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255810>
- Souza, M. T. de ., Silva, M. D. da ., & Carvalho, R. de .. (2010). Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (são Paulo)*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Stewart, R. C., Ashorn, P., Umar, E., Dewey, K. G., Ashorn, U., Creed, F., Rahman, A., Tomenson, B., Prado, E. L., & Maleta, K. (2019). Associations between antenatal depression and neonatal outcomes in Malawi. *Maternal & child nutrition*, 15(2), e12709. <https://doi.org/10.1111/mcn.12709>
- Südekum, L., Redlich, A., Radusch, A., Seeger, S., Kropf, S., Zhou, L., Costa, S. D., Jorch, G., & Rissmann, A. (2019). The impact of neuropsychiatric disease on fetal growth: a case-control study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 300(6), 1591–1600. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05361-z>
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 157(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Teng, C. T., Humes, E. de C., & Demetrio, F. N. (2005). Depressão e comorbidades clínicas. *Archives of Clinical Psychiatry (são Paulo)*, 32(3), 149–159. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300007>
- Teti, D. M., & Gelfand, D. M. (1991). Behavioral competence among mothers of infants in the first year: the mediational role of maternal self-efficacy. *Child development*, 62(5), 918–929. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1991.tb01580.x>
- Uguz, F., Yakut, E., Aydogan, S., Bayman, M. G., & Gezgin, K. (2019). The impact of maternal major depression, anxiety disorders and their comorbidities on gestational age, birth weight, preterm birth and low birth weight in newborns. *Journal of affective disorders*, 259, 382–385. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.076>
- Van den Bergh, B. R., Mulder, E. J., Mennes, M., & Glover, V. (2005). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29(2), 237–258. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.10.007>
- Van Niel, M. S., & Payne, J. L. (2020). Perinatal depression: A review. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 87(5), 273–277. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19054>

Villar, J., Fernandes, M., Purwar, M., Staines-Urias, E., Di Nicola, P., Cheikh Ismail, L., Ochieng, R., Barros, F., Albernaz, E., Victora, C., Kunnawar, N., Temple, S., Giuliani, F., Sandells, T., Carvalho, M., Ohuma, E., Jaffer, Y., Noble, A., Gravett, M., Pang, R., ... Kennedy, S. (2019). Neurodevelopmental milestones and associated behaviours are similar among healthy children across diverse geographical locations. *Nature communications*, 10(1), 511. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07983-4>

Werner, E., Zhao, Y., Evans, L., Kinsella, M., Kurzius, L., Altincatal, A., McDonough, L., & Monk, C. (2013). Higher maternal prenatal cortisol and younger age predict greater infant reactivity to novelty at 4 months: an observation-based study. *Developmental psychobiology*, 55(7), 707–718. <https://doi.org/10.1002/dev.21066>

Wisner, K. L., Gelenberg, A. J., Leonard, H., Zarin, D., & Frank, E. (1999). *Pharmacologic treatment of depression during pregnancy*. *JAMA*, 282(13), 1264–1269. <https://doi.org/10.1001/jama.282.13.1264>

Wu, Y., Lu, Y. C., Jacobs, M., Pradhan, S., Kapse, K., Zhao, L., Niforatos-Andescavage, N., Vezina, G., du Plessis, A. J., & Limperopoulos, C. (2020). Association of Prenatal Maternal Psychological Distress With Fetal Brain Growth, Metabolism, and Cortical Maturation. *JAMA network open*, 3(1), e1919940. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.19940>

Wu, Y., Zhang, H., Wang, C., Broekman, B. F. P., Chong, Y. S., Shek, L. P., Gluckman, P. D., Meaney, M. J., Fortier, M. V., & Qiu, A. (2021). Inflammatory modulation of the associations between prenatal maternal depression and neonatal brain. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 46(2), 470–477. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0774-0>