UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

FELIPE PINHEIRO DE FIGUEIREDO

Interação genético-ambiental nos estados depressivos periparto

Ribeirão Preto
2016

FELIPE PINHEIRO DE FIGUEIREDO

Interação Genético-Ambiental nos Estados Depressivos periparto

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Saúde Mental
Orientadora: Prof^a Dr^a Cristina Marta Del Ben.

Ribeirão Preto
2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Figueiredo, Felipe Pinheiro de.

Interação genético-ambiental nos estados depressivos periparto/ Felipe Pinheiro de Figueiredo. Ribeirão Preto, 2016.

308 f.: il.

Tese de doutorado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, 2016.

Orientadora: Prof^a Dr^a Cristina Marta Del Ben.

1. Depressão periparto. 2. Interação gene-ambiente. 3. Polimorfismos genéticos

Nome: Figueiredo, Felipe Pinheiro de.

Título: Interação genético-ambiental nos estados depressivos periparto.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Medicina.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

A minha esposa, Giovana, com grande amor,
por seu indescritível apoio e compreensão, sua
constante entrega e cuidado e sua confiança
em mim e em nós.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Cristina Marta Del Ben, por ter acreditado em um sonho, e, mesmo parecendo também loucura, abraçar-lhe, sonhar junto e permitir o crescimento do sonhador a ponto de transpor horizontes.

Ao Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva e à Prof^a. Dr^a. Azizedite Guedes Gonçalves, por serem os primeiros a me introduzirem neste infinito mundo da ciência, com constante disponibilidade para ensinar-me.

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Barbieri e à Prof^a. Dr^a. Heloisa Bettiol, pela confiança, dedicação e exemplos de profissionais e de pessoas.

À FAPESP, ao CNPq, à USP, à FAEPA, ao HCFMRP e à UFMA pelo apoio financeiro e técnico e pelas instalações colocadas à disposição para a realização deste trabalho.

Aos professores Ricardo de Carvalho Cavalli, Viviane Cunha Cardoso e Rosângela Batista, por toda a disponibilidade na coleta das amostras de pacientes.

A Stella Felipe de Freitas, pelas análises bioquímicas e interpretação dos dados, e a Jorge Sinval, pelas análises dos modelos de Equação Estrutural.

Aos colegas que auxiliaram nas entrevistas dos pacientes: Mary Elly Alves, Fernanda Balarine, Ana Paula Parada, Ana Paula Casagrande Silva, Ana Carolina Carvalho, Maria Carolina Fontana, Daniela Seabra, Maurício de Souza, Diogo Cunha, Paulo Lemes, Carlos Eduardo.

Pelo auxílio técnico para o desenvolvimento deste trabalho, agradeço enormemente a toda a equipe de apoio ao projeto BRISA, especialmente a: Flavia Borges da Silva, Neuza Pereira, Stela, Larissa Silveira, Luci Regina Rodrigues, Laís Degani, Rafaela Furlan, Katia Trombe.

Aos amigos Marcela Maia, Maria Fernanda Furtado Diniz, Alvaro Foltran, João Alves Segundo e Liceana, pelo incansável e imediato apoio ao longo de toda esta jornada.

A todas as voluntárias que participaram e aceitaram tirar uma parte do seu tempo para que estes resultados surgissem.

Aos pacientes que me acompanham ao longo destes anos de Medicina, por me inspirarem e me ajudarem a querer ser melhor. Todos têm sido imprescindíveis para o início desta construção, na ciência e na vida, de um espírito ético, crítico e humano.

E por fim, e de importância inigualável, agradeço muito aos meus pais, Izabel Maria Pinheiro Siqueira e Antonio de Figueiredo Neto, por terem sido os grandes balizadores deste caminho, ajudando-me a caminhar sozinho rumo ao desconhecido que é a ciência. Sem sua segurança fornecidas a mim na forma de amor, nada disso seria possível.

“O começo de todas as ciências é o espanto de as
coisas serem o que são”.

Aristóteles

"Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!"

(Mario Quintana)

RESUMO

FIGUEIREDO, F.P. **Interação genético-ambiental nos estados depressivos periparto**. 2016. 308f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Introdução: Apesar de apresentar grandes prevalências e impactos, a depressão no período perinatal é subdiagnosticada, subtratada e ainda não possui uma consistente diferenciação dos episódios depressivos em outras épocas de vida. Sua etiologia engloba aspectos psicossociais e biológicos ainda controversos. Algumas mulheres expostas a estressores ambientais não desenvolvem estados depressivos no período periparto. A predisposição genética pode ser uma explicação. Estudos que avaliaram o papel de fatores genéticos demonstraram resultados inconsistentes, possivelmente por diferenças metodologias, como a época e a forma da mensuração dos sintomas depressivos, os fatores ambientais avaliados, as metodologias de análise e as diferenças étnicas entre as amostras. Este estudo objetivou investigar interações genético-ambientais na etiologia da depressão periparto, tendo como hipóteses: a) eventos estressores ou a experiência subjetiva de estresse associar-se-iam a uma maior probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos perinatais em indivíduos portadores de polimorfismos associados com maior vulnerabilidade; b) haveria um efeito diferencial da vulnerabilidade genética aos estressores de acordo com a cor da pele do indivíduo. **Métodos:** 2847 gestantes de uma coorte prospectiva provenientes de duas cidades brasileiras foram avaliadas no pré-natal e no puerpério. Exploraram-se associações entre variáveis sociodemográficas, e fatores estressores e protetores ambientais com o desenvolvimento de sintomas depressivos perinatais, considerando a predisposição biológica, avaliada por meio de dois polimorfismos funcionais, localizados na região promotora do gene para o transportador de serotonina (5HTTLPR) e do gene para o receptor do hormônio liberador de corticotrofina (CRH1). As associações entre variáveis foram testadas por regressão de Poisson. Testaram-se modelos explicativos para os desfechos utilizando a modelagem de equações estruturais. As interações genético-ambientais foram avaliadas por regressão de Poisson e modelos multigrupos. **Resultados:** 2822 mulheres foram avaliadas na gestação e 1860 reavaliadas no puerpério. A prevalência de provável depressão na gestação foi de 24,4% e no puerpério, 15,9%. Os modelos com hipóteses associativas para a explicação dos desfechos mostraram que o relato de eventos estressores no último ano teve grande parte do seu efeito mediado pelos níveis de estresse percebido. Estresse percebido foi fator de risco tanto para

mulheres brancas como negras, mas relato de eventos estressores foi fator de risco apenas para mulheres brancas. Houve um papel de moderação do 5-HTTLPR e dos haplótipos do CRH1 no efeito ambiental nos estados depressivos perinatais, ampliado quando a cor da pele da mãe foi considerada. Na presença de baixos indicadores de estresse, a presença de nenhuma ou uma cópia do haplótipo do CRH1 foi um fator protetor entre mulheres negras. Na depressão puerperal, ser carreadora da variante longa do 5HTTLPR, teve um efeito protetor na ausência de eventos estressores no último ano. Ao separar por cor, este efeito protetor manteve-se significativo apenas entre mulheres de cor negra. Conclusões: No que se refere à vulnerabilidade genética, os resultados apontaram para algumas semelhanças entre a depressão perinatal e a depressão em outros momentos da vida. A depressão perinatal pode ser um evento importante para o entendimento dos aspectos genéticos da fisiopatologia da depressão em outros momentos da vida.

Palavras chaves: Depressão periparto; interação gene-ambiente; polimorfismos genéticos.

ABSTRACT

FIGUEIREDO, F.P. **Genetic-environmental interaction in peripartum depressive states.** 2016. 308f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Introduction: Although presents large prevalences and impacts, peripartum depression are under detected, under assisted and yet do not have a consistent differentiation of depressive episodes at other phases of life. Its etiology includes psychosocial and biological aspects still controversial. A few women exposed to environmental stressors did not develop peripartum depressive states. Genetic predisposition may be an explanation. Studies evaluating the role of genetic factors have shown inconsistent results probably due to methodological differences, such as the period and the way of measurement of depressive symptoms, environmental factors evaluated, analysis methods and ethnic differences between the samples. This study aimed to investigate gene-environment interactions in the etiology of peripartum depression, through these hypotheses: a) the occurrence of stressful events or the subjective experience of stress would associate themselves to a greater probability of developing perinatal depressive symptoms in subjects with polymorphisms associated with greater biological vulnerability; b) there would be a differential effect of genetic vulnerability to environmental stressors according to the individual's skin color. Methods: 2847 pregnant women from two Brazilian cities in a prospective cohort study were assessed during the prenatal and postpartum period. Associations between socio-demographic, stressors and protective factors with the development of perinatal depressive symptoms was explored. It was considered the biological predisposition evaluated by two functional polymorphisms located in the promoter region of the gene for the serotonin transporter (5HTTLPR) and the gene for the corticotrophin releasing hormone receptor (CRH1). Associations between variables were tested by Poisson regression. We tested explanatory models for outcomes using structural equation modeling. The genetic-environmental interactions were assessed by Poisson regression and multigroups models. Results: 2822 women were assessed during pregnancy and 1860 were reassessed during the postpartum period. The prevalence of probable depression during pregnancy was 24.4% and 15.9% during the postpartum period. Models with associative hypotheses to explain the outcomes showed that the report of stressful events in the last 12 months had much of its effect mediated by perceived stress levels. Perceived stress was a risk factor for both white women and black women, but reports of stressful events was a risk factor only for white women. There

was a moderating role of the 5-HTTLPR and haplotypes of CRHR1 in the environmental effects on perinatal depressive states. These findings are even more significant when skin color was considered. In the presence of low stress indicators, have no copies or one copy of haplotype CRH1 was a protective factor among black women. In postpartum depression, be a carrier of the long variant of the 5 HTTLPR, had a protective effect in the absence of stressful events in the last year. If we separate by color, this protective effect remained significant only among black women. Conclusions: With regard to genetic vulnerability, the results points to similarities between peripartum depression and depression during other phases of life. Perinatal depression can be an important event for the understanding of the genetic aspects of the pathophysiology of depression.

Keywords: Peripartum depression; genetic-environmental interactions; genetic polymorphisms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Etapas da Análise de Equação Estruturais.....	62
Figura 2 - Gel demonstrativo de pacientes: SS-homozigoto alelo curto (484bp), LL-homozigoto alelo longo (528bp), e SL-heterozigoto. Gel de agarose 2,5%, corado com GelRed® (10.000X, 1uL-Biotium).....	85
Figura 3 - Representação gráfica do desequilíbrio de Ligação (LD) utilizando o programa Haploview com base nas medidas de D' na população de Ribeirão Preto (RP) e de São Luís (SL).....	108
Figura 4 - Número de participantes da coorte seguidas no estudo de depressão puerperal, de acordo com a fase do estudo. 2013.....	122
Figura 5 - Validade preditiva da EPDS aplicada pelo telefone e auto aplicada, demonstrada através da curva ROC.....	127
Figura 6 - Flowchart representando as participantes da coorte seguidas no estudo 2013.....	135
Figura 7 - Submodelo Estrutural para a Depressão Gestacional.....	156
Figura 8 - Submodelo Estrutural para a Depressão Puerperal.....	157
Figura 9 - Submodelo de medida para a qualidade da rede de apoio.....	158
Figura 10 - Submodelo de medida para o Estresse Percebido.....	159
Figura 11 - Submodelo de medida para a Depressão Gestacional utilizando 18 itens da CES-D.....	160
Figura 12 - Submodelo de medida para a Depressão Gestacional utilizando 14 itens da CES-D.....	161
Figura 13 - Submodelo de medida para a Depressão Pós-Parto.....	162
Figura 14 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (EAS-MOS).....	164
Figura 15 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira da Escala de Estresse Percebido (PSS 10).....	165
Figura 16 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira de 15 itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D.....	167
Figura 17 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira de 14 itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D.....	168
Figura 18 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) com 2 fatores.....	169

Figura 19 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) com uma latente de 2ª ordem.....	170
Figura 20 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) em estrutura unifatorial.....	171
Figura 21 - Modelo Estrutural para a depressão gestacional.....	172
Figura 22 - Modelo Estrutural para a depressão puerperal.....	173
Figura 23 - Estimativas estandardizadas em representação gráfica do modelo Estrutural da depressão gestacional.....	174
Figura 24 - Estimativas estandardizadas em representação gráfica do modelo Estrutural da depressão puerperal.....	176
Figura 25 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos “ss” e “sl/sl” no modelo estrutural para a depressão gestacional.....	198
Figura 26 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres brancas “ss” e “sl/sl” no modelo estrutural para a depressão gestacional.....	201
Figura 27 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres negras “ss” e “sl/sl” no modelo estrutural para a depressão gestacional.....	204
Figura 28 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos “0/1 TAT” e “2 TAT” no modelo estrutural para a depressão gestacional.....	207
Figura 29 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres brancas “0/1 TAT” e “2 TAT” no modelo estrutural para a depressão gestacional.....	209
Figura 30 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres negras “0/1 TAT” e “2 TAT” no modelo estrutural para a depressão gestacional.....	211
Figura 31 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres “ss” e “sl/sl” no modelo estrutural para a depressão puerperal.....	214
Figura 32 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres “0/1 TAT” e “2 TAT” no modelo estrutural para a depressão puerperal.....	217

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência de depressão gestacional no Brasil em diferentes estudos.....	27
Tabela 2 - Prevalência de depressão pós-parto no Brasil em diferentes estudos.....	31
Tabela 3 - Estudos investigando polimorfismos específicos publicados até julho de 2014 (n=27). Reproduzido de Figueiredo e cols. (Figueiredo <i>et al.</i> , 2014).....	50
Tabela 4 - Identificação dos polimorfismos estudados do gene CRH1.....	85
Tabela 5 - Caracterização das gestantes de Ribeirão Preto (n=1377) e São Luís (n=1445) segundo características socioeconômicas e demográficas.....	99
Tabela 6 - Caracterização das gestantes procedentes de Ribeirão Preto (n=1377) e de São Luís (n=1445) segundo características ambientais	100
Tabela 7 - Caracterização das gestantes procedentes de Ribeirão Preto (n=1377) e de São Luís (n=1445) em relação à presença de sintomas depressivos	102
Tabela 8 - Distribuição das gestantes com provável depressão segundo variáveis socioeconômicas e demográficas, de acordo com a cidade (n=2822).....	103
Tabela 9 - Distribuição das gestantes com provável depressão segundo características ambientais, de acordo com a cidade (n=2822).....	105
Tabela 10 - Distribuição das gestantes com provável depressão segundo pontuação na escala de estresse percebido, de acordo com a cidade (n=2822).....	106
Tabela 11 - Frequências genotípicas dos polimorfismos do gene do CRHR1 nas gestantes procedentes de Ribeirão Preto (n=1377) e de São Luís (n=1445).....	107
Tabela 12 - Caracterização das gestantes procedentes de Ribeirão Preto (n=1377) e de São Luís (n=1445) em relação às variáveis genéticas.....	108
Tabela 13 - Distribuição das variáveis genéticas nas gestantes com provável depressão de acordo com a cidade (n=2822).....	110
Tabela 14 - Comparação entre participantes reavaliadas (n=1860) e não reavaliadas (n=987) no período puerperal.....	124
Tabela 15 - Validade preditiva da EPDS, de acordo com os pontos de corte e com o método de aplicação (n=199).....	128
Tabela 16 - Caracterização das puérperas procedentes de Ribeirão Preto (n=1059) e de São Luís (n=801) segundo os sintomas depressivos puerperais.....	133
Tabela 17 - Taxas de Depressão Pós-Parto (EPDS> 12), de acordo com o período puerperal de avaliação.....	134

Tabela 18 - Comparação entre as participantes reavaliadas entre 31 e 180 dias de puerpério (n=1396) e as demais participantes da amostra original (n=1451).....	137
Tabela 19 - Caracterização das puérperas procedentes de Ribeirão Preto (n=846) e de São Luís (n=550) contatadas entre 31 e 180 dias após o parto, segundo os sintomas depressivos puerperais.....	138
Tabela 20 - Variáveis socioeconômicas e demográficas, de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).....	140
Tabela 21 - Distribuição das características ambientais, de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).....	141
Tabela 22 - Caracterização do estresse percebido e da depressão gestacional, de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).....	144
Tabela 23 - Variáveis relacionadas ao período puerperal precoce, de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos durante o puerpério. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).....	144
Tabela 24 - Variáveis colhidas no período puerperal tardio, de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos durante o puerpério. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).....	145
Tabela 25 - Distribuição das variáveis genéticas de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).....	147
Tabela 26 - Estimativas não estandardizadas e significâncias estatísticas para o modelo Estrutural da depressão gestacional.....	175
Tabela 27 - Estimativas estandardizadas para o modelo Estrutural da depressão gestacional.....	175
Tabela 28 - Estimativas não estandardizadas e significâncias estatísticas para o modelo Estrutural da depressão puerperal.....	177
Tabela 29 - Estimativas estandardizadas para o modelo Estrutural da depressão puerperal.....	178
Tabela 30 - Variáveis de interações genético-ambientais nas gestantes com provável depressão de acordo com a cidade (n=2822).....	191

Tabela 31 - Variáveis de interações genético-ambientais nas gestantes com provável depressão de acordo com a cor/etnia (n=2822).....	192
Tabela 32 - Variáveis de interações genético-ambientais de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).....	194
Tabela 33 - Variáveis de interações genético-ambientais de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais e com a cor/etnia. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).....	195
Tabela 34 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (“ss”) e de mulheres portadoras de variantes longas (“sl/l”).....	197
Tabela 35 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres brancas portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (“ss”) e de variantes longas (“sl/l”).....	200
Tabela 36 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres negras portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (“ss”) e de variantes longas (“sl/l”).....	203
Tabela 37 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres portadoras de nenhuma ou 1 cópia do haplótipo TAT do gene que codifica o receptor de CRH (“0/1 TAT”) e em mulheres portadoras de 2 cópias do haplótipo TAT (“2 TAT”).....	206
Tabela 38 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres brancas portadoras de nenhuma ou 1 cópia do haplótipo TAT do gene que codifica o receptor de CRH (“0/1 TAT”) e em mulheres portadoras de 2 cópias do haplótipo TAT (“2 TAT”).....	208

Tabela 39 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres negras portadoras de nenhuma ou 1 cópia do haplótipo TAT do gene que codifica o receptor de CRH (“0/1 TAT”) e em mulheres portadoras de 2 cópias do haplótipo TAT (“2 TAT”).....	210
--	-----

Tabela 40 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão puerperal segundo os grupos de mulheres portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (“ss”) e de variantes longas (“sl/ll”).....	213
--	-----

Tabela 41 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão puerperal segundo os grupos de mulheres portadoras de 1 cópia do haplótipo TAT do gene que codifica o receptor de CRH (“0/1 TAT”) e de 2 cópias do haplótipo TAT (“2 TAT”).....	216
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HTT	Transportador de serotonina
5-HTTPLR	Polimorfismo da região promotora do gene para o transportador de serotonina
ACTH	Adrenocorticotropina
ACP	Análise dos Componentes Principais
AIC	<i>Akaike Information Criterion</i> - Criterio de Informação de Akaike
AUC	<i>Area Under the Curve</i> - Área sobre a curva
APA	<i>American Psychiatry Association</i> - Associação de Psiquiatria Americana
AFC	Análise Fatorial Confirmatória
BAI	<i>Beck Anxiety Inventory</i> - Inventário de ansiedade de Beck
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BRISA	<i>The Brazilian Ribeirao Preto and Sao Luis Prenatal Cohort</i> - Coorte pré-natal brasileira de Ribeirão Preto e São Luís
CES-D	Escala de Rastreamento Populacional para depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos
CFI	<i>Comparative Fit Index</i>
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, décima edição
CIDI	<i>Composite International Diagnostic Interview</i>
CIS-R	Entrevista Clínica Estruturada, edição revisada;
COMT	Catecol-O-metil-transferase
CRH	Hormônio liberador de corticotropina
CRH1	Receptor do hormônio liberador de corticotrofina do tipo 1
CRHR1	Gene promotor do CRH1
D ²	Distância quadrada de Mahalanobis
IM	Índices de Modificação
VEM	Variância Extraída Média
DG	Depressão gestacional
DPP	Depressão pós-parto
DIS	<i>Diagnostic Interview Schedule</i>
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EDM	Episódio Depressivo Maior

EAS-MOS	Escala de Apoio Social do <i>Medical Outcome Group</i>
EOD	Questionário de Experiências de Discriminação
EPDS	<i>Edinburg Postnatal Depression Scale</i>
ER β	Receptores estrogênicos do tipo beta
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
FC	Fiabilidade Compósita
GFI	<i>Goodness of Fit Index</i>
HAD	Escala hospitalar revisada de ansiedade e depressão;
HAM-D	<i>Hamilton Depression Scale</i>
HC	Hospital das Clínicas
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
HWE	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
HUMI	Hospital Universitário Unidade Materno-Infantil
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDS-SR	<i>Self-reported version of the Inventory of Depressive Symptomatology</i>
IL	Interleucina
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
L	Alelo longo (long) do Polimorfismo do gene para o transportador de serotonina
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MAOA	Mono-amino-oxidase tipo A
MECVI	<i>Expected Cross Validation Index</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato reductase C677T
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXT	Peptídeo de ocitocina
PCFI	<i>Parcimony CFI</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase)

PDSS	<i>Posnatal Depression Screening Scale</i>
PGFI	<i>Parcimony GFI</i>
PRIME-MD	<i>Primary care evaluation of mental disorders: depression module</i>
PSS	<i>Perceived Stress Scale</i> - Escala de Stress percebido
RDC	<i>Research Diagnostic Criteria</i>
REVE	Relato de eventos de vida estressores no último ano
RMSEA	<i>Root Mean Square Error of Approximation</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
RN	Recém-nascido
PR	Razão de Prevalência
RR	Risco-relativo
S	Alelo curto (short) do Polimorfismo do gene para o transportador de serotonina
SCID-CV	Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV, versão clínica
SEM	Modelagem de Equações estruturais
SLZ	São Luís
SNP	Polimorfismos de base única - <i>single nucleotide polymorphisms</i>
SRQ-20	<i>Self-Report Questionnaire</i> ;
Taq	<i>Thermusaquaticus</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
USP	Universidade de São Paulo
UV	Luz ultravioleta
VNTR	<i>Variable Number of Tandem Repeats</i> (repetição em tandem de número variável)
WHO VAW	Escala de violência do estudo “ <i>World Health Organization Violence Against Women</i> ”

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	24
1.1 Transtornos depressivos e o ciclo gravídico-puerperal	25
1.2 Incidência e prevalência da depressão no período gravídico-puerperal	26
1.3 Caracterização clínica da depressão no período gravídico-puerperal	34
1.4 Fatores de risco para a depressão periparto	37
1.5 Marcadores biológicos e depressão	41
1.5.1 Esteroides Sexuais	41
1.5.2 Mudanças no eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal	43
1.5.3 Modificações das respostas imunes	44
1.6 Vulnerabilidade genética e depressão perinatal	46
1.7 Interação genético-ambiental	55
1.8 A Modelagem de Equações Estruturais	57
1.8.1 Vantagens da utilização da Modelagem de Equações Estruturais como método de avaliação das interações genético-ambientais	57
1.8.2 Procedimentos para a realização da Modelagem de Equações Estruturais	59
1.8.3 Vantagens da utilização da Modelagem de Equações Estruturais para o estudo dos sintomas depressivos perinatais	62
1.8.4 A utilização da Modelagem de Equações Estruturais para a verificação de efeitos de moderação ou de mediação de variáveis	64
1.9 Justificativa e contribuições científicas esperadas	65
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES	69
2.1 Hipóteses	70
3. METODOLOGIA	72
3.1 Contexto e delineamento do estudo	73
3.2 Critérios para composição da amostra	73
3.3 Captação de voluntárias ao longo das fases do estudo	74
3.4 Instrumentos de avaliação	75
3.4.1 Avaliação no pré-natal	75
3.4.1.1 <i>Dados de identificação, socioeconômicos e demográficos</i>	76
3.4.1.2 <i>Depressão materna durante a gestação</i>	76
3.4.1.3 <i>Estresse materno</i>	76
3.4.1.4 <i>Discriminação racial</i>	77
3.4.1.5 <i>Violência psicológica, sexual ou física</i>	78
3.4.1.6 <i>Características da Rede de Apoio Social</i>	78
3.4.2 Avaliação no nascimento	79
3.4.3 Avaliação no puerpério	79
3.4.3.1 <i>Depressão materna durante o puerpério</i>	80
3.5 Procedimentos para coleta de dados	81
3.5.1 Procedimentos durante a gestação e o nascimento	81
3.5.2 Procedimentos durante o puerpério	81
3.6 Avaliadores	82
3.7 Detecção de polimorfismos do gene para o 5-HTT e para o receptor do CRH1	83

3.7.1 Detecção do polimorfismo do gene para o transportador de serotonina (5-HTTLPR).....	83
3.7.2 Detecção do polimorfismo do gene receptor do CRH1.....	85
3.8 Digitação e elaboração do Banco de Dados.....	86
3.9 Interpretação e categorização de variáveis.....	87
3.10 Análises estatísticas.....	89
3.10.1 Análises estatísticas utilizando a Modelagem de equações estruturais.....	91
3.10.1.1 <i>Análises Fatoriais Confirmatórias dos instrumentos de medida.....</i>	<i>91</i>
3.10.1.2 <i>Análises dos submodelos estruturais.....</i>	<i>93</i>
3.10.1.3 <i>Comparação entre submodelos estruturais através da análise multigrupos.....</i>	<i>93</i>
3.11 Aspectos éticos e legais.....	95
RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	97
4. DEPRESSÃO GESTACIONAL.....	98
4.1 Caracterização da amostra avaliada no período pré-natal.....	98
4.2 Prevalência de sintomas depressivos durante a gestação.....	101
4.3 Associação entre variáveis sociodemográficas e fatores estressores com sintomas depressivos gestacionais.....	102
4.4 Caracterização da amostra segundo os fatores genéticos.....	107
4.4.1 Polimorfismos do gene promotor do receptor de hormônio liberador de corticotrofina (CRHR1).....	107
4.4.2 Polimorfismos da região promotora do gene para o transportador de serotonina (5-HTTLPR).....	109
4.4.3 Impacto do 5-HTTLPR e do CRH1 na ocorrência de sintomas depressivos durante a gestação.....	109
4.5 Discussão.....	111
5. AMOSTRA NO PUERPÉRIO E VALIDAÇÃO DA EPDS.....	121
5.1 Caracterização da amostra avaliada no puerpério e avaliação das perdas amostrais.....	122
5.2 Viabilidade da avaliação da depressão pós-parto por meio de entrevistas telefônicas.....	126
5.3 Discussão.....	128
6. DEPRESSÃO PÓS-PARTO.....	132
6.1 Sintomas depressivos durante o período puerperal.....	133
6.2 Associação entre sintomas depressivos no período puerperal e fatores ambientais e perceptuais.....	134
6.3 Impacto do 5-HTTLPR e do CRH1 na ocorrência de sintomas depressivos durante o puerpério.....	146
6.4 Discussão.....	148
6.4.1 Prevalência de sintomas depressivos no período puerperal.....	148
6.4.2 Fatores associados aos estados depressivos puerperais.....	150
7. SUBMODELOS PARA AS ANÁLISES POR EQUAÇÃO ESTRUTURAL.....	154
7.1 Construção dos submodelos estruturais para a análise por equação estrutural.....	155
7.2 Construção dos submodelos de medida para a análise por equação estrutural.....	157

7.3 Estimativas dos submodelos de medida através de Análises Fatoriais	
Confirmatórias	162
7.3.1 Escala de apoio social do Medical Outcome Study (EAS-MOS).....	162
7.3.2 Escala de Estresse Percebido (Perceived Stress Scale, PSS).....	164
7.3.3 Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D).....	166
7.3.4 Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS).....	169
7.4 Estimativas dos submodelos estruturais	172
7.5 Discussão	179
7.5.1 Análises Fatoriais Confirmatórias.....	179
7.5.2 A proposição de um modelo estrutural de associação entre variáveis na explicação da depressão perinatal.....	184
8. INTERAÇÕES GENÉTICO-AMBIENTAIS NA DEPRESSÃO PERINATAL	188
8.1 Impacto das interações entre os polimorfismos genéticos e os fatores ambientais na ocorrência de sintomas depressivos durante a gestação	189
8.2 Impacto das interações entre os polimorfismos genéticos e os fatores ambientais na ocorrência de sintomas depressivos durante o puerpério	193
8.3 Interações genético-ambientais nos sintomas depressivos gestacionais utilizando a modelagem de equações estruturais	196
8.3.1 Interações entre o gene do receptor de serotonina e os fatores ambientais nos estados depressivos gestacionais.....	196
8.3.1.1 <i>Interações entre o gene do receptor de serotonina e os fatores ambientais nos estados depressivos gestacionais segundo populações de diferentes etnias/cores</i>	198
8.3.2 Interações entre haplótipos do receptor do CRH e os fatores ambientais nos estados depressivos gestacionais.....	204
8.3.2.1 <i>Interações entre o gene do receptor do CRH e os fatores ambientais nos estados depressivos gestacionais segundo populações de diferentes etnias/cores</i>	207
8.4 Interações genético-ambientais nos sintomas depressivos puerperais utilizando a modelagem de equações estruturais	211
8.4.1 Interações entre o gene do receptor de serotonina e os fatores ambientais nos estados depressivos puerperais.....	212
8.4.2 Interações entre haplótipos do receptor do CRH e os fatores ambientais nos estados depressivos puerperais.....	215
8.5 Discussão	218
8.5.1 A moderação da cor/etnia nas associações entre variáveis ambientais e os sintomas depressivos perinatais.....	218
8.5.2 Interações genético-ambientais relacionadas ao gene do receptor de serotonina.....	219
8.5.3 Interações genético-ambientais relacionadas ao gene do receptor de CRH do tipo 1.....	224
9. CONCLUSÕES	230
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	234
APÊNDICES	267
APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	268
APÊNDICE B - Artigos publicados.....	273

ANEXOS.....	289
ANEXO A – Questionário do pré-natal autoaplicado.....	290
ANEXO B – Protocolo de triagem -depressão pós-parto.....	304
ANEXO C - Comitê de Ética em Pesquisa Médica do HCFMRP-USP	306
ANEXO D – Comitê de ética em Pesquisa UFMA.....	307

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1 - Transtornos depressivos e o ciclo gravídico-puerperal

Apesar de tradicionalmente negligenciados pelas políticas públicas de saúde, os levantamentos mundiais sobre morbidades de transtornos mentais e comportamentais têm colocado estas doenças em evidência desde a década de 90 (Murray e Lopez, 1997; Mathers *et al.*, 2002). A partir de 2007, um novo estudo global referente ao impacto das doenças na morbidade e mortalidade populacional foi desenvolvido em 187 países do mundo (Murray *et al.*, 2013), demonstrando que os transtornos mentais, o uso e o abuso de substâncias são as causas mais prevalentes dentre aquelas não fatais e aquelas com maior impacto (Whiteford *et al.*, 2013). Dentre estas, o Transtorno Depressivo Maior é a de maior morbidade (Whiteford *et al.*, 2013), com prevalência estimada de quase 20% ao longo da vida (Kessler *et al.*, 2003).

O número de mulheres acometidas pelo transtorno é duas vezes maior do que o de homens (Kessler *et al.*, 2003), sendo o primeiro episódio mais frequentemente observado durante os anos reprodutivos (Weissman e Jensen, 2002). Essa diferença da prevalência entre os sexos parece ser multifatorial, englobando desde fatores sociais e culturais, como diferenças quanto à expectativa e papel social de cada sexo e diferenças na ocorrência e no impacto de eventos estressores durante a vida, até fatores biológicos, como predisposição genética e a flutuação dos níveis circulantes de hormônios sexuais observada no climatério, no período pré-menstrual, na gravidez e no puerpério (Accortt, Freeman e Allen, 2008).

Estima-se que cerca de 18,4% das mulheres apresentem depressão em algum momento durante a gestação, e 19,2% durante o período puerperal (Gavin *et al.*, 2005; Mann, Gilbody e Adamson, 2010). Portanto, o período gravídico-puerperal parece ser um dos maiores períodos de vulnerabilidade a episódios depressivos ao longo da vida da mulher, sendo, em si, um fator de risco para transtornos mentais (Mann, Gilbody e Adamson, 2010).

Além da importância dada por estas altas taxas de prevalência, estados depressivos ao longo do período periparto têm importantes impactos, podendo causar danos significativos para a saúde da mãe e do bebê. Além de terem maior risco de suicídio (Lindahl, Pearson e Colpe, 2005), mulheres deprimidas durante a gestação parecem ter maior risco de apresentarem piores qualidades em consultas de acompanhamentos pré-natais (Kelly *et al.*, 1999), mais complicações durante o periparto, como cesarianas de urgência e pré-eclâmpsia (Field, Diego e Hernandez-Reif, 2006; Chatillon e Even, 2010). Para o bebê, há estudos que demonstram um aumento no risco de prematuridade, baixo peso ao nascer, crescimento intrauterino insuficiente,

admissões em UTI neonatais e morte súbita (Steer *et al.*, 1992; Field, Diego e Hernandez-Reif, 2006; Chatillon e Even, 2010; Goedhart *et al.*, 2010; Raisanen *et al.*, 2014). Além disso, a depressão no período gestacional (DG) é um importante fator de risco para a depressão no período pós-parto (DPP), tendo consequências negativas para a mãe, para a prole, para a relação mãe-bebê e para as famílias, tanto a curto, quanto a longo prazo (Stein *et al.*, 1991; Murray e Cooper, 1997; Weissman e Jensen, 2002; Marmorstein, Malone e Iacono, 2004; Dietz *et al.*, 2009; Field, 2011; Kingston, Tough e Whitfield, 2012; Parsons *et al.*, 2012). Devido a todas estas consequências, os episódios depressivos no período gravídico-puerperal têm ainda importantes impactos em termos de custos à saúde (Menezes *et al.*).

1.2 Incidência e prevalência da depressão no período gravídico-puerperal.

Apesar de estudos populacionais e clínicos mostrarem que sintomas depressivos durante o período periparto são bastante frequentes, a incidência de DG e de DPP costuma variar segundo os estudos e segundo os períodos. Em âmbito mundial, no período da gestação, as incidências variam de 11% no primeiro trimestre a 8,5% no segundo e no terceiro trimestre, segundo uma revisão sistemática (Gavin *et al.*, 2005). Dentro do primeiro ano após o nascimento do bebê, a incidência varia de 6,5 a 12,9%, sendo o risco mais acentuado durante os primeiros 90 dias, principalmente em primíparas (Seyfried e Marcus, 2003; Gavin *et al.*, 2005; Munk-Olsen *et al.*, 2006). A incidência é ainda maior se considerarmos apenas os primeiros 10 dias de puerpério. Neste período, estima-se que cerca de 15 a 85% das mulheres possam ser acometidas por estados depressivos mais leves, denominados de *Blues* pós-parto (Henshaw, 2003).

Durante a gestação, trabalhos conduzidos no Brasil demonstram uma grande variabilidade nas taxas de prevalência, como é exposto na Tabela 1. Apesar de um grande número de estudos, grande parte deles têm metodologias semelhantes: grandes cidades, amostras urbanas e delineamentos transversais. Nesta compilação de estudos, ainda, percebe-se que a maior parte utiliza instrumentos de triagem para a designação de casos de DG, sendo os pontos de corte muitas vezes diferentes. Além disso, poucos estudos conduzidos no Brasil foram feitos no 1º trimestre da gestação. Com estas ressalvas metodológicas, há estudos mostrando prevalências de 10,0% a estudos com 73,5% de prevalência de DG. Apesar destas ressalvas, percebem-se significativas prevalências de DG nos estudos brasileiros.

Tabela 1 (continua) - Prevalência de depressão gestacional no Brasil em diferentes estudos.

Autor/Ano	Cidade	Setting de recrutamento	Amostra (n)	Instrumento	Período avaliação	Número de Avaliações	Prevalência (%)
Da Silva et al.(1998)	São Gonçalo	Gestantes da Comunidade	33	EPDS $\geq$ 13	2º e 3º trim	6	37,9
Freitas e Botega (2002)	Piracicaba	Programa de Atendimento em Saúde da Mulher	120*	CIS-R e HAD	1º trim 2º trim 3º trim	3	27,5 17,5 17,5
Lovisi et al.(2005)	Rio de Janeiro	Hospital público terciário	230	CIDI	3º trim	1	19,1
Mitsuhiro et al. (2006)	São Paulo	Hospital público terciário	1000**	CIDI	NI	1	12,9
Faisal-Cury e Menezes (2007)	Osasco	Clínica Privada	432	CES-D $>$ 15	2º e 3º trim	1	19,6
Freitas et al (2008)	Piracicaba	Gestantes da Comunidade	110*	HAD $\geq$ 8	2º e 3º trim	1	26,3
Pereira et al (2009)	Rio de Janeiro	Serviço público de atendimento primário.	331	CIDI	3º trim	1	14,2
Silva et al (2010)	Pelotas	Sistema Público de Saúde	1264	EPDS $\geq$ 13	1º, 2º e 3º trim	1	21,1
Manzolli et al (2010)	Porto Alegre e Bento Gonçalves	Unidades Básicas	712	PRIME-MD $\geq$ 6	16ª a 36ª semana	1	27,8
Dias et al (2011)	Conceição do Mato Dentro	Atenção Primária	94	MINI e BDI $\geq$ 12	1º, 2º e 3º trim	1	16,0 27,6
Melo Jr et al (2012)	Recife	Centros de referência públicos	600	EPDS $\geq$ 12	3º trim.	2	28,3
Chalem et al (2012)	Campinas						20,3
Almeida et al (2012)	São Paulo	Hospital público terciário	457**	CIDI	3º trim	1	13,5
	Porto Alegre e Bento Gonçalves	Unidades Básicas	712	PRIME-MD $\geq$ 9	6ª a 36ª semana	1	21,6
Silva (2012)	Pelotas	Sistema Público de Saúde	1264	EPDS $\geq$ 13	1º, 2º e 3º trim	2	20,5
Faisal-Cury e Menezes (2012)	São Paulo	Atenção pública Primária	701	SRQ-20 $\geq$ 8	20ª a 30ª semana	2	27,9

Tabela 1 (conclusão) - Prevalência de depressão gestacional no Brasil em diferentes estudos.

Autor/Ano	Cidade	Setting de recrutamento	Amostra (n)	Instrumento	Período avaliação	Número de Avaliações	Prevalência (%)
Faisal-Cury et al (2012)	Osasco	Clínica Privada	312	BDI > 15	2ª metade	1	21,1
Brunoni et al (2013)	São Paulo	Hospital público terciário	543	PRIME-MD IDS-SR ≥ 30	NI	1	11,0 29,8
Coelho et al (2013)	Pelotas	Sistema Público de Saúde	828**	MINI	NI	1	17,8
Barros et al. (2013)	São Paulo	Hospital público terciário	369**	CIDI	Postpartum	1	10,0
Farias et al.(2013)	Rio de Janeiro	Sistema Público de Saúde	239	MINI	1º trim	1	15,1
Takahasi et al. (2013)	São Luis	Gestantes da Comunidade	1447	CES-D ≥ 22	2º trim	1	28,8
Zaconeta et al. (2013)	Brasília	2 hospitais privados	107	EPDS ≥ 13	3º trim	2	10,3
Teófilo et al. (2014)	Rio de Janeiro	Serviço Público de pre-natal	238	EPDS ≥ 11	1º trim	1	34,4
Ferreira et al. (2014)	Alfenas	Sistema Público de Saúde	207	CES-D ≥ 16	3º trim	1	73,5
Martins et al. (2015)	Pelotas	Sistema Público de Saúde	807**	EPDS ≥ 10 BDI > 11 MINI	2º trim	1	28,6 33,5 17,7
Fonseca-Machado et al. (2015)	Ribeirão Preto	Serviço Público de pre-natal	358	EPDS ≥ 12	3º trim	1	28,2

EPDS = *Edinburg Postnatal Depression Scale*; CIS-R= Entrevista Clínica Estruturada, edição revisada; HAD= Escala hospitalar revisada de ansiedade e depressão; CIDI= Composite International Diagnostic Interview; PDSS = *Postpartum Depression Screening Scale*, BDI = *Beck Depression Inventory*; PRIME-MD= Primary care evaluation of mental disorders;- módulo de depressão; HAMD: *Hamilton Depression Scale*; SRQ-20= Self-Report Questionnaire; IDS-SR= self-reported version of the Inventory of Depressive Symptomatology; MINI= Mini International Neuropsychiatric Interview; * = adolescentes de 14 a 18 anos; **= adolescentes de 11 a 19 anos;

Durante o período puerperal, a variação da prevalência e dos delineamentos dos estudos com amostras brasileiras também é grande. Entre 7,2% a 44,2% das amostras avaliadas foram consideradas com DPP, como é detalhado na tabela 2. A ampla variação de estimativas de prevalência demonstrada pode ser atribuída a diferenças socioeconômicas e culturais, próprias de um país com dimensões continentais, mas pode também estar relacionada a diferenças entre os estudos quanto a peculiaridades metodológicas. Como pode ser observado na tabela 2, há uma grande variabilidade, entre os estudos com amostras brasileiras, quanto ao tamanho amostral, o que pode interferir no poder do estudo para representar o que acontece na população. Diferentes *settings* de recrutamento de participantes do estudo também podem ter contribuído para a aparente divergência de resultados. Por exemplo, estudos que recrutaram mulheres em clínicas de puericultura ou de pediatria podem ter perdido casos muito graves, já que mães muito deprimidas podem ter um prejuízo significativo do funcionamento global, que as impediria de levar o(a) filho(a) às consultas de pós-natal de rotina (Kelly *et al.*, 1999). Diferenças na época puerperal em que as avaliações foram executadas também podem ter contribuído para a variabilidade da estimativa de prevalência (Gavin *et al.*, 2005). Há trabalhos brasileiros que estudaram desde o 1º até o 18º mês pós-natal.

Pelo menos quatro estudos avaliaram as propriedades psicométricas da EDPS traduzida e adaptada para o português. Da Silva e colaboradores (Da-Silva *et al.*, 1998) compararam a EPDS, na sua forma original de auto-aplicação (exceto quando a participante não era capaz de ler), com a impressão clínica do avaliador, sendo observada sensibilidade de 73,0% e especificidade de 90,5%, com escores iguais ou maiores a 13. Um segundo estudo (Santos, Martins e Pasquali, 1999), desenvolvido em Brasília, adotou, como padrão ouro, o diagnóstico elaborado de acordo com o *Research Diagnostic Criteria* (RDC), cujas informações foram obtidas por meio de entrevista padronizada. Escores iguais ou maiores a 12 na EPDS apresentaram sensibilidade de 72,0%, especificidade de 88,0%, valor preditivo positivo de 78,0% e valor preditivo negativo de 85,0%. Santos e colaboradores (Santos *et al.*, 2007) aplicaram a EPDS em 378 mulheres da cidade de Pelotas, que posteriormente foram submetidas a uma entrevista diagnóstica baseada nos critérios propostos pela CID-10 (Classificação Internacional de Doenças, décima edição, publicado pela Organização Mundial de Saúde). Ponto de corte maior ou igual a 10 foi considerado o ideal para esta população, com sensibilidade de 82,7%, mas especificidade menor do que a descrita em estudos anteriores (65,3%). No entanto, com um ponto de corte maior ou igual a 11 e inclusão apenas dos quadros depressivos moderados e graves, pela CID-10, os valores de especificidade aumentaram (74,7%), sem alteração da sensibilidade (83,8%). Em um outro trabalho, os escores da EPDS

foram comparados com o diagnóstico de episódio depressivo maior, elaborado de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV, publicado pela Associação Americana de Psiquiatria) cujas informações foram colhidas por meio de entrevista padronizada (MINI- *Mini International Neuropsychiatric Interview*) e adaptada para o português (Figueira *et al.*, 2009). Neste estudo, com escores da EPDS iguais ou maiores do que 10 foram obtidos bons índices de validade (sensibilidade = 86,4%, especificidade = 91,1%, valor preditivo positivo = 78,0% e valor preditivo negativo = 94,0%).

Como observado, os instrumentos e processos empregados para a confirmação ou exclusão do diagnóstico de depressão ao longo do ciclo gravídico-puerperal têm um papel relevante nas taxas de prevalência. O uso de instrumentos de rastreamento para o diagnóstico, pode levar a uma estimativa exagerada do número de casos, devido à alta proporção de falso-positivos. Como exemplo, dos 36 estudos incluídos na tabela 2, 21 utilizaram instrumentos de rastreamento: a *Edinburg Postnatal Depression Scale* (EPDS), em 17 estudos, e a *Postnatal Depression Screening Scale* (PDSS) em quatro. Escalas de avaliação de gravidade de sintomas depressivos, mas inespecíficas para o período gravídico-puerperal, foram usadas em cinco estudos (*Beck Depression Inventory*, BDI, em quatro estudos, *Hamilton Depression Scale*, HAM-D, em um estudo). Apenas quatro estudos utilizaram entrevistas diagnósticas padronizadas para o diagnóstico da depressão puerperal, através das quais há a aplicação de critérios diagnósticos operacionais. Nestes, a prevalência de DPP, com dados colhidos em duas cidades brasileiras, ficou entre 7,2% e 13,3%. Para a depressão gestacional (Tabela 1), seis estudos realizados em três diferentes cidades utilizaram uma entrevista diagnóstica padronizada, chegando a taxas de prevalência entre 10,0% a 19,1%. Comparando estas taxas com as acima citadas, pode-se perceber a importância de se utilizar um instrumento diagnóstico validado para a população sob estudo. Com isso, possivelmente avançaremos na consistência de uma resposta que a princípio parece simples: “qual seria a prevalência de sintomas depressivos gestacionais e puerperais na população brasileira?”.

Tabela 2 (continua) - Prevalência de depressão pós-parto no Brasil em diferentes estudos.

Autor/Ano	Cidade	Setting de recrutamento	Amostr a (n)	Instrument o	Período avaliaçã o	Número de Avaliaçõe s	Prevalênc ia
Da Silva et al (1998)	São Gonçalo	Gestantes da Comunidade	33	EPDS $\geq$ 13	1º ao 6º mês	6	42,9%
Dos-Santos et al (1999)	Brasília	Registros de nascimento	236	EPDS $\geq$ 12	6ª a 24ª semana	1	13,4%
Faisal-Cury et al (2004)	São Paulo	Hospital público terciário	113	BDI $\geq$ 16	10º dia	1	15,9%
Cruz et al (2005)	São Paulo	Programa de Saúde da Família	70	EPDS $\geq$ 12	12ª a 16ª semana	1	37,1%
Pinheiro et al (2006)	Pelotas	Coorte de nascimento	386	BDI $\geq$ 10	6ª a 12ª semana	1	23,6%
Moraes et al (2006)	Pelotas	Coorte de nascimento	410	BDI $\geq$ 19 HAMD $\geq$ 18	30º ao 45º dia	1	7,8% 19,1%
Ruschi et al (2007)	Vitória	Unidades Básicas	292	EPDS $\geq$ 12	31º a 180º dia	1	39,4%
Tannous et al (2007)	Porto Alegre	Registros de nascimento	271	EPDS $\geq$ 13	6ª a 8ª semana	1	20,7%
Cantilino et al (2007)	Recife	Atenção Primária	177*	PDSS $\geq$ 102	6ª a 20ª semana	1	34,5%
Santos et al (2007)	Pelotas	Coorte de nascimento	378	CID-10	3º mês	1	27,8%
Cantilino et al (2007)	Recife	Serviços público e privado	120	SCID	2ª a 26ª semana	1	13,3%
Hasselmann et al (2008)	Rio de Janeiro	Atenção primária	429	EPDS $\geq$ 12	62,8 $\pm$ 2,8 dias	2	44,2%
Matijasevich et al (2009)	Pelotas	Coorte de nascimento	965	EPDS $\geq$ 13	3m 12 m 24 m	3	11,4% 15,1% 16,0%
Alencar et al (2009)	Recife	Hospital público terciário	177	PDSS $\geq$ 102	1ª semana	1	37,2%
Figueira et al (2009)	Belo Horizonte	Maternidade privada	245	Mini-Plus	40º ao 90º dia	1	26,9%
Zubaran et al. (2009)	Caxias do Sul	Hospital público terciário	101	PDSS $\geq$ 81 e SCID	2ª a 12ª semana	1	41,6% 8,9%

Tabela 2 (continuação) - Prevalência de depressão pós-parto no Brasil em diferentes estudos.

Autor/Ano	Cidade	Setting de recrutamento	Amostra (n)	Instrumento	Período avaliação	Número de Avaliações	Prevalência
Fonseca et al (2010)	São Paulo	Atenção Primária	261	EPDS $\geq$ 12	9 ^a a 12 ^a semana	1	28,0%
Zubaran et al. (2010)	Caxias do Sul	Hospital público terciário	101	PDSS-SF $\geq$ 17 e SCID	2 ^a a 12 ^a semana	1	28,7% 8,9%
Cantilino et al (2010)	Recife	Serviços público e privado	400	SCID	2 ^a a 26 ^a semana	1	7,2%
Figueira et al (2010)	Belo Horizonte	Maternidade privada	227	EPDS $\geq$ 13 e MINI	8 ^a semana	1	18,9%
Ludermir et al. (2010)	Recife	Atenção Primária	1045	EPDS $\geq$ 12	3 ^o ao 6 ^o mês	1	25,8%
Lobato et al. (2011)	Rio de Janeiro	Atenção Primária	811	EPDS $\geq$ 12	Até o 5 ^o mês	1	24,3%
Quevedo et al. (2011)	Pelotas	Maternidade pública	296	MINI	30 ^o ao 60 ^o dia	2	14,2%
Silva (2012)	Pelotas	Sistema Público de Saúde	1109	EPDS $\geq$ 13	12 meses	2	13,5%
Melo Jr et al (2012)	Recife	Centros de referência públicos	555	EPDS $\geq$ 12	30 ^o ao 60 ^o dia	2	16,5%
Faisal-Cury e Menezes (2012)	Campinas São Paulo	Atenção pública Primária	701	SRQ-20 $\geq$ 8	4 ^a a 6 ^a semana	2	10,5%
Manzoli et al. (2012)	Porto Alegre e Bento Gonçalves	Atenção pública Primária	375	PRIME-MD $\geq$ 9	Até 18 meses	3	11,1%
Rocha e Kac (2012)	Rio de Janeiro	Coorte de conveniência	106	EPDS $\geq$ 11	4 ^o e 5 ^o mês	5	31,2%
Almeida et al. (2012)	Pelotas	Atenção pública Primária	222	EPDS $\geq$ 13	>30 dias	1	29,6%
Tavares et al. (2012)	Pelotas	Maternidade pública	919	MINI	NI	1	26,4%
					30 a 90 dias	1	16,2%
							20,7%

Tabela 2 (conclusão) - Prevalência de depressão pós-parto no Brasil em diferentes estudos.

Autor/Ano	Cidade	Setting de recrutamento	Amostra (n)	Instrumento	Período avaliação	Número de Avaliações	Prevalência
Pinheiro et al. (2012)	Pelotas	Atenção pública Primária	190	MINI	45 a 90 dias	1	3,7%
Feldens (2012)	São Leopoldo	Coorte de nascimento	360	BDI $\geq$ 20	12 meses	1	18,3%
Zaconeta et al. (2013)	Brasília	2 hospitais privados	107	EPDS $\geq$ 13	3º trim	2	11,2%
Pinheiro et al. (2013)	Pelotas	Sistema público de saúde.	276	EPDS $\geq$ 13 e MINI	45 a 90 dias	1	20,3% 13,0%
Santos et al. (2014)	Pelotas	Gestantes da Comunidade	3581	SRQ-20 $\geq$ 8	3 meses	1	22,5%
Alvim-Soares et al. (2014)	NI	NI	110	MINI	8 semanas	1	30,9%

EPDS = *Edinburg Postnatal Depression Scale*; PDSS = *Postpartum Depression Screening Scale*; PDSS-SF = *Postpartum Depression Screening Scale Short Form*; BDI = *Beck Depression Inventory*, HAMD: *Hamilton Depression Scale*; SRQ-20= Self-Report Questionnaire; PRIME-MD= Primary care evaluation of mental disorders- módulo de depressão; MINI= Mini International Neuropsychiatric Interview; *= adolescentes de 14 a 20 anos.

1.3 Caracterização clínica da depressão no período gravídico-puerperal.

Os altos índices de prevalência e os impactos da DG e da DPP evidenciam a necessidade de uma maior atenção quanto à presença de sintomas depressivos durante este período, tendo em vista uma intervenção mais precoce (Stowe, Hostetter e Newport, 2005). Entretanto, apesar de cerca de 18,4% das mulheres vivenciarem a depressão em algum momento do ciclo gravídico-puerperal (Gavin *et al.*, 2005), esta ainda é uma condição subdiagnosticada e subtratada (Kelly, Zatzick e Anders, 2001), estimando-se que apenas cerca de 18% delas sejam adequadamente cuidadas (Marcus, 2009). Por outro lado, quanto mais precoce é a intervenção, maior é a eficácia da mesma (Sockol, Epperson e Barber, 2013).

Entre muitas questões que levam ao problema do subdiagnóstico, uma delas pode estar na definição nosológica desta morbidade. Alterações no apetite, nas características do sono e na energia são sintomas presentes nos estados depressivos que muitas vezes também estão presentes na própria gestação normal, favorecendo assim o não reconhecimento clínico do problema (Marcus, 2009). Além disso, a própria evidência da depressão no período perinatal como uma condição nosológica a ser diferenciada da depressão em outros momentos de vida foi algo duramente conquistado nos manuais diagnósticos dos transtornos mentais (Godderis, 2011). As evidências não são claras de que haja uma real distinção em termos de sintomas ou de apresentação clínica (Godderis, 2011). Diante destas incertezas, os manuais diagnósticos para doenças mentais não são claros na especificação deste transtorno (World Health, 1993) ou os descrevem como um especificador de outros transtornos depressivos (Apa, 2000; American Psychiatric Association, 2013).

Apesar disso, tradicionalmente, os estados depressivos no período periparto têm sido caracterizados como uma mudança do humor, maior irritabilidade, leve exaltação, choro fácil, cansaço e certa confusão mental (Henshaw, 2003; Heron, Craddock e Jones, 2005). Além disso, neste período, tal condição psiquiátrica pode incluir uma preocupação excessiva com o bem-estar do bebê e uma sensação de incapacidade de cuidar do bebê, que podem progredir a pensamentos francamente delirantes a respeito do bebê, os quais aumentam o risco de danos a ele (Marcus, 2009). Assim, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais em sua 5ª edição - DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), o episódio depressivo maior (EDM) seria caracterizado por um humor deprimido ou uma perda do interesse nas atividades diárias durante um período de tempo de, pelo menos, duas semanas. Além disso, mais quatro dos seguintes sintomas deveriam estar presentes: alterações de peso ou do padrão do sono, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de culpa,

diminuição da concentração, pensamentos de morte frequentes. Desde a 4ª edição do DSM, a Associação Psiquiátrica Norte-Americana (APA) sugere a utilização de especificadores ao diagnóstico de Episódio Depressivo Maior àqueles episódios que aconteciam no período de quatro semanas após o parto (Apa, 2000). Na 4ª edição, o especificador “com início no pós-parto” deveria ser acrescentado.

Embora a APA tenha especificado o período de início dos sintomas, esta definição específica de tempo para a definição de um episódio depressivo periparto é controversa. Para a depressão iniciada especificamente no período pós-natal, alguns pesquisadores consideram as primeiras 4 semanas após o parto, outros, 6 meses, e ainda outros, até 12 meses (World Health, 1993; Apa, 2000; Godderis, 2011). Parece que as diferenças nesta definição de tempo têm relação com o papel dos fatores causais aventados para os estados depressivos puerperais e com a relação com episódios de humor uni ou bipolar. Os que consideram as mudanças hormonais primordiais na etiologia ou a relação com humor bipolar, tendem a delimitar mais o período; os que consideram as mudanças psicossociais como importantes fatores ou a relação com transtornos depressivos unipolares, consideram um tempo mais amplo (Miller, 2002; Jones e Craddock, 2007; Godderis, 2011). De forma geral, entretanto, sabe-se que, tipicamente, os sintomas surgem nas seis primeiras semanas de puerpério, entretanto, a cronicidade dos sintomas, o desenvolvimento dos critérios clínicos e a duração do episódio podem variar (Marcus, 2009).

Ademais, diante de poucas evidências demonstrando uma clara distinção nosológica entre episódios depressivos “com início no pós-parto” de episódios depressivos no período gestacional (Whiffen, 1991; Godderis, 2011), a APA propôs o termo “com início no periparto” como um novo especificador para os episódios depressivos iniciados durante a gestação e/ou durante o período pós-parto na 5ª revisão do DSM (American Psychiatric Association, 2013). Além disso, outros fatores que levaram a esta decisão podem ser encontrados nas fortes relações entre estas duas condições: a) entre os principais fatores de risco para a depressão após o parto está a depressão durante a gestação (Robertson *et al.*, 2004; Milgrom *et al.*, 2008); b) cerca de metade das mulheres que apresentam transtornos depressivos no período puerperal apresentam sintomas antes mesmo do nascimento do bebê (Gotlib *et al.*, 1989; Apter, Devouche e Gratier, 2011; Witt *et al.*, 2011; Sexton *et al.*, 2012); c) a depressão iniciada na gestação pode ter sintomas ainda mais graves que a depressão no puerpério (Stowe, Hostetter e Newport, 2005); d) na literatura científica, poucos são os estudos que separam os estados depressivos durante a gestação daqueles iniciados exclusivamente no período puerperal (Gavin *et al.*, 2005; Murphy-Eberenz *et al.*, 2006); e) além disso, não só a depressão pós-parto têm impactos para piores

desfechos na prole, mas também sintomas depressivos ocorridos durante a gestação (Apter, Devouche e Gratier, 2011; Field, 2011; Davalos, Yadon e Tregellas, 2012; Kingston, Tough e Whitfield, 2012; Grigoriadis *et al.*, 2013). Assim, a nova recomendação seria de considerar como relevantes e especificar não só os sintomas depressivos iniciados após o parto, mas também aqueles sintomas que se iniciaram desde a gestação.

Ao fazer esta opção, a APA reconhece a importância dos sintomas depressivos gestacionais, entretanto, ao juntá-la à depressão iniciada no período puerperal, diminui a validade das hipóteses etiológicas e nosológicas que evidenciam uma especificidade à DPP.

Na pesquisa e na prática clínica, costumam-se diferenciar os episódios depressivos maiores no período pós-natal dos episódios depressivos em outros períodos de vida (Whiffen, 1991; Apa, 2000). Clinicamente, episódios depressivos iniciados no período pós-natal parecem ser mais leves (Whiffen, 1991; Whiffen e Gotlib, 1993), ter menos ideação suicida (Whiffen, 1991; Seyfried e Marcus, 2003; Bernstein *et al.*, 2008), virem acompanhados de mais irritabilidade, culpa (Whiffen, 1991), humor entristecido, redução do interesse e dificuldade na tomada de decisão (Bernstein *et al.*, 2008) do que episódios ocorridos em outros períodos de vida. Em termos fisiopatológicos, mulheres com episódios depressivos pós-parto parecem demorar mais tempo para o início da resposta a antidepressivos e precisar de maiores doses destes (Hendrick *et al.*, 2000), o que pode estar relacionado a modificações a nível de sistema nervoso central na fisiopatologia dos sintomas que ocorrem durante este período. Além disso, estudos indicam um caminho que atribui os sintomas depressivos às mudanças hormonais durante este período (Bloch *et al.*, 2000).

Em termos da construção de conhecimento na área, a distinção (ou não) dos episódios depressivos do período pós-parto daqueles ocorridos nos demais períodos de vida têm importantes impactos. Separando-se os dois fenômenos, pode-se gerar um corpo de conhecimento distinto, para algo que não seria tão diferente (Whiffen, 1991). Considerando-os como fenômenos semelhantes, pode-se ter, no período periparto, um bom modelo para o entendimento da fisiopatologia da depressão, visto que acontecem apenas em um sexo, em uma curta variação de faixas etárias e em um período específico da vida das mulheres, que pode ser previsto. Ao considerarmos a depressão puerperal como semelhante à depressão em outros momentos de vida, extrapolações podem ser realizadas, ampliando o corpo de conhecimento na área (Whiffen, 1991).

1.4 Fatores de risco para a depressão periparto.

Como não há nenhum marcador biológico para o diagnóstico de estados depressivos gravídico-puerperais, o reconhecimento de fatores de risco psicossociais e ambientais para estas condições tem grande importância, na medida em que possibilita a prevenção e o tratamento precoce (Reck *et al.*, 2009). O diagnóstico precoce, por sua vez, reduz a morbidade e o sofrimento das mulheres durante as idades reprodutivas (Halbreich e Karkun, 2006), o que pode ter um impacto benéfico tanto para as mães, quanto para seus bebês e suas famílias (Dietz *et al.*, 2009). Algumas condições são bem conhecidas e evidentes fatores de risco, outras, são ainda motivo de controvérsias na literatura e dúvidas quanto à real importância.

Sabe-se que a DG e os sintomas ansiosos durante a gestação são fatores de risco com grande magnitude de efeito para o *Blues* pós-parto e para a DPP (Beck, 2001; Henshaw, 2003; Robertson *et al.*, 2004; Milgrom *et al.*, 2008). Por sua vez, tanto a DG quanto a DPP têm como importantes fatores de risco a ansiedade, a disforia pré-menstrual e uma história de episódio depressivo maior anterior à gestação (Beck, 2001; Henshaw, 2003; Robertson *et al.*, 2004; Lancaster *et al.*, 2010; Raisanen *et al.*, 2014; Norhayati *et al.*, 2015). Por outro lado, como ocorre a relação entre sintomas de ansiedade e sintomas depressivos perinatais ainda é uma controversa na literatura. Parece que associação destas duas condições oferecem um risco adicional à DPP (Milgrom *et al.*, 2008), mas questiona-se o que seria antecedente de quê ou se estas seriam condições muito relacionadas (Moss *et al.*, 2009; Skouteris *et al.*, 2009).

Diversos outros fatores psicossociais têm sido aventados como riscos para o desenvolvimento de estados depressivos periparto, embora com menor magnitude de efeito que aqueles citados acima. Entre eles, a ocorrência de história familiar de transtorno mental, a ausência de suporte social (incluindo aí a ausência do parceiro), a ocorrência de conflitos conjugais e a violência sofrida pela mulher durante a gestação (Beck, 2001; Robertson *et al.*, 2004; Lancaster *et al.*, 2010; Howard *et al.*, 2013; Raisanen *et al.*, 2014; Norhayati *et al.*, 2015). Especificamente, uma cuidadosa revisão de estudos longitudinais demonstrou um aumento de 3 a 5 vezes no risco para a depressão gestacional para mulheres que sofreram violência doméstica no último ano antes da gestação e de cerca de 3 vezes para a depressão puerperal. Apesar destas consistentes associações, os autores ressaltam que a direção de uma possível causalidade entre estes dois fenômenos (violência e depressão) não pode ser ainda inferida, necessitando de mais estudos (Howard *et al.*, 2013).

A ocorrência de eventos de vida estressores também é um fator de risco bem estabelecido na maior parte dos estudos, tanto para a DG, quanto para a DPP (Beck, 2001;

Robertson *et al.*, 2004; Lancaster *et al.*, 2010; Norhayati *et al.*, 2015; Shakeel *et al.*, 2015). Apesar disso, um ponto não consensual neste quesito é a melhor forma de se mensurar estes estressores: se durante a vida (Lancaster *et al.*, 2010; Norhayati *et al.*, 2015; Shakeel *et al.*, 2015), se durante o período perinatal (Robertson *et al.*, 2004), ou se diariamente (Ruiz e Fullerton, 1999). Além disso, apesar de a maioria dos estudos realizados em países ocidentais demonstrarem bem esta relação, estudos em países asiáticos não a replicaram (Lee *et al.*, 2000) ou a demonstraram apenas em análises univariadas (Siu *et al.*, 2012). Neste sentido, boa parte dos estudos avaliando as respostas de estresse acreditam que além dos eventos estressores, as capacidades de enfrentamento relacionadas a fatores étnicos, socioeconômicos e culturais devem sempre ser consideradas (Ruiz e Fullerton, 1999).

Desta forma, a ocorrência de eventos de vida estressores nem sempre é relacionada às experiências subjetivas de estresse emocional. Para isso, o suporte social, a resiliência, a autoestima e as capacidades de controle emocionais e comportamentais devem ser levadas em consideração (Ruiz e Fullerton, 1999). Neste sentido, parece haver uma associação positiva entre estresse percebido e estados depressivos perinatais, embora o sentido de uma possível relação causal entre estes dois fatores ainda seja desconhecido (Woods *et al.*, 2010) e esta associação esteja bem consolidada apenas em países desenvolvidos (Norhayati *et al.*, 2015). Assim, também a associação entre a experiência emocional negativa de estresse (“*distress*”) e os sintomas depressivos perinatais tem levantado questionamentos na literatura. O termo, em si, está relacionado a um estado negativo distinto caracterizado por uma sensação crônica de estimulação em detrimento de um funcionamento psíquico comprometido. Seriam, assim, as manifestações comportamentais e psicológicas que ocorrem ante a um desequilíbrio entre as os recursos psíquicos e as demandas ambientais (Ruiz e Fullerton, 1999). Sugere-se que a simples mensuração da presença de sintomas de ansiedade e/ ou de depressão no período perinatal, amplamente estudada na literatura, parece não absorver toda a conceituação de “*distress*” (Rallis *et al.*, 2014). Além disso, questiona-se se estas percepções negativas fariam parte natural da experiência da maternidade ou se estariam associadas como precursoras dos estados depressivos ou ansiosos no período perinatal (Rallis *et al.*, 2014). Desta forma, sugere-se que a relação entre o “*distress*” e os estados depressivos perinatais seja melhor investigado.

Outro fator que parece favorecer a ocorrência de DPP são algumas características de personalidade, como escores elevados em escalas que medem neuroticismo e estilos de atribuição cognitiva negativa (Robertson *et al.*, 2004). No mesmo sentido, em um estudo com mais de 500 mil mães, Räisänen e cols.(Raisanen *et al.*, 2014) citam os sentimentos de apreensão da mãe pelo momento do parto como o segundo maior fator de risco para a DG,

aumentando em cerca de 3 vezes o risco de desenvolvimento desta morbidade. A baixa autoestima parece também ser um importante fator de risco (Beck, 2001), atuando como um importante elemento mediador entre o estresse e os sintomas depressivos gestacionais (Jesse, Kim e Herndon, 2014).

Ainda, fatores específicos do período perinatal parecem estar relacionados à depressão ao longo deste período. A gravidez não planejada parece ser um fator de risco para a DG e para a DPP (Robertson *et al.*, 2004; Lancaster *et al.*, 2010), embora alguns estudos mostrem resultados contraditórios (Norhayati *et al.*, 2015). Embora com magnitude de efeito pequena, complicações obstétricas, como pré-eclâmpsia e hiperêmese apresentam uma associação com DPP (Beck, 2001; Robertson *et al.*, 2004; Raisanen *et al.*, 2014). A via do parto apresenta-se com diferentes resultados nos estudos, mas o fato de ter um bebê prematuro tem se mostrado um fator de risco em alguns estudos (Norhayati *et al.*, 2015). Um outro fator que mostra relação com a DPP é a amamentação, sendo tanto um preditor como uma consequência desta morbidade (Dias e Figueiredo, 2015).

Tabagismo, uso de álcool ou de drogas ilícitas não foram hábitos maternos associados à DG na maior parte dos estudos (Lancaster *et al.*, 2010). Apesar disso, há estudos que citam o uso de álcool como um fator de risco associado a estados depressivos perinatais (Marcus, 2009) e um estudo mais recente utilizando uma grande base de dados associando o tabagismo à DG (Raisanen *et al.*, 2014).

Em relação aos fatores demográficos e sociais, Räisänen e cols. (Raisanen *et al.*, 2014) encontraram associação entre extremos de idade e sintomas depressivos gestacionais, embora a idade materna mostre resultados inconsistentes em revisões recentes (Lancaster *et al.*, 2010; Norhayati *et al.*, 2015). Para a DPP, apesar de mães adolescentes terem um maior risco de desenvolvimento, a idade não parece ser um fator de risco (Robertson *et al.*, 2004). Outros fatores demográficos também não apontados como riscos na maior parte dos estudos foram: a paridade materna, o tempo de relacionamento conjugal e o gênero do bebê (Beck, 2001; Robertson *et al.*, 2004; Raisanen *et al.*, 2014; Norhayati *et al.*, 2015). Este último, no entanto, apesar ser importante risco em culturas asiáticas (Lee *et al.*, 2000; Robertson *et al.*, 2004; Norhayati *et al.*, 2015).

Piores níveis de educação se mostram como um fator de risco para depressão perinatal, embora com menor magnitude de efeito (Robertson *et al.*, 2004; Lancaster *et al.*, 2010). Por outro lado, o nível socioeconômico não se mostrou como um fator associado à DG (Lancaster *et al.*, 2010), embora tenha sido um fator de risco associado à DPP (Beck, 2001; Robertson *et al.*, 2004) e tenha se mostrado como importante para explicar a diferença entre prevalências de

DG entre países desenvolvidos e em desenvolvimento (Norhayati *et al.*, 2015) e entre diferentes etnias (Shakeel *et al.*, 2015). Neste trabalho, ainda, Shakeel e cols. (Shakeel *et al.*, 2015), apontam para a importância da inclusão dos fatores étnicos/culturais para o estudo da DG, como também é apontado por outros autores (Lee *et al.*, 2000; Abdollahi *et al.*, 2011; Norhayati *et al.*, 2015).

A etnia é um outro fator que mostra resultados inconsistentes na literatura (Nicholson *et al.*, 2006; Lancaster *et al.*, 2010; Gavin *et al.*, 2011). Estudos demonstram um aumento do risco para a DG em mulheres de grupos étnicos não-brancos (Melville *et al.*, 2010; Gavin *et al.*, 2011; Witt *et al.*, 2011), mas as razões para isto não parecem ser claras (Rich-Edwards *et al.*, 2006; Gavin *et al.*, 2011) e estes resultados não são consensuais (Jesse *et al.*, 2005; Jesse e Swanson, 2007; Shen, Lin e Jackson, 2010). Os estudos que consideraram a etnia como fator de risco para problemas perinatais, normalmente supõem outros fatores de risco para a depressão como mediadores desta relação (Melville *et al.*, 2010; Witt *et al.*, 2011). Entretanto, Gavin e cols. demonstraram um aumento do risco em mulheres de cor negra de uma população norte-americana, mesmo após controlar para fatores clínicos, sociodemográficos, psiquiátricos e comportamentais (Gavin *et al.*, 2011). Isto, somado ao fato de que países de maioria negra apresentam incidências similares de depressão perinatal que países de maioria branca (Norhayati *et al.*, 2015), fazem-nos pensar que a cor ou etnia não sejam, per si, o fator de risco em questão, e sim alguma exposição socialmente determinada em populações nas quais mulheres não-brancas são minorias, como experiências de discriminações raciais (Giscombe e Lobel, 2005).

No Brasil, estudos desenvolvidos apontam para um aumento do risco de desenvolvimento de DPP em mulheres de classes socioeconômicas menos favorecidas e de baixa escolaridade (Faisal-Cury *et al.*, 2004; Tannous *et al.*, 2008; Figueira *et al.*, 2010). Outros fatores associados com a ocorrência de DPP, observados em nosso meio, foram: falta de aceitação da gravidez, preferência pelo sexo do bebê, falta de suporte emocional no cuidado do bebê e ocorrência de eventos estressores durante a gestação, como violência gestacional (Faisal-Cury *et al.*, 2004; Moraes *et al.*, 2006; Ruschi *et al.*, 2007; Tannous *et al.*, 2008; Figueira *et al.*, 2010; Fonseca-Machado *et al.*, 2014; Ludermir, Valongueiro e Araujo, 2014).

Assim, embora vários fatores de risco associem-se de maneira consistente ao desenvolvimento de DPP, este ainda é um campo vasto para aprofundamento. Vários fatores de risco não têm achados reproduzíveis entre os diferentes estudos (ex.: eventos estressores, estresse percebido, gênero do bebê, etnia). Além disso, ainda há muita controvérsia e dúvida no que tange à relação causal de diferentes fatores de risco e os estados depressivos perinatais (ex.:

ocorrência de eventos estressores, ansiedade, violência, estresse percebido, amamentação, etnia/cor). Ainda, há dúvidas quanto às melhores formas de se mensurar eficazmente fatores como eventos de vida estressores, “*distress*” e etnia/cor.

Por fim, uma proporção significativa de mulheres expostas à ocorrência de vários destes fatores de risco ambientais e psicológicos não desenvolve depressão perinatal, o que coloca uma grande lacuna para o estudo da causalidade deste agravo e, conseqüentemente, para a prevenção. Portanto, há de se pensar que o risco de DPP em mulheres expostas a adversidades ambientais poderia ser modificado conforme um fator biológico ou uma predisposição genética, oferecendo assim uma vulnerabilidade biológica às mães e, portanto, hipóteses de interação biológico-ambientais.

1.5 Marcadores biológicos e depressão.

Embora, até o momento, nenhum marcador biológico tenha sido estabelecido para os transtornos depressivos, estudos *post mortem*, de neuroimagem, de medidas imunoendócrinas e de funções de neurotransmissores têm trazido contribuições significativas para uma melhor compreensão dos substratos biológicos envolvidos na depressão. Em particular, o período gravídico-puerperal caracteriza-se por mudanças drásticas e significativas no ambiente hormonal e por interferência destas mudanças nas respostas imunológicas, fatores estes que podem estar implicados na fisiopatogenia dos quadros depressivos.

1.5.1 Esteroides Sexuais.

Diante da maior prevalência dos sintomas depressivos em mulheres, principalmente durante os anos reprodutivos (Deecher *et al.*, 2008), os esteroides sexuais estão envolvidos em muitas das hipóteses de relações neurobiológicas aventadas para a depressão periparto. Fisiologicamente, os níveis plasmáticos de estrógeno e progesterona aumentam progressivamente ao longo da gestação, chegando, ao final da gravidez, respectivamente, a cerca de 50 e 10 vezes os níveis séricos regulares. Por outro lado, imediatamente após o parto, os níveis séricos destes esteroides gonadais caem abruptamente e permanecem em níveis baixos por um período relativamente longo, até a ocorrência de nova menstruação (Bloch, Daly e Rubinow, 2003).

Nesta direção, estudos com animais apontam para um possível papel dos hormônios sexuais na depressão periparto. Um paradigma bastante utilizado para o estudo do

comportamento depressivo e para o estudo da eficácia dos antidepressivos é o nado forçado (Lucki, 1997). Neste modelo, roedores apresentam comportamentos ativos - como nadar, mergulhar, *headshakes* (chacoalhar a cabeça) e *climbing* (tentativa de subir pelas paredes) - e passivos - como imobilidade e flutuação -, sendo estes últimos considerados como indicativos de comportamento depressivo. Assim, agentes farmacológicos antidepressivos aumentam comportamentos ativos (Lucki e O'leary, 2004). Tem-se visto que o comportamento depressivo no nado forçado varia em função do ciclo estral dos roedores. A imobilidade no nado forçado é reduzida em fêmeas no proestrus (alto nível de estrógeno e progesterona diminuindo) em relação a fêmeas no metaestrus ou diestrus (baixo nível de estrógeno) (Contreras *et al.*, 2000; Frye e Walf, 2002). Adicionalmente, em ratas, os comportamentos passivos diminuem durante a gestação (Molina-Hernandez e Tellez-Alcantara, 2001) e aumentam em decorrência da diminuição abrupta dos níveis hormonais (Suda *et al.*, 2008). Além disso, o tratamento com estrógeno aumenta a mobilidade no nado forçado observado durante a modelo experimental que simula o período pós-parto (Galea, Wide e Barr, 2001), sugerindo que o estrógeno melhora os sintomas depressivos.

Aventa-se que o efeito antidepressivo do estrógeno pode ser decorrente de interações com o sistema serotoninérgico, que, por sua vez, tem sido largamente implicado na fisiopatogenia dos transtornos depressivos (Deakin, 1998). Receptores estrogênicos do tipo beta (ER β) estão abundantemente expressos num dos principais núcleos serotoninérgicos, o núcleo dorsal da rafe (Nomura *et al.*, 2005), e a administração de estrógeno aumenta a expressão de enzima envolvida na síntese de serotonina, a triptofano hidroxilase, no núcleo dorsal de ratas fêmeas (Hiroi, Mcdevitt e Neumaier, 2006), sugerindo um papel funcional do ER β nesta região. Além disso, a serotonina encontra-se em níveis mais baixos no núcleo do leito da estria terminal e no hipocampo de camundongos fêmeas geneticamente modificadas para não possuírem ER β (Imwalle, Gustafsson e Rissman, 2005). Tais regiões também estão envolvidas na regulação do humor. Adicionalmente, em ratas, as flutuações nos níveis de estradiol e progesterona ao longo do período gravídico-puerperal têm uma influência na função e na estrutura hipocampal, na densidade dendrítica, nos níveis de proteínas sinápticas e na neurogênese neuronal (Workman, Barha e Galea, 2012; Galea, Leuner e Slattery, 2014).

Em humanas, durante a gestação, os níveis séricos da progesterona e de seus metabólitos, além das mudanças abruptas destes níveis, têm sido associados à ocorrência de sintomas depressivos, principalmente durante o segundo e o terceiro trimestres (Workman, Barha e Galea, 2012). Já no período puerperal, tanto a queda abrupta dos níveis séricos dos hormônios sexuais, quanto os baixos níveis destes hormônios têm sido considerados como

fatores associados à ocorrência de sintomas depressivos (Bloch, Daly e Rubinow, 2003; Zonana e Gorman, 2005; Workman, Barha e Galea, 2012). Estudos em humanos verificaram que mulheres deprimidas no final da gestação e no puerpério precoce apresentaram menores níveis de estradiol que mulheres sem sintomas depressivos e que o tratamento com estradiol exógeno poderia melhorar sintomas depressivos puerperais (Workman, Barha e Galea, 2012) ou aumentar a eficácia dos ISRSs (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina) (Wise, Felker e Stahl, 2008). Por outro lado, a associação com a progesterona na DPP têm resultados conflitantes na literatura (Bloch, Daly e Rubinow, 2003).

Apesar destes resultados promissores, sob a administração de estradiol exógeno seguida da interrupção deste hormônio, mulheres com uma história prévia de PPD tiveram um episódio depressivo, o que não aconteceu com mulheres sem esta história (Bloch *et al.*, 2000). Assim, parece haver uma vulnerabilidade individual em certas mulheres a este papel fisiopatológico dos níveis gonadais.

1.5.2 Mudanças no eixo Hipotálamo-hipofiseo-adrenal.

A mudança abrupta do ambiente hormonal no período pós-parto não se deve apenas à queda acentuada dos níveis dos esteroides gonadais. Durante a gravidez, os níveis dos hormônios do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) – hormônio liberador de corticotropina (CRH), adrenocorticotropina (ACTH) e cortisol – aumentam progressivamente, caracterizando uma supressão prolongada do eixo HPA, devido a uma subregulação dos receptores de CRH (Bloch, Daly e Rubinow, 2003; Accortt, Freeman e Allen, 2008). Além do aumento destes hormônios, o CRH produzido pela placenta também favorece esta supressão do eixo (Kalantaridou *et al.*, 2010). Apesar desta supressão, a modulação circadiana da secreção do cortisol mantém-se ao longo de quase toda a gestação, exceto entre a 34^a e a 38^a semana, durante as quais esta variação é reduzida (Workman, Barha e Galea, 2012). Nos dias subsequentes ao parto, os níveis dos hormônios do eixo HPA caem de maneira pronunciada, à semelhança do que se observa após a descontinuação abrupta de esteroides exógenos (Mastorakos e Ilias, 2003), enquanto a supressão do eixo HPA materno pode durar várias semanas após o parto (Corwin e Pajer, 2008).

As modificações hormonais que ocorrem durante a gestação parecem ter um importante papel na etiologia da depressão perinatal (Bloch, Daly e Rubinow, 2003; Workman, Barha e Galea, 2012). Em modelos animais, observou-se uma diminuição da neurogênese no giro denteado hipocampal em resposta ao estado de depressão puerperal induzido pelo aumento dos

níveis de glicocorticoides. Por outro lado, houve um aumento desta neurogênese em resposta ao tratamento com antidepressivos (Workman, Barha e Galea, 2012; Galea, Leuner e Slaterry, 2014). Além disso, os efeitos do estresse e dos glicocorticoides na neurogênese hipocampal parece ser mais pronunciado durante o período periparto (Galea, Leuner e Slaterry, 2014). Em humanos, relações entre maiores níveis de cortisol e de CRH placentário foram relacionadas a sintomas depressivos gestacionais (Workman, Barha e Galea, 2012) e alterações nos hormônios do eixo HPA, como a queda abrupta destes e menores respostas à estimulação com dexametasona foram encontradas durante episódios depressivos puerperais (Okano e Nomura, 1992; Pedersen *et al.*, 1993; Bloch, Daly e Rubinow, 2003; Groer e Morgan, 2007; Corwin *et al.*, 2015). Particularmente, um aumento dos níveis de ACTH e de cortisol foi observado nestes estados afetivos, principalmente naqueles relacionados ao *Blues pós-parto* (Workman, Barha e Galea, 2012).

Apesar disso, os resultados quanto à associação entre níveis de cortisol e a DPP não são reproduzidos por vários outros autores (Harris *et al.*, 1994; Davis *et al.*, 2007; Figueiredo e Costa, 2009; Zou *et al.*, 2009). Em mulheres no período pós-parto, observa-se uma supressão da resposta do eixo HPA em resposta a estressores externos, particularmente após o início da amamentação. Assim, aventa-se como uma das hipóteses para a menor supressão do eixo em mulheres com DPP o fato de elas estarem menos predispostas a amamentar (Workman, Barha e Galea, 2012). Assim, a amamentação poderia ter um papel mediador nesta associação entre supressão do eixo HPA e DPP, sendo esta uma informação relevante, nem sempre colocada nos estudos acima citados. Além disso, parece que há uma diferença de resposta do eixo HPA de acordo com a vulnerabilidade da mulher: assim como na resposta aos níveis de hormônios gonadais, mulheres com uma história de DPP prévia expostas a um ambiente hormonal que simulava a gestação tiveram uma resposta exacerbada de cortisol ao estímulo de CRH, diferente de mulheres sem história prévia de DPP (Workman, Barha e Galea, 2012).

1.5.3 Modificações das respostas imunes.

Durante a gestação, o eixo HPA influencia e é influenciado por mudanças no sistema imune inato materno, com aumento dos níveis de citocinas anti-inflamatórias e redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Assim, além dos efeitos particulares dos hormônios do eixo HPA citados acima, estes interagem com as citocinas responsáveis pelas respostas imunes inatas num circuito de feedback citocina-glicocorticoide. Através deste circuito, um estressor pode desencadear a produção de citocinas pró-inflamatórias, o que ativa a cascata hormonal

HPA, aumentando assim a secreção de cortisol. Este hormônio, por sua vez, liga-se a receptores presentes nas células de defesa, diminuindo a transcrição de interleucinas pró-inflamatórias, como a IL-10. Assim, limita-se um processo potencialmente ininterrupto de secreção de cortisol e de citocinas pró-inflamatórias. Se este circuito, por algum motivo, está falho, a capacidade dos níveis altos de cortisol limitarem a inflamação fica limitada, podendo levar a alterações na produção de citocinas e na secreção de cortisol (Corwin *et al.*, 2015).

Assim, da mesma forma que os hormônios do eixo HPA, as citocinas inflamatórias têm sido estudadas como preditoras de transtornos depressivos maiores, e algumas evidências mostram níveis elevados destes bio-marcadores, principalmente aqueles relacionados à ativação de macrófagos (IL-1, IL-6 e TNF- α), nestes pacientes (Dowlati *et al.*, 2010; Haroon, Raison e Miller, 2012; Osborne e Monk, 2013). Além disso, a administração destas tem potencial de desencadear comportamentos depressivos tanto em estudos com animais quanto em humanos (Miller, Maletic e Raison, 2009; Osborne e Monk, 2013).

Ao longo da gestação normal, há uma mudança natural de um estado pró-inflamatório para um estado anti-inflamatório, protegendo o feto da rejeição. Ao final do 3o trimestre, com o aumento da dor, do estresse e da ansiedade, há então uma regressão ao estado pró-inflamatório inicial da gravidez, levando ao desencadeamento do processo de parto. Este aumento de fatores pró-inflamatórios continua ao longo do puerpério, levando à involução uterina e mamária (Osborne e Monk, 2013).

Dadas todas estas complexas mudanças da resposta imune inata ao longo do período gravídico-puerperal e os achados entre citocinas inflamatórias e sintomas depressivos em outros períodos de vida, vários estudos têm avaliado também respostas inflamatórias exacerbadas como possíveis preditoras de episódios depressivos perinatais. Assim, alguns trabalhos encontraram maiores níveis de IL-6, IL-10, IL-1 β e TNF- α a medidas de sintomas de depressão (Corwin *et al.*, 2003; Christian *et al.*, 2009; Cassidy-Bushrow *et al.*, 2012; Haeri, Baker e Ruano, 2013). Apesar disso, uma revisão sistemática com a inclusão de 19 artigos encontrou resultados e metodologias muito diversas entre os estudos, o que não permitiu conclusões ou generalizações (Osborne e Monk, 2013). Corwin e cols. (Corwin *et al.*, 2015), mais recentemente, testaram então não só a resposta inflamatória mensurada pelos níveis de citocinas, mas também uma possível alteração da relação bidirecional citada acima entre o eixo HPA e uma resposta imune inata do organismo mensurada pela razão entre a IL-8 (pró-inflamatória) e IL-10 (anti-inflamatória). Diferente do esperado, tais autores encontraram que um equilíbrio (e não um desequilíbrio) desta relação citocina-cortisol estaria associado à DPP. Além disso, ao contrário do que esperavam, altas citocinas pró-inflamatórias e baixos níveis de

cortisol levaram à DPP, o que pode significar que, para esta mães, um eixo HPA não suprimido precocemente pode ter um papel na DPP (Corwin *et al.*, 2015).

Apesar de estes serem achados recentes e ainda não reproduzidos, são achados promissores que podem orientar um caminho da pesquisa na área. Por outro lado, outra possibilidade para os achados inconsistentes da revisão de Osbourne e Monk (Osborne e Monk, 2013) pode estar, novamente, na susceptibilidade individual a estes fatores. O período gravídico-puerperal, caracterizado por mudanças acentuadas no ambiente hormonal materno, seria, portanto, considerado como um fator de risco para estados depressivos em mulheres mais susceptíveis aos efeitos desestabilizadores dos hormônios e dos fatores pró-inflamatórios envolvidos no processo gravídico-puerperal.

1.6 Vulnerabilidade genética e depressão perinatal.

Diante das inconsistências das associações encontradas entre os estados depressivos perinatais e os fatores biológicos (Miller, 2002; Seyfried e Marcus, 2003; Patel *et al.*, 2012; Osborne e Monk, 2013), e o fato de que a história familiar é um dos mais importantes fatores de risco para os estados depressivos perinatais (Beck, 2001; Robertson *et al.*, 2004), possivelmente os fatores genéticos desempenham um papel na susceptibilidade individual aos episódios depressivos perinatais (Corwin *et al.*, 2010; Patel *et al.*, 2012). Estudos de genética molecular têm avaliado a associação entre um número significativo de polimorfismos genéticos e a ocorrência de transtornos depressivos, com algumas associações positivas sendo detectadas (Flint e Kendler, 2014).

Entre os genes candidatos a um papel na fisiopatogenia da depressão, aqueles relacionados ao sistema serotoninérgico têm um papel primordial, uma vez que disfunções neste sistema são largamente implicadas neste transtorno (Deakin, 1998) e psicofármacos que levam ao aumento da disponibilidade de serotonina na fenda sináptica são eficazes no manejo de quadros depressivos (Anderson *et al.*, 2008). O transportador de serotonina (5-HTT) é um dos principais determinantes das concentrações sinápticas de serotonina. No cérebro, está situado na membrana pré-sináptica dos terminais nervosos axonais e árvores dendríticas onde ocorre transmissão serotoninérgica.

Na década de 90, foi descrito um polimorfismo genético funcional na região promotora do gene humano que codifica o 5-HTT (*SLC6A4*) (Lesch *et al.*, 1996). O polimorfismo funcional do 5-HTT (*5-HTTLPR*) resulta em dois alelos: o alelo curto (S), que possui deleção de 44 pares de base, e o alelo longo (L), com a inserção dos 44 pares de base. O alelo S está

associado a uma redução de aproximadamente 50% da disponibilidade de 5-HTT em relação ao alelo L (Pezawas *et al.*, 2005). Estudos *post mortem* e utilizando neuroimagem funcional indicam que há menos locais de ligação 5-HTT nos núcleos da rafe de portadores do alelo S (Hariri e Holmes, 2006); portanto, há menor transcrição, expressão e função do 5-HTT em carreadores do alelo S.

Existem evidências de que o *5-HTTLPR* está associado a diferenças no humor, temperamento e resposta ao estresse, sugerindo que esta pode ser uma importante variação genética para o comportamento humano. Os portadores do alelo S apresentam prejuízo na capacidade individual de lidar com eventos estressores, aumento de frequência de traços de personalidade ansiosos e elevado risco para desenvolver transtornos depressivos quando comparados aos homozigotos L (Grabe *et al.*, 2005; Munafo *et al.*, 2006). Estudos utilizando neuroimagem funcional e morfológica também identificaram alterações estruturais em portadores do alelo S, como redução do volume de substância cinzenta no córtex do giro do cíngulo perigenual e corpo amigdalóide e um acoplamento funcional diminuído entre o giro do cíngulo e o corpo amigdalóide durante tarefas de reconhecimento de medo e raiva (Heinz *et al.*, 2005; Pezawas *et al.*, 2005), sugerindo que a relativa perda de função 5-HTT, em estágios precoces do desenvolvimento, altera dinamicamente circuitos neurais que irão modular o processamento emocional (Pezawas *et al.*, 2005; Hariri e Holmes, 2006). Tomados em conjunto, esses dados sugerem que o *5-HTTLPR* estaria associado à maior vulnerabilidade a fatores ambientais, o que poderia levar à ocorrência de transtornos depressivos.

Neste sentido, o estudo seminal desenvolvido por Caspi e seus colaboradores (Caspi *et al.*, 2003) apontou para a importância da interação gene-ambiente na ocorrência de depressão. Indivíduos com uma ou duas cópias do alelo curto na região promotora do *5-HTTLPR* apresentaram maior risco para episódios depressivos quando expostos a eventos estressantes durante a vida do que os indivíduos homozigotos para o alelo longo. Embora esses dados tenham sido replicados (Brown e Harris, 2008), esse assunto permanece controverso na literatura, uma vez que meta-análises encontraram tanto resultados que vão na mesma direção (Clarke *et al.*, 2010), quanto resultados que negam tal vulnerabilidade (Risch *et al.*, 2009). Diante destas controversas, o mesmo grupo de autores do estudo original publicou uma revisão em 2010 na qual apoiaram o efeito maior vulnerabilidade aos portadores de alelos curtos, alegando que as diferenças de resultados possam dever-se a diferentes metodologias de coleta

dos dados e a diferentes potenciais estatísticos dados pelos tamanhos amostrais (Caspi *et al.*, 2010).

Além do *5-HTTLPR*, polimorfismos relacionados ao eixo HPA são importantes candidatos quando se trata de vulnerabilidade a estressores ambientais. Conforme discutido anteriormente, existem evidências de uma interação entre vulnerabilidade biológica e a ocorrência de eventos estressantes durante a vida na fisiopatogenia dos transtornos depressivos. A experiência de eventos estressores varia de indivíduo para indivíduo e o impacto de eventos adversos pode variar significativamente dependendo de características de personalidade e do suporte social do indivíduo (Gunnar e Quevedo, 2007). Polimorfismos específicos parecem exercer um controle genético sobre a sensibilidade para experiências estressantes no início da vida (Kaufman *et al.*, 2004; Widom e Brzustowicz, 2006). Tendo-se em vista que a maneira pela qual o indivíduo lida com eventos estressores seria um fator relevante para a ocorrência de transtornos depressivos, os estudos de polimorfismos associados à resposta fisiológica ao estresse, particularmente o eixo HPA são candidatos naturais.

A resposta fisiológica ao estresse é mediada principalmente pela liberação, pelo hipotálamo, do hormônio liberador de corticotropina (CRH), que estimula a liberação de adrenocorticotropina (ACTH) pela hipófise anterior, que por sua vez, induz a liberação de cortisol pelo córtex adrenal. Uma falha neste sistema, ocasionada por estresse excessivo, dificultaria a adaptação do indivíduo e predisporia ao aparecimento de depressão, por prejudicar a neurotransmissão serotoninérgica hipocampal (Deakin e Graeff, 1991; Graeff *et al.*, 1996). Conforme comentado anteriormente, a hiperatividade do eixo HPA na depressão maior é um achado consistente (Nestler *et al.*, 2002): um significativo percentual de pacientes com depressão maior apresenta concentrações aumentadas de cortisol no plasma, na urina e no líquido cefalorraquidiano (LCR); uma resposta exagerada do cortisol ao ACTH; e aumento do volume das glândulas pituitária e adrenais. A hipercortisolemia está associada a alguns casos específicos de depressão e depende do tipo e da gravidade da doença, do genótipo e da ocorrência de experiências traumáticas na infância (Heim *et al.*, 2008).

Além disso, o CRH atua como um neurotransmissor, por meio da ação em receptores específicos, denominados CRHR1, localizados na hipófise e em região corticais frontais, prosencéfalo, tronco cerebral e amígdala (Owens e Nemeroff, 1991), provocando comportamento ansioso e influenciando atenção, funções executivas, experiência consciente

das emoções, aprendizado e consolidação de memória relacionada a essas emoções (Steckler e Holsboer, 1999; Mcgaugh, 2004).

Investigando a interação entre sintomas depressivos, ocorrência de abuso durante a infância e 10 polimorfismos (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) do gene promotor do CRHR1 (*CRHR1*) e haplótipos formados por SNPs selecionados, Bradley e cols. (Bradley *et al.*, 2008) verificaram que as variações de um haplótipo formado por 3 SNPs de *CRHR1* (rs7209436, rs110402 e rs242924) associou-se a um efeito protetor em termos de sintomas depressivos entre os indivíduos expostos a abuso moderado ou grave na infância. Portadores de duas cópias de TAT seriam protegidos aos afeitos ambientais. Um efeito também significativo, porém de menor magnitude, foi detectado para um haplótipo TCA, formado por rs7209436, rs4792887, e rs110402. Os dados referentes ao primeiro haplótipo citado foram replicados em populações distintas tanto por Bradley e cols. (2008) (Bradley *et al.*, 2008), quanto por Polanczyk e cols. (2009) (Polanczyk *et al.*, 2009). Assim, através de várias amostras, obtiveram-se evidências de um efeito protetivo para a depressão maior do número de cópias de TAT entre aqueles que sofreram maus tratos na infância.

No sentido de pormenorizar os estudos de fatores genéticos na depressão periparto, em 2014 publicamos uma revisão sistemática que incluiu 39 artigos, sendo 27 destes analisando polimorfismos específicos (Tabela 3).

Tabela 3 (continua) - Estudos investigando polimorfismos específicos publicados até julho de 2014 (n=27). Reproduzido de Figueiredo e cols. (Figueiredo *et al.*, 2014)

Autores	Amostra	País/ Etnia	Variáveis genéticas (G)	Ambiente (E)	Instrumento	Gestação (semanas)	Puerpério (semanas)	G	Interação GE
Josefsson et al. (2004)	145	Suécia/ NI	CYP2D6	-	EPDS $\geq$ 10	35-36	6-8 24 ^a	NS NS NS	NA
Scheid et al. (2007)	568	EUA/Branco s não hispânicos	5-HTT (L/S)	SLE Abuso	CES-D $\geq$ 18	15-27	NA	NS	+
Sanjuan et al. (2008)	1804	Espanha/ Caucasianas	5-HTT (L/S +STin2)	-	EPDS (c) DIGS	NA	<1 8 32	NS + NS	NA
Doornbos et al. (2009)	89	Holanda/ Brancas	5-HTT (L _A /L _G /S) COMT MAOA	-	EPDS (c)	16 ^a 36 ^a	6 ^a 12 ^a	NS + + NS	NA
Xie & Inie (2009)	69	Canadá/ Brancas ¹	FADS1/FADS2	-	EPDS $\geq$ 10	36 ^a	8 ^a 24 ^a	+ NS +	NA
Binder et al. (2010)	206	EUA/ Brancas ¹	5-HTT (L _A /L _G /S)	-	SCID HRSD (c)	<20 ^a >30 ^a	< 8 ^a 9 - 24 ^a	NS NS + NS	NA
Figueira et al (2010)	227	Brasil/ NI	BDNF	SLE	EPDS $\geq$ 12 MINI	NA	8 ^a	NS	NS
Ivorra et al (2010)	317	Espanha/NI	5-HTT (L/S) STin2 DRD4 MAOA	-	EPDS (c)	NA	8 ^a 32 ^a	NS	NA

Tabela 3 (continuação) - Estudos investigando polimorfismos específicos publicados até julho de 2014 (n=27). Reproduzido de Figueiredo e cols. (Figueiredo *et al.*, 2014)

Autores	Amostra	País/ Etnia	Variáveis genéticas (G)	Ambiente (E)	Instrumento	Gestação (semanas)	Puerpério (semanas)	G	Interação GE
Comasco et al. (2011a)	275	Suécia/NI	5-HTT (L/S) BDNF PER2	SLE Estação	EPDS (c)	NA	6 ^a 24 ^a	NS NS	+ NS
Comasco et al. (2011b)	275	Suécia/NI	5-HTT (L/S) COMT MAOA	SLE/HPP/ MS	EPDS ≥ 12	NA	6 ^a 24 ^a	+ NS	+ NS
Scheid et al. (2011)	698	EUA/ Afrodescendentes	5-HTT (L _N /L _G /S)	SLE Abuso	CES-D≥18	15-27	NA	NS	+
Mitchell et al. (2011)	1206	EUA/ Negras ¹	5-HTT (L/S + STin2)	SES	CIDI-SF	NA	52	NS	+
Lewis et al (2011)	6294	Reino Unido / Brancas	CHRNA	Tabagismo	EPDS ≥ 13	18 ^a 32 ^a	NA	NS NS	NS NS
Lewis et al (2012)	6809	Reino Unido/ Brancas	MTHFR	Suplementação de Ácido Fólico	EPDS (c) ²	18 ^a 32 ^a	8-32 8-84	NS NS NS +	NS NS NS +
Fasching et al. (2012)	361	Alemanha / Caucasianas	TPH2	-	EPDS (c)	29-42	<1 24-32	+ NS +	NA
Mehta et al. (2012)	419	Alemanha/ Caucasianas	5-HTT (L/S)	SLE	EPDS (c)	29-42	<1 24-32	NS NS NS	NS NS +
Gelabert et al. (2012)	237	Espanha/ Caucasianas	5-HTT (L/S + STin2)	-	SCID EPDS ≥ 10	NA	1-24	+	NA

Tabela 3 (continuação) - Estudos investigando polimorfismos específicos publicados até julho de 2014 (n=27). Reproduzido de Figueiredo e cols. (Figueiredo *et al.*, 2014)

Autores	Amostra	País/ Etnia	Variáveis genéticas (G)	Ambiente (E)	Instrumento	Gestação (semanas)	Puerpério (semanas)	G	Interação GE
Jonas et al (2013)	280	Canadá / Brancas ¹	OXT OXTR	CTQ	CES-D ≥ 27	NA	24 ^a	NS	+
	151	Canadá/ Brancas ¹	OXT OXTR	CTQ	CES-D ≥ 27		24 ^a	NS	+
Pinheiro et al. (2013)	207	Brasil/ NI	5-HTT (L/S)	SLE gestação	MINI EPDS ≥ 13	NA	6-13	+	+
Alvim-Soares et al. (2013)	116	Brasil/ Caucasianas	COMT	-	EPDS ≥ 13	NA	8	+	NA
Khabour et al. (2013)	370	Jordania/ NI	5-HTT (L/S) TPH1 TPH2	-	EPDS ≥ 13	NA	4-6	NS	NA
Engineer et al. (2013)	140	Reino Unido/ Caucasianas	GR CRHR1	-	EPDS ≥ 10	20-28	2-8	+	NA
Alvim-Soares et al. (2014)	110	Brasil/ Euro-descendentes	hemicentin-1 (<i>HMNC1</i>)	-	MINI EPDS	NA	8	+	NA
Schneider et al. (2014)	361	Alemanha/ Caucasianas	FKBP5, GR CRHR1	-	EPDS (c)	29-42	<1 24-32	NS NS NS	NA
Tan et al. (2014)	679	Singapura/ Chinesas	RAI1	-	Clinical interview	NA	NI	+	NA

Tabela 3 (conclusão) - Estudos investigando polimorfismos específicos publicados até julho de 2014 (n=27). Reproduzido de Figueiredo e cols. (Figueiredo *et al.*, 2014)

Autores	Amostra	País/ Etnia	Variáveis genéticas (G)	Ambiente (E)	Instrumento	Gestação (semanas)	Puerpério (semanas)	G	Interação GE
Zhang, 2014	412	China/ Chineses	5-HTT (L/S)	SLE/ outras medidas	BDI $\geq$ 30 HRSD $\geq$ 35 SDS $\geq$ 70 EPDS $\geq$ 13 PHQ-9 $\geq$ 20 Clinical interview	NA	<54	+	+

Abreviações: NS: Não significante; NI: Não informado; NA: Não acessado; GE: Gene-ambiente; CYP2D6: genótipo do citocromo P450 2D6; 5-HTT: polimorfismo da região promotora de serotonina; L = alelo longo; S = alelo curto; STin2 = STin 2 *Variable Number Tandem Repeat* polimorfismos no intron 2 da região do gene do transportador de serotonina; COMT: Catecol-O-Metil-Transferase; MAOA: Mono-amine-Oxidase tipo A μ VNTR; BDNF: *Brain Derived Neurotropic Factor*; FADS1/FADS2: polimorfismos genéticos da Ácido-Graxo Desaturase; DRD4: gene para receptor de dopamina do tipo 4; Per2: polimorfismos period 2; CHRNA: *Nicotine acetylcholine receptor gene cluster*; MTHFR: *methylenetetrahydrofolate reductase* C677T; TPH2: tryptofano hydroxilase 2; OXT: peptídeo ocitocina; OXTR: receptor de ocitocina; HMNC1: Hemicintin 1; GR: receptor de glicocorticóide; CRHR1: polimorfismos do receptor de corticotropina do tipo 1; FKBP5: FK506 proteína ligadora 51 SNPs; RAI1: *retinoic acid-induced 1* gene; SLE: Eventos de vida estressores (*Stressful life events*); SES: Status socioeconômico (*Socioeconomic status*); FA sup: suplementação de Ácido fólico; CS: Satisfação conjugal; SV: Variação Sazonal; HPP: História de problemas psiquiátricos; MS: Estressores maternos; ECQ: Qualidade dos cuidados parentais precoces (um instrumento que se utiliza de três outros instrumentos: *The Life History Calendar*, *The Childhood Trauma Questionnaire* e *The Parental Bonding Instrument*); CTQ: Questionário de traumas infantis (*Childhood Trauma questionnaire*); EPDS: Escala de depressão pós-parto de Edinburgh (*Edinburgh Postpartum Depression Scale*); CES-D: Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (*Center for Epidemiological Studies Depression Scale*); HRSD: escala de Hamilton para depressão (*Hamilton Rating Scale for Depression*); DIGS: *Diagnostic Interview for Genetics Studies*; SCID: Entrevista Estruturada para o DSM-IV (*Structured Clinical Interview for DSM-IV*); CIDI: Composição para entrevistas diagnósticas da Organização mundial de Saúde (*The world health organization composite international diagnostic interview*); MINI: Mini entrevista neuropsiquiátrica internacional (*Mini International Neuropsychiatric Interview*); BDI: Inventário de depressão de Beck (*Beck's Depression Inventory*); SDS: *Zung Self-rating depression scale*; PHQ-9: Questionário de saúde do paciente (*Patient Health Questionnaire*);

Notas: ¹Maioria da amostra; ²Este estudo avaliou as diferenças entre escores da EPDS mensurados em dois momentos.

A maioria destes artigos mensuraram a depressão no puerpério (n=24), utilizaram o Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) ou a Escala de Depressão Pós-Parto de Edinburgh (EPDS) e avaliaram mulheres de países desenvolvidos (n=20), com populações de caucasianas (n=16). O *5-HTTLPR* foi aquele mais frequentemente estudado (n=14) (Figueiredo *et al.*, 2014).

Na depressão gestacional, os únicos achados positivos reproduzidos estiveram relacionados ao *5-HTTLPR*, embora somente dois de cinco estudos, sendo ambos dos mesmos autores (Scheid *et al.*, 2007; Scheid *et al.*, 2011), tenham encontrado associação deste polimorfismo com sintomas de DG. Na DPP, por outro lado, os resultados foram um pouco mais consistentes: seis de doze estudos encontraram associação entre o *5-HTTLPR* e sintomas depressivos puerperais (Sanjuan *et al.*, 2008; Doornbos *et al.*, 2009; Binder *et al.*, 2010; Gelabert *et al.*, 2012; Pinheiro *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014), embora o alelo que esteve associado ao maior risco tenha variado entre os estudos. Além deste polimorfismo, três artigos mostraram associação da depressão puerperal com um gene relacionado à catecol-O-metil-transferase (COMT) (Doornbos *et al.*, 2009; Comasco, Sylven, Papadopoulos, Sundstrom-Poromaa, *et al.*, 2011; Alvim-Soares *et al.*, 2013).

Através desta revisão sistemática, podemos verificar que apenas dois estudos foram realizados com o intuito de avaliar o papel do CRHR1 na vulnerabilidade para a ocorrência de sintomas depressivos perinatais, encontrando resultados divergentes (Engineer *et al.*, 2013; Schneider *et al.*, 2014). Enquanto Schneider e cols. (2014), não encontraram nenhuma associação estatisticamente significativa dos sintomas depressivos e os SNPs (rs7209436 e rs110402) ou os haplótipos do CRHR1 avaliados, Engineer e cols. (2013) encontraram uma associação significativa entre 2 dos 3 SNPs avaliados. Um deles (rs242939) esteve associado com os sintomas depressivos tanto pré quanto pós-natais, enquanto o outro (rs242941) só no pós-parto. Além disso, estes últimos autores encontraram ainda uma associação dos valores da EPDS pós-natal e um haplótipo formado pelos 3 SNPs avaliados. Apesar de ambos os grupos de autores terem avaliado amostras de origem europeia e terem utilizado o mesmo instrumento para a mensuração dos sintomas depressivos (EPDS), além das diferenças entre os SNPs avaliados pelos dois grupos de autores, vale ressaltar que Schneider e cols. (2014) avaliaram uma amostra de 361 voluntárias sem qualquer seleção da amostra exceto a conveniência da disponibilidade dos dados, enquanto Engineer e cols. (2013) avaliaram uma amostra de 140 voluntárias sem transtornos psiquiátricos prévios, sem complicações gestacionais e com baixas pontuações na EPDS. Além disso, os primeiros avaliaram os sintomas depressivos no 3º trimestre gestacional, no puerpério imediato (48 a 72 horas) e no puerpério tardio (6 a 8 meses),

enquanto os outros avaliaram no 2º trimestre da gestação e no puerpério intermediário (2 a 8 semanas).

Nesta revisão, observamos ainda diferenças no papel dado aos fatores genéticos de acordo com a forma de avaliação e a época em que a mensuração dos sintomas depressivos foi realizada. No compilado de estudos, pôde-se sugerir um período entre 6 e 8 semanas de puerpério no qual os fatores genéticos parecem demonstrar mais influência para a depressão. Já no período gestacional, os estudos que mostraram associações genéticas tendem a valorizar o 2º e o 3º trimestres gestacional (Figueiredo *et al.*, 2014).

Dos 27 estudos que se referiram a associações de polimorfismos genéticos na depressão perinatal, 9 analisaram o diagnóstico através de instrumentos estruturados ou semi-estruturados, ou através de entrevistas clínicas. Destes, apenas 1 reportou-se à depressão gestacional (Binder *et al.*, 2010) e 9 à depressão puerperal. Utilizando estes instrumentos de diagnóstico, apenas o estudo de Binder e colaboradores (Binder *et al.*, 2010) demonstrou resultados positivos, sendo que apenas no período puerperal precoce (≤ 8 semanas). Deve-se ressaltar que estes resultados se referem a uma amostra de mulheres com história de depressão prévia à gestação. Por outro lado, vários destes estudos demonstraram diferenças nos resultados quando analisaram o desfecho pelo diagnóstico de depressão versus quando analisaram através de instrumentos de medida de sintomas depressivos (Sanjuan *et al.*, 2008; Binder *et al.*, 2010; Pinheiro *et al.*, 2013). Estes e outros trabalhos demonstraram preponderância de resultados positivos ao analisarem os instrumentos de medida da depressão uma forma contínua, e não categórica, e ao avaliarem a sintomatologia depressiva, e não a depressão em si.

1.7- Interação genético-ambiental.

Na revisão sistemática dos estudos que analisaram o papel dos fatores genéticos na depressão periparto, destacamos a importância dos fatores ambientais para os resultados apontados pela literatura (Figueiredo *et al.*, 2014). A avaliação da relação genético-ambiental foi feita por 13 dos 27 estudos que analisaram polimorfismos específicos, sendo que 11 destes analisaram estressores ambientais e dois, hábitos maternos (Lewis *et al.*, 2011; Lewis *et al.*, 2012).

Vários foram os eventos ambientais avaliados pelos estudos como possíveis interações com os polimorfismos genéticos: eventos estressores de vida, abuso, nível socioeconômico, satisfação conjugal, variação sazonal, história psiquiátrica prévia, estressores durante a gestação, qualidade de cuidados na infância e traumas vividos na infância. Além de alguns

destes fatores, Zhang e colaboradores (Zhang *et al.*, 2014) ainda sugeriram um efeito de interação genético-ambiental com complicações gestacionais, infecções pré-natais, idades maternas superiores e exposição a poluentes ou agentes químicos durante ou ao longo da gestação. Além disso, hábitos e cuidados de saúde maternos como o tabagismo e a suplementação de ácido fólico também foram testados se interagiam com os polimorfismos.

Dos estudos que avaliaram a depressão durante a gestação, cinco testaram os efeitos ambientais (Scheid *et al.*, 2007; Lewis *et al.*, 2011; Scheid *et al.*, 2011; Lewis *et al.*, 2012; Mehta *et al.*, 2012; Mileva-Seitz *et al.*, 2013) e dois destes encontraram efeitos positivos. Ambos foram realizados pelo mesmo grupo de pesquisadores e avaliaram o 5-HTTLPR, encontrando os resultados em subgrupos da amostra (Scheid *et al.*, 2007; Scheid *et al.*, 2011). Em 2007, os autores verificaram uma associação maior entre o abuso e sintomas depressivos gestacionais elevados entre portadoras de genótipo s/s, versus as portadoras de s/l ou l/l. Estes resultados, no entanto, só foram encontrados após a exclusão das mulheres que utilizavam psicotrópicos, e não foram reproduzidos para outros estressores de vida avaliados (Scheid *et al.*, 2007). Em 2011, analisando apenas mulheres afrodescendentes, verificaram associações semelhantes (Scheid *et al.*, 2011).

Já nos estudos que avaliaram a depressão puerperal, nove analisaram efeitos ambientais e somente um deles não encontrou algum resultado positivo (Figueira *et al.*, 2010). A interação entre os fatores ambientais e o 5-HTTLPR foi testada por seis destes estudos e em quatro deles encontraram-se resultados positivos (Mitchell *et al.*, 2011; Mehta *et al.*, 2012; Pinheiro *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014). Além disso, houve interação genético-ambiental para polimorfismos relacionados: ao Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) (Comasco, Sylven, Papadopoulos, Orelund, *et al.*, 2011), à COMT (Comasco, Sylven, Papadopoulos, Sundstrom-Poromaa, *et al.*, 2011), à Mono-amino-oxidase tipo A (MAOA) (Comasco, Sylven, Papadopoulos, Sundstrom-Poromaa, *et al.*, 2011), à metilenotetraidrofolato reductase C677T (MTHFR) (Lewis *et al.*, 2012), e ao peptídeo de ocitocina (OXT) (Jonas *et al.*, 2013; Mileva-Seitz *et al.*, 2013).

Diante de tantas variações metodológicas entre os estudos publicados, pode-se dizer que, até 2014, nenhuma associação genético-ambiental ao longo do puerpério fora completamente replicada. Levando em consideração apenas o evento ambiental e o polimorfismo testado, apenas um resultado foi replicado. Tanto em mulheres brasileiras como em mulheres chinesas, carreadoras do alelo longo do 5HTTLPR (SL/LL) submetidas a mais estressores ao longo da gestação tiveram maior probabilidade de ter sintomas depressivos no puerpério que aquelas sem alelos longos (SS) submetidas aos mesmos estressores (Pinheiro *et*

al., 2013; Zhang *et al.*, 2014). Vale ressaltar, no entanto, que as medidas do desfecho foram diferentes entre estes dois grupos de autores. Os dois demais autores que encontraram associações significativas com o *5-HTTLPR* verificaram, através de diferentes metodologias, maior vulnerabilidade atribuída a portadoras de variantes curtas, e não longas (Mitchell *et al.*, 2011; Mehta *et al.*, 2012).

1.8- A Modelagem de Equações Estruturais

1.8.1 Vantagens da utilização da Modelagem de Equações Estruturais como método de avaliação das interações genético-ambientais

A maior parte dos estudos publicados e compilados na revisão sistemática acima referida (Figueiredo *et al.*, 2014) utilizaram a regressão logística ou a regressão linear como formas de avaliar a interação genético-ambiental. No entanto, sabe-se que a replicação de resultados pela utilização de diferentes métodos de análise estatística com diferentes especificidades é uma forma de se sedimentar um conhecimento. Além disso, em se tratando de fenômenos complexos, envolvendo intrincadas relações entre variáveis ambientais e genéticas, a escolha da forma de introdução das variáveis é extremamente importante na concepção de um modelo preditivo de um fenômeno (Baron e Kenny, 1986; Fuchs, Victora e Fachel, 1996; Victora *et al.*, 1997).

Para uma *associação* comum entre diversas características aventadas e uma outra característica de interesse, uma análise multivariada por modelo logístico costuma ser suficiente. Ocorre que, para estudos nos quais pretende-se *determinar o efeito* de um fator de risco específico em um determinado desfecho, devem-se levar em consideração as possíveis variáveis moderadoras e as mediadoras, distinguindo-se ambas para lidar com elas de forma diferente na análise estatística (Baron e Kenny, 1986; Fuchs, Victora e Fachel, 1996; Victora *et al.*, 1997; Tortajada *et al.*, 2009).

Variáveis *moderadoras* são aquelas que intervêm na direção e/ou na força da associação entre uma variável independente (preditora) e uma outra dependente (desfecho). Por outro lado, uma variável é dita *mediadora* quando é responsável pela associação entre a preditora e o desfecho. Assim, para ser moderadora, a variável deve estar associada à exposição e ao desfecho e não deve ser uma ligação entre o fator de risco aventado e o desfecho. A consequência disto é que, diferente da relação entre mediador-preditor (onde a variável preditora é uma variável que antecede a mediadora na relação com a variável de desfecho),

variáveis moderadoras e preditoras encontram-se em um mesmo nível hierárquico antecessor à variável de desfecho, em um modelo hierarquizado (Baron e Kenny, 1986).

Dito isto, deve-se atentar que a decisão do momento no qual determinada variável deve ser colocada na análise deve ser baseada em um modelo conceitual teórico definido com base em correlações entre diferentes variáveis, ou seja, a definição função moderadora ou mediadora das diferentes variáveis é extremamente importante durante a fase de formulação de um modelo conceitual teórico. Se esta distinção não for levada em consideração, corre-se o risco de negar ou de submensurar um efeito existente de um dado fator predisponente em um desfecho, simplesmente pelo ajuste inapropriado do mesmo junto a um fator de risco mediador (Fuchs, Victora e Fachel, 1996). Há de se perceber, portanto, o quanto que o delineamento teórico é importante para se verificar o efeito de variáveis genéticas e ambientais na depressão perinatal.

Para levar em consideração estas questões, uma forma comumente utilizada de introdução das variáveis preditoras de diferentes níveis em modelos causais tem sido a análise por regressão múltipla realizada em “níveis” (análise hierarquizada). Apesar de amplamente utilizada, a construção de um modelo conceitual hierárquico para uma dada morbidade requer um bom conhecimento acerca de determinantes biológicos, sociais e psicológicos, o que nem sempre é respeitado. Não só deve-se conhecer as variáveis importantes para determinado desfecho, mas também a forma com que estas variáveis são introduzidas no modelo, pois variáveis *moderadoras* têm diferentes formas de introdução que variáveis *mediadoras*. Infelizmente, como já relatado acima, estes pressupostos ainda não estão bem definidos para muitas variáveis importantes na depressão perinatal. Assim, apesar de permitir a introdução de diversas variáveis, a análise hierarquizada tem algumas limitações, que são significativas em um modelo teórico que pretenda explicar a depressão perinatal.

Neste sentido, a modelagem de equações estruturais (SEM) tem sido utilizada como alternativa na avaliação de hipóteses associativas ou causais (Chandola *et al.*, 2006; Hair *et al.*, 2009; Marôco, 2010; Silva, A. A. M. *et al.*, 2010). Apesar de ser uma derivação dos modelos de regressão, a SEM avança, ao permitir a estimação simultânea de uma série de equações de regressão lineares múltiplas, acomodando múltiplas relações de dependência inter-relacionadas (Chandola *et al.*, 2006; Hair *et al.*, 2009). Ao final, com a SEM, obtém-se dois principais resultados: uma estimativa da magnitude dos efeitos entre as variáveis utilizando o modelo teórico especificado e um teste de consistência do modelo a partir dos dados observados. Se os

dados são consistentes com o modelo, diz-se que este é um modelo causal plausível, podendo-se inferir magnitudes de efeitos entre as variáveis especificadas.

Deve-se alertar, entretanto, que em SEM os “dados” não são as observações de cada indivíduo nas variáveis manifestas, e sim as variâncias e covariâncias das variáveis manifestas. Dessa forma, com a SEM, pretende-se encontrar estimativas para os parâmetros de uma forma que haja uma maximização da probabilidade em se encontrar uma estrutura correlacional conforme a descrita no modelo teórico (Marôco, 2010). Esta estimação é feita por métodos iterativos descritos em outro trabalhos (Marôco, 2010), que geralmente variam de acordo com o *software* de equações estruturais utilizado, os pressupostos sobre natureza da medida e das distribuições das variáveis.

Deve-se atentar ainda que, mesmo com um modelo causal considerado plausível, não se pode afirmar que este é o correto para a explicação de um fenômeno, nem que seja o único possível a explicar a realidade (Farias e Santos, 2000). De outra forma, através da SEM, é possível a exploração de relações associativas entre variáveis, sem tornar o assunto finito. Ou seja, é um método útil para a exploração de relações associativas ainda não muito bem definidas, como no caso das variáveis relacionadas à depressão perinatal.

1.8.2 Procedimentos para a realização da Modelagem de Equações Estruturais

Para se proceder à análise utilizando a SEM como método, inicialmente formula-se um modelo teórico, no qual estipulam-se dois submodelos (abordagem *two steps*). O **submodelo estrutural** corresponde às hipóteses associativas entre as variáveis. Neste, as relações hipotéticas entre as variáveis são dispostas de uma forma que faça sentido hierarquicamente para um modelo causal. Assim, estão presentes *variáveis exógenas*, equivalentes a variáveis preditoras ou covariáveis, e *variáveis endógenas*, equivalentes à(s) variável(is) dependente(s) em pelo menos uma relação causal (Hair *et al.*, 2009). Para cada uma das variáveis endógenas, há uma equação de regressão específica que a relaciona a variáveis exógenas ou até mesmo a outras variáveis endógenas. Já o **submodelo de medida** corresponde à determinação dos constructos a serem analisados. Quando se acredita que os indicadores dados por variáveis diretamente observadas mensuram imperfeitamente o constructo ao qual se deseja medir, faz-se necessária a existência deste submodelo. Para isso, a SEM permite a construção de uma *variável latente* utilizando mais de uma variável diretamente observada – *variáveis manifestas* (Maruyama, 1997; Chandola *et al.*, 2006; Hair *et al.*, 2009). Por convenção, na representação gráfica destes submodelos, as variáveis latentes são representadas graficamente dentro de

círculos e as variáveis manifestas dentro de retângulos. Além disso, as relações causais são indicadas com uma seta de causa para efeito e as associações correlacionais (sem hipótese de causalidade), indicadas por setas de ponta dupla (Marôco, 2010).

Mais detalhadamente, portanto, temos alguns passos para se proceder a análise utilizando a SEM. Inicialmente formula-se um modelo associativo baseado em uma fundamentação teórica, especificando-se o submodelo estrutural graficamente. Em seguida, fundamenta-se teoricamente as medidas as quais se deseja mensurar, pensando em que instrumentos de medida utilizar, que variáveis medir e como medi-las. Feito isso, para aquelas variáveis cujos indicadores diretamente observados mensuram imperfeitamente o constructo, especifica-se na forma de gráfico o submodelo de medida. A fundamentação teórica também é útil neste momento, auxiliando na decisão de quais variáveis manifestas operacionalizam quais variáveis latentes. Depois disso, coletam-se os dados.

Para a estimação dos parâmetros de ajuste do submodelo estrutural, é necessário incluir conhecimento prévio (restrição teórica) sobre alguns valores dos parâmetros para que o modelo global seja ajustável. Esta fase é denominada de “Identificação do modelo”. Quando o número de parâmetros a estimar é superior ao número de dados disponíveis, o modelo é dito *indeterminado*; quando o número de parâmetros a estimar é igual ao número de dados, o modelo é dito *saturado*, não sendo possível avaliar hipóteses de qualidade do ajustamento, pois só há uma solução possível. Para a avaliação da qualidade do ajustamento, utilizam-se, portanto, os modelos denominados de *sobre identificados*. Nestes, a quantidades de parâmetros a serem identificados é inferior ao número de dados, sendo os graus de liberdade superiores a 0 (Marôco, 2010).

Todos estes passos para a modelagem de equações estruturais estão representados na Figura 1. Após apresentação dos índices de ajustamento é possível que se gerem índices de modificação que motivarão uma reespecificação do modelo inicial proposto se estas modificações forem coerentes com a fundamentação teórica. Ao fim, um modelo bem ajustado deve ser validado em uma amostra independente daquela a qual o modelo foi ajustado. Ultrapassadas todas as fases, estimam-se, então, os parâmetros finais do modelo com o qual haja uma reprodução mais próxima dos dados observados na análise.

Os parâmetros de consistência do modelo estrutural a serem avaliados são os chamados “Índices de Ajuste”, que têm o objetivo de avaliar a qualidade de ajustamento. Os índices clássicos são o qui-quadrado (χ^2), o *p-valor* e o qui-quadrado por graus de liberdade (χ^2/df), entretanto, estes são índices muito vulneráveis ao tamanho das amostras. Devido a isso, utilizam-se estes parâmetros associados a outros, como o CFI (*Comparative Fit Index*), o PCFI

(*Parcimony CFI*), o GFI (*Goodness of Fit Index*), o PGFI (*Parcimony GFI*), o RMSEA (*Root Mean Square Error of Approximation*) e o MECVI (*Expected Cross-Validation Index*) (Pilati e Laros, 2007; Marôco, 2010). Para p-valores menores que 0,05, quanto menor o qui-quadrado (χ^2) melhor é o ajuste do modelo. Para o CFI e o GFI, a literatura aponta como aceitáveis somente valores acima de 0,80, sendo bons ajustamentos se os valores estão entre 0,90 e 0,95 e muito bons acima de 0,95. Em relação ao RMSEA, espera-se um valor menor do que 0,10, sendo valores iguais ou menores que 0,05 muito bons. Para a comparação de modelos alternativos, utilizaram-se o AIC (*Akaike Information Criterion*) e o MECVI (*Expected Cross Validation Index*), quando o método de estimação utilizado é a Máxima Verossimilhança). Para

ambos os índices, quanto menor o valor maior a estabilidade do modelo para a população (Pilati e Laros, 2007; Marôco, 2010).

Figura 1 - Etapas da Análise de Equação Estruturais.

1.8.3 Vantagens da utilização da Modelagem de Equações Estruturais para o estudo dos sintomas depressivos perinatais

A partir destas explicações teóricas a respeito da SEM outras vantagens do método ante aos métodos usuais de regressão logística ou regressão linear ficam mais claras. Ao permitir a construção de uma variável latente a partir das covariâncias de variáveis manifestas dispostas

no submodelo de medida, a análise através da SEM estipula os erros de mensuração de cada uma das variáveis observadas. Assim, a variância das variáveis manifestas que não é explicada pela variável latente é designada como “erros de medida” ou “resíduo” e acabam não influenciando no modelo de medida final. Por outro lado, a variável latente exógena acaba não possuindo um erro de mensuração agregado à mesma, já que é composta apenas pelas variâncias comuns entre as variáveis expressas que compõem a dimensão proposta (Maruyama, 1997). Assim, a SEM permite a criação de constructos mais “puros” para mensurar variáveis difíceis de serem mensuradas, como são os casos de constructos psicométricas. Como geralmente são baseados em modelos teóricos previamente formulados, estes submodelos de medida acabam gerando uma análise fatorial confirmatória (Marôco, 2010), com um índice de ajuste que permite comparar diferentes estruturas fatoriais. Métodos usuais de regressão logística ou regressão linear, além de não permitirem a consideração de erros de mensuração das variáveis, não oferecem índices de ajuste do modelo (Pilati e Laros, 2007).

No submodelo estrutural, de modo semelhante, assume-se que as variâncias das variáveis endógenas não explicadas pelas variáveis exógenas são explicadas por “erros” (se a variável endógena é manifesta) ou por “perturbações” (no caso de variáveis endógenas latentes) (Marôco, 2010), que podem, inclusive, dever-se a variáveis não contempladas no modelo. Este é mais um dos motivos pelos quais a SEM não fornece um modelo único para a explicação de um fenômeno, o que pode ser uma vantagem se não temos total entendimento da fisiopatologia do fenômeno em estudo. Através da SEM conseguimos avaliar também a qualidade do ajustamento do modelo teórico, podendo comparar diferentes modelos propostos para a explicação de um mesmo fenômeno. Através de diferentes índices, mensura-se o quão bem um modelo teórico é capaz de reproduzir a estrutura correlacional das variáveis manifestas na amostra em estudo (Pilati e Laros, 2007; Marôco, 2010).

Além disso, dentre as vantagens da SEM há a possibilidade da inclusão de diferentes desfechos, sejam estes dados por variáveis endógenas ou por variáveis exógenas. Por conta disso, é uma boa alternativa para a análise de dados nos quais a variável dependente de um modelo é variável independente para outro modelo (Maruyama, 1997; Chandola *et al.*, 2006; Hair *et al.*, 2009). Além disso, é um método adequado para a mensuração de efeitos indiretos entre variáveis e de correlação entre diferentes desfechos, o que a regressão múltipla faz com limitações (Maruyama, 1997). Deste modo, para levar em consideração variáveis que são

mensuradas em momentos distintos, como são os casos das variáveis mensuradas em estudos de coorte, a SEM tem vantagens ante a regressão múltipla (Silva, A. A. M. *et al.*, 2010).

Além destas vantagens, a forma com que são construídas as variáveis latentes permite ainda que se contorne o problema da colineariedade entre variáveis expressas, problema frequentemente presente quando se possui no modelo diversos constructos relacionados a medidas psíquicas (Maruyama, 1997; Pilati e Laros, 2007).

1.8.4 A utilização da Modelagem de Equações Estruturais para a verificação de efeitos de moderação ou de mediação de variáveis

A verificação de potenciais efeitos moderadores ou mediadores também é possível através da SEM. Variáveis com suposto efeito mediador são colocadas no modelo estrutural entre uma variável precursora e uma variável desfecho. Para a verificação de efeitos de moderação de determinada variável em outras, uma técnica possível é a denominada “análise multigrupos”. Tal procedimento tem o intuito de verificar se os coeficientes ou trajetórias estruturais que relacionam variáveis não diferem significativamente entre duas populações distintas (ou seja, são “invariantes”).

De forma usual, a análise multigrupos inicia-se com a comparação do ajustamento do modelo aos diferentes grupos, impondo uma série de restrições ordenadas e de complexidade crescentes (Marôco, 2010):

- I. *Invariância configuracional*: a mesma estrutura fatorial em todos os grupos (serve de modelo basal). Avalia se a estrutura configuracional dos fatores e dos itens destes é a mesma nos diferentes grupos.
- II. *Invariância de medida*: os pesos fatoriais e os interceptos não diferem entre os grupos. Avalia se os modelos de medida são invariantes entre os grupos.
- III. *Invariância estrutural*: os coeficientes estruturais são iguais em todos os grupos. Avalia se as relações causais são invariantes entre os grupos.

Numa 1ª etapa ajusta-se o modelo a cada um dos grupos individualmente, eliminando-se os itens que não contribuíam para a qualidade do ajustamento do modelo. Avalia-se, em outras palavras, se a estrutura fatorial foi a mesma em todos os grupos testados (invariância configuracional). Na 2ª etapa, a invariância do modelo de medida é avaliada nos dois grupos por comparação do modelo não constrito (com pesos fatoriais e variâncias/covariâncias dos fatores livres) com um modelo constrito onde são fixados os pesos fatoriais e as

variâncias/covariâncias nos dois grupos. Finalmente, na 3ª etapa, a invariância do modelo estrutural é avaliada por comparação do modelo com coeficientes estruturais livres *versus* o modelo com coeficientes estruturais fixos e iguais nos dois grupos.

A significância estatística da diferença dos dois modelos é feita com o teste do qui-quadrado como descrito em Marôco (2010). Normalmente, a estatística do teste é dada pela diferença dos χ^2 do modelo com pesos fatoriais (variâncias ou coeficientes) fixos e do modelo com pesos fatoriais (variâncias ou coeficientes) livres. Se esta diferença dos χ^2 dos dois modelos não for significativa para um nível de significância de 5% ($p > 0,05$) podemos concluir que a qualidade de ajustamento **não** difere significativamente entre os modelos com pesos fixos e com pesos fatoriais livres. Em outras palavras, que não há evidências de que o modelo se comporte de forma diferente nos diferentes grupos avaliados (i.e: há invariância entre os grupos, ou seja, a variável que define os grupos não tem um efeito moderador no modelo estrutural). Se a hipótese de invariância configuracional não for rejeitada, passa-se para o passo seguinte, testando-se a invariância dos modelos de medida, e assim sucessivamente.

Em se encontrando que os modelos estruturais são invariantes entre as populações testadas, pode-se avaliar ainda efeitos moderadores das variáveis que definem os grupos em trajetórias específicas do modelo estrutural proposto. Isto é feito através do teste Z produzido pelo AMOS para as comparações 2 a 2. Já no caso de os modelos estruturais não se mostrarem invariantes, entende-se que o próprio modelo não se ajusta da mesma forma para ambos os grupos. Isto pode dever-se tanto a caminhos específicos entre variáveis, quanto a outros argumentos adicionados ao modelo. Assim, neste caso, o teste Z apenas infere que algumas trajetórias podem comportar-se de forma diferentes entre as amostras (Marôco, 2010).

1.9- Justificativa e contribuições científicas esperadas.

A origem fetal de diversas condições médicas gerais crônicas do adulto, como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, doença arterial coronariana, dislipidemias, hipertensão arterial, entre outras, foi originariamente descrita por Barker e mais tarde postulada como “hipótese do fenótipo econômico ou poupador” (Hales e Barker, 1992). Neste modelo, fatores pré-natais, sejam ambientais ou genéticos, modulariam o crescimento pré-natal e estabeleceriam uma “programação” metabólica e funcional que teria repercussões hormonais e metabólicas não somente no início, mas durante toda a vida. Estas condições clínicas possuem uma origem complexa e multifatorial, com interação entre fatores ambientais e genéticos ligados à suscetibilidade individual. Conforme discutido anteriormente, transtornos depressivos

maiores, pelas suas características de cronicidade, recorrência e associação com vulnerabilidade biológica e com a ocorrência de eventos estressores durante a vida, parecem ter um padrão semelhante ao descrito para outras condições médicas crônicas. Neste sentido, para a caracterização de populações com maior risco de doenças crônicas, a epidemiologia deve atuar fazendo uso de duas estratégias: obtenção de evidências de exposição a agentes ambientais de risco na população e detecção de indivíduos com maior suscetibilidade quando expostos a esses agentes, herdados ou adquiridos (Mendonça, 2001).

Os avanços nas áreas de genética e biologia molecular obtidos nas últimas décadas têm repercutido de maneira significativa em estudos epidemiológicos. A elucidação dos mecanismos causais das doenças crônicas depende da identificação e quantificação das interações entre os fatores genéticos e exposições ambientais. A compreensão destes processos tende a ser cada vez mais complexa e a rapidez com que vem se desenvolvendo a biologia molecular pode levar a interpretações imprecisas e nem sempre satisfatórias (Flint e Kendler, 2014). Neste contexto, se faz necessário um esforço cada vez maior de integração entre as diversas áreas (clínica, biologia, epidemiologia e ciências sociais) para que os achados no nível molecular sejam validados por estudos dentro do contexto populacional. Estudos centrados no nível individual e molecular associados a outros que incorporem variáveis contextuais relacionadas a fatores que afetam grupos de indivíduos ou populações, bem como a utilização de diversas metodologias, podem trazer contribuições relevantes para uma melhor compreensão da fisiopatogenia de diferentes condições clínicas, incluindo os transtornos psiquiátricos.

Além de altamente prevalente, a depressão periparto apresenta um importante impacto negativo sobre a vida dos filhos de mulheres afetadas: a DPP está associada com interações de menor qualidade entre mães e seus filhos (Henshaw, 2003), mais perdas de consultas de rotina com o pediatra e maior frequência de visitas a unidades de emergência (Heron, Craddock e Jones, 2005) e maiores níveis de distúrbios psiquiátricos entre as crianças (Reck *et al.*, 2009). Apesar desta relevância, a depressão neste período gravídico-puerperal ainda é um subdiagnosticada, subtratada e pouco compreendida. Alguns estudos desenvolvidos até o momento apontam para uma associação entre ocorrência de estressores ambientais e história prévia de sintomas depressivos e ansiosos e a ocorrência de sintomas depressivos perinatais, mas informações relativas o papel, na fisiopatogenia da depressão, da interação entre vulnerabilidade genética e experiências estressantes durante a gestação ainda são escassas e controversas.

Além da importância distinta dos estados depressivos ao longo do período gravídico-puerperal, estas ocorrências podem ajudar no estudo dos transtornos depressivos de forma geral.

Ainda é motivo de controvérsia a definição psicopatológica dos episódios depressivos ao longo do período periparto como distinta dos episódios depressivos em outros períodos de vida. Apesar de haver diversas hipóteses envolvendo alterações biológicas na fisiopatologia da depressão do período periparto (Bloch, Daly e Rubinow, 2003), os resultados apontados pela literatura ainda não apresentam grande consistência (Miller, 2002; Seyfried e Marcus, 2003; Patel *et al.*, 2012). Assim, os fatores biológicos sozinhos não parecem ser suficientes para demonstrar uma psicopatologia distinta dos episódios depressivos periparto comparados com episódios depressivos em outros períodos de vida (Godderis, 2011). Desta forma, a depressão periparto pode oferecer um bom modelo para o estudo e o entendimento da fisiopatologia da depressão, afinal, estes fenômenos acontecem em apenas um sexo, em faixas etárias delimitadas e durante um período bem específico da vida que pode ser predito (Whiffen, 1991). Desta forma, a utilização da modelagem de equações estruturais, uma forma de análise diferente da maior parte dos estudos publicados na área, pode sedimentar e aprofundar o conhecimento dos caminhos possíveis de relação entre os fatores estressores ambientais, os fatores protetores, o estresse percebido e os estados depressivos. Estes avanços podem ser importantes não só para a depressão no período periparto, mas também em outros momentos de vida.

Diante das vantagens da SEM para o estudo das relações genético-ambientais nos estados depressivos perinatais apontadas acima, é de se questionar, o motivo pelo qual nenhum dos estudos desta área específica publicados até o momento terem utilizado este método apontado (Figueiredo *et al.*, 2014). Além da ampla utilização de análises de regressão logística, a SEM tem uma importante desvantagem. Por ser um modelo preferencial para variáveis que assumem uma distribuição normal e uma relação linear entre as mesmas (Kline, 2004), a utilização deste método em pequenas amostras ou em delineamentos caso-controle não é adequada. A metodologia deste trabalho, com um grande número de sujeitos, em um delineamento de coorte longitudinal, permite, portanto, a utilização deste método para a avaliação das relações genético-ambientais nos estados depressivos perinatais, se valendo de todas as vantagens trazidas pela SEM.

A inconsistência dos resultados com os fatores biológicos, somada à importância dos fatores psicossociais no desencadeamento da depressão periparto, levanta uma hipótese de que talvez não haja apenas um fator responsável pela causalidade, mas possivelmente uma interação entre fatores biológicos e fatores ambientais. Desta forma, ao analisarmos fatores que oferecem uma vulnerabilidade genética, associando-os aos fatores ambientais, esperamos não só avançar no entendimento da fisiopatologia da depressão periparto, mas também contemplar possíveis diferenças e/ou similaridades fisiopatológicas entre a depressão periparto e a depressão que

acontece em outros momentos da vida. A partir disso espera-se ainda que o diagnóstico e o tratamento venham a ser mais eficazes e precoces, visto as implicações negativas da depressão perinatal ao binômio mãe-filho. Em termos de políticas públicas, os resultados obtidos neste estudo também podem contribuir para a proposição de medidas de controle e prevenção dos principais determinantes do desfecho desfavorável para a mãe.

2. Objetivos e Hipóteses

2. Objetivos

Este estudo objetiva investigar a interação genético-ambiental na etiologia dos estados depressivos perinatais, numa coorte de conveniência iniciada no período pré-natal.

Especificamente, pretende-se:

- a) Identificar a prevalência de sintomas depressivos durante a gestação e no período pós-parto na coorte estudada.
- b) Avaliar os polimorfismos das regiões promotoras dos genes para o transportador de serotonina (*5-HTTLPR*) e para o receptor de CRH1 na coorte estudada.
- c) Estimar a associação entre sintomas depressivos na gestação e no pós-parto e variáveis demográficas, ambientais, comportamentais e perceptuais.
- d) Avaliar o impacto do *5-HTTLPR* e do *CRH1* na ocorrência de sintomas depressivos durante a gestação e o pós-parto.
- e) Verificar a validade da EPDS aplicada por via telefônica para a detecção de estados depressivos no puerpério.
- f) Testar interações genético-ambientais entre os polimorfismos e os fatores estressores ambientais estudados no entendimento da etiologia da depressão na gestação e no pós-parto por meio de diferentes métodos estatísticos (regressão logística e modelagem de equações estruturais).
- g) Avaliar, na população investigada, a aplicabilidade de inventários psicométricos validados para o Brasil, utilizando análises fatoriais confirmatórias.
- h) Formular um modelo teórico para explicação da depressão gestacional e da depressão puerperal através da modelagem de equações estruturais.
- i) Avaliar o efeito moderador do *5-HTTLPR* e do gene para o receptor de CRH1 no modelo teórico desenvolvido.
- j) Testar o efeito moderador da cor referida pela gestante nas interações genético-ambientais.

2.1 - Hipóteses

1. Os índices de prevalência de sintomas depressivos significativos durante o período periparto serão semelhantes em diferentes cidades brasileiras, ante à utilização das mesmas metodologias de coleta.

2. Os polimorfismos do *5-HTTLPR* e do gene para o receptor de CRH1 na população brasileira terão distribuições semelhantes à população de outros países.
3. As associações entre fatores demográficos e ambientais e a depressão gestacional e puerperal serão semelhantes entre as duas cidades avaliadas.
4. A gestação e o pós-parto imediato serão eventos estressores por si só, portanto, indivíduos portadores de polimorfismos associados com maior vulnerabilidade biológica para a depressão estarão mais propensos a desenvolver sintomas depressivos durante o período periparto, independentemente dos eventos estressores ambientais.
5. A ocorrência de eventos estressores nos 12 meses que antecedem a gestação associar-se-ão a uma maior probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos durante o período periparto, ampliando a susceptibilidade observada na hipótese acima aventada.
6. Não só a ocorrência de eventos estressores, mas também a experiência subjetiva de estresse e a presença de sintomas depressivos durante a gestação associar-se-ão com maior probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos durante o pós-parto, em indivíduos portadores de polimorfismos associados com maior vulnerabilidade biológica para a depressão.
7. A aplicação de um inventário para a avaliação da depressão puerperal por via telefônica mostrar-se-á útil como estratégia para a detecção de casos.
8. As análises fatoriais confirmatórias dos inventários avaliados demonstrarão bons índices psicométricos para a avaliação dos constructos medidos.
9. Os fatores estressores e protetores estudados serão importantes precursores da depressão gestacional, servindo como base para a formulação de um modelo teórico com bons índices de ajuste, tanto para a depressão gestacional quanto para a depressão puerperal.
10. Haverá um efeito diferencial da vulnerabilidade genética aos estressores ambientais de acordo com a etnia/cor do indivíduo.

3. Metodologia

3. Metodologia

3.1 – Contexto e delineamento do estudo

Este estudo é parte de um projeto temático denominado: “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras”, aprovado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo nº 2008/53593-0). Este projeto temático tem sido referido na literatura científica pelo acrônimo “BRISA”: *The Brazilian Ribeirao Preto and Sao Luis prenatal cohort* (Silva *et al.*, 2014). A coleta de dados no período puerperal não estava prevista no projeto temático original, sendo elaborado projeto complementar e solicitado auxílio da FAPESP para a realização desta fase da pesquisa. O projeto “Interação genético-ambiental nos estados depressivos pós-parto” foi financiado sob o processo nº 2010/09066-6.

O estudo foi realizado em duas cidades brasileiras com realidades socioeconômicas contrastantes: Ribeirão Preto (RP) e São Luís (SLZ). A cidade de Ribeirão Preto é localizada na região nordeste do estado de São Paulo, Sudeste do Brasil, uma região rica e industrializada, com um IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) de 0,800 em 2010, ocupando o 40º maior índice no Brasil (Pnud; 2010). A população em 2010 era de 604.682 habitantes (Ibge, 2010). É uma das cidades mais desenvolvidas do país, com 99% das residências abastecidas por água encanada e esgotos sanitários. Sua principal atividade econômica é a agroindústria da cana-de-açúcar, além de comércio e serviços. Constitui-se, ainda, em um centro universitário regional por excelência (Barbieri *et al.*, 2006).

A cidade de São Luís é a capital do estado do Maranhão, situando-se em uma ilha localizada no litoral norte do estado, na região Nordeste do país. Seu IDH foi 0,768 em 2010, ocupando a 249ª posição no Brasil (Pnud; 2010). Sua população em 2010 era de 1.014.837 habitantes (Ibge, 2010). Localiza-se em uma das regiões mais pobres do país, onde apenas 50% das residências são ligadas à rede de esgotos e 75% recebem água encanada. Sua atividade econômica está ligada à siderurgia do alumínio, exportação de minério da serra de Carajás e da produção estadual da soja, além de comércio e serviços (Silva *et al.*, 2001).

O estudo teve um desenho de uma coorte prospectiva. Foram usados métodos clássicos de entrevista, aplicação de questionários e mensurações biológicas para avaliar fatores de risco clássicos para depressão durante a gestação e o pós-parto.

3.2 - Critérios para composição da amostra

A amostra inicialmente prevista era de 3.000 gestantes procedentes de Ribeirão Preto, SP, e São Luís, MA, (1.500 participantes de cada cidade) e que se encontrassem entre 25 e 28 semanas de gestação. Detalhes do protocolo de coleta foram descritos previamente (Silva *et al.*, 2014). No momento do planejamento do estudo não era possível se obter uma amostra aleatória representativa de mulheres grávidas das populações de interesse devido à inexistência de registros de mulheres grávidas ou de mulheres que faziam pré-natal. Desta forma, todas as gestantes que realizaram consultas de pré-natal até o 5º mês de gravidez em hospitais e unidades de saúde em ambas as cidades foram consideradas como elegíveis para esta amostra inicial. No momento da inclusão no estudo, a idade gestacional foi avaliada a partir de ultrassonografia realizada no primeiro trimestre da gravidez e, quando não disponível, pela data da última menstruação ou por estimativa clínica. A gemelaridade também foi avaliada neste momento, sendo incluídas no estudo apenas as mulheres com gravidez única.

3.3 – Captação de voluntárias ao longo das fases do estudo

No momento da consulta de pré-natal, as mulheres foram contatadas nos serviços e consultórios de pré-natal e convidadas para participar da pesquisa. Foi feita também divulgação na mídia, quando foi fornecido telefone da pesquisa para as mães interessadas entrarem em contato e agendar entrevista, adotando-se procedimento usado em coorte anterior (Barbieri *et al.*, 2006). Apesar de a divulgação incluir a mídia, profissionais médicos que atendem no segmento de saúde suplementar e privado e serviços de imagiologia ultrassonográfica que atendem uma clientela diversa, a maior parte dos hospitais e unidades de saúde que foram contatadas pertence ao sistema público de saúde, atendendo predominantemente à população de rendas média e baixa. Desta forma os dados desta coorte não seriam representativos da população dos municípios, sendo assim uma coorte de conveniência. Neste contexto, é importante que sejam obtidos números adequados de mulheres em cada uma das categorias das variáveis do estudo para se realizar um contraste com adequado poder estatístico. Acredita-se que uma maior homogeneidade socioeconômica da população a ser entrevistada representa uma vantagem para o estudo, por diminuir a probabilidade de confundimento por fatores socioeconômicos.

As gestantes que aceitaram participar do estudo foram convidadas a comparecer no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) ou ao Hospital Universitário Unidade Materno-Infantil (HUMI) em São Luís, quando foram coletados dados

sociodemográficos e clínicos por meio de entrevistas e auto relatos para o preenchimento de instrumentos padronizados e coleta de material biológico. As gestantes que não responderam ao questionário que avaliava os sintomas depressivos gestacionais foram excluídas do estudo aqui descrito, afinal, este era um dos desfechos principais. Os procedimentos de coleta de dados serão detalhados mais abaixo.

Ainda, no momento da entrevista realizada no período pré-natal, as mulheres receberam um cartão/diploma de identificação para apresentarem na maternidade por ocasião do parto. Além disso, à época do parto, as maternidades das duas cidades foram monitoradas pela equipe de pesquisadores do projeto, em busca das crianças nascidas das mulheres participantes da coorte de conveniência. A estas mulheres, foi aplicado um novo questionário por uma equipe treinada, o que compôs o segundo momento de coleta desta amostra de conveniência. As mães que não foram encontradas neste momento, foram excluídas das análises que contemplaram o desfecho dos sintomas depressivos puerperais.

No período puerperal, estas mulheres foram novamente contatadas para compor o terceiro momento de coleta de dados. Para isso, após o nascimento do bebê, a equipe responsável pela coleta nas maternidades cadastrava as mães em uma planilha no programa Excel. Esta planilha era enviada semanalmente para a equipe responsável pela coleta no período puerperal. A partir de 15 dias do parto, uma equipe de médicos psiquiatras, residentes de psiquiatria e psicólogos começava as tentativas de contato telefônico com a mãe para a coleta de dados referentes ao período puerperal. Esta equipe foi instruída a realizar as entrevistas com as mães até que estas completassem o 1º ano de puerpério. Foram excluídas deste estudo as mães que não foram encontradas após este período, que solicitaram o desligamento desta fase da pesquisa ou aquelas para as quais não conseguiu-se contato após pelo menos cinco tentativas de contato telefônico, em dias e horários diferentes e usando todos os números de contato disponibilizados nas fases anteriores do estudo.

3.4 - Instrumentos de avaliação

3.4.1 – Avaliação no pré-natal

O questionário do pré-natal previsto no projeto temático ao qual este projeto complementar se associou era composto por blocos relativos a informações sobre dados sociodemográficos, hábitos de vida, condições de saúde da mãe, ocorrência de eventos

estressores, violência, ansiedade, depressão, entre outras. Neste estudo foram utilizadas as informações deste questionário dispostas nos próximos itens:

3.4.1.1- Dados de identificação, socioeconômicos e demográficos.

Foram incluídas as seguintes informações relativas à gestante: número de identificação, nome completo, data do nascimento, endereço, ponto de referência, bairro e telefones para contato, endereços e contatos de familiares e /ou pessoas próximas da mãe, escolaridade, situação conjugal, número de filhos, atividade ocupacional, renda familiar e per capita em salários mínimos.

3.4.1.2 – Depressão materna durante a gestação

A ocorrência de sintomas depressivos durante a gravidez foi avaliada por meio da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998) (bloco P do ANEXO A). Trata-se de um instrumento de rastreamento elaborado pelo Instituto Americano de Saúde Mental (*National Institute of Mental Health*) visando identificar humor depressivo em estudos populacionais. É um instrumento auto-aplicável de 20 itens que tem a finalidade de detectar sintomas depressivos em populações adultas. A escala compreende itens relacionados a humor, comportamento e percepção que foram considerados relevantes em estudos clínicos sobre depressão. Nesta escala, os indivíduos entrevistados respondem por quantos dias na última semana sentiram alguns sintomas de depressão e o escore total (0 a 60) reflete a gravidade de sintomas depressivos. O escore total é obtido por meio da somatória das pontuações de cada item da CES-D após a inversão dos itens 4, 8, 12 e 16, conforme é proposto pela escala original (Weissman *et al.*, 1977). Na validação para o Brasil, os 20 itens da escala foram divididos em 4 fatores: “Humor” (itens 3, 6, 13, 14 e 18), “Psicomotor” (itens 5, 7, 11 e 20), “Bem-estar” (itens 8, 12 e 16) e “Relações Interpessoais” (itens 1, 9, 10, 15, 17 e 19) (Silveira e Jorge, 1998).

3.4.1.3 - Estresse materno

A percepção subjetiva de estresse materno foi avaliada por meio da Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983), traduzida e validada para o português (Luft *et al.*, 2007) (bloco M do ANEXO A). Nesta escala, os itens propõem-se a mensurar o grau em que os indivíduos consideram suas vidas imprevisíveis,

incontroláveis e sobrecarregadas, componentes centrais na experiência de estresse, cobrindo um período de um mês. A PSS possui 14 questões, cujas pontuações podem variar de zero a quatro (0=nunca; 1=quase nunca; 2=às vezes; 3=quase sempre 4=sempre). As questões formuladas positivamente (4, 5, 6, 7, 9, 10 e 13) têm sua pontuação somada invertida, da seguinte maneira: 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 e 4=0. As outras questões são negativas e devem ser somadas diretamente. O total da escala é a soma das pontuações destas 14 questões e os escores podem variar de 0 a 56 (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983).

Além da versão com 14 itens, a PSS também está disponível em versões de 10 e de 4 itens (Luft *et al.*, 2007). A estrutura fatorial da versão de 14 itens foi avaliada para a população brasileira, encontrando 2 fatores principais em uma análise fatorial exploratória pelo método dos componentes principais: o fator 1, denominado de “percepção negativa” ou “*distress percebido*” e o fator 2, “percepção positiva” ou “*coping percebido*”. Segundo este estudo, os itens 1, 2, 3, 8, 11, 12 e 14 pertenceriam ao fator 1, enquanto os itens 4, 5, 6, 7, 9, 10 e 13 pertenceriam ao fator 2 (Luft *et al.*, 2007). Apesar desta versão ser útil, a versão com 10 itens apresentou melhor consistência interna, compondo todos os itens da escala em apenas um fator (Luft *et al.*, 2007).

A ocorrência de eventos estressores nos últimos 12 meses foi avaliada por meio de questionário desenvolvido especificamente para este fim (bloco N do ANEXO A). O questionário, composto por oito questões, aborda a respeito da ocorrência de problemas de saúde, morte de entes queridos, dificuldades financeiras, rompimento de relacionamento conjugal, mudança de casa, assalto, roubo e violência física.

3.4.1.4 - Discriminação racial

As experiências de discriminação racial foram avaliadas através do questionário de Experiências de Discriminação (EOD) revisado (Krieger *et al.*), traduzido para o português e utilizado pelo estudo brasileiro PRÓ-SAUDE (Faerstein *et al.*, 2005) (bloco Q do ANEXO A). Este questionário avalia nos indivíduos a ocorrência de experiências de discriminação devido à sua raça, etnia ou cor em uma de nove situações: a) na escola, b) ao ser contratada ou obter emprego, c) no trabalho, d) ao buscar uma casa, e) ao procurar assistência médica, f) ao ir a uma loja ou a um restaurante, g) ao buscar crédito, empréstimos bancários ou hipotecários, h) na rua ou em outro lugar público e i) na polícia ou no tribunal. Para cada resposta positiva, o questionário propõe uma avaliação de frequência de discriminação.

Além destes itens, perguntou-se ainda à gestante se nos últimos 12 meses ela havia se sentido discriminada por alguma instituição ou pessoa (bloco N do ANEXO A). No caso positivo, a mesma assinalaria o motivo: a) cor ou raça, b) o fato de ser mulher, c) sua religião ou culto, d) sua opção ou preferência sexual, e) doença ou deficiência física, f) sua idade ou g) sua condição socioeconômica. Tais itens, excetuando-se a discriminação por cor ou raça, compuseram a variável denominada neste trabalho de “outros motivos de discriminação”.

3.4.1.5 – Violência psicológica, sexual ou física

Uma outra forma de estressor ambiental avaliada foi a violência sofrida pela gestante. Para isso, utilizou-se a Escala de violência do estudo “*World Health Organization Violence Against Women*” (WHO VAW). Trata-se de um instrumento desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), traduzido e validado para o Brasil (Schraiber *et al.*, 2010) (bloco T do ANEXO A), cujo propósito é avaliar a violência física, psicológica ou sexual sofrida pela mulher durante a vida ou durante os últimos 12 meses. Neste estudo adaptou-se o questionário para a utilização especificamente durante a gravidez. O questionário é composto por 4 questões relativas à violência psicológica, 6 relativas à violência física e 3 relativas à violência sexual. Cada um dos itens permite que a voluntária responda “não”, “uma vez”, “poucas vezes” ou “muitas vezes”.

3.4.1.6 – Características da Rede de Apoio Social

Utilizou-se a Escala de Apoio Social do *Medical Outcome Study* (EAS-MOS) para qualificar esta rede de apoio (Sherbourne e Stewart, 1991). Este instrumento, em sua forma original, propõe 19 questões desenvolvidas para contemplar cinco dimensões de apoio social: *material* – provisão de recursos práticos e ajuda material; *afetiva* – demonstrações físicas de amor e afeto; *interação social positiva* – contar com pessoas com quem relaxar e divertir-se; *emocional* – habilidade da rede social em satisfazer as necessidades individuais em relação a problemas emocionais, por exemplo situações que exijam sigilo e encorajamento em momentos difíceis da vida; *informação* – contar com pessoas que aconselhem, informem e orientem. Para todas as perguntas, são oferecidas cinco opções de resposta em uma escala Likert que varia de “nunca” a “sempre”.

A versão deste instrumento utilizada neste estudo foi traduzida e validada para a população brasileira, obtendo índices psicométricos adequados para a sua utilização (Griep *et*

al., 2005). Através desta validação, as cinco dimensões originalmente propostas foram agrupadas em 3: “Apoio material” (itens 9,12,19 e 22), “Interação social positiva/ Apoio afetivo” (itens 13,14,17,18,21,25 e 27) e “Apoio Emocional/ Informação” itens 10, 11, 15, 16, 20, 23, 24 e 26.

Também utilizamos perguntas referentes à quantidade de parentes e amigos com que a gestante se sentia à vontade e podia falar sobre quase tudo (bloco S ANEXO A), como forma de avaliação da rede de apoio social.

3.4.2 – Avaliação no nascimento

O questionário do nascimento, previsto no projeto temático, é composto por blocos relativos a informações sobre dados de identificação e de contato, dados sociodemográficos, hábitos de vida, dados do companheiro, dados da saúde sexual e reprodutiva, morbidades, características da gestação atual e do pré-natal, características do parto e do nascimento, exposição ao citomegalovírus e dados clínicos registrado em prontuário. Para este estudo foram utilizadas as informações do questionário de nascimento relativas à cor da pele da mãe, e características do parto. A informação a respeito da cor ou raça da participante do estudo foi categorizada a partir da pergunta: “Qual a cor da sua pele”, com opções para a resposta conforme o proposto pelo IBGE (Faerstein *et al.*, 2005): branca; preta/ negra; parda/ mulata/ cabocla/ morena; amarela/ oriental; indígena; não sabe.

Há ainda informações referentes ao recém-nascido (RN), que foram coletadas através de um outro questionário, coletado por técnicas de pesquisa treinadas a extraírem os dados do prontuário nas primeiras horas após o nascimento do bebê. Deste, utilizaram-se os dados referentes ao sexo e peso do bebê ao nascer, índice de Apgar no 5º minuto, problemas do bebê ao nascer e destino do RN logo após o nascimento.

3.4.3 – Avaliação no puerpério

Por meio de uma entrevista telefônica realizada no puerpério, foi aplicado um questionário desenvolvido especificamente para este estudo (ANEXO B), com a finalidade de obter informações relativas à: amamentação; menstruação; uso de medicações; uso de contraceptivos, sintomas disfóricos pré-menstruais, história pessoal prévia de depressão e de imigração geográfica.

Para a avaliação de episódios depressivos prévios, a pergunta feita pelo telefone era: “A senhora já teve depressão alguma vez na sua vida, *diagnosticada por um clínico?* ”. Os entrevistadores eram orientados a fornecerem explicações em caso de dúvidas da mãe, e de certificarem do correto entendimento da pergunta. Caso as mães tivessem queixas de sintomas, mas não tivessem procurado atendimento médico, a resposta codificada seria “não”. O diagnóstico por qualquer outro especialista médico também era considerado como positivo.

A amamentação no seio materno também foi avaliada a partir da seguinte pergunta, presente no mesmo questionário: “Você está amamentando?”.

Desta entrevista colheram-se ainda os dados referentes a sintomas depressivos puerperais.

3.4.3.1 – Depressão materna durante o puerpério

A ocorrência de sintomas depressivos no período pós-parto foi avaliada por meio da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (*Edinburg Postnatal Depression Scale* EPDS) (Cox, Holden e Sagovsky, 1987), traduzida e adaptada para o português (Santos *et al.*, 2007) (ANEXO B). Atualmente, pela facilidade e rapidez de aplicação, esta é a escala mais utilizada para rastreamento de sintomas depressivos que se manifestam após o parto, sendo validada para diversos países, com boa sensibilidade e especificidade (70 a 85%, dependendo do ponto de corte utilizado) (Adouard, Glangeaud-Freudenthal e Golse, 2005; Logsdon, Usui e Nering, 2009). Trata-se de um instrumento composto de 10 itens, cobrindo sintomas psíquicos como humor depressivo, autodesvalorização, sentimentos de culpa, ideias de morte ou suicídio, perda do prazer em atividades anteriormente consideradas agradáveis, fadiga, diminuição da capacidade de pensar, de concentrar-se ou de tomar decisões, além de sintomas fisiológicos (insônia ou hipersônia) e alterações do comportamento (crises de choro). A análise fatorial exploratória para esta escala demonstrou que os 10 itens adequavam-se a uma divisão em 2 fatores, denominados de “depressão” (itens 9, 10, 8, 7, 5 e 1) e de “ansiedade cognitiva” (itens 6, 3, 4 e 2) (Santos, Martins e Pasquali, 1999). Cada item deve ser pontuado de 0 a 3, de acordo com a presença ou a intensidade do sintoma. A somatória dos pontos perfaz um escore total de 30, sendo considerado como indicativo de quadro depressivo valores entre 9 e 13, dependendo dos estudos de validação do instrumento, como já citado na introdução deste trabalho.

Apesar de a EPDS ser originalmente proposta como um instrumento autoaplicável, neste estudo a escala foi aplicada por um entrevistador previamente treinado, sendo as questões elaboradas na mesma ordem em que aparecem na escala original. Esta decisão de a escala ser

lida por um entrevistador também foi tomada em estudos anteriores (Santos, Martins e Pasquali, 1999; Santos *et al.*, 2007), tendo em vista as características de escolaridade da população brasileira. Ressalta-se ainda que, neste trabalho, a EPDS foi aplicada por via telefônica, o que exigiu um estudo de validação específico (Figueiredo *et al.*, 2015).

A confirmação ou exclusão do diagnóstico de DPP para as puérperas selecionadas neste estudo de validação foi feita por meio da aplicação face a face da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV, versão clínica – SCID-CV (First *et al.*, 1997), traduzida e adaptada para o português (Del-Ben *et al.*, 2001). Além disso, no momento da vinda das puérperas selecionadas, uma nova EPDS foi ainda respondida pela própria puérpera.

3.5 – Procedimentos para coleta de dados

3.5.1 – Procedimentos durante a gestação e o nascimento

Conforme descrito anteriormente e previsto no projeto temático ao qual este projeto se juntou, mulheres gestantes (25 a 28 semanas) foram convidadas a participar do estudo no momento do comparecimento a consulta pré-natal no hospital envolvido neste estudo. Após esclarecimentos sobre os procedimentos envolvidos e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (o detalhamento dos aspectos éticos encontra-se no item 3.11), foram aplicados os instrumentos descritos no item 3.4.1 e coletada amostra de sangue (descrito a seguir). Por ocasião do nascimento, as mulheres foram entrevistadas novamente. Todas as mulheres foram instruídas para comunicar que pertencem à coorte quando chegarem ao hospital e a se identificar com o cartão/diploma da pesquisa. Além disso, os hospitais de ambas as cidades foram monitorados diariamente para a identificação das mulheres pertencentes à coorte.

Os dados foram coletados em unidades de pesquisa clínica, por meio de entrevistas conduzidas por técnicos de pesquisa devidamente treinados. As entrevistas foram realizadas em um ambiente climatizado, individual e tranquilo, sem interferência de acompanhantes ou outras pessoas, garantindo, assim, a confidencialidade e fidedignidade dos dados.

3.5.2 – Procedimentos durante o puerpério

Após 15 dias de nascimento do bebê, todas as gestantes avaliadas desde o período pré-natal em ambas as cidades começaram a ser contatadas por via telefônica para a aplicação do questionário descrito no item 3.4.3 e da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo

(EPDS) (ANEXO B). Para isso, a equipe de técnicos responsáveis pela coleta no nascimento atualizava semanalmente uma planilha indicando quais as mães desta coorte que haviam tido bebês nas maternidades.

Através da aplicação da EPDS, mulheres de Ribeirão Preto com pontuações iguais ou maiores do que 10 na EPDS foram considerados como casos prováveis de DPP, sendo convidadas a passarem por avaliação face a face para confirmação do diagnóstico de DPP e validação da aplicação da EPDS por via telefônica (Figueiredo *et al.*, 2015). Assumindo-se uma estimativa de 10% de prevalência de DPP e que a EPDS apresentaria na amostra atual valor preditivo positivo em torno de 75%, à semelhança dos dados obtidos em estudo de validação da EPDS (Figueira *et al.*, 2009), presumiu-se que cerca de 400 mães seriam categorizadas como prováveis casos e triadas para as entrevistas diagnósticas. Tendo-se em vista que dados brasileiros de confirmação do diagnóstico por métodos considerados como padrão ouro apontam para prevalência, em nosso meio (entre 7,2 e 13,3%), semelhante àquela descrita na literatura, estimava-se a possibilidade de 300 casos confirmados de DPP na amostra em estudo.

O grupo controle para esta validação foi composto por mães com escores na EPDS menores de 10, pareadas por idade e tempo de puerpério, com as mães triadas como prováveis casos. Com isso, cerca de 20% das mães com EPDS < 10 deveriam ser submetidas às entrevistas diagnósticas.

3.6 – Avaliadores

Tanto os questionários realizados no período pré-natal como no nascimento foram lidos e preenchidos por entrevistadores de nível médio contratados pelo projeto temático do qual este é parte complementar. Os técnicos de pesquisa passaram por um treinamento disponibilizado pela equipe responsável pelo projeto BRISA, no qual orientações técnicas e éticas foram passadas e dúvidas foram sanadas. Ao longo de toda a coleta, pelo menos um membro da equipe de pesquisadores responsáveis pelo projeto ficava presente como supervisor.

A EPDS foi aplicada por meio de uma entrevista telefônica realizada por profissionais de nível superior (médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais) previamente treinados na aplicação do instrumento. Durante o período de treinamento dos avaliadores, foi feito um estudo piloto de maneira a garantir a confiabilidade dos avaliadores na aplicação do instrumento. Para a uniformização das entrevistas por via telefônica foi utilizado o protocolo exposto no ANEXO B.

A confirmação ou exclusão do diagnóstico de DPP, por meio da aplicação da SCID-CV, foi feita por médicos psiquiatras e psicólogos devidamente treinados na aplicação de entrevistas padronizadas e com experiência em diagnóstico em saúde mental. Esses entrevistadores não tinham informação sobre os escores obtidos na EPDS aplicada por telefone.

Os dados foram coletados em unidades de pesquisa clínica, por meio de entrevistas conduzidas por técnicos de pesquisa devidamente treinados. As entrevistas foram realizadas em um ambiente climatizado, individual e tranquilo, sem interferência de acompanhantes ou outras pessoas, garantindo, assim, a confidencialidade e fidedignidade dos dados.

3.7 – Detecção de polimorfismos do gene para o 5-HTT e para o receptor do CRH1

3.7.1 – Detecção do polimorfismo do gene para o transportador de serotonina (5-HTTLR)

Na ocasião da entrevista realizada no pré-natal, foram coletados 2 tubos de 4mL com EDTA de sangue venoso periférico de cada participante para a extração do DNA genômico. Os tubos contendo sangue foram enviados para o laboratório, onde foram feitas alíquotas de 2mL, identificadas e estocadas à -20°C. A extração do DNA genômico foi feita a partir de 200 µL de cada amostra, utilizando-se o QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Cat. No.51106) (Qiagen), conforme as instruções do fabricante. As amostras de DNA foram devidamente identificadas, quantificadas no espectrofotômetro (NanoDrop® 2000c – Thermo Scientific), e armazenadas à -20°C no Laboratório Multiusuário da FMRP-USP. Os mesmos procedimentos foram realizados para as amostras de Ribeirão Preto e São Luís, para compor o Biobanco do projeto BRISA.

O polimorfismo do 5-HTTLR consiste em uma fração de DNA que se repete ao longo do loci gênico, que é chamada de repetição em tandem de número variável (VNTR – *Variable Number of Tandem Repeats*). Esse polimorfismo apresenta o alelo curto (short - S), de 14 repetições e o alelo longo (long - L), de 16 repetições. São esperados os genótipos homozigoto do alelo longo (LL), homozigoto do alelo curto (SS) ou heterozigoto (SL).

Para a detecção do polimorfismo foi utilizado o seguinte par de *primers*: 5'-CCGCTCTGAATGCCAGCACCTAAC-3' e 5'-AGAGGGACTGAGCTGGACAACCAC-3' (Correa *et al.*, 2004), sintetizados pela empresa IDT®.

A reação de PCR (*Polymerase Chain Reaction*- Reação em cadeia de Polimerase) utilizando o par de *primers* selecionados foi feita com os seguintes reagentes, segundo o

protocolo da Taq DNA *Polymerase* (Invitrogen): 2,5 μ L de tampão da enzima (10X); 0,5 μ L de solução de desoxirribonucleotídeos trifosfato (10mM); 0,75 μ L de Cloreto de Magnésio (50mM); 0,5 μ L de primer sense (10 μ M); 0,5 μ L de primer antisense (10mM); 0,2 μ L de enzima Taq polimerase (1 unidade), adicionados a 3 μ L de DNA (aproximadamente 30ng/ μ L) de DNA e água qsp para o volume final de 25 μ L. Para cada 40 reações foi feito um controle contendo todos os componentes da reação, exceto amostra de DNA, para excluir-se a possibilidade de contaminações cruzadas com DNA de outra origem, em algum dos reagentes, e no transcorrer da manipulação dos experimentos. As PCRs foram feitas para todas as amostras coletadas no período pré-natal.

Em seguida foram realizados ciclos repetidos de desnaturação do DNA, anelamento dos primers e extensão pela Taq. A cada ciclo sucessivo duplica-se a quantidade de DNA sintetizado no ciclo anterior. Isso resulta no acúmulo exponencial do fragmento específico, aproximadamente 2^n , onde n é o número de ciclos (Kaiser et al, 2002).

O protocolo utilizado no termociclador (Veriti – Applied Biosystems) foi: 1- Desnaturação inicial do DNA 95°C durante 5 minutos; 2- Desnaturação do DNA 95°C durante 45s; 3- Pareamento e anelamento dos *primers* 70°C durante 1min; 4- Extensão das fitas de DNA 72°C durante 1min; 5- repetição dos passos 2, 3 e 4 por 35 vezes; 6- extensão final das fitas de DNA 72 °C durante 7 min; 7- manter à 4 °C.

A verificação dos produtos amplificados foi feita por eletroforese em gel de agarose, que consiste na migração dos fragmentos de DNA através de uma matriz inerte, sob ação de um campo elétrico. A matriz utilizada é um polímero de agarose, que confere resistência, dificultando a mobilidade do DNA em função do tamanho, possibilitando a separação de fragmentos.

As amostras amplificadas foram misturadas a um *Loading Buffer* na proporção de 10:1, e então aplicados no gel de agarose a 2,5%, corado com 1 μ L *GelRed®Nucleic Acid Stain* (10.000X – Biotium). Os parâmetro para corrida foram 110mA, 300volts, durante 3 horas. A visualização das bandas foi feita em transluminador (MiniBIS Pro Bio Imaging- DNR Systems) com luz ultravioleta (UV), determinando os genótipos de cada indivíduo (SS/SL/LL). O fragmento obtido do alelo S possui 484 pares de base e do alelo L 528 pares base.

A integridade e qualidade do material amplificado foram verificadas pelo padrão de bandas formado no gel. As bandas devem apresentar-se bem delimitadas, e o seu posicionamento no gel, quando comparado ao das bandas de um padrão de peso molecular (*1Kb Plus DNA Ladder* - Invitrogen), deve ser compatível com o tamanho esperado do fragmento (Figura 2).

Figura 2 - Gel demonstrativo de pacientes: SS-homozigoto alelo curto (484bp), LL-homozigoto alelo longo (528bp), e SL-heterozigoto. Gel de agarose 2,5%, corado com GelRed® (10.000X, 1uL-Biotium). Nota: NTC= no template control (controle sem DNA).

3.7.2 – Detecção do polimorfismo do gene receptor do CRH1

Para o gene do receptor do CRH1 foram avaliados três polimorfismos do tipo SNP (*Single Polimorfism Nucleotide*), onde um nucleotídeo específico está mutado em um dos alelos, relação ao alelo selvagem, gerando os seguintes genótipos: homozigoto selvagem ou primitivo, homozigoto mutado e heterozigoto. Esses polimorfismos (rs7209436, rs110402 e rs242924) estudados tiveram efeitos protetores no desenvolvimento da depressão em indivíduos submetidos a maus tratos na infância (Polanczyk *et al.*, 2009). A nomenclatura oficial (NCBI) dos polimorfismos estudados, a localização genômica e a identificação do ensaio específico, segundo o fabricante (Applied Biosystems), estão relacionadas na tabela 1.

Tabela 4 - Identificação dos polimorfismos estudados do gene CRH1.

Polimorfismo	Identificação (Reference SNP)	Localização	Identificação do ensaio (Applied biosystems™)
C>T	rs7209436	receptor	C__1570087_10
A>G	rs1104023	receptor	C__2544842_10
G>T	rs242924	receptor	C__2257689_10

Os polimorfismos foram genotipados por PCR em Tempo real, utilizando as sondas de hidrólise *TaqMan*®(Invitrogen), no equipamento *7500 Fast Real-Time PCR Systems* (Applied

Biosystems, Foster City, California), (Bradley *et al.*, 2008). Neste estudo, foram utilizados ensaios validados pelo fabricante (Applied Biosystems), contendo em cada um deles: as sondas (*probes*) específicas marcadas com os fluoróforos VIC e FAM e o par de oligonucleotídeos (*primers*). As sondas são do tipo MGB (*Minor Groove Binding*), e o fluoróforo ROX foi utilizado como interferência passiva.

As reações de genotipagem foram feitas em placas de 96 poços, cada um contendo: 5 µL de TaqMan® Universal PCR Master Mix 2X (Applied Biosystems), 0,25 µL TaqMan® Assay 40X, 2 µL de DNA genômico (30 ng/µL), e 2,75 µL de água UltraPure™ Distilled Water (DNase, RNase Free - Gibco®). Em todas as placas foram incluídos controles positivos para cada um dos genótipos (homozigoto selvagem, homozigoto mutado e heterozigoto); e um controle sem DNA, para excluir-se a possibilidade de contaminações cruzadas com DNA de outra origem, em algum dos reagentes, e no transcorrer da manipulação dos experimentos. As reações foram feitas segundo o seguinte programa de termociclagem: Leitura Pré-PCR à 60°C durante 1 minuto; Aquecimento 95°C por 10 minutos; 40 ciclos subsequentes de desnaturação à 95°C por 15 segundos e anelamento à 60°C durante 1 minuto; e Leitura Pós-PCR à 60°C durante 1 minuto. Depois de padronizadas, as reações de genotipagem foram feitas para cada um das 1417 amostras das pacientes de Ribeirão Preto (SP), e igualmente para as 1448 amostras das pacientes de São Luis (MA), para cada um dos três polimorfismos.

As análises de discriminação alélica foram realizadas no programa *Taqman® Genotyper* (Software Version 1.3 – Applied Biosystems), com o algoritmo específico compatível com os resultados gerados pelo equipamento, para os três polimorfismos (rs7209436, rs110402 e rs242924). As amostras foram analisadas separadamente, de acordo com a origem (Ribeirão Preto e São Luis) e o polimorfismo.

3.8 – Digitação e elaboração do Banco de Dados

Os bancos de dados referentes ao estudo são compostos por centenas de variáveis coletadas em momentos distintos e em duas cidades. Tal banco foi elaborado por profissional de informática com experiência na área e os dados foram alimentados por técnicos de pesquisa devidamente treinados para esse fim. O servidor para instalação, configuração e manutenção do Sistema Gerenciador de Banco de Dados foi adquirido com verba do projeto temático ao qual este projeto regular se vincula. Os bancos de dados foram elaborados no Sistema de Gerenciamento de Banco de Dados da Microsoft (MS ACCESS), que faz parte do pacote do

Microsoft Office Professional 2007. Este sistema exige digitação dupla dos dados e realização de testes de consistência para correção dos erros de digitação, para garantir a qualidade das informações.

Após elaboração do banco de dados com toda a amostra, as variáveis selecionadas para este estudo foram destacadas em uma planilha no programa estatístico Stata 10.0 (Stata, 2007). Neste *software* foi realizada toda a categorização e depuração das variáveis de escolha.

3.9 – Interpretação e categorização de variáveis

As variáveis foram divididas em categorias, para melhor interpretação dos resultados. As categorias que, segundo a literatura, indicariam um menor risco de sintomas depressivos, foram colocadas como basais para facilitar a interpretação das Razões de Prevalências e Riscos Relativos dados pelas análises. Os dados ignorados foram excluídos das análises de regressão logística.

Nos dados socioeconômicos e demográficos, além da cidade de procedência da gestante, foram incluídas as seguintes informações colhidas no momento da gestação: idade, anos de estudo, situação conjugal, número de filhos nascidos vivos e renda familiar transformada em salários mínimos da época (R\$545,00). Somada a estas variáveis, a informação a respeito da cor ou raça da participante do estudo foi categorizada a partir da pergunta a respeito da cor da pele feita no momento do nascimento do bebê. As categorizações foram definidas em: branca; negra; parda; oriental ou indígena. Devido ao pequeno tamanho da amostra definida como oriental ou indígena, estas voluntárias foram excluídas das análises associativas.

Como forma de mensurar os sintomas depressivos durante a gestação, somaram-se as pontuações de cada item da CES-D após a inversão dos itens 4, 8, 12 e 16, conforme é proposto pela escala original (Weissman *et al.*, 1977). Para dados de caracterização da amostra, consideraram-se os níveis: sintomas não relevantes (pontuação igual ou inferior a 16 pontos); possivelmente deprimidos (de 16 a 23 pontos) e provavelmente deprimidos (pontuação igual ou superior a 24 pontos) (Chung *et al.*, 2008). Para as análises associativas, considerou-se como desfecho os indivíduos provavelmente deprimidos.

A percepção subjetiva de estresse materno, avaliada por meio da Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983), foi caracterizada segundo o escore total da PSS-14, levando-se em consideração a inversão dos itens 4, 5, 6, 7, 9, 10 e 13. Apesar de alguns autores tentarem agrupar os escores em níveis de

estresse percebido (baixo, médio e alto), os próprios elaboradores da escala não recomendam tal agrupamento, pois diminuiria a precisão da mensuração do estresse em diferentes pessoas (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983). Com base nisso, para efeitos de análises associativas, categorizaram-se as gestantes segundo tercís de distribuição na amostra composta pelas mulheres provenientes de ambas as cidades (níveis menores, níveis médios e níveis maiores).

A ocorrência de eventos estressores nos últimos 12 meses (variável REVE) foi dada pela soma do número de respostas positivas no questionário específico. Em seguida, as voluntárias foram divididas em três categorias: “nenhum” evento estressor, “1 a 2” eventos estressores e “3 ou mais eventos”.

Situações de discriminação: os itens positivos na EOD (discriminação racial) foram somados, independente da frequência, obtendo um índice que variava de 0 a 9 pontos. As participantes foram distribuídas nas seguintes categorias: “nenhuma”, “1 a 2” ou “3 ou mais” situações de discriminação racial. As mesmas categorias foram utilizadas para a descrição da variável “outros motivos de discriminação”, cuja pontuação variou de 0 a 6.

Situações de violência: Foi considerada presente quando a mulher respondeu sim a pelo menos um dos 13 questões da Escala de violência proposta pelo estudo da OMS. Nas caracterizações das amostras, foram descritos o tipo de violência sofrida (psicológica, física ou sexual). Nas análises associativas, o tipo de violência foi agrupado.

Apoio social: os fatores foram extraídos da EAS, de acordo com três dimensões propostas pelo estudo de adaptação para o português (Griep *et al.*, 2005): Interação social positiva/Apoio afetivo; Apoio emocional/ informação; Apoio material. Para cada uma das dimensões obtiveram-se escores padronizados segundo o número de perguntas utilizadas para comporem os mesmos. O resultado da razão entre a soma de pontos obtidos e a pontuação máxima da dimensão foi multiplicado por 100 (Griep *et al.*, 2005). Para efeito de análises associativas, as distribuições dos escores obtidos em cada dimensão foram divididos em três níveis segundo os tercís da amostra compreendida pelas mulheres de ambas as cidades. Categorizaram-se, assim, as voluntárias em três níveis: superior, médio e inferior.

Número de pessoas para contar: Foi obtido somando-se o número de amigos com o número de parentes com quem a gestante considerou-se à vontade para falar sobre quase tudo. Somaram-se os valores respondidos e categorizou-se a variável denominada de “Pessoas para contar” em: “3 ou mais”, “1 a 2” ou “nenhuma”.

A ocorrência de sintomas depressivos no período puerperal foi avaliada somando-se os 10 itens da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (*Edinburg Postnatal Depression Scale* EPDS) (Cox, Holden e Sagovsky, 1987). Realizou-se um estudo específico afim de

definir um melhor ponto de corte para a definição de casos de provável depressão puerperal (Figueiredo *et al.*, 2015).

A variável “História prévia de Episódio Depressivo Maior” foi baseada na pergunta do questionário de triagem aplicado no puerpério (ANEXO B) sobre a existência de depressão na sua vida diagnosticada por um clínico. A amamentação no seio materno também foi tirada do mesmo questionário administrado por via telefônica.

3.10 – Análises estatísticas

Para a análise de dados, utilizou-se estatística descritiva com a determinação das frequências e porcentagens das variáveis socioeconômicas, demográficas, ambientais, comportamentais, clínicas e genéticas. As proporções foram comparadas pelo teste do qui-quadrado.

Para se analisar as variáveis associadas aos sintomas depressivos gestacionais e aos sintomas depressivos puerperais, foi realizada análise de regressão de Poisson com ajuste robusto da variância, para atenuar possível subestimação de erro padrão, considerando-se que a variável dependente é binária e sua prevalência foi superior a 10% (Mcnutt *et al.*, 2003). Adotou-se nível de significância de 0,05.

Identificaram-se quais fatores estavam associados aos sintomas depressivos gestacionais por meio de uma análise univariável, com estimativa das razões de prevalência (*Prevalence ratio*- PR) não-ajustadas e intervalos de confiança (IC) de 95%. Para os sintomas depressivos puerperais, estimaram-se os riscos-relativos (RR) e os ICs, utilizando-se o mesmo modelo.

Para a comparação entre as puérperas avaliadas e as não avaliadas no seguimento da coorte, as variáveis ordinais foram examinadas pelo teste t de *student*, e variáveis categoriais foram examinadas pelo teste do qui-quadrado. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Os desfechos primários estudados foram: a ocorrência de gestantes provavelmente deprimidas segundo a CES-D (pontuação igual ou superior a 24 pontos) (Chung *et al.*, 2008), e a ocorrência de puérperas provavelmente deprimidas (pontuação igual ou maior de 12 na EPDS).

Para o trabalho de validação da escala de avaliação da depressão pós-parto (EPDS) por via telefônica, a consistência interna da escala foi testada avaliando-se o coeficiente alfa de Cronbach. A validade preditiva foi calculada utilizando-se a curva-ROC (*receiver operating characteristics*) e a correlação entre a EPDS aplicada pelo telefone e a EPDS aplicada via

presencial foi feita pelo teste de correlação de Spearman. O nível de significância para estes testes foi fixado em 0,05.

Na análise genética, as frequências genotípicas e alélicas foram obtidas por simples contagem nos grupos estudados. O programa Haploview (Barrett *et al.*, 2005) foi utilizado para verificar desequilíbrio de ligação dos polimorfismos (SNPs) selecionados do gene do receptor de CRH e testar se os SNPs estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg, conforme descrição de trabalhos anteriores (Bradley *et al.*, 2008). Além disso, a frequência e visualização dos haplótipos formados por estes SNPs foi extraída utilizando-se o mesmo programa. A comparação das frequências alélicas entre os grupos de pacientes que evoluíram com sintomas depressivos ou não foi realizada pelo teste qui-quadrado, sendo considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Para avaliarem-se as relações entre a genética e os sintomas depressivos no período gravídico-puerperal, os polimorfismos do gene que codifica o receptor de serotonina (5-HTTLPR) e do gene que codifica o receptor de CRH (CRHR1) foram classificados segundo o que sugerem publicações anteriores (Jabbi *et al.*, 2007; Polanczyk *et al.*, 2009). Para o 5-HTTLPR, as categorias “SS” versus “LL e SL”. Para o CRHR1, “2 cópias” e “0 ou 1 cópias” do haplótipo TAT. Estas variáveis foram testadas, inicialmente, nas análises univariadas com os dois desfechos em estudo.

Para se testar a hipótese de interação genético-ambiental, foram criadas variáveis que relacionam os polimorfismos genéticos (5-HTTLPR e CRHR1 dicotomizados) com formas de mensuração do estresse (Relato de eventos de vida estressores no último ano (REVE) e Escala de Estresse Percebido (PSS) dicotomizados). Assim, para o gene do receptor da serotonina, foram possíveis as seguintes categorias: SS sem REVE (ou tercís de PSS inferiores), SL e LL sem REVE (ou tercís de PSS inferiores), SS com REVE (ou tercil de PSS superior), e SL e LL com REVE (ou tercil de PSS superior). Para os polimorfismos de gene do receptor de CRH, uma associação de variáveis semelhante foi realizada, gerando as seguintes categorias: 2 cópias de TAT sem REVE (ou tercís de PSS inferiores), “1 ou nenhuma cópia de TAT” sem REVE (ou tercís de PSS inferiores), 2 cópias de TAT com REVE (ou tercil de PSS superior), “1 ou nenhuma cópia de TAT” com REVE (ou tercil de PSS superior).

Toda as análises estatísticas acima descritas, exceto as frequências genotípicas e alélicas, foram realizadas através do programa Stata 10.0 (Stata, 2007).

3.10.1 – Análises estatísticas utilizando a Modelagem de Equações Estruturais

Diante de todas as vantagens da Modelagem de Equações Estruturais (SEM) descritas acima no item 1.8 da introdução, optamos por este método para a avaliação de hipóteses associativas entre as diversas variáveis ambientais avaliadas, os desfechos e as variáveis genéticas. Para se proceder à análise utilizando a SEM como método, inicialmente formulou-se um modelo baseado na fundamentação teórica, especificando-se o submodelo estrutural graficamente. Em seguida, fundamentaram-se teoricamente as medidas as quais se desejavam mensurar, pensando nos instrumentos de medida utilizados e nas variáveis a serem avaliadas. Feito isso, especificou-se na forma de gráfico o submodelo de medida, decidindo que variáveis manifestas operacionalizavam que variáveis latentes.

3.10.1.1- Análises Fatoriais Confirmatórias dos instrumentos de medida.

Apesar de todos os submodelos de medida utilizados neste trabalho basearem-se em instrumentos psicométricos já validados para a população brasileira, nenhum deles foi adequadamente validado para a população de gestantes. Assim, como possuíamos uma informação prévia sobre a estrutura fatorial dos instrumentos, para cada um procedeu-se a uma Análise Fatorial Confirmatória (AFC) para esta amostra específica. A AFC pode ser considerada um caso particular de um modelo geral de Equação Estrutural aplicado ao modelo de medida (Marôco, 2010). Assim calcularam-se os índices de qualidade de ajustamento, a consistência interna, e a validade do instrumento de medida (validade discriminante e validade convergente) (Marôco, 2010). Utilizou-se, para isso, o *software* AMOS© 23.0.

Partindo-se por base as estruturas fatoriais previamente definidas, calcularam-se os seguintes índices de ajustamento: χ^2 e valor de p (teste do chi-quadrado de ajustamento), χ^2/df (razão entre o chi-quadrado e os graus de liberdade), CFI (*comparative fit index*), PCFI (*Parcimony CFI*), GFI (*Goodness of Fit Index*), PGFI (*Parcimony GFI*) e o RMSEA (*Root Mean Square Error of Approximation*). Considerou-se um bom ajuste do modelo se os valores do CFI e do GFI fossem superiores a 0,9 e o RMSEA menor que 0,10. Para o PCFI e o PGFI esperavam-se valores acima de 0,6 em modelos com bom ajustes (Marôco, 2010).

Antes de se proceder às AFC finais, a existência de *outliers* foi avaliada pela Distância quadrada de *Mahalanobis* (D^2). Verificou-se a normalidade das variáveis, sendo que nenhuma das variáveis apresentou violação severa à distribuição normal. Os itens que demonstraram cargas fatoriais (λ) negativas ou menores que 0,5 foram removidos. Admitiu-se, assim, uma

validade fatorial ao instrumento. Além disso, também foram removidos ou modificadas as correlações dos itens que foram redundantes, baseado nos índices de Modificação (IM) calculados pelo método dos Multiplicadores Langrange. Com base nisso, para as trajetórias e/ou correlações cujos IM fossem superiores a 11 ($p < 0,001$), tinha-se uma indicação estatística de remoção e/ou modificação. Ou seja, se removidas e/ou correlacionadas com diferentes dimensões haveria uma variação significativa na qualidade do ajustamento do modelo. Baseando-se nestes critérios, correlacionou-se com a fundamentação teórica para a decisão final de incorporação de novas correlações e/ou eliminação de outras. Além disso, baseando-se na correlação entre os fatores, verificou-se a possibilidade da criação de latentes de 2ª ordem, também correlacionando isso com a fundamentação teórica (Marôco, 2010).

Para se determinar a consistência e reprodutibilidade do construto ou do fator proposto na amostra sob estudo, a consistência interna foi calculada utilizando-se o coeficiente *alpha* (α) de Cronbach padronizado. Para isso, calculou-se este parâmetro tanto para cada dimensão proposta pelos inventários quanto para o instrumento como um todo. Considerou-se como aceitáveis valores de alpha maiores que 0,7 (Maroco e Garcia-Marques, 2006).

Para se avaliar se o instrumento mede ou operacionaliza o construto ou variável latente que realmente se pretende avaliar, calcularam-se a validade fatorial, a validade convergente e a validade discriminante. A validade fatorial ocorre quando a especificação dos itens de um determinado construto é correta, ou seja, os itens são reflexos do fator latente que se pretende medir (Marôco, 2010). Como dito acima, os itens que demonstraram cargas fatoriais (λ) negativas ou menores que 0,5 foram removidos, assim, admite-se, nos instrumentos uma validade fatorial.

Para se avaliar se os itens que constituem o construto apresentavam correlações positivas e elevadas entre si, calculou-se a validade convergente através da variância extraída média (AVE) e da fiabilidade compósita (FC) (Fornell e Larcker, 1981; Marôco, 2010). Consideraram-se valores adequados se a AVE fosse maior ou igual a 0,5 e a FC maior ou igual a 0,7 (Hair *et al.*, 2009).

Para a demonstração da validade discriminante utilizamos a metodologia proposta por Fornell e Larcker (1981), descrito em Marôco (2010): para dois fatores i e j , se AVE_i e $AVE_j \geq \rho_{ij}^2$, têm-se uma evidencia para a validade discriminante (considerando " ρ_{ij}^2 " como o quadrado da correlação entre os fatores i e j). Em outras palavras, este índice reflete que os itens

que refletem um fator não estão correlacionados com outros, ou os fatores definidos por cada conjunto de itens são distintos (Marôco, 2010).

3.10.1.2- Análises dos submodelos estruturais

Como neste trabalho pretendíamos avaliar a qualidade do ajustamento de modelos teóricos propostos e comparar diferentes modelos, utilizamos modelos sobre identificados. Como visto acima, nenhuma das variáveis manifestas utilizadas nos submodelos de medida apresentou violação severa à distribuição normal. Assumimos, portanto, a normalidade da distribuição das demais variáveis manifestas, optando pelo método da Máxima Verossimilhança para estimação dos parâmetros. De forma geral, se a assimetria não for grande e o achatamento das distribuições não for muito intenso, este método é resistente à violação do pressuposto da normalidade (Marôco, 2010). Como nos baseamos em uma amostra com considerável número de sujeitos, optamos pela utilização deste método.

Os Índices de Ajuste avaliados foram: o qui-quadrado (χ^2), o *p*-valor e o qui-quadrado por graus de liberdade (χ^2/df), associados ao CFI (*Comparative Fit Index*), ao PCFI (*Parcimony CFI*), ao GFI (*Goodness of Fit Index*), ao PGFI (*Parcimony GFI*), ao RMSEA (*Root Mean Square Error of Approximation*) e ao MECVI (*Expected Cross-Validation Index*) (Pilati e Laros, 2007; Marôco, 2010). Consideraram-se valores de bons ajustes dos modelos aqueles descritos anteriormente na introdução deste trabalho (item 1.8), baseados em trabalhos anteriores (Pilati e Laros, 2007; Marôco, 2010).

3.10.1.3- Comparação entre submodelos estruturais através da análise multigrupos

Como visto anteriormente, o modelo de equações estruturais é um modelo linear generalizado que inclui variáveis manifestas e variáveis latentes num mesmo quadro teórico. O modelo geral pode ser dividido em *submodelo de medida* e *submodelo estrutural*. Assim, define-se a estratégia de identificação do modelo causal com variáveis latentes em duas etapas (*two steps*):

Etapa 1: Especificar e identificar o submodelo de medida, ou seja, proceder a uma análise fatorial confirmatória do modelo de medida;

Etapa 2: Especificar e identificar o submodelo estrutural, ou seja, estabelecer trajetórias e “disturbances” para as variáveis latentes endógenas.

Passadas estas etapas, obtém-se o modelo causal inicial. Como, neste trabalho, tínhamos como objetivo avaliar se a estrutura do modelo de equações estruturais seria equivalente em

diferentes grupos ou populações com características distintas (portadores de variantes do gene do receptor de serotonina, do gene do receptor do CRH1 e de diferentes etnias), procedeu-se à “análise multigrupos” (Marôco, 2010).

Assim, após procedermos à análise do modelo causal sem a distinção dos grupos (ou seja, sem a inclusão das variáveis potencialmente moderadoras - genéticas e cor/etnia), fizemos comparações de parâmetros entre os subgrupos:

- 1) Subamostra de mulheres portadoras homozigotas de variantes curtas (SS) *versus* subamostra de mulheres portadoras de alguma variante longa (LL/SL) do 5-HTTLPR;
- 2) Subamostra de mulheres com 0 ou 1 cópia de TAT *versus* subamostra de mulheres com 2 cópias de TAT;
- 3) Subamostra de mulheres brancas portadoras homozigotas de variantes curtas (SS) *versus* subamostra de mulheres brancas portadoras de alguma variante longa (LL/SL) do 5-HTTLPR;
- 4) Subamostra de mulheres negras portadoras homozigotas de variantes curtas (SS) *versus* subamostra de mulheres negras portadoras de alguma variante longa (LL/SL) do 5-HTTLPR;
- 5) Subamostra de mulheres brancas com 0 ou 1 cópia de TAT *versus* subamostra de mulheres brancas com 2 cópias de TAT;
- 6) Subamostra de mulheres negras com 0 ou 1 cópia de TAT *versus* subamostra de mulheres negras com 2 cópias de TAT;

Tais comparações foram feitas tanto para o desfecho “depressão gestacional” quanto para o desfecho “depressão puerperal” utilizando o *software* AMOS© 23.0.

Neste estudo, nossa hipótese era a de que os fatores genéticos e étnicos interfeririam nos modelos estruturais propostos, atuando como variáveis moderadoras. Assim, para estas hipóteses serem verdadeiras, durante a 3ª etapa, que avalia a invariância entre os modelos estruturais dos diferentes grupos (vide item 1.8, da introdução), estes modelos não deveriam ser invariantes entre os grupos. Verificou-se isso através da diferença dos χ^2 do modelo com pesos fatoriais (variâncias ou coeficientes) fixos e do modelo com pesos fatoriais (variâncias ou coeficientes) livres. Para esta hipótese ser verdadeira, nesta etapa, a diferença dos χ^2 dos dois modelos deveria ser significativa, considerando um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Outra opção que atesta um efeito de moderação das variáveis que definem os grupos é que os modelos sejam invariantes, mas trajetórias específicas sejam diferentes. Neste caso, em

se encontrando que os modelos estruturais eram invariantes entre as populações testadas, avaliaram-se eventuais diferenças entre coeficientes de trajetórias entre os grupos, através do teste Z produzido pelo AMOS para as comparações 2 a 2. Valores absolutos de Z maiores ou iguais a $z_{0,975}=1,96$ foram considerados para rejeitar a H_0 e concluir que os parâmetros daquela trajetória específica são diferentes (ou seja, houve um efeito de moderação da variável avaliada naquela trajetória específica).

3.11 – Aspectos éticos e legais

O projeto temático ao qual este trabalho se vincula foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas Regulamentares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (Processo número nº 11157/2008). Além disso, tendo-se em vista as especificidades deste estudo aqui apresentado, este projeto, juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), foi submetido ao mesmo comitê, como projeto independente, segundo processo nº 5169/2010. Após avaliação, foi aprovado (ANEXO C), assim como o foi pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, segundo processo nº 3980/2010 (ANEXO D).

As voluntárias que preencheram os critérios necessários para constituir a amostra do presente estudo foram convidadas a participar da pesquisa, sendo esta participação absolutamente voluntária. Dentre os critérios de composição da amostra, a voluntária deveria ter consentido, voluntariamente, participar da pesquisa intitulada “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras”.

Na entrevista durante o pré-natal, todas as participantes receberam, por escrito, informações detalhadas sobre a natureza, métodos e objetivos do estudo. Foi assegurado à voluntária no momento do convite, que, caso ela não quisesse participar, tal decisão não traria nenhum tipo de prejuízo para a continuidade do seu tratamento na instituição. Após esclarecimento de todas as dúvidas, foi solicitado que a participante assinasse duas vias do termo de consentimento livre e esclarecido, referente a este projeto (uma via foi retida pelo voluntário e a outra, arquivada pelo pesquisador) (APÊNDICE A).

O contato telefônico e a entrevista no período pós-parto somente foram realizados para as gestantes que aceitaram participar deste estudo. Nesses momentos, foram esclarecidos mais uma vez os objetivos do presente estudo, sendo garantido aos participantes que sua participação

seria absolutamente voluntária, assegurando-se ainda total liberdade para retirar o consentimento de uso dos dados prestados a qualquer momento do transcorrer do estudo. Foi também esclarecido à voluntária o direito de receber esclarecimentos a eventuais dúvidas, de não serem pessoalmente identificadas, e a possibilidade de receberem informações atualizadas sobre o estudo, ainda que isso viesse a afetar a vontade dos mesmos em continuar a participar do estudo. A concordância em participar do estudo, dentro de preceitos éticos descritos acima, foi devidamente arquivada.

Considerando-se que este projeto trata-se de estudo observacional, no qual a maior parte das avaliações foi feita através de entrevistas diretas, sem procedimentos invasivos, o risco para as voluntárias é considerado mínimo. A coleta de sangue venoso periférico, prevista no projeto temático, também foi realizada após o consentimento por escrito da participante, e foi feita com material estéril, por profissional qualificado para o procedimento.

As informações são confidenciais, e as identidades das participantes nas publicações que decorrerem do estudo sempre serão protegidas. Para as mães em que foi confirmado qualquer diagnóstico psiquiátrico, foi oferecido tratamento pela equipe de pesquisadores envolvida neste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

4. Depressão Gestacional

4.1 Caracterização da amostra avaliada no período pré-natal

No pré-natal, a amostra foi constituída por 2847 gestantes, sendo 1400 destas procedentes de Ribeirão Preto (RP) e 1447 de São Luís (SLZ). Destas mulheres, 23 em RP e 2 em SLZ não responderam ao questionário de triagem da depressão gestacional (CES-D), sendo excluídas da amostra para este estudo. Assim, a amostra de conveniência para este estudo constituiu-se de 1377 mulheres em RP e 1445 em SLZ.

A tabela 5 demonstra que a amostra total se constituiu predominantemente de participantes entre 18 e 25 anos de idade (45,0%), de cor parda (51,9%), com 9 a 11 anos de estudo (70,3%), com renda familiar média entre 2 e 6 salários mínimos (54,1%), em união consensual (51,4%) e sem nenhum filho (51,8%). As amostras de ambas as cidades apresentaram um padrão semelhante, exceto na variável cor, com predomínio da cor branca em RP (51,8%) e da cor parda em SLZ (67,0%).

Tabela 5 (continua) - Caracterização das gestantes de Ribeirão Preto (n=1377) e São Luís (n=1445) segundo características socioeconômicas e demográficas.

Variáveis	Total		Ribeirão Preto		São Luís	
	n	%	n	%	n	%
Idade						
18 a 25 anos	1268	45,0	599	43,6	669	46,3
<18 anos	182	6,5	108	7,9	74	5,1
26 a 35 anos	1198	42,5	570	41,5	628	43,5
>35 anos	171	6,1	97	7,1	74	5,1
Ignorado	3	-	3	-	0	-
Cor da pele						
Branca	917	33,8	693	51,8	224	16,3
Negra	359	13,2	152	11,4	207	15,0
Parda	1410	51,9	486	36,3	924	67,0
Oriental	29	1,1	6	0,4	23	1,7
Ignorado	107	-	40	-	67	-
Anos de estudo						
> 11 anos	285	10,1	113	8,2	172	11,9
9 a 11 anos	1977	70,3	889	64,8	1088	75,5
≤ 8 anos	550	19,6	369	26,9	181	12,6
Ignorado	10	-	6	-	4	-
Renda Familiar						
≥6 SM	254	9,6	134	10,8	120	8,6
2 a 6 SM	1431	54,1	719	57,8	712	50,8
< 2 SM	960	36,3	390	31,4	570	40,7
Desconhecido	177	-	134	-	43	-
Situação Conjugal						
Casada	819	29,1	490	35,7	329	22,7
União consensual	1448	51,4	619	45,1	829	57,4
Sem companheiro	551	19,5	264	19,2	287	19,9
Ignorado	4	-	4	-	0	-
Número de Filhos						
Nenhum	1404	51,8	669	49,7	735	53,7
1 ou 2 filhos	1142	42,2	575	43,1	567	41,4
>2 filhos	162	6,0	96	7,2	66	4,8

Tabela 5 (conclusão) - Caracterização das gestantes de Ribeirão Preto (n=1377) e São Luís (n=1445) segundo características socioeconômicas e demográficas.

Variáveis	Total		Ribeirão Preto		São Luís	
	n	%	n	%	n	%
Ignorado	114	-	37	-	77	-

¹SM = salário mínimo em 2010 (R\$545,00)

Quanto às características do ambiente onde vivia a gestante durante o seu período pré-natal (Tabela 6), a maioria (66,3%) apresentou pelo menos um evento estressor nos últimos 12 meses. Por outro lado, a maior parte das mulheres não apresentou eventos de violência psicológica (53,6%), sexual (96,7%) ou física (87,5%) nem sofreu por situações de discriminação racial (64,2%) ou outros tipos de discriminação nos últimos 12 meses (80,5%). A maior parte das mulheres considerava 3 ou mais pessoas para contar em caso de dificuldades (61,7%). As pontuações geradas pela escala de suporte social utilizada no *Medical Outcomes Study* (Griep *et al.*, 2005) tiveram uma distribuição como a esperada, tendo em vista que os escores foram categorizados em com base na distribuição da pontuação na amostra. As distribuições das variáveis segundo as cidades foram semelhantes.

Tabela 6 (continua) - Caracterização das gestantes procedentes de Ribeirão Preto (n=1377) e de São Luís (n=1445) segundo características ambientais.

	Total		Ribeirão Preto		São Luís	
	n	%	n	%	n	%
Eventos estressores¹						
Nenhum	933	33,8	490	36,6	443	31,0
1 a 2	1348	48,8	641	47,9	707	49,5
3 ou mais	483	17,5	206	15,4	277	19,4
Ignorado	58	-	40	-	18	-
Violência Psicológica²						
Não	1513	53,6	769	55,8	744	51,5
Sim	1277	45,2	577	41,9	700	48,4
Ignorado	32	1,1	31	2,2	1	0,1
Violência Sexual²						
Não	2728	96,7	1326	96,3	1402	97,0
Sim	69	2,4	28	2,0	41	2,8
Ignorado	25	0,9	23	1,7	2	0,1
Violência Física²						
Não	2468	87,5	1206	87,6	1262	87,3
Sim	320	11,3	141	10,2	179	12,4
Ignorado	34	1,2	30	2,2	4	0,3
Violência psicológica, sexual ou física²						
Não	1475	52,3	751	54,5	724	50,1
Sim	1309	46,4	592	43,0	717	49,6
Situações de Discriminação Racial³						
Nenhuma	1763	64,2	881	67,6	882	61,2
1 a 2	645	23,5	282	21,6	363	25,2
3 ou mais	337	12,3	140	10,7	197	13,7
Ignorado	77	-	74	-	3	-

Tabela 6 (conclusão) - Caracterização das gestantes procedentes de Ribeirão Preto (n=1377) e de São Luís (n=1445) segundo características ambientais.

	Total		Ribeirão Preto		São Luís	
	n	%	n	%	n	%
Outros motivos de Discriminação⁴						
Nenhuma	2249	80,5	1120	82,8	1129	78,2
1 a 2	504	18,0	215	15,9	289	20,0
3 ou mais	42	1,5	17	1,3	25	1,7
Ignorado	27	-	25	-	2	-
Ignorado	38	1,3	34	2,5	4	0,3
Pessoas para contar⁵						
3 ou mais	1724	61,7	801	59,1	923	64,0
1 a 2	841	30,1	427	31,5	414	28,7
Nenhuma	231	8,3	127	9,4	104	7,2
Ignorado	26	-	22	-	4	-
Escala de Suporte Social⁶						
<i>Interação social Positiva/Apoio afetivo⁶</i>						
Superior	837	30,3	446	33,8	391	27,1
Medio	982	35,5	409	31,0	573	39,7
Inferior	944	34,2	464	35,2	480	33,2
Ignorado	59	-	58	-	1	-
<i>Apoio emocional/ Informação⁶</i>						
Superior	834	30,3	403	30,7	431	29,8
Medio	942	34,2	404	30,8	538	37,3
Inferior	980	35,6	505	38,5	475	32,9
Ignorado	66	-	65	-	1	-
<i>Apoio material⁶</i>						
Superior	783	28,2	376	28,3	407	28,2
Medio	915	33,0	403	30,3	512	35,5
Inferior	1075	38,8	550	41,4	525	36,4
Ignorado	49	-	48	-	1	-

Notas: ¹Escore que leva em consideração problemas de saúde, internações, falecimentos, dificuldades financeiras, mudanças contra a vontade, rompimentos amorosos, assaltos ou agressões físicas nos últimos 12 meses; ² Escores gerados a partir das perguntas do questionário de violência da OMS; ³ Situações de discriminação por etnia ou cor, segundo o instrumento de auto-referência “Experiências de discriminação” (EOD); ⁴Escore que leva em consideração o sentimento de discriminação nos últimos 12 meses por algum dos motivos: sexo, religião ou culto, preferência sexual, doença ou deficiência física, idade, condição social ou econômica; ⁵Soma do número de amigos e parentes com quem a voluntária considera que pode falar sobre tudo ou quase tudo; ⁶Fatores extraídos da validação e adaptação da Escala de Rede e Apoio Social do Medical Outcomes Study (EAS-MOS) para a população brasileira (Griep *et al.*, 2005). Valores categorizados segundo tercís.

A média da pontuação da Escala de Estresse Percebido (PSS) foi de 24,6 (dp=8,5) na amostra total, 24,3 (dp=8,8) em RP e 24,9 (dp=8,3) em SLZ.

4.2 Prevalência de sintomas depressivos durante a gestação

Na tabela 7 estão dispostos os dados referentes à caracterização dos sintomas depressivos das gestantes da coorte de conveniência. Segundo a categorização adotada neste estudo (Chung *et al.*, 2008), 50,7% das gestantes não apresentaram sintomas relevantes de

depressão (CES-D < 16) e 24,4% estavam provavelmente deprimidas (CES-D > 23), sendo este valor levemente maior em RP (25,2%) que em SLZ (23,7%).

A média da pontuação na CES-D foi de 17,9 (dp=10,5) na amostra completa, sendo 18,1 (dp=10,5) em RP e 17,7 (dp=10,5) em SLZ. Apesar de a média da pontuação do instrumento ter sido maior em RP e de nesta cidade haver uma prevalência de mulheres gestantes deprimidas um pouco superior que em SLZ, a diferença não foi estatisticamente significativa nem para a pontuação (t-test=0,99; p=0,32) nem para a prevalência ($\chi^2=1,06$; p=0,59).

Tabela 7 - Caracterização das gestantes procedentes de Ribeirão Preto (n=1377) e de São Luís (n=1445) em relação à presença de sintomas depressivos.

	TOTAL		RP		SLZ	
	n	%	n	%	n	%
CES-D¹						
Sintomas não relevantes (<16)	1431	50,7	686	49,8	745	51,6
Possivelmente deprimidos (16-23)	701	24,8	344	25,0	357	24,7
Provavelmente deprimidos (>23)	690	24,4	347	25,2	343	23,7

¹CES-D = Escala de Rastreamento Populacional para Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos;

4.3 Associação entre variáveis sociodemográficas e fatores estressores com sintomas depressivos gestacionais

A distribuição dos grupos com e sem sintomas depressivos significativos (CES-D > 23) na gestação, de acordo com variáveis demográficas e ambientais, está demonstrada nas tabelas 8 e 9.

A cidade de origem da voluntária não foi uma variável que interferiu significativamente na prevalência de sintomas depressivos significativos (p=0,366). De forma geral, o grupo de mães com provável depressão na gestação não diferiu de uma forma estatisticamente significativa daquele de mães sem sintomas no que se refere às variáveis idade (p = 0,262), cor (p = 0,204) e escolaridade (p = 0,086). Por outro lado, houve uma maior probabilidade de mulheres de famílias com rendas menores apresentarem mais sintomas depressivos (p=0,001), sendo este risco principalmente observado em Ribeirão Preto (PR=1,62; IC95%=1,12-2,36; p<0,001). Não ter companheiro e possuir mais filhos no momento da gestação também foram fatores de risco consideráveis em ambas as cidades (PR=1,77; IC95%=1,47-2,12; p<0,001; PR=2,08; IC95%=1,70-2,54; p<0,001, respectivamente). Vale destacar, nos resultados separados por cidade de origem, que a cor da pele apresentou uma significância estatística limítrofe em SLZ (p = 0,099), tendo as mulheres negras desta cidade uma PR de 1,47 vezes a de mulheres brancas (IC95%=1,03-2,09) (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição das gestantes com provável depressão¹ segundo variáveis socioeconômicas e demográficas, de acordo com a cidade (n=2822).

	Ambas as cidades				Ribeirao Preto		Sao Luis	
	n	%	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p
Cidade				0,366		-		-
Ribeirao Preto	347	25,2	1,00		-	-	-	
Sao Luis	343	23,7	0,94(0,83-1,07)		-	-	-	
Idade				0,262		0,187		0,207
18-25 anos	308	24,3	1,00		1,00		1,00	
<18 anos	35	19,2	0,79 (0,58-1,08)		0,78 (0,51-1,18)		0,82 (0,51-1,32)	
26-35 anos	308	25,7	1,06 (0,92-1,21)		1,14 (0,94-1,39)		0,99 (0,82-1,20)	
>35 anos	38	22,2	0,91 (0,68-1,23)		1,21 (0,86-1,70)		0,55 (0,30-0,99)	
Cor da pele				0,204		0,620		0,099
Brancos	210	22,9	1,00		1,00		1,00	
Negros	99	27,6	1,20 (0,98-1,48)		1,14 (0,85-1,52)		1,47 (1,03-2,09)	
Pardos	348	24,7	1,08 (0,93-1,25)		1,07 (0,88-1,31)		1,28 (0,95-1,72)	
Anos de estudo				0,086		0,334		0,276
> 11 anos	56	19,6	1,00		1,00		1,00	
9 a 11 anos	484	24,5	1,25 (0,97-1,59)		1,31 (0,88-1,93)		1,20 (0,87-1,65)	
≤ 8 anos	147	26,7	1,36 (1,04-1,79)		1,36 (0,90-2,06)		1,37 (0,93-2,01)	
Renda Familiar²				0,001		<0,001		0,099
≥6 SM	58	22,8	1,00		1,00		1,00	
2 a 6 SM	311	21,7	0,95 (0,74-1,22)		1,15 (0,79-1,66)		0,79 (0,57-1,10)	
< 2 SM	271	28,2	1,24 (0,96-1,58)		1,62 (1,12-2,36)		0,97 (0,70-1,35)	
Situação Conjugal				<0,001		0,001		<0,001
Casada	157	19,2	1,00		1,00		1,00	
União Consensual	345	23,8	1,24 (1,05-1,47)		1,32 (1,06-1,65)		1,22 (0,93-1,59)	
Sem companheiro	187	33,9	1,77 (1,47-2,12)		1,59 (1,24-2,04)		2,00 (1,51-2,64)	
Número de Filhos				<0,001		<0,001		<0,001
Nenhum	296	21,1	1,00		1,00		1,00	
1 ou 2 filhos	297	26,0	1,23 (1,07-1,42)		1,30 (1,06-1,59)		1,17 (0,96-1,43)	
>2 filhos	71	43,8	2,08 (1,70-2,54)		2,22 (1,70-2,89)		1,90 (1,38-2,62)	

¹ Possível depressão definida pela Escala de Screening populacional para depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) (Weissman *et al.*, 1977) acima de 23 pontos; ² SM= Salários mínimos em 2010 (R\$545,00).

Em relação aos fatores ambientais, todas as variáveis testadas mostraram-se significativamente relevantes para os sintomas depressivos gestacionais, segundo o nível de significância adotado ($p < 0,05$). Gestantes provavelmente deprimidas estiveram em maior proporção quando vivenciaram mais situações de discriminação, sejam estas raciais ou por outros motivos, tiveram mais eventos estressores no último ano, sofreram mais violência psicológica, sexual ou física, tiveram menos pessoas para contar e piores rede de suporte social ($p < 0,001$). Dentre estas variáveis ambientais, destacam-se as Razões de Prevalência (PR) associadas aos eventos estressores (PR=4,21; IC95%=3,44-5,14; $p < 0,001$) e à pior qualidade de suporte social dada pelo fator de interação social positiva/ apoio afetivo da escala (PR=3,40; IC95%=2,78-4,16; $p < 0,001$). Todos estes foram fatores que aumentaram o risco de a gestante ser classificada no grupo de provavelmente deprimidas da amostra em ambas as cidades pesquisadas (Tabela 9).

A tabela 10 demonstra a relação entre o estresse percebido pela gestante e os sintomas depressivos. Das gestantes com maiores níveis de estresse percebido na amostra segundo a *Perceived Stress Scale* (PSS), 54,8% apresentaram provável depressão segundo a CES-D. Por outro lado, das gestantes com menores níveis de estresse percebido apenas 3,3% apresentaram-se com sintomas depressivos significativos na amostra. Esta diferença foi estatisticamente significativa, segundo demonstrado pelo valor do teste qui-quadrado ($\chi^2 = 716,89$; $p < 0,001$) e pela alta PR para os maiores níveis (PR=16,34; IC95%= 11,68-22,86). Fato semelhante aconteceu com as mulheres das duas cidades, apesar dos PR em SLZ (PR=13,85; IC95%= 8,84-21,71) serem menores que os de RP (PR=19,68; IC95%= 11,87-32,64) (Tabela 10).

Tabela 9 - Distribuição das gestantes com provável depressão¹ segundo características ambientais, de acordo com a cidade (n=2822).

	Ambas as cidades				Ribeirao Preto		Sao Luis	
	n	%	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p
Situações de Discriminação Racial²				<0.001		<0.001		<0.001
Nenhuma	338	19,2	1,00		1,00		1,00	
1 a 2	181	28,1	1,46(1,25-1,71)		1,34(1,07-1,69)		1,59(1,28-1,97)	
3 ou mais	140	41,5	2,17(1,85-2,54)		2,18(1,74-2,74)		2,20(1,76-2,74)	
Outros motivos de Discriminação³				<0.001		<0.001		<0.001
Nenhuma	458	20,4	1,00		1,00		1,00	
1 a 2	200	39,7	1,95 (1,70-2,23)		1,99 (1,64-2,41)		1,94 (1,60-2,34)	
3 ou mais	22	52,4	2,57 (1,91-3,47)		3,07 (2,12-4,44)		2,24 (1,42-3,54)	
Eventos estressores⁴				<0.001		<0.001		<0.001
Nenhuma	107	11,5	1,00		1,00		1,00	
1 a 2	320	23,7	2,07 (1,69-2,53)		2,32 (1,75-3,08)		1,84 (1,38-2,46)	
3 ou mais	233	48,2	4,21 (3,44-5,14)		4,93 (3,72-6,53)		3,65 (2,74-4,86)	
Violência psicológica, sexual ou física⁵				<0.001		<0.001		<0.001
Não	187	12,7	1,00		1,00		1,00	
Sim	496	37,9	2,99 (2,57-3,47)		3,32 (2,69-4,10)		2,71 (2,19-3,36)	
Pessoas para contar⁶				<0.001		<0.001		<0.001
3 ou mais	357	20,7	1,00		1,00		1,00	
1 a 2	240	28,5	1,34 (1,20-1,59)		1,43 (1,18-1,75)		1,32 (1,08-1,61)	
Nenhuma	88	38,1	1,84 (1,52-2,22)		1,86 (1,44-2,41)		1,81 (1,37-2,39)	
Escala de Suporte Social⁷				<0.001		<0.001		<0.001
Interação social Positiva/Apoio afetivo⁷								
Superior	98	11,7	1,00		1,00		1,00	
Medio	203	20,7	1,77 (1,41-2,21)		2,04 (1,48-2,83)		1,54 (1,13-2,10)	
Inferior	376	39,8	3,40 (2,78-4,16)		3,92 (2,94-5,23)		2,93 (2,21-3,89)	
Apoio emocional/ Informação⁷				<0.001		0.001		<0.001
Superior	113	13,5	1,00		1,00		1,00	
Medio	211	22,4	1,65 (1,34-2,04)		1,74 (1,26-2,39)		1,58 (1,20-2,08)	
Inferior	348	35,5	2,62 (2,16-3,17)		3,06 (2,31-4,06)		2,25 (1,73-2,92)	
Apoio material⁷				<0.001		<0.001		<0.001
Superior	122	15,6	1,00		1,00		1,00	
Medio	206	22,5	1,44 (1,20-1,77)		1,25 (0,93-1,67)		1,66 (1,24-2,21)	
Inferior	349	32,5	2,08 (1,73-2,51)		1,91 (1,49-2,46)		2,27 (1,73-2,98)	

Notas: ¹ Possível depressão definida pela Escala de Screening populacional para depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) (Weissman *et al.*, 1977) acima de 23 pontos; ²Situações de discriminação por etnia ou cor, segundo o instrumento de auto-referência “Experiências de discriminação” (EOD); ³Escore que leva em consideração o sentimento de discriminação nos últimos 12 meses por algum dos motivos: sexo, religião ou culto, preferência sexual, doença ou deficiência física, idade, condição social

ou econômica; ⁴Escore que leva em consideração problemas de saúde, internações, falecimentos, dificuldades financeiras, mudanças contra a vontade, rompimentos amorosos, assaltos ou agressões físicas nos últimos 12 meses; ⁵Escore gerado a partir das perguntas do questionário de violência da OMS; ⁶Soma do número de amigos e parentes com quem a voluntária considera que pode falar sobre tudo ou quase tudo; ⁷Fatores extraídos da validação e adaptação da Escala de Rede e Apoio Social do Medical Outcomes Study (EAS-MOS) para a população brasileira (Griep *et al.*, 2005). Valores categorizados segundo tercís.

Tabela 10 - Distribuição das gestantes com provável depressão¹ segundo pontuação na escala de estresse percebido², de acordo com a cidade (n=2822).

	Ambas as cidades				Ribeirao Preto		Sao Luis	
	n	%	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p
Estresse Percebido²				<0.001		<0.001		<0.001
Menores níveis	34	3,3	1,00		1,00		1,00	
Níveis médios	150	17,4	5,18(3,61-7,44)		6,91(4,05-11,79)		3,89(2,37-6,38)	
Maiores níveis	492	54,8	16,34(11,68-22,86)		19,68(11,87-32,64)		13,85(8,84-21,71)	

¹Possível depressão definida pela Escala de Screening populacional para depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) (Weissman *et al.*, 1977) acima de 23 pontos;

²Escore gerado pela Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983); valores categorizados segundo tercís de distribuição na amostra das duas cidades.

4.4 Caracterização da amostra segundo os fatores genéticos

4.4.1 Polimorfismos do gene promotor do receptor de hormônio liberador de corticotrofina (CRHR1)

Após a análise dos dados de fluorescência, verificaram-se as frequências genotípicas de cada SNP (rs7209436, rs110402 e rs242924) para toda a amostra do pré-natal. A taxa de sucesso na genotipagem para os SNPs variaram de 99,5 a 99,7%, conforme é demonstrado na tabela 11.

Tabela 11 - Frequências genotípicas dos polimorfismos do gene do CRHR1¹ nas gestantes procedentes de Ribeirão Preto (n=1377) e de São Luís (n=1445).

SNP ²	TOTAL		RP		SLZ	
	n	%	n	%	n	%
rs7209436						
CC	863	30,6	448	32,5	415	28,7
TC	1404	49,7	698	50,5	706	48,9
TT	543	19,2	224	16,3	319	22,1
Ignorado	12	0,4	7	0,5	5	0,3
rs110402						
AA	549	19,4	233	16,9	316	21,9
AG	1405	49,8	701	50,5	704	48,7
GG	857	30,4	437	31,7	420	29,1
Ignorado	11	0,4	6	0,4	5	0,3
rs242924						
GG	859	30,4	442	32,1	417	28,9
TG	1400	49,6	698	50,7	702	48,6
TT	552	19,6	231	16,8	321	22,2
Ignorado	11	0,4	6	0,4	5	0,3

¹CRHR1: receptor de corticotrofina. ²SNP: *Single nucleotide polymorphisms* (polimorfismos de base única). Identificação do número de acesso.

Todos os SNPs estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE). Os valores de p para a amostra de RP foram: 0,125, 0,196 e 0,232, respectivamente para os SNPs rs7209436, rs110402 e rs242924. Na amostra de SLZ os valores de p foram, respectivamente: 0,611, 0,558 e 0,471. A Figura 3 representa graficamente as medidas de desequilíbrio de ligação (D') entre os alelos estudados, de acordo com a população de origem. Os valores de D' variaram de 0,92 a 0,97 e os valores de r² entre 0,83 a 0,93 (não demonstrados na figura), demonstrando uma forte ligação entre os três SNPs ao longo das heranças entre as gerações. Com base nesta genotipagem, verificaram-se a frequência dos haplótipos formados por estes três SNPs através do programa Haploview (Barrett *et al.*, 2005). Na amostra de Ribeirão Preto, 2 haplótipos comuns derivaram dos 3 SNPs especificados: CGG, com uma frequência estimada de 55,8% e TAT, com uma frequência de 39,9%. Todos os demais haplótipos (CAT e TAG) e os dados

ignorados somaram uma frequência de 4,3%. Na amostra de São Luís, os mesmos 2 haplótipos comuns derivaram dos 3 SNPs especificados: CGG, com uma frequência estimada de 51,5% e TAT, com uma frequência de 44,6%. Todos os demais haplótipos e os dados ignorados somaram uma frequência de 3,9%.

Figura 3 - Representação gráfica do desequilíbrio de Ligação (LD) utilizando o programa Haploview com base nas medidas de D' na população de Ribeirão Preto (RP) e de São Luís (SLZ).

Nota: SNPA= rs242924; SNPB= rs110402; SNPC= rs7209436

Seguindo o estudo de Bradley e colaboradores (Bradley *et al.*, 2008), a quantidade de cópias de TAT para cada indivíduo foi avaliada, e os dados foram representados na tabela 12. Das 2822 gestantes da amostra do período pré-natal, 17,5% (209) apresentaram 2 cópias de TAT (homozigotos) e 49,0% (676), 1 cópia (heterozigotos). As distribuições foram semelhantes entre as duas cidades.

Tabela 12 - Caracterização das gestantes procedentes de Ribeirão Preto (n=1377) e de São Luís (n=1445) em relação às variáveis genéticas. Ribeirão Preto, 2013.

	TOTAL		RP		SLZ	
	n	%	n	%	n	%
CRH1¹						
2 cópias de TAT	493	17,5	203	14,7	290	20,1
1 cópia de TAT	1384	49,0	680	49,4	704	48,7
Nenhuma cópia	927	32,8	481	34,9	446	30,9
Desconhecido	18	0,6	13	0,9	5	0,3
5-HTTLPR²						
SS	609	21,6	299	21,7	310	21,4
SL	1417	50,2	722	52,4	695	48,1
LL	791	28,0	356	25,8	435	30,1
Ignorado	5	0,2	0	0	5	0,3

¹Polimorfismos do gene do receptor de CRH (números de cópias do haplótipo TAT); ²Polimorfismos do gene para o receptor de serotonina.

4.4.2 Polimorfismos da região promotora do gene para o transportador de serotonina (5-HTTLPR)

A detecção e análise do polimorfismo do gene para o transportador de serotonina (5-HTTLPR) foi baseada na padronização da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR). Detalhes da técnica foram citados na Metodologia deste trabalho.

O polimorfismo do 5-HTTLPR consiste em uma fração de DNA que se repete ao longo do loci gênico, denominando-se de repetição em tandem de número variável (VNTR – *Variable Number of Tandem Repeats*). Assim, são possíveis o alelo curto (short - S), de 14 repetições, e o alelo longo (long - L), de 16 repetições. Para os indivíduos, são esperados os genótipos homozigoto do alelo longo (LL), homozigoto do alelo curto (SS) ou heterozigoto (SL).

Dentro da coorte de conveniência em Ribeirão Preto e em São Luís, foram observadas as distribuições genotípicas descritas na tabela 12, acima. Nela, verifica-se que houve insucesso na genotipagem apenas para 5 amostras (0,2%). O genótipo heterozigoto foi encontrado em maior frequência (50,2%), seguido do homozigoto para o alelo longo (28,0%). Ambas as cidades tiveram resultados semelhantes (Tabela 12).

4.4.3 Impacto do 5-HTTLPR e do CRH1 na ocorrência de sintomas depressivos durante a gestação

Na amostra de conveniência das duas cidades juntas, iniciada no período pré-natal, nenhum dos polimorfismos avaliados estiveram associados à ocorrência de maiores níveis de sintomas depressivos durante a gestação, conforme é demonstrado na tabela 13. Nenhum dos SNPs isoladamente, nem o número de cópias de TAT do haplótipo do CRHR1, assim como a presença do alelo longo (L) ou o alelo curto (S) do gene que codifica o receptor de serotonina foram fatores que influenciaram a ocorrência de maiores níveis de sintomas depressivos durante a gestação. Para o 5-HTTLPR, os resultados foram os mesmos quando se separaram as amostras de RP e de SLZ. Por outro lado, em SLZ, ter genótipos heterozigotos em todos os três SNPs do CRHR1 avaliados e ter uma única cópia do haplótipo TAT demonstrou um efeito protetor para a depressão, fato este que não aconteceu na amostra de RP.

Tabela 13 - Distribuição das variáveis genéticas nas gestantes com provável depressão¹ de acordo com a cidade (n=2822).

	Ambas as cidades				Ribeirao Preto		Sao Luis	
	n	%	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p
5-HTTLPR²				0,821		0,991		0,788
SS	149	24,5	1,00		1,00		1,00	
SL	352	24,8	1,01(0,86-1,20)		1,01(0,80-1,27)		1,02(0,80-1,29)	
LL	187	23,6	0,97(0,80-1,17)		1,00(0,76-1,30)		0,94(0,72-1,23)	
rs7209436³				0,240		0,960		0,033
CC	223	25,8	1,00		1,00		1,00	
TC	324	23,1	0,89(0,77-1,03)		1,01(0,82-1,24)		0,78(0,63-0,97)	
TT	140	25,8	1,00(0,83-1,20)		0,97(0,74-1,29)		1,00(0,79-1,28)	
rs110402³				0,494		0,600		0,050
AA	138	25,1	1,00		1,00		1,00	
AG	330	23,5	0,93(0,79-1,11)		1,15(0,88-1,50)		0,78(0,62-0,98)	
GG	219	25,5	1,02(0,85-1,22)		1,11(0,83-1,47)		0,96(0,76-1,23)	
rs242924³				0,436		0,668		0,041
GG	219	25,5	1,00		1,00		1,00	
TG	327	23,4	0,92(0,79-1,06)		1,03(0,84-1,27)		0,80(0,65-1,00)	
TT	140	25,4	0,99(0,83-1,19)		1,91(0,69-1,22)		1,05(0,82-1,33)	
CRH1⁴				0,148		0,978		0,018
2 cópias	130	26,4	1,00		1,00		1,00	
1 cópia	316	22,8	0,87(0,72-1,03)		1,03(0,78-1,35)		0,74(0,58-0,94)	
Nenhuma	239	25,8	0,98(0,81-1,17)		1,03(0,77-1,37)		0,95(0,75-1,21)	

¹Possível depressão definida pela Escala de Screening populacional para depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) (Weissman *et al.*, 1977) acima de 23 pontos; ²Polimorfismos do gene para o receptor de serotonina; ³Polimorfismos do gene do receptor de CRH; ⁴ números de cópias de TAT do haplótipo do receptor de CRH.

4.5 Discussão.

4.5.1 Prevalência de sintomas depressivos no período gestacional.

Na amostra avaliada, encontramos uma prevalência de gestantes provavelmente deprimidas de 24,4% e a média da pontuação dos sintomas depressivos segundo a CES-D foi de 17,9 (dp=10,5). Não houve diferenças significativas de prevalências entre as duas cidades brasileiras avaliadas.

Comparando estes resultados com a literatura, o valor encontrado como média parece um valor alto, tendo em vista o ponto de corte previsto para populações gerais ser de 16 pontos (Weissman et al., 1977). Entretanto, outros estudos com amostras de gestantes também têm encontrado altas pontuações. Scheid e colaboradores, por exemplo, encontraram uma média de 16,7 pontos na CES-D (Scheid et al., 2011) e Orr e colaboradores encontraram uma média de 16 pontos (Orr, James e Blackmore Prince, 2002).

A CES-D foi inicialmente desenvolvida para a utilização em população geral, de adultos jovens sem condições clínicas que possam predispor a sintomas somáticos (Weissman *et al.*, 1977; Silveira e Jorge, 1998). Apesar de atualmente ser amplamente utilizada em populações gerais, não há um consenso quanto a um ponto de corte sugestivo de depressão para a CES-D em amostras de gestantes (Chung *et al.*, 2008). Assim, alguns estudos que aplicam esta escala em populações clínicas e de gestantes têm optado por utilizarem apenas 15 dos 20 itens da escala, retirando os componentes somáticos, que poderiam refletir sintomas comuns tanto à gestação quanto à depressão (Westdahl *et al.*, 2007). Outra opção preconizada para esta população específica tem sido a utilização de pontos de corte superiores aos propostos pelos autores da escala (Weissman et al., 1977), para levar em consideração a sobreposição dos sintomas somáticos próprios da gestação (Chung *et al.*, 2008). Assim, neste trabalho, optou-se por utilizar o ponto de corte de 23/24 para a definição de um provável estado depressivo gestacional.

Quanto aos dados de prevalência, o dado de que quase 25% da amostra apresentou-se como provavelmente deprimida pode parecer alarmante, ante aos resultados de 18,4% e de 15,6% encontrados por revisões sistemáticas (Gavin *et al.*, 2005; Fisher *et al.*, 2012). Têm-se, no entanto, algumas especificidades metodológicas neste trabalho que podem explicar as diferenças encontradas. A revisão de Gavin e cols. (Gavin *et al.*, 2005) excluiu estudos que utilizaram apenas dados auto referidos pelas mães e realizados em países menos desenvolvidos. A revisão de Fisher e cols. (Fisher *et al.*, 2012) só incluiu países de baixo desenvolvimento

econômico. Ainda, analisando os dados de acordo com o método de mensuração da depressão, estes autores encontraram resultados diferentes segundo o método de mensuração de sintomas, chegando a taxas de até 21,7% com métodos de avaliações diagnósticas (Fisher *et al.*, 2012).

Comparando-se os resultados aqui apontados com outros estudos brasileiros que avaliaram sintomas depressivos gestacionais através do mesmo instrumento, Faisal-Cury e Menezes (2007) (Faisal-Cury e Menezes, 2007) encontraram uma prevalência menor (19,6%), mesmo utilizando um ponto de corte inferior ao utilizado no estudo aqui apresentado (15/16). Vale ressaltar, no entanto, que os autores avaliaram uma amostra de gestantes provenientes de uma clínica particular. Por outro lado, Ferreira e cols. (Ferreira *et al.*, 2014), utilizando o mesmo ponto de corte, verificaram uma prevalência de 73,5% de quadros depressivos em uma amostra de um hospital de referência de Alfenas (MG).

Internacionalmente, Li e cols. (Li, Liu e Odouli, 2009), avaliando uma amostra de gestantes norte-americanas através da CES-D, encontraram 41,2% delas com pontuações maiores que 15 e 21,7% com pontuações acima de 21 (Li, Liu e Odouli, 2009). Em um estudo também utilizando a CES-D, porém com um ponto de corte de 18 pontos, Scheid e colaboradores (Scheid *et al.*, 2011) encontraram uma prevalência de 41% de depressão gestacional numa amostra de descendência africana. Na amostra aqui avaliada, a prevalência de sintomas depressivos para um ponto de corte de 16 foi de 49,2% e para 23, de 24,4%, o que seria um valor equiparável. Estes últimos resultados são semelhantes aos encontrados por um trabalho com metodologias semelhantes realizado nos EUA, se considerarmos 23 como ponto de corte (Chung *et al.*, 2008). Entretanto, as prevalências aqui encontradas de sintomas depressivos significativos, se considerarmos 16 como o ponto de corte, são bem maiores que outros estudos com amostras de outros países (Weissman *et al.*, 1977; Westdahl *et al.*, 2007; Chung *et al.*, 2008).

De qualquer forma, o método de mensuração dos sintomas depressivos é realmente um dado muito importante para se entender os resultados. A utilização de um método apropriado para a mensuração na população geral nem sempre é adequado para a população de gestantes. Apesar de amplamente utilizada na gestação, a CES-D não foi ainda adequadamente validada para esta população. Desta forma, a adequação, aplicabilidade e pontos de corte ainda é uma questão controversa entre os diversos estudos que a utilizam. Apesar disso, mesmo propondo a adaptação da CES-D para a utilização na população de gestantes, com a exclusão dos itens somáticos, Westdahl e cols. (Westdahl *et al.*, 2007) encontraram que 33% da amostra possuía uma provável depressão gestacional, o que pode demonstrar que não só a adaptação do instrumento é uma questão relevante, mas a própria escolha do ponto de corte.

Há que se ressaltar ainda que os dados aqui apontados baseiam-se em uma amostra de conveniência de duas cidades, na qual só foram incluídas mulheres que fazem pré-natal e que possuíam uma ultrassonografia no primeiro trimestre. Tal metodologia limita a generalização dos nossos achados para a população geral brasileira. Por outro lado, uma vantagem que temos neste estudo é a utilização de um mesmo método em duas populações de origem distintas de um mesmo país. Isto nos permite comparar os resultados de uma população com a outra. Através destas comparações, verificaram-se resultados de prevalência e médias de pontuação na CES-D muito semelhantes entre as duas populações. Desta forma, fica claro para nós que os dados aqui apontados são válidos, demonstrando altas taxas de sintomas depressivos na população brasileira de gestantes.

4.5.2 Polimorfismos relacionados à serotonina (5TTTLPR) e ao receptor do CRH na amostra.

Todos os SNPs selecionados para o gene do receptor de CRH estiveram em equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE), o que denota uma boa representatividade desta amostra de conveniência. Além disso, o desequilíbrio de ligação nas duas populações reproduziu os achados do estudo ao qual este se baseou para a escolha destes polimorfismos (Polanczyk *et al.*, 2009), demonstrando que estes três SNPs, também nesta população, estão intimamente relacionados, formando um haplótipo.

Tanto em RP quanto em SLZ encontramos 2 haplótipos comuns a partir dos três SNPs especificados para o gene do receptor do CRH: CGG e TAT. A frequência do TAT foi, em cada cidade, respectivamente, de 39,5% e de 44,6%, valores estes maiores que as frequências encontradas por Bradley e cols. (2008) na amostra de afro-descendentes (28,8%), mas próximos aos valores encontrados na amostra com predominância de caucasianas (41,6%) (Bradley *et al.*, 2008) e nas amostras do estudo E-risk (42%) e de Dunedin (43%) (Polanczyk *et al.*, 2009).

Quanto ao gene do receptor de serotonina, o genótipo heterozigoto foi encontrado em maior frequência (50,2%), seguido do homozigoto para o alelo longo (28,0%), como observado em outros estudos de amostras de outros países (Scheid *et al.*, 2007; Doornbos *et al.*, 2009). Não houve diferenças entre as duas cidades para nenhum dos genes avaliados.

4.5.3 Fatores associados aos estados depressivos gestacionais.

Todas as variáveis ambientais testadas foram relevantes para o desfecho, demonstrando a importância do meio em que a gestante vive para o desfecho estudado. Vivências discriminatórias, de violência ou de estressores psicossociais, além de redes de apoio social mais frágeis estiveram associadas positivamente à depressão no período gestacional, tanto na amostra completa como nas duas cidades isoladamente, o que mostra uma consistência das associações. Além disso, a percepção de estresse mensurada através do PSS foi uma variável particularmente associada com a DG, com uma razão de prevalência superior a 16 vezes no grupo de mulheres que referiam altos níveis de stress.

A violência doméstica tem sido levantada como um fator de risco para a DG por diversos estudos que, assim como o nosso, encontraram um aumento de cerca de 2,8 vezes no risco deste desfecho em mulheres que sofreram a violência ao longo do último ano (Howard et al., 2013). Ademais, a percepção do grau de conflito nas relações interpessoais foi o mais importante fator de risco para a variância dos sintomas depressivos gestacionais dentre aqueles avaliados por Westdahl e cols., nem mesmo sendo compensado pelo efeito (também significativo) do suporte social (Westdahl et al., 2007).

Os estressores psicossociais têm sido amplamente verificados como fatores de risco para a DG. De 57 estudos incluídos em uma revisão sistemática sobre fatores de risco para a DG, 18 estudaram estes fatores, sendo que 15 destes utilizaram os eventos de vida estressantes como medida. Os autores da revisão verificaram, assim como nós, que, quando se incluem apenas eventos de vida potencialmente negativos, há um efeito de risco nas taxas de depressão (Lancaster et al., 2010). Por outro lado, não encontraram associações relevantes entre o que eles denominaram de “perturbações do dia-a-dia” (*daily hassles*) e a depressão gestacional (Lancaster et al., 2010), o que, a princípio, pode parecer diferente dos resultados aqui apontados, se considerarmos as “perturbações do dia-a-dia” como o que denominamos como “Estresse Percebido” (Ruiz e Fullerton, 1999). Vale ressaltar, entretanto, que os 5 estudos incluídos nesta revisão avaliando este desfecho somaram 1134 sujeitos, número este menor que qualquer uma das duas amostras por nós avaliada. Em nosso trabalho, as gestantes com maiores níveis de estresse percebido tiveram 16 vezes mais risco de terem maiores DG, o que vai ao encontro dos resultados de outros estudos não incluídos na revisão sistemática acima citada (Woods et al., 2010). Além disso, em análises pormenorizadas, parece que o estresse percebido possui um papel de mediação para a relação entre eventos de vida estressores e a DG. Nesta cadeia de eventos, outros autores citam ainda um possível papel de mediação da percepção de suporte social e autoestima na relação entre o estresse e a DG (Jesse, Kim e Herndon, 2014).

Tais cadeias de eventos poderão ser mais adiante avaliadas utilizando a modelagem de equações estruturais.

Quanto às variáveis sociodemográficas, menores estratos de renda, ausência de um companheiro e um maior número de filhos foram associadas a um maior risco de depressão gestacional. Apesar deste resultado, a associação entre os estratos de renda e a depressão gestacional não alcançou significância estatística na amostra de SLZ isoladamente. Outras variáveis que sugerem diferenças socioeconômicas, como a escolaridade materna e a própria cidade de origem da amostra não foram fatores de risco relevantes para o desfecho. Em conjunto, estes achados sugerem um papel pequeno e pouco consistente das variáveis socioeconômicas isoladamente para a depressão gestacional. Num mesmo sentido, outros autores encontraram que somente 5% da variação nos sintomas depressivos gestacionais se deveriam aos fatores sociodemográficos (Westdahl et al., 2007). Para estes autores, o nível educacional e o status marital foram os únicos fatores sociodemográficos associados ao desfecho (Westdahl et al., 2007). Ademais, a revisão de Lancaster e cols. (Lancaster *et al.*, 2010) aponta para associações diferentes de acordo com a forma de mensuração dos fatores socioeconômicos: para estes autores, a renda mostrou significância em análises bivariadas, embora o número de estudos que a avaliaram de forma multivariada não permitisse uma conclusão definitiva a respeito de sua associação com a DG. Por outro lado, o nível educacional não mostrou associações significativas com a DG (Lancaster *et al.*, 2010), assim como foi visto em nosso estudo.

O achado da associação entre um maior número de filhos e a DG é contrário ao que é relatado pela maioria dos estudos da área. Räisänen e cols. (Raisanen *et al.*, 2014), por exemplo, relataram um risco maior para a depressão gestacional em mulheres nulíparas, em comparação às demais mulheres finlandesas avaliadas de 2002 a 2010. Por outro lado, a revisão sistemática citada no parágrafo anterior (Lancaster *et al.*, 2010) não encontrou resultados consistentes relacionados à paridade como um potencial fator de risco para a DG. Apesar disso, este foi um resultado encontrado para ambas as cidades avaliadas, o que pode indicar um efeito em populações de brasileiras. Apoiando estes resultados, outros autores brasileiros também encontraram resultados semelhantes (Almeida, 2010; Manzolli *et al.*, 2010; Faisal-Cury, Savoia e Menezes, 2012; Coelho *et al.*, 2013). Além disso, Farias e cols. (Farias *et al.*, 2013) também encontraram uma associação entre ideação suicida e maiores paridades e Manzolli e cols. (Manzolli *et al.*, 2010) também encontraram uma maior prevalência de violência intrafamiliar entre as mães com mais filhos. Tais associações permaneceram mesmo em análises multivariadas, demonstrando que, no Brasil, a multiparidade parece oferecer um efeito de risco

para a DG. Assim como Manzolli e cols. (Manzolli *et al.*, 2010), acreditamos que tal associação deva-se a alguma variável ambiental confundidora.

Vale destacar, ainda, a associação entre a cor da pele e a depressão gestacional encontrada na amostra de SLZ, porém não reproduzida na amostra de RP: mulheres negras tiveram um risco de prevalência de 1,47 vezes o de mulheres brancas. Além disso, apesar de a relação entre etnia/cor e o desfecho estudado (depressão gestacional definida como a pontuação na CES-D igual ou maior do que 24) não se mostrar relevante na amostra das duas cidades juntas, análises pormenorizadas avaliando a média das pontuações na CES-D segundo a cor referida pela gestante mostram que as negras tiveram médias de sintomas depressivos superiores às das gestantes de cor branca (18,9 versus 17,5; $t\text{-test}=-2,08$; $p=0,02$). Indica-se, assim, uma relevância associativa do ponto de vista da percepção de sintomas depressivos entre negras.

A questão da etnia influenciando o risco da depressão gestacional parece ser uma questão importante a ser melhor investigada na literatura. Neste sentido, outros trabalhos indicam resultados semelhantes aos aqui apresentados. Scheid e cols. (Scheid *et al.*, 2011), por exemplo, encontraram uma média de 16,7 pontos na CES-D para a amostra de americanas de descendência africana. Por outro lado, para a amostra de cor branca e de descendência não-hispânica encontraram uma média de 12,6 pontos (Scheid *et al.*, 2011). Assim como estes, outros trabalhos também vão numa mesma direção, indicando um risco de DG maior para grupos étnicos não-brancos (Melville *et al.*, 2010; Gavin *et al.*, 2011; Witt *et al.*, 2011). Apesar disso, as razões para esta associação ainda não são muito claras (Rich-Edwards *et al.*, 2006; Gavin *et al.*, 2011) e estes resultados não são ainda consensuais (Jesse *et al.*, 2005; Jesse e Swanson, 2007; Shen, Lin e Jackson, 2010).

Costuma-se explicar o maior risco de DG em mulheres não brancas devido a efeitos de confundimento, ou seja, outros fatores de risco associados tanto à etnia quanto à depressão. Entretanto, estudos demonstram um maior risco de DG em mulheres negras mesmo após ajuste para fatores sociodemográficos, psiquiátricos, comportamentais e clínicos (Gavin *et al.*, 2011). Isto abre especulações a respeito de outras explicações para tal associação.

O fato de que a incidência da depressão gestacional ser relativamente similar entre os diferentes continentes (Gavin *et al.*, 2005; Fisher *et al.*, 2012) nos faz pensar que talvez a etnia ou a cor da pele possam não ser o fator principal a responder tal questão, mas sim uma exposição socialmente determinada em populações nas quais as mulheres negras não são majorias. Mulheres negras, por exemplo, podem ser expostas a mais eventos estressores durante a gestação, ou os eventos estressores, nestas mulheres, podem ter um significado mais intenso

perceptualmente nelas, desencadeando mais DG. Biologicamente, pode-se pensar que a exposição à discriminação, ou até mesmo o efeito cumulativo da exposição à exclusão social, econômica e política através da vida pode ter um efeito deletério no sistema de regulação de stress dessas mulheres (Giscombe e Lobel, 2005). Além disso, sabe-se que a percepção da discriminação racial tem uma relação direta com piores desfechos psicológicos (Pieterse et al., 2012). Outra possibilidade é a de que a discriminação pode ser um estressor por si mesmo, o que pode desencadear um efeito de risco para além dos eventos estressores ambientais nestas mulheres. (Giscombe e Lobel, 2005). Assim, acreditamos que uma parte da associação entre a etnia e a depressão gestacional descrita na amostra de SLZ e na literatura seja devido às experiências de discriminação. Estas experiências atuam de forma diferente em sociedades com diferentes níveis educacionais, fazendo com que em RP a etnia não seja associada à DG.

Em relação às associações entre as variáveis biológicas e a depressão gestacional, houve significâncias estatísticas quando se separaram as amostras das cidades para os SNPs do gene que codifica o receptor de CRH1. Os resultados para o polimorfismo relacionado à serotonina (5-HTTLPR) não mostraram significância estatística.

Assim como o trabalho de Schneider e cols. (Schneider *et al.*, 2014), não encontramos, na amostra completa deste trabalho, nenhuma associação estatisticamente significativa entre os sintomas depressivos gestacionais medidos pela EPDS no 2º trimestre e os SNPs (rs7209436 e rs110402) isoladamente. Por outro lado, analisando a amostra de SLZ isoladamente, houve uma associação estatisticamente significativa entre os três SNPs avaliados e o número de cópias de TAT formadas pelos SNPs e a depressão gestacional. Mais especificamente, mulheres de SLZ com genótipos heterozigotos ou possuidoras de 1 cópia de TAT estiveram protegidas de ter depressão gestacional. Até onde conhecemos, este é o primeiro trabalho a avaliar o efeito do SNP rs242924 nos sintomas depressivos gestacionais, encontrando resultados positivos em uma das cidades. Além disso, este é o primeiro trabalho a encontrar resultados positivos com estes SNPs e este haplótipo específico do gene do CRHR1 na depressão gestacional. Estes resultados, inéditos e específicos para uma das cidades, mostra a importância de considerar os diferentes ambientes e as diferentes populações nos estudos genéticos, avaliando não apenas o efeito do gene em si, como também da vulnerabilidade a eventos estressores ambientais (Polanczyk *et al.*, 2009; Figueiredo *et al.*, 2014).

Também avaliando SNPs relacionados ao gene do CRHR1, Engineer e cols. (Engineer *et al.*, 2013) encontraram resultados positivos na associação com sintomas depressivos gestacionais mensurados no 2º trimestre da gestação, embora o SNP cuja associação apresentou relevância estatística tenha sido diferente do que encontramos aqui. Apesar de encontrarmos

uma relevância estatística para a amostra de SLZ, demonstrando uma associação entre possuir 1 cópia de TAT e uma proteção para sintomas depressivos gestacionais, esta associação não coincide com os achados de literatura já encontrados para a depressão em outros momentos da vida (Bradley *et al.*, 2008; Polanczyk *et al.*, 2009). Ambos os autores encontraram um efeito protetivo à ação de vulnerabilidades ambientais e possuir 2 cópias de TAT nas amostras avaliadas. Neste trabalho, encontramos um efeito na amostra de SLZ apenas, sem levar em consideração as vulnerabilidades ambientais. Isto pode dever-se à própria vulnerabilidade que pode advir da população desta cidade, com uma realidade socioeconomicamente mais desfavorável que a outra avaliada neste estudo. Estes resultados apoiam assim a tese de que variantes do gene que codifica o receptor de CRH (CRHR1) poderiam oferecer uma proteção à hiperativação da transmissão CRH-érgica encontrada na depressão (Bradley *et al.*, 2008). Ainda, os achados aqui encontrados apontariam para uma semelhança fisiopatológica entre a depressão em outros momentos da vida e a depressão gestacional.

Quanto ao gene que codifica o receptor de setoronina (5-HTTLPR), a ausência de associação significativa também foi encontrada por três (Doornbos *et al.*, 2009; Binder *et al.*, 2010; Mehta *et al.*, 2012) de cinco grupo de autores. Por outro lado, os dois estudos (Scheid *et al.*, 2007; Scheid *et al.*, 2011) que encontraram relações positivas entre este gene e a depressão gestacional, avaliaram amostras específicas, como, por exemplo, a de afro-descendentes (Scheid *et al.*, 2011). Este achado pode indicar um caminho para análises pormenorizadas, levando em consideração o papel da etnia/ cor do indivíduo.

Os resultados aqui descritos, em conjunto, avançam no caminho do entendimento de alguns pontos a respeito da depressão gestacional. Um deles refere-se a uma alta taxa de prevalência de mulheres provavelmente deprimidas na população estudada (24,4%). Neste ponto, a mensuração dos sintomas depressivos através da CES-D e a comparação com outros dados da literatura brasileira e mundial apontam para a importância da validação do método de mensuração, de acordo com a subpopulação estudada. Apesar de encontrarmos resultados semelhantes em duas cidades brasileiras, as altas taxas de mulheres com provável depressão alertam-nos para a necessidade de validação do instrumento na população específica de gestantes. Além disso, avaliando duas populações distintas, colhidas com uma metodologia semelhante, conseguimos perceber que grande parte das diferenças entre as incidências de sintomas depressivos de gestantes encontrados nos diversos trabalhos deve-se às diferenças metodológicas entre os estudos.

Outro caminho que os resultados aqui nos apontam é o de que as distribuições polimórficas relacionadas ao receptor de CRH1 e de serotonina (5-HTTLPR) na população

brasileira assemelha-se em muito às de outras populações mundiais, embora a questão racial pareça ser importante nesta distribuição, principalmente no que se refere ao primeiro polimorfismo.

Outras importantes questões que aqui avançamos referem-se às associações entre diferentes fatores de risco e os sintomas depressivos gestacionais. A maior parte das associações encontradas na amostra de RP foi reproduzida na amostra de SLZ, com poucas exceções. Desta forma, evidenciou-se aqui a importância das variáveis ambientais para o desfecho estudado em ambas as cidades, particularmente os estressores psicossociais, as vivências discriminatórias, a violência e as características das redes de apoio à gestante. Além disso a percepção da mãe do estresse vivenciado foi algo relevante. Por outro lado, variáveis sociodemográficas não demonstraram associações tão consistentes quanto essas outras para a depressão gestacional. Apesar disso, encontramos neste trabalho um achado que parece ser reproduzido em outras amostras brasileiras, mas não na maior parte dos estudos mundiais: uma associação entre a multiparidade e a DG (e não a nuliparidade). Além disso, especificamente na amostra de SLZ, houve uma associação entre a cor negra e um maior risco de prevalência de depressão gestacional. Analisando melhor estes dados e os relacionando com achados da literatura, verifica-se que a questão da etnia como influenciadora da depressão gestacional é um tema que ainda carece de maior investigação. Neste capítulo, caminhamos em algumas hipóteses explicativas para estes achados, que futuramente devem ser melhor exploradas.

As associações entre variáveis biológicas e a DG aqui encontradas também não mostraram tanta consistência nas duas amostras. Os resultados descritos neste capítulo não nos permitiram concluir afirmativamente quanto a nossa hipótese inicial de que a gestação, por ser um evento estressor por si só, conferiria uma maior probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos em portadoras das variantes genéticas estudadas. Isto não foi possível, pelo menos, na amostra das duas cidades como um todo. Apesar disso, dada a reprodutibilidade e a objetividade das variáveis biológicas, os achados aqui verificados são extremamente relevantes para a literatura. Especificamente na amostra de SLZ, encontrou-se um efeito protetivo para a DG em mulheres gestantes portadoras de genótipos heterozigotos para determinados SNPs e haplótipos formados por estes SNPs codificadores do CRHR1. Estes são resultados inéditos na literatura mundial, embora possam significar algo que vem ao encontro das ideias já amplamente divulgadas por outros estudos, como a importância da consideração

de questões ambientais e socioculturais nos estudos que avaliam associações genéticas e desfechos psiquiátricos (Polanczyk et al., 2009; Figueiredo et al., 2014).

Concluindo, este capítulo contribui muito para o entendimento fisiopatológico da depressão gestacional. Avança-se não apenas na questão epidemiológica da incidência destes sintomas, como também no entendimento da interferência de variáveis sociodemográficas, ambientais, perceptuais e biológicas.

5. Amostra no puerpério e avaliação da EPDS

5.1 Caracterização da amostra avaliada no puerpério e avaliação das perdas amostrais

O rastreamento de depressão pós-parto (DPP) foi realizado em 1860 das 2847 mães que compunham a amostra de conveniência recrutada no período pré-natal. Destas, 2822 foram elegíveis para este estudo após a exclusão daquelas que não haviam respondido o instrumento de rastreamento para a depressão gestacional (CES-D). Destas 2822 gestantes elegíveis para este estudo, 94 (3,3%) já não haviam sido encontradas no momento do nascimento do bebê. Após esta exclusão, das 2728 mães ainda elegíveis para a entrevista realizada no período puerperal, o total encontrado (1860) correspondeu a 68,2%. Destas, a maior parte (56,9%) foi da amostra de RP. Estes dados são demonstrados graficamente na Figura 4.

As perdas durante o período puerperal foram decorrentes de dificuldades para concretização do contato telefônico. Essas dificuldades foram, fundamentalmente, decorrentes de dois motivos: números de telefones desatualizados e mudanças de endereço ou de cidade. Devido a estas dificuldades, houve uma grande variação do período puerperal no qual a mãe estava no momento da entrevista. O tempo entre o nascimento do bebê e o contato telefônico foi de 127,2 dias em média, com um desvio-padrão de 98,7.

Figura 4 - Número de participantes da coorte seguidas no estudo de depressão puerperal, de acordo com a fase do estudo. 2013.

A tabela 14 apresenta informações relativas às perdas amostrais e à caracterização geral da amostra avaliada no puerpério. Nela, pode-se verificar que a idade média das mães avaliadas foi de 26,0 ($\pm$ 5,9 anos), enquanto que a idade das não reavaliadas foi menor: 25,3 ($\pm$ 5,6 anos) ($t=3,05$; $p<0,01$). Tal diferença também se repetiu quando a variável idade foi avaliada em categorias ($\chi^2=9,04$; $p=0,03$). Os extratos de idade de 26 a 35 anos e maior que 35 anos tiveram uma representação maior nas mulheres reavaliadas, em relação às perdas (43,1% *versus* 41,5% e 6,9% *versus* 4,5%, respectivamente). Além disso, mulheres reavaliadas através da entrevista telefônica tiveram uma maior renda familiar média ($t=2,42$; $p<0,01$) que aquelas que não foram encontradas, principalmente às custas de diferenças nos estratos de menor (33,6% *versus* 41,5%) e de maior renda familiar (10,0% *versus* 8,8%) ($\chi^2=19,55$; $p<0,01$).

A amostra que foi reavaliada foi, ainda, diferente da não reavaliada em relação às variáveis: cor ($\chi^2=27,58$; $p<0,01$), situação conjugal ($\chi^2=15,37$; $p<0,001$) e estresse percebido ($\chi^2=8,71$; $p=0,01$). Quanto à cor referida pela mãe, houve um maior percentual de mulheres brancas e negras na amostra reavaliada em relação às não reavaliadas no puerpério (37,1% *versus* 27,9% e 13,7% *versus* 12,5%, respectivamente). Na categoria “situação conjugal”, as casadas e as sem um companheiro estiveram mais representadas no grupo de reavaliadas do que no grupo de mães não reavaliadas (31,4% *versus* 24,9% e 20,1% *versus* 18,1%, respectivamente). Mulheres com maiores níveis de estresse percebido na gestação estiveram sub-representadas na amostra avaliada no puerpério em relação àquelas não reavaliadas (30,5% *versus* 35,6%).

Por outro lado, os dois grupos não tiveram diferenças estatisticamente significativas no que se refere: à escolaridade ($\chi^2=0,56$; $p=0,755$) e aos polimorfismos da serotonina ($\chi^2=2,25$; $p=0,325$) e do CRH ($\chi^2=3,67$; $p=0,159$). Vale ressaltar ainda, que, com relação a queixas depressivas, mensuradas por meio da CES-D, as mães reavaliadas no período puerperal não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação àquelas não reavaliadas ($\chi^2=4,06$; $p=0,131$), o que demonstra a homogeneidade das duas amostras no que se refere à ocorrência deste importante fator de risco para o desfecho principal estudado.

Tabela 14 (continua) - Comparação entre participantes reavaliadas (n=1860) e não reavaliadas (n=987) no período puerperal. Ribeirão Preto e SLZ, 2013.

Variáveis contínuas	Reavaliadas		Perdas		TOTAL		t-test	p
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	n	Média ± DP		
Idade	1860	26,0 ± 5,9	984	25,3 ± 5,6	2844	25,8 ± 5,8	3,05	0,001
Renda familiar¹	1736	1822,2 ± 1738,4	933	1656,8 ± 1356,3	2669	1764,4 ± 1688,0	2,42	0,008
Variáveis categóricas	n	%	n	%	n	%	χ ²	p
Idade							9,04	0,029
18-25 anos	816	43,9	463	47,0	1279	45,0		
<18 anos	114	6,1	69	7,0	183	6,4		
26-35 anos	801	43,1	408	41,5	1209	42,5		
>35 anos	129	6,9	44	4,5	173	6,1		
Cor da pele							27,58	<0,001
Branca	679	37,1	245	27,9	924	34,1		
Negra	250	13,7	110	12,5	360	13,3		
Parda	901	49,2	524	59,6	1425	52,6		
Anos de estudo							0,56	0,755
> 11 anos	184	9,9	102	10,4	286	10,1		
9 a 11 anos	1310	70,5	677	69,1	1987	70,0		
≤ 8 anos	364	19,6	200	20,4	564	19,9		
Renda familiar²							19,55	<0,001
≥6	173	10,0	82	8,8	255	9,5		
2 a 6 SM	979	56,4	464	49,7	1443	54,1		
< 2 SM	584	33,6	387	41,5	971	36,4		
Situação conjugal							15,37	<0,001
Casada	584	31,4	245	24,9	829	29,2		
União consensual	902	48,5	560	57,0	1462	51,4		
Sem vínculo	374	20,1	178	18,1	552	19,4		
Estresse percebido³							8,71	0,013
Menores níveis	696	38,2	328	33,6	1024	36,6		
Níveis médios	569	31,2	300	30,8	869	31,1		
Maiores níveis	556	30,5	347	35,6	903	32,3		
CES-D⁴							4,06	0,131
Sintomas não relevantes (<16)	959	51,6	472	49,1	1431	50,7		
Possivelmente deprimidos (16-23)	468	25,2	233	24,2	701	24,8		
Provavelmente deprimidos (>23)	433	23,3	257	26,7	690	24,4		

Tabela 14 (conclusão) - Comparação entre participantes reavaliadas (n=1860) e não reavaliadas (n=987) no período puerperal. Ribeirão Preto e SLZ, 2013.

Variáveis categóricas	Reavaliadas		Perdas		TOTAL		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
5-HTTLPR⁵							2,25	0,325
SS	403	21,7	208	21,1	611	21,5		
SL	949	51,1	482	49,0	1431	50,3		
LL	506	27,2	294	29,9	800	28,1		
CRH1⁶							3,67	0,159
2 cópias	313	16,9	187	19,1	500	17,7		
1 cópia	906	48,9	487	49,8	1393	49,2		
Nenhuma cópia	632	34,1	304	31,1	936	33,1		

¹Valores em reais (R\$). ²SM = salário mínimo em 2010 (R\$545,00); ³ Escore gerado pela Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983); valores categorizados segundo tercís de distribuição na amostra das duas cidades; ⁴CES-D = Escala de Rastreamento Populacional para Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (Weissman *et al.*, 1977), classificada segundo os pontos de corte propostos em (Chung *et al.*, 2008); ⁶Polimorfismos do gene para o receptor de serotonina; ⁷Polimorfismos do gene do receptor de CRH (números de cópias do haplótipo TAT).

5.2 Viabilidade da avaliação da depressão pós-parto por meio de entrevistas telefônicas

A partir da amostra procedente de Ribeirão Preto contatada no período puerperal, avaliou-se o melhor ponto de corte a ser utilizado pela EPDS via telefônica em uma subamostra de 199 mulheres, com idades entre 14 e 39 anos (média = 27,3; DP = 5,5). Tais puérperas foram entrevistadas em duas ocasiões, num estudo de delineamento transversal descrito detalhadamente na metodologia deste trabalho e em publicações anteriores (Figueiredo *et al.*, 2015). A EPDS foi aplicada via telefônica por entrevistadores treinados 111 dias (DP = 98,6) após o parto. O diagnóstico de um episódio depressivo atual foi avaliado através da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID), aplicada em uma entrevista face a face. A validade preditiva foi calculada usando curva ROC (*receiver operating characteristics*) representada na Figura 5.

O diagnóstico de um episódio depressivo maior foi confirmado pela entrevista face a face em 90 participantes (65 participantes com pontuações de EPDS ≥ 10 e 25 com uma EDPS < 10). Assim, 67,7% das 96 puérperas que tiveram pontuação na EPDS maiores ou iguais a 10 apresentaram diagnóstico confirmatório de depressão no período puerperal, enquanto a ausência de um episódio depressivo maior foi confirmado em 75.7% das 103 participantes incluídas no grupo controle (EDPS < 10).

A AUC (*are under the curve*) da curva ROC realizada com os resultados da EPDS aplicada pela entrevista telefônica foi de 0,78 (IC 95% 0,72-0,84), enquanto que a AUC para os dados auto-aplicados presencialmente pelas mães foi de 0,89 (IC 95% 0,84-0,93) (Figura XX). A EPDS aplicada no momento da entrevista diagnóstica mostrou uma validade preditiva superior à EPDS aplicada pelo telefone durante a triagem das puérperas ($\chi^2 = 10.49$, $p = 0.001$).

Figura 5 - Validade preditiva da EPDS aplicada pelo telefone e auto aplicada, demonstrada através da curva ROC.

A tabela 15 expõe os parâmetros de validade para a EPDS em ambas as formas de aplicação: por telefone e presencial. Pontuações iguais ou superiores ($\geq$) a 10 na EPDS por telefone atingiram os seguintes valores: sensibilidade = 72,2%, especificidade = 71,6%, valor preditivo positivo = 67,7%. Com ponto de corte ≥ 12 , a sensibilidade foi menor (58,9%), mas com aumento da especificidade (81,6%). O valor preditivo positivo aumentou discretamente reduzido 72,6%. Na EPDS aplicada presencialmente pela puérpera, pontuações ≥ 10 mostraram os seguintes valores: sensibilidade: 85,6%; especificidade: 77,1%; valor preditivo positivo: 75,5%. Com um ponto de corte de 12, a sensibilidade foi de 75,6%, a especificidade de 86,2% e o valor preditivo positivo de 81,9%.

Tabela 15 - Validade preditiva da EPDS¹, de acordo com os pontos de corte e com o método de aplicação (n=199).
Ribeirão Preto, 2013.

	EPDS por telefone (%)	EPDS presencial (%)
Pontos de corte		
Sensibilidade		
≥ 9	75.6	86.7
≥10	72.2	85.6
≥11	64.4	83.3
≥12	58.9	75.6
≥13	52.2	72.2
≥14	48.9	67.8
Especificidade		
≥9	66.1	68.8
≥10	71.6	77.1
≥11	77.1	81.6
≥12	81.6	86.2
≥13	84.4	89.0
≥14	85.3	93.6
Valor preditivo positivo		
≥9	64.8	69.6
≥10	67.7	75.5
≥11	69.9	78.9
≥12	72.6	81.9
≥13	73.4	84.4
≥14	73.3	89.7

¹EPDS= *Edimburg Postnatal Depression Scale*

Calculou-se, ainda, o índice de correlação de Spearman entre as pontuações totais da EPDS aplicada por via telefônica e da EPDS auto aplicada. Demonstrou-se uma forte correlação positiva entre a EPDS aplicada nos dois momentos ($\rho = 0.69$, $p < .001$). Para verificar a consistência interna da escala aplicada por via telefônica gerou-se o alfa de Cronbach, utilizando a análise de variância aplicada aos dez itens. O valor gerado foi de 0,861 para a escala como um todo.

Através destas análises, pode-se verificar a adequação do instrumento escolhido, mesmo quando aplicado por via telefônica. O ponto de corte de 12 mostrou-se com adequados valores de especificidade e valor preditivo positivo, tendo em vista o objetivo deste trabalho (Figueiredo *et al.*, 2015).

5.3 Discussão

Neste capítulo, objetivou-se principalmente aferir a aplicação, por via telefônica, de um instrumento de triagem para a depressão pós-parto amplamente utilizado e validado para a população brasileira. Observou-se que a escala de depressão pós-parto de Edimburg (*Edinburg Postpartum Depression Scale* - EPDS) aplicada por via telefônica, pode ser uma adequada

alternativa para a detecção da depressão pós-parto, tanto em contextos clínicos, quanto em contextos de pesquisa. Demonstrou-se ainda que esta escala, quando aplicada por profissionais capacitados, mesmo por via telefônica, mantém suas propriedades psicométricas quando comparada a outros trabalhos que utilizaram a EPDS auto aplicada (Gibson et al., 2009).

Apesar do amplo uso da EPDS nos mais diversos contextos (ScharDOSim e Heldt, 2011), sua validação para aplicação por via telefônica não havia ainda sido descrita na literatura. A possibilidade de aplicação de um instrumento na forma telefônica tem o benefício da diminuição dos custos e da rapidez de detecção de morbidades comuns à população (Günther, 1999), como é o caso da Depressão pós parto. Além disso, a utilização de instrumentos por via telefônica permite a abrangência de pesquisas populações com dificuldade de acesso ao meio presencial (Visser, Krosnick e Lavrakas, 2000). Assim, validar a aplicação por via telefônica é um meio de tornar o instrumento aplicável a uma ampla gama de pessoas, triando possíveis casos de DPP e abrindo novos caminhos às pesquisas populacionais que utilizam este desfecho.

Ao utilizarmos um ponto de corte igual o maior que 10, identificamos uma sensibilidade de 72,2% e uma especificidade de 71,6% para a EPDS aplicada pelo telefone, comparada com um instrumento considerado padrão-ouro para a entrevista diagnóstica em Psiquiatria (SCID/DSM-IV). Apesar destes resultados relacionados às qualidades psicométricas da EPDS aplicada por telefone serem satisfatórios, eles são discretamente piores quando comparados aos valores obtidos por estudos nos quais a aplicação foi realizada presencialmente. Como exemplo, em estudos brasileiros que utilizaram um valor de corte de 10, uma maior sensibilidade (82,6%; 86,4%) e especificidades similares ou maiores (65,4% e 91,1%, respectivamente) foram alcançadas (Santos et al., 2007; Figueira et al., 2009). Estes dados são próximos aos descritos neste capítulo para a EPDS auto aplicada (sensibilidade: 85,6%; especificidade: 77,1%). Os menores valores obtidos para a entrevista telefônica podem ser devido ao desconforto, à ansiedade e às interferências de fatores externos associados à metodologia do uso de telefone (Manning et al., 2012).

Há de se perceber que o tempo entre a entrevista telefônica e a entrevista presencial em nosso estudo foi de aproximadamente 2 meses, o que pode ter ocasionado mudanças na sintomatologia depressiva. Apesar disso, houve uma alta confiabilidade e uma grande correlação positiva entre a EPDS administrada pelo telefone e a auto aplicada no dia da entrevista diagnóstica. Assim, estes resultados apoiam a EPDS aplicada por telefone como uma adequada alternativa para triagem da depressão puerperal.

Comparando estes resultados ao de outros estudos que utilizaram uma metodologia de aplicação do instrumento por via telefônica, identificamos aqui um valor preditivo positivo para

o diagnóstico de um episódio depressivo maior semelhante (Wisner et al., 2013) ou levemente mais alto (Hanusa et al., 2008). Neste último estudo, o diagnóstico de depressão pós-parto foi confirmado pela *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) (Robins et al., 1981), enquanto no primeiro estudo e no nosso, o diagnóstico foi confirmado pela SCID. A DIS é uma entrevista completamente estruturada desenvolvida para observação de transtornos psiquiátricos em larga escala, basicamente em estudos epidemiológicos. Como uma entrevista estruturada, sua aplicação pode ser feita por pessoas treinadas sem uma formação específica, afinal, o julgamento clínico não é necessário (Hewitt et al., 2009). O uso de instrumentos predominantemente estruturados em uma população de puérperas para o diagnóstico de doenças mentais pode induzir a resultados falsos-positivos por conta da alta incidência de sintomas somáticos e mudanças de humor durante o período perinatal (Westdahl et al., 2007). Em nosso estudo, além de avaliarmos a validade do instrumento por entrevista telefônica, também demonstramos a correlação com a aplicação auto aplicada. Assim, podemos comparar a EPDS aplicada por telefone com a aplicada presencialmente.

O período perinatal oferece à mãe dificuldades em termos de mobilidade que demandam um cuidado especial. Quando somados aos estados depressivos, as dificuldades de locomoção às clínicas para consultas e pesquisas podem ser ainda maiores. Assim, o uso de instrumentos psicométricos para utilização via telefônica pode ser uma estratégia para otimizar os métodos de pesquisa, particularmente em populações com acesso limitado a entrevistas presenciais. Além disso, há ainda o benefício da diminuição dos custos e da facilidade na detecção de morbidades comuns na população geral, como a depressão pós-parto (Hewitt et al., 2009; Manning et al., 2012). Em contextos nos quais os recursos de saúde pública são escassos, o uso consciente destes são necessários (Da Silva Lima et al., 2013) e o uso de um instrumento de triagem para detecção de depressão pós-parto administrado via telefônica pode ser uma alternativa à entrevista presencial. Por outro lado, os impactos econômicos do maior número de casos falso-positivos deve também ser considerado e estudado mais pormenorizadamente (Hewitt et al., 2009).

Vale ressaltar que apesar da triagem por via telefônica reduzir o tempo e os custos, a aplicação de instrumentos por esta via requer um treinamento em habilidades de comunicação, incluindo-se nisso o reconhecimento de situações cujas respostas às perguntas podem não ser as corretas (Kempf e Remington, 2007; Manning et al., 2012). Outras limitações às entrevistas telefônicas incluem a falta das interpretações visuais dos pacientes, dúvidas referentes à veracidade das informações fornecidas, a impossibilidade de controlar fatores ambientais, e a dificuldade em estabelecer uma relação adequada com o paciente (Manning et al., 2012). O

estudo descrito neste capítulo tem as vantagens de ter sido cuidadoso no recrutamento e no treinamento dos entrevistadores, sendo estes familiarizados com o processo de diagnóstico em saúde mental, o que pode ter contribuído para os bons índices psicométricos observados.

Uma importante limitação ao estudo é o grande número de sujeitos que não passaram pela entrevista diagnóstica (61,3%), apesar de múltiplas tentativas para agendamento das entrevistas presenciais. Os participantes que não participaram foram significativamente mais pobres, mais jovens, com menores níveis educacionais e com maior probabilidade de serem solteiras que as participantes que foram para a entrevista. Estes resultados podem refletir uma grande dificuldade de estudos de base populacionais: a perda do seguimento (Booker, Harding e Benzeval, 2011). Uma alternativa para compensar esta limitação poderia ser a realização de visitas domiciliares (Wisner et al., 2013) ou a utilização de entrevistas para confirmação diagnóstica por via telefônica. Mesmo em países de renda baixa a média como o Brasil, aproximadamente 84% das mulheres de idade entre 20 a 29 anos têm acesso à telefonia móvel (Ibge, 2011). Mesmo em regiões brasileiras com menores níveis socioeconômicos, o acesso a telefones chega a alcançar 72% desta população (Ibge, 2011). Assim, a aplicação da entrevista telefônica aqui validade representa uma forma de reduzir o subdiagnóstico, o subtratamento e, conseqüentemente, os impactos negativos da depressão pós-parto para as mulheres, para as crianças e para as famílias.

Quando um ponto de corte de 9/10 foi considerado, a prevalência de DPP encontrada neste estudo (23,7%) foi similar à de outros estudos realizados no Brasil (Figueira et al., 2009), em mulheres de estratos de renda baixos (Kim, Bracha e Tipnis, 2007), e em amostras de hispânicas (Chaudron et al., 2005) ou árabes (Mohammad, Gamble e Creedy, 2011). Apesar disso, estes dados são maiores que os descritos em populações de contextos socioeconômicos mais favorecidos (Dennis, Heaman e Vigod, 2012; Giardinelli *et al.*, 2012; Wisner *et al.*, 2013), o que reforça a importância de métodos de detecção de depressão puerperal rápidos, fáceis e baratos.

O estudo descrito neste capítulo tem implicações para os cuidados de saúde ao longo do período puerperal, no planejamento de estratégias de saúde e na pesquisa desta área de interesse específica. As entrevistas telefônicas são um método útil para estudos epidemiológicos por causa dos baixos custos e da logística relativamente simples. A EPDS é um instrumento que pode ser facilmente administrado e que requer um rápido treinamento para o seu uso correto. Além disso, a EPDS administrada pelo telefone mostrou-se como um instrumento válido para aferir não só a presença, como a severidade dos sintomas depressivos durante o período puerperal.

6. Depressão pós-parto

6.1. Sintomas depressivos durante o período puerperal

Após a validação do instrumento utilizado, foi possível avaliar a ocorrência de Depressão Pós-Parto (DPP) nas 1860 mulheres seguidas na coorte até o período puerperal (1059 em RP e 801 em SLZ). O rastreamento para DPP (EPDS ≥ 12) foi positivo em 296 participantes (15,9% da amostra), sendo 60,8% (n=180) destas provenientes de RP. A prevalência de sintomas depressivos puerperais nas duas cidades, apesar de diferente (17,0% em RP e 14,5% em SLZ), não atingiu significância estatística ($\chi^2=2,16$; $p=0,142$). A média da pontuação na EPDS também não foi significativamente diferente segundo a cidade de proveniência da puérpera (t-test=0,04; $p=0,971$), tendo uma média de 6,1 na amostra total (dp=5,7), em RP (dp=6,2) e em SLZ (dp=5,1) (Tabela 16).

Tabela 16 - Caracterização das puérperas procedentes de Ribeirão Preto (n=1059) e de São Luís (n=801) segundo os sintomas depressivos puerperais.

Variáveis	TOTAL		RP		SLZ		t-test	p
	n	Média $\pm$ DP	n	Média $\pm$ DP	n	Média $\pm$ DP		
Variáveis contínuas								
EPDS ¹	1860	6,1 $\pm$ 5,7	1059	6,1 $\pm$ 6,2	801	6,1 $\pm$ 5,1	0,04	0,971
Variáveis categóricas	n	%	n	%	n	%	χ^2	p
Depressão Puerperal²							2,16	0,142
Não	1564	84,1	879	83,0	685	85,5		
Sim	296	15,9	180	17,0	116	14,5		

¹EPDS= *Edimburg Postnatal Depression Scale* (Cox, Holden e Sagovsky, 1987), traduzida e adaptada para o português (Santos *et al.*, 2007); ²Depressão puerperal = sintomas depressivos mensurados pela EPDS, utilizando o ponto de corte de 12.

Das 1860 mães da amostra, 26 (1,4%) foram avaliadas antes de 31 dias de puerpério, 1396 (75,0%) foram avaliadas entre 31 dias e 6 meses de puerpério, e 438 (23,5%) entre 6 e 12 meses de puerpério. Como observado na Tabela 17, a prevalência de casos positivos foi maior quanto mais tardia foi a entrevista de triagem. Das puérperas avaliadas até 30 dias, nenhuma tinha um nível de sintomatologia depressiva mensurada pela EPDS que sugerisse a depressão pós-parto. Das avaliadas de 31 a 180 dias, 14,2% tinham DPP e das avaliadas com mais de 6 meses, 22,4%. Fazendo uma análise das duas categorias sem números nulos, verifica-se que esta diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2=16,53$; $p<0,001$ - dados não representados em tabela).

Tabela 17 - Taxas de Depressão Pós-Parto (EPDS¹ > 12), de acordo com o período puerperal de avaliação.

	EPDS ¹ < 12		EPDS ¹ ≥ 12	
	n	%	n	%
Tempo de puerpério				
Até 30 dias	26	100	0	0
De 31 a 180 dias	1198	85,8	198	14,2
Mais de 6 meses	340	77,6	98	22,4

¹EPDS= *Edimburg Postnatal Depression Scale* (Cox, Holden e Sagovsky, 1987), traduzida e adaptada para o português (Santos *et al.*, 2007)

6.2. Associação entre sintomas depressivos no período puerperal e fatores ambientais e perceptuais.

Como demonstrado, o tempo de puerpério foi uma variável relevante para a prevalência da depressão pós-parto (DPP) no estudo aqui descrito. Desta forma, para a avaliação destes fatores de risco, optamos por considerar nas análises apenas as puérperas que foram entrevistadas entre 31 a 180 dias (n=1396). A Figura 6 demonstra na forma de flowchart os números de voluntárias até chegar ao número final, composto por 846 mulheres em RP e 550 em SLZ.

Figura 6 - Flowchart representando as participantes da coorte seguidas no estudo 2013.

A Tabela 18 descreve a distribuição das mães da amostra final para análise ($n=1396$) e na amostra que não foi seguida a partir da coorte de conveniência original ($n=1451$), de acordo com as diversas variáveis estudadas. A distribuição da amostra segundo a cidade ($\chi^2 = 143,11$; $p < 0,001$), a cor ($\chi^2 = 36,57$; $p < 0,001$), a renda familiar ($\chi^2 = 25,60$; $p < 0,001$), a situação conjugal ($\chi^2 = 15,23$; $p < 0,001$), os níveis de estresse percebido ($\chi^2 = 15,98$; $p < 0,001$) e de prematuridade ($\chi^2 = 7,50$; $p = 0,006$) foram diferentes entre os grupos. O grupo reavaliado esteve sub-representadas da amostra de São Luís, em relação às mulheres pardas, com rendas familiares médias menores que 2 salários mínimos, em união consensual e que tiveram filhos a termo. Por outro lado, o grupo de mães reavaliadas neste período e o grupo das perdas amostrais foram semelhantes nas seguintes variáveis: idade ($\chi^2 = 3,92$; $p = 0,271$), escolaridade ($\chi^2 =$

1,72; $p = 0,424$), eventos estressores ocorridos no último ano ($\chi^2 = 5,22$; $p = 0,073$) e peso do bebê ao nascer ($\chi^2 = 3,10$; $p = 0,213$). Ainda, vale ressaltar que importantes variáveis como a prevalência de depressão gestacional ($\chi^2 = 0,98$; $p = 0,321$) e os polimorfismos do transportador de serotonina ($\chi^2 = 3,88$; $p = 0,144$) e do receptor de cortisol ($\chi^2 = 5,95$; $p = 0,051$) não demonstraram diferenças entre a amostra reavaliada e as perdas amostrais. Ainda, deve-se perceber que em nenhuma das variáveis a ordem de prevalência das categorias foi modificada entre a amostra avaliada e a não avaliada.

A Tabela 19 demonstra a caracterização dos sintomas depressivos puerperais na amostra final em estudo ($n=1396$), ou seja, das mulheres que foram contatadas entre 31 e 180 dias de puerpério. O rastreamento para DPP ($EPDS \geq 12$) foi positivo em 198 participantes (14,2% da amostra), sendo 134 destas provenientes de RP. Assim, a prevalência de sintomas depressivos puerperais nas duas cidades foi maior em RP (15,8%) que em SLZ (11,6%) ($\chi^2=4,83$; $p=0,028$). Apesar disso, a média da pontuação de sintomas depressivos não foi significativamente diferente entre as cidades ($t\text{-test}=0,82$; $p=0,414$), tendo uma média de 5,9 na amostra de RP ($dp=5,9$) e 5,6 na de SLZ ($dp=4,9$) (Tabela 19).

Tabela 18 (continua) - Comparação entre as participantes reavaliadas entre 31 e 180 dias de puerpério (n=1396) e as demais participantes da amostra original (n=1451).

	Reavaliadas		Perdas		TOTAL		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Cidade							143,11	<0,001
Ribeirão Preto	846	60,6	554	38,2	1400	49,2		
São Luís	550	39,4	897	61,8	1447	50,8		
Idade							3,92	0,271
18-25 anos	606	43,4	673	46,5	1279	45,0		
<18 anos	90	6,4	93	6,4	183	6,4		
26-35 anos	606	43,4	603	41,6	4209	42,5		
>35 anos	94	6,7	79	5,5	173	6,1		
Etnia/cor							36,57	<0,001
Branca	534	38,4	390	28,9	924	33,7		
Negra	196	14,1	164	12,2	360	13,1		
Parda	661	47,5	793	58,9	1454	53,1		
Anos de estudo							1,72	0,424
> 11 anos	131	9,4	155	10,7	286	10,1		
9 a 11 anos	978	7,2	1009	69,9	1987	70,0		
≤ 8 anos	285	20,4	279	19,3	564	19,9		
Renda familiar¹							25,60	<0,001
≥6 SM	132	10,1	123	9,0	255	9,5		
2 a 6 SM	761	58,3	682	50,0	1443	54,1		
< 2 SM	412	31,6	559	41,0	971	36,4		
Situação conjugal							15,23	<0,001
Casada	447	32,0	382	26,4	829	29,2		
União consensual	668	47,8	794	54,9	1462	51,4		
Sem vínculo	281	20,1	271	18,7	552	19,4		
Eventos estressores²							5,22	0,073
Nenhum evento	483	35,2	458	32,4	941	33,8		
1 a 2 eventos	672	48,9	689	48,7	1361	48,8		
>2 eventos	218	15,9	267	18,9	485	17,4		
Estresse percebido - PSS³							15,98	<0,001
Menores níveis	541	39,7	483	33,7	1024	36,6		
Níveis médios	428	31,4	441	30,8	869	31,1		
Maiores níveis	395	29,0	508	35,5	903	32,3		
Depressão Gestacional⁴							0,98	0,321
Não	1066	76,4	1066	74,7	2132	75,5		
Sim	330	23,6	360	25,2	690	24,4		

Tabela 18 (continua) - Comparação entre as participantes reavaliadas entre 31 e 180 dias de puerpério (n=1396) e as demais participantes da amostra original (n=1451).

	Reavaliadas		Perdas		TOTAL		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Prematuridade							7,50	0,006
Não	1312	94,0	1261	96,3	2573	95,1		
Sim	84	6,0	49	3,7	133	4,9		
Peso ao nascer							3,10	0,213
2500-3499	874	62,6	795	59,3	1669	61,00		
<2500	91	6,5	94	7,0	185	6,8		
>=3500	431	30,9	451	33,7	882	32,2		
5-HTTLPR⁵							3,88	0,144
SS	304	21,8	307	21,2	611	21,5		
SL	721	51,7	710	49,0	1431	50,3		
LL	369	26,5	431	29,8	800	28,1		
CRH1⁶							5,95	0,051
2 cópias	227	16,3	273	18,9	500	17,7		
1 cópia	675	48,6	718	49,8	1393	49,2		
Nenhuma cópia	486	35,0	450	31,2	936	33,1		

¹SM = salário mínimo em 2010 (R\$545,00); ²Escore que leva em consideração problemas de saúde, internações, falecimentos, dificuldades financeiras, mudanças contra a vontade, rompimentos amorosos, assaltos ou agressões físicas nos últimos 12 meses; ³ Escore gerado pela Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983); valores categorizados segundo tercis de distribuição na amostra das duas cidades; ⁴Possível depressão definida pela Escala de Screening populacional para depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) (Weissman *et al.*, 1977) acima de 23 pontos); ⁵Polimorfismos do gene para o receptor de serotonina; ⁶Polimorfismos do gene do receptor de CRH (números de cópias do haplótipo TAT).

Tabela 19 - Caracterização das puérperas procedentes de Ribeirão Preto (n=846) e de São Luís (n=550) contatadas entre 31 e 180 dias após o parto, segundo os sintomas depressivos puerperais.

Variáveis contínuas	TOTAL		RP		SLZ		t-test	p
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	n	Média ± DP		
EPDS¹	1396	5,8 ± 5,5	846	5,9 ± 5,9	550	5,6 ± 4,9	0,82	0,414
Variáveis categóricas	n	%	n	%	n	%	χ^2	p
Depressão Puerperal²							4,83	0,028
Não	1198	85,8	712	84,2	486	88,4		
Sim	198	14,2	134	15,8	64	11,6		

¹EPDS= *Edimburg Postnatal Depression Scale* (Cox, Holden e Sagovsky, 1987), traduzida e adaptada para o português (Santos *et al.*, 2007); ²Depressão puerperal = sintomas depressivos mensurados pela EPDS, utilizando o ponto de corte de 12.

A distribuição das diferentes variáveis avaliadas como preditoras, segundo a presença de sintomas depressivos no período puerperal ($EPDS \geq 12$) está demonstrada nas tabelas 20 a 27. Os valores do teste qui-quadrado não foram demonstrados nas tabelas por motivos de simplificação gráfica das mesmas.

Os grupos de mães com sintomas significativos de depressão diferiram de uma forma estatisticamente significativa daquele de mães sem sintomas no que se refere às variáveis: cidade ($p=0,030$), anos de estudo ($p=0,032$), situação conjugal ($p=0,042$) e número de filhos ($p<0,001$). As mães de Ribeirão Preto, menos escolarizadas, sem companheiros e com pelo menos 1 filho estiveram com maiores taxas de depressão puerperal. Em RP, apenas a variável número de filhos mostrou diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$), enquanto em SLZ, além desta também a escolaridade ($p=0,047$). Não houve diferenças significativas das prevalências de depressão puerperal segundo a idade da mãe ($p=0,625$), a cor/etnia ($p=0,837$) e a renda familiar em salários mínimos ($p=0,108$) (Tabela 20).

Em relação às variáveis que se referem ao ambiente e aos comportamentos maternos durante a gestação (tabela 21), todas as variáveis mostraram-se como fatores de risco para a depressão pós-parto (DPP): algum evento de discriminação racial ($p<0,001$) ou outros motivos de discriminação ($p<0,001$), algum evento estressor no último ano ($p<0,001$), ocorrência de violência psicológica, sexual ou física ($p<0,001$), não planejar a gravidez ($p=0,002$), não ter pessoas para contar coisas difíceis ($p<0,001$) e redes de apoio de pior qualidade ($p<0,001$). Dentre estas variáveis comportamentais e ambientais, destaca-se o risco relativo (RR) para DPP das mães com mais de dois eventos estressores nos últimos doze meses que antecederam a coleta de dados no pré-natal ($RR = 4,43$; $IC95\%: 2,95-6,66$) (Tabela 21).

Tabela 20 - Variáveis socioeconômicas e demográficas, de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais¹. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).

	Ambas as cidades				Ribeirão Preto		Sao Luis	
	n	%	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p
Cidade				0,030		-		-
Ribeirão Preto	134	15,8	1,00		-	-		
Sao Luis	64	11,6	0,73(0,56-0,97)		-	-		
Idade				0,625		0,676		0,310
18-25 anos	88	14,5	1,00		1,00		1,00	
<18 anos	13	14,4	0,99 (0,58-1,70)		0,95 (0,50-1,84)		1,06 (0,41-2,75)	
26-35 anos	80	13,2	0,91 (0,69-1,20)		1,07 (0,76-1,51)		0,62 (0,37-1,03)	
>35 anos	17	18,1	1,24 (0,78-2,00)		1,38 (0,81-2,34)		0,83 (0,27-2,50)	
Cor da pele				0,837		0,869		0,785
Branços	77	14,4	1,00		1,00		1,00	
Negros	30	15,3	1,06 (0,72-1,57)		1,12 (0,70-1,81)		1,30 (0,59-2,87)	
Pardos	89	13,7	0,95 (0,72-1,26)		1,00 (0,71-1,41)		1,23 (0,64-2,36)	
Anos de estudo				0,032		0,488		0,047
> 11 anos	13	9,9	1,00		1,00		1,00	
9 a 11 anos	132	13,5	1,36 (0,79-2,33)		1,17 (0,62-2,22)		1,73 (0,64-4,63)	
≤ 8 anos	53	18,6	1,87 (1,06-3,31)		1,39 (0,71-2,73)		3,10 (1,07-9,00)	
Renda Familiar²				0,108		0,266		0,285
≥6 SM	13	9,8	1,00		1,00		1,00	
2 a 6 SM	100	13,1	1,33 (0,77-2,31)		1,23 (0,66-2,30)		1,72 (0,55-5,40)	
< 2 SM	68	16,5	1,68 (0,96-2,93)		1,56 (0,82-2,98)		2,24 (0,71-7,07)	
Situação Conjugal				0,042		0,164		0,091
Casada	50	11,2	1,00		1,00		1,00	
União Consensual	98	14,7	1,31 (0,95-1,80)		1,29 (0,90-1,86)		1,89 (0,91-3,95)	
Sem companheiro	50	17,8	1,59 (1,11-2,29)		1,48 (0,97-2,26)		2,43 (1,10-5,37)	
Número de Filhos				<0,001		<0,001		0,007
Nenhum	70	9,4	1,00		1,00		1,00	
1 ou 2 filhos	98	17,5	1,85 (1,39-2,47)		1,88 (1,32-2,68)		1,75 (1,07-2,86)	
>2 filhos	28	32,6	3,45 (2,37-5,03)		3,43 (2,21-5,31)		3,11 (1,42-6,79)	

¹ Depressão puerperal = sintomas depressivos mensurados pela EPDS (*Edimburg Postnatal Depression Scale*), utilizando o ponto de corte de 12. ²SM= Salários mínimos em 2010 (R\$545,00).

Tabela 21 (continua) - Distribuição das características ambientais, de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais¹. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).

	Ambas as cidades				Ribeirão Preto		Sao Luis	
	n	%	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p
Situações de Discriminação Racial²				<0.001		<0.001		<0.001
Nenhuma	101	11,4	1,00		1,00		1,00	
1 a 2	49	15,9	1,39(1,01-1,91)		1,37(0,93-2,01)		1,56(0,89-2,73)	
3 ou mais	43	25,9	2,26(1,65-3,11)		2,11(1,42-3,13)		2,80(1,63-4,79)	
Outros motivos de Discriminação³				<0.001		0,003		0,054
Nenhuma	142	12,4	1,00		1,00		1,00	
1 a 2	49	22,5	1,81 (1,35-2,42)		1,83 (1,28-2,62)		1,85 (1,12-3,05)	
3 ou mais	3	16,7	1,34 (0,47-3,82)		1,80 (0,53-6,08)		0,99 (0,15-6,48)	
Eventos estressores⁴				<0.001		<0.001		<0.001
Nenhuma	30	6,2	1,00		1,00		1,00	
1 a 2	100	14,9	2,40 (1,62-3,54)		2,04 (1,31-3,18)		3,86 (1,65-9,00)	
3 ou mais	60	27,5	4,43 (2,95-6,66)		4,18 (2,63-6,66)		6,37 (2,67-15,21)	
Violência psicológica, sexual ou física⁵				<0.001		<0.001		0,002
Não	63	8,5	1,00		1,00		1,00	
Sim	133	21,0	2,47 (1,87-3,27)		2,69 (1,92-3,77)		2,20 (1,33-3,63)	
Planejamento da gravidez				0,002		0,008		0,049
Sim	59	10,5	1,00		1,00		1,00	
Não	137	16,6	1,58 (1,19-2,11)		1,58 (1,13-2,21)		1,72 (1,00-2,95)	
Pessoas para contar⁶				<0.001		<0.001		0,251
3 ou mais	105	12,1	1,00		1,00		1,00	
1 a 2	65	15,8	1,31 (0,98-1,74)		1,22 (0,86-1,73)		1,45 (0,88-2,38)	
Nenhuma	27	26,2	2,17 (1,50-3,15)		2,39 (1,58-3,62)		1,58 (0,71-3,51)	
Escala de Suporte Social⁷				<0.001		<0.001		0,002
<i>Interação social Positiva/Apoio afetivo⁷</i>								
Superior	31	7,0	1,00		1,00		1,00	
Medio	56	12,2	1,74 (1,15-2,66)		1,69 (1,02-2,80)		1,97 (0,92-4,18)	
Inferior	106	23,1	3,31 (2,26-4,83)		3,34 (2,14-5,23)		3,35 (1,66-6,79)	
<i>Apoio emocional/ Informação⁷</i>				<0.001		0,001		0,009
Superior	31	7,1	1,00		1,00		1,00	
Medio	62	14,1	1,97 (1,31 -2,97)		1,82 (1,10-3,01)		2,30 (1,13-4,67)	
Inferior	101	20,9	2,92 (2,00-4,28)		2,87 (1,82-4,54)		2,92 (1,47-5,80)	

Tabela 21(conclusão) - Distribuição das características ambientais, de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais¹. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).

	Ambas as cidades				Ribeirão Preto		Sao Luis	
	n	%	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p
<i>Apoio material</i> ⁷				<0.001		<0.001		0,003
Superior	30	7,6	1,00		1,00		1,00	
Medio	55	12,4	1,64 (1,07 -2,51)		1,47 (0,89-2,43)		2,15 (0,97-4,74)	
Inferior	107	20,5	2,71 (1,84 -3,97)		2,45 (1,56-3,83)		3,42 (1,63-7,15)	

Notas: ¹ Depressão puerperal = sintomas depressivos mensurados pela EPDS (*Edimburg Postnatal Depression Scale*), utilizando o ponto de corte de 12. ²Situações de discriminação por etnia ou cor, segundo o instrumento de auto-referência “Experiências de discriminação” (EOD); ³Escore que leva em consideração o sentimento de discriminação nos últimos 12 meses por algum dos motivos: sexo, religião ou culto, preferência sexual, doença ou deficiência física, idade, condição social ou econômica; ⁴Escore que leva em consideração problemas de saúde, internações, falecimentos, dificuldades financeiras, mudanças contra a vontade, rompimentos amorosos, assaltos ou agressões físicas nos últimos 12 meses; ⁵Escore gerados a partir das perguntas do questionário de violência da OMS; ⁶Soma do número de amigos e parentes com quem a voluntária considera que pode falar sobre tudo ou quase tudo; ⁷Fatores extraídos da validação e adaptação da Escala de Rede e Apoio Social do Medical Outcomes Study (EAS-MOS) para a população brasileira (Griep *et al.*, 2005). Valores categorizados segundo tercís.

As duas variáveis clínicas mensuradas no período gestacional também representaram fatores de risco para a DPP. Conforme demonstrado na tabela 22, 29,9% das mães com maiores níveis de estresse percebido tiveram sintomas depressivos pós-natais significativos, enquanto apenas 3,3% daquelas com menores níveis de estresse percebido. Além disso, 33,3% das mães que apresentaram sintomas significativos de depressão na gestação também apresentaram no puerpério, frente a apenas 8,3% daquelas não deprimidas na gestação. As diferenças foram estatisticamente significantes, com valores de p abaixo de 0,001 para as duas medidas. O risco das mães com maiores níveis de estresse percebido durante a gestação deprimirem no período puerperal considerado chegou a quase 9 vezes o de mães com menores níveis de estresse ($RR=8,98$; $IC95\%$: 5,56-14,49). O de mães com mais sintomas depressivos, foram de 4,04 ($IC95\%$: 3,14-5,19) (Tabela 22).

O fato de o bebê ser do sexo masculino foi o único fator de risco para a DPP, dentre todos os do período puerperal precoce ($p=0,011$), na análise univariada. Ao separarmos as cidades, parece que este risco foi atribuído, principalmente devido à amostra de SLZ, na qual as mães com bebês do sexo masculino tiveram um risco relativo de 1,82 ($IC95\%$: 1,13-2,93; $p=0,014$). As demais variáveis puerperais precoces não demonstraram níveis significativos de diferença entre os grupos com e sem DPP (Tabela 23).

Das variáveis colhidas no período puerperal tardio, a história de algum episódio depressivo maior prévio diagnosticado por um clínico destacou-se como importante para o desfecho estudado ($RR=2,85$; $IC95\%$: 2,17-3,74; $p<0,001$), embora o aleitamento materno também tenha sido importante ($RR=1,53$; $IC95\%$: 1,07-2,20; $p=0,019$) (Tabela 24).

Tabela 22 - Caracterização do estresse percebido¹ e da depressão gestacional, de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais². Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).

	Ambas as cidades				Ribeirão Preto		São Luís	
	n	%	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p
Estresse Percebido¹				<0.001		<0.001		<0.001
Menores níveis	18	3,3	1,00		1,00		1,00	
Níveis médios	57	13,3	4,00(2,39-6,70)		3,93(2,18-7,06)		4,72(1,62-13,80)	
Maiores níveis	118	29,9	8,98(5,56-14,49)		8,12(4,70-14,01)		12,65(4,63-34,55)	
Depressão Gestacional³				<0.001		<0.001		<0.001
Não	88	8,3	1,00		1,00		1,00	
Sim	110	33,3	4,04(3,14-5,19)		4,63(3,41-6,30)		3,00(1,91-4,70)	

¹Escore gerado pela Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983); valores categorizados segundo tercis de distribuição na amostra das duas cidades; ²Depressão puerperal = sintomas depressivos mensurados pela EPDS (*Edimburg Postnatal Depression Scale*), utilizando o ponto de corte de 12.

³Possível depressão definida pela Escala de Screening populacional para depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) (Weissman *et al.*, 1977) acima de 23 pontos;

Tabela 23 - Variáveis relacionadas ao período puerperal precoce, de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos durante o puerpério¹. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).

	Ambas as cidades				Ribeirão Preto		São Luís	
	n	%	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p
Via de parto²				0,521		0,652		0,186
Vaginal	107	14,9	1,00		1,00		1,00	
Cesária	87	13,7	0,92(0,71-1,19)		1,08(0,78-1,48)		0,73(0,46-1,16)	
Sexo do RN				0,011		0,196		0,014
Masculino	83	11,8	1,00		1,00		1,00	
Feminino	115	16,6	1,40 (1,08-1,83)		1,23 (0,90-1,68)		1,82 (1,13-2,93)	
Peso ao nascer				0,187		0,278		0,391
2500-3499	129	14,8	1,00		1,00		1,00	
<2500	17	18,7	1,27 (0,80-2,00)		1,44 (0,88-2,38)		0,78 (0,26-2,37)	
>=3500	52	12,1	0,82 (0,60-1,10)		0,93 (0,64-1,35)		0,70 (0,42-1,17)	
Prematuridade				0,973		0,924		0,968
Não	185	14,2	1,00		1,00		1,00	
Sim	17	14,3	1,01 (0,64-1,60)		0,97 (0,58-1,65)		0,98 (0,38-2,54)	
Apgar no 5º minuto				0,227		0,082		0,836
>=9	165	13,9	1,00		1,00		1,00	
7-8	19	19,0	1,36 (0,89-2,09)		1,71 (1,00-2,92)		1,22 (0,61-2,46)	
<=6	4	22,2	1,60 (0,66-3,83)		1,78 (0,66-4,75)		1,26 (0,20-7,93)	

Nota: ¹ Depressão puerperal = sintomas depressivos mensurados pela EPDS (*Edimburg Postnatal Depression Scale*), utilizando o ponto de corte de 12. ²Parto do tipo fórceps excluído da análise.

Tabela 24 - Variáveis colhidas no período puerperal tardio, de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos durante o puerpério¹. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).

	Ambas as cidades				Ribeirão Preto		São Luís	
	n	%	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p
Aleitamento materno				0,019		0,181		0,044
Sim	170	13,5	1,00		1,00		1,00	
Não	28	20,7	1,53(1,07-2,20)		1,34(0,87-2,05)		1,97(1,02-3,82)	
História de EDM²				<0,001		<0,001		0,001
Não	143	11,7	1,00		1,00		1,00	
Sim	51	33,3	2,85 (2,17-3,74)		2,70 (1,98-3,67)		2,88 (1,52-5,44)	

Nota: ¹ Depressão puerperal = sintomas depressivos mensurados pela EPDS (*Edimburg Postnatal Depression Scale*), utilizando o ponto de corte de 12. ²EDM= Episódio depressivo maior diagnosticado por um clínico; resposta dada no puerpério tardio.

6.3. Impacto do 5-HTTLPR e do CRH1 na ocorrência de sintomas depressivos durante o puerpério

Conforme comentado acima, para as associações das variáveis independentes com os sintomas depressivos pós-natais, trabalhou-se apenas com as mães entrevistadas entre 31 e 180 dias após o parto. Assim, as análises demonstradas nas tabelas 25 a 27 referem-se à subamostra de 1396 mães descrita na tabela 18 e na figura 6, acima.

Inicialmente fez-se uma distribuição dos grupos com e sem sintomas depressivos significativos segundo os polimorfismos avaliados (Tabela 25). Verificando-se os Riscos Relativos (RR), nota-se que as variantes polimórficas do gene que codifica o receptor de serotonina (5-HTTLPR) e a quantidade de haplótipos TAT do gene que codifica o receptor de CRH (CRH1) não estiveram associadas a um risco aumentado do desenvolvimento de sintomas depressivos puerperais. Todos os valores de Risco Relativo da tabela 25 incluem o 1 no intervalo e os valores de significância do grupo ficaram, respectivamente, em 0,617 e 0,060. A separação da amostra proveniente das duas cidades do estudo não foi um método que modificou este resultado (Tabela 25).

Tabela 25 - Distribuição das variáveis genéticas de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais¹. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).

	Ambas as cidades				Ribeirao Preto		Sao Luis	
	n	%	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p
5-HTTLPR²				0,617		0,382		0,985
SS	46	15,1	1,00		1,00		1,00	
SL	96	13,3	0,88(0,64-1,23)		0,82(0,55-1,20)		1,04(0,57-1,91)	
LL	56	15,2	1,00(0,70-1,44)		1,03(0,68-1,58)		1,00(0,51-1,97)	
CRH1³				0,060		0,260		0,248
2 cópias	28	12,3	1,00		1,00		1,00	
1 cópia	86	12,7	1,03(0,69-1,54)		1,03(0,62-1,72)		0,92(0,48-1,78)	
Nenhuma	84	17,3	1,40(0,94-2,09)		1,33(0,80-2,22)		1,40(0,74-2,66)	

Nota: ¹ Depressão puerperal = sintomas depressivos mensurados pela EPDS (*Edimburg Postnatal Depression Scale*), utilizando o ponto de corte de 12. ²Polimorfismos do gene para o receptor de serotonina; ³Polimorfismos do gene do receptor de CRH (números de cópias do haplótipo TAT).

6.4. Discussão

6.4.1 Prevalência de sintomas depressivos no período puerperal.

Utilizando uma amostra de 1860 mulheres provenientes de duas cidades brasileiras, podemos identificar, neste capítulo, uma prevalência de 15,9% de possível depressão puerperal. Apesar de as cidades escolhidas apresentarem realidades socioeconômicas diversas, não houve diferenças significativas nem na prevalência de possível depressão pós-parto, nem na pontuação dos sintomas depressivos puerperais. Um outro achado importante neste capítulo refere-se à prevalência da depressão puerperal segundo o tempo de puerpério: quanto mais tardio, maior foi a prevalência, chegando a índices de 22,4% nas puérperas avaliadas após os 6 meses.

Internacionalmente, a prevalência de 13% de DPP, estimada por uma metanálise (O'hara e Swain, 1996), aproxima-se dos dados descritos neste estudo. No Brasil, como já demonstrado na introdução deste trabalho, a prevalência de DPP varia muito. Avaliando mulheres provenientes do sistema público de saúde de Pelotas, no sul do Brasil, Silva e cols. (Silva *et al.*, 2012) encontraram uma taxa de prevalência de DPP semelhante (16,5%) à encontrada neste estudo, apesar de utilizarem um ponto de corte da EPDS ligeiramente superior ($EPDS \geq 13$) e de avaliarem mulheres apenas entre 30 e 60 dias de puerpério.

Utilizando o mesmo instrumento de detecção aqui utilizado, Ludermitz e cols. (Ludermitz *et al.*, 2010) avaliaram a DPP em 1045 mulheres provenientes de Recife, cidade do Nordeste brasileiro, encontrando uma taxa de prevalência de 25,8%, bem acima da apontada neste estudo. Algumas características metodológicas podem explicar estas diferenças entre os resultados: Ludermitz e cols. avaliaram a DPP entre o 3º e o 6º mês de puerpério e selecionaram uma amostra de mulheres em um distrito com condições socioeconômicas desfavoráveis da cidade, além de não incluírem mulheres com acompanhamento pré-natal feito por planos de saúde suplementar ou consultórios particulares. Avaliando a DPP até o 5º mês de puerpério, Lobato e cols. também encontraram uma taxa alta de prevalência (24,3%) em uma amostra coletada em um setting semelhante no Rio de Janeiro. Estes apontamentos levam-nos a perceber a importância do local do estudo e das características da amostra para os valores de prevalência encontrados.

Ao que temos conhecimento, antes deste trabalho, apenas um outro estudo havia utilizado metodologia semelhante de coleta e detecção da DPP para comparar taxas de prevalência em duas diferentes cidades brasileiras. Melo Jr e cols. (2012) (Melo *et al.*, 2012) também compararam uma cidade do nordeste (Recife) com uma cidade do sudeste brasileiro (Campinas) utilizando o mesmo instrumento de medida ($EPDS \geq 12$). Mesmo utilizando uma

amostra menor (555 mulheres) e observando-as em um tempo mais restrito (4^a a 6^a semana de puerpério), encontraram prevalências parecidas entre as duas cidades, assim como nós.

Assim, os resultados descritos neste estudo, associados com dados da literatura, apontam que as diferenças metodológicas entre os estudos parecem ser as responsáveis pelas diferentes taxas de depressão puerperal. Assim, utilizando uma mesma metodologia de coleta em duas cidades, este estudo demonstrou uma prevalência semelhante em duas cidades brasileiras de realidades socioeconômicas distintas.

Outro ponto a ser comentado é o aumento da prevalência de sintomas depressivos segundo o período puerperal avaliado. Assim como nós, um outro estudo englobando 965 mulheres de uma coorte de seguimento brasileira também verificou esta tendência (Matijasevich *et al.*, 2009), apontada também por uma revisão de estudos sobre DPP em diversos países do mundo (Halbreich e Karkun, 2006). Diferente destes resultados, entretanto, a revisão sistemática de estudos com amostras de países desenvolvidos, conduzida por Gavin e cols. (Gavin *et al.*, 2005) verificou uma tendência de pico de prevalência da DPP entre o 2o e o 3o mês de puerpério. Este pico, segundo os autores, pode estar relacionado à fase do puerpério na qual as mulheres ficam com menor suporte da rede de apoio. No caso de mulheres brasileiras e de outros países subdesenvolvidos, acreditamos que estes e outros fatores socioeconômicos e ambientais devem continuar agindo de uma forma cada vez maior ao longo do puerpério, denunciando a falta de amparo social a estas mulheres. Além disso, sabe-se que boa parte dos episódios depressivos puerperais são iniciados ainda na gestação (Gotlib *et al.*, 1989). Assim, estes resultados podem indicar um efeito cumulativo. Em países subdesenvolvidos, o subdiagnóstico e o subtratamento para a DG e para a DPP leva às mulheres que desenvolveram tais condições na gestação ou nos períodos iniciais do puerpério a continuarem com as mesmas nos meses subsequentes, inflacionando a prevalência quanto mais tarde é a avaliação.

Apesar destes importantes resultados e implicações, algumas limitações metodológicas deste estudo devem ser ressaltadas. O fato de este estudo basear-se em uma amostra de conveniência não nos permite gerar conclusões que sejam fidedignamente ampliáveis para a população. Uma futura comparação entre esta e a amostra de nascimento do estudo BRISA do qual esta amostra aqui faz parte poderá nos orientar quanto a possíveis vieses de seleção da amostra. Além disso, das 2847 gestantes que entraram no estudo, apenas 65,3% foram seguidas até o puerpério. Pela ausência de um cadastro único de mulheres em acompanhamento puerperal, seria difícil analisarmos a prevalência de DPP aproximável à população real, sem utilizarmos uma amostra de conveniência. Como uma vantagem do delineamento do estudo, o fato de aqui utilizarmos uma amostra iniciada no período pré-natal permitiu compararmos a

amostra avaliada no puerpério com a amostra de conveniência. Desta comparação, descrita no capítulo 5, pode-se pensar que estas mulheres que não foram localizadas poderiam perfeitamente aumentar a taxa de prevalência encontrada neste estudo, visto que este grupo de mulheres possuía menores idades, menores rendas, menos mulheres brancas, menos mulheres casadas e um maior nível de estresse percebido. Por outro lado, o fato dos dois grupos não diferirem significativamente no que se refere a importantes variáveis potencialmente preditoras de DPP (escolaridade e sintomas depressivos gestacionais) nos faz confiarmos parcialmente nos resultados aqui apontados.

Outra importante limitação deste estudo foi a utilização de uma entrevista de screening, e não de diagnóstico de depressão. Apesar disso, conseguimos contornar parcialmente este problema ao demonstrarmos bons índices de validação deste instrumento, conforme os dados descritos no capítulo 5. Através desta validação, ainda nos foi possível a escolha de um ponto de corte específico deste instrumento adequado para este estudo.

6.4.2 Fatores associados aos estados depressivos puerperais.

Após a validação da EPDS por via telefônica, foi possível avaliar a ocorrência de Depressão Pós-Parto (DPP) e os fatores de risco biológicos e ambientais para tal desfecho nas 1.860 mulheres entrevistadas por via telefônica. Desta forma, neste capítulo, podemos avaliar o impacto das variáveis genéticas isoladamente na ocorrência de depressão puerperal, não encontrando uma associação que atingisse consistências estatísticas significativas. Assim, com este trabalho não conseguimos comprovar nossa hipótese inicial de que a gestação e o pós-parto imediato seriam eventos estressores por si e indivíduos portadores de polimorfismos associados com maior vulnerabilidade biológica para a depressão estariam mais propensos a desenvolver sintomas depressivos durante o pós-parto.

Estes resultados podem ser explicados analisando o corpo de publicações nesta área específica. Primeiramente, analisando um artigo seminal sobre este tema, que refere-se à depressão maior, pode-se perceber que os autores não encontraram uma diferença significativa de riscos quando os eventos estressores foram iguais entre os grupos de diferentes polimorfismos genéticos (Caspi *et al.*, 2003). Em outras palavras, quando compararam indivíduos de 26 anos que referiam somente 1 evento estressor no último ano, os grupos com variantes polimórficas do gene que codifica o transportador de serotonina (LL, SL e SS) não tiveram diferenças nos riscos de desenvolvimento de DPP. Por outro lado, os autores verificaram que, quanto maior o número de eventos estressores, maior a diferença de riscos para

o grupo com a variante ss e relação ao grupo com a variante LL (Caspi *et al.*, 2003). O efeito interacional genético-ambiental aventado pelos autores, portanto, é um efeito de moderação. Quanto maior o risco ambiental, maior o efeito de risco da variante genética. Quanto menor, menor a diferenciação de riscos. Desta forma, pode-se inferir um motivo pelo qual não encontramos um resultado de associação neste estudo. Ao esperarmos que a gestação e o parto sejam eventos estressores por si só, estamos levando em consideração um evento que ocorreu em toda a amostra, portanto, não há diferença de risco ambiental entre os grupos.

Além disso, os estudos que avaliaram os polimorfismos genéticos como fatores de risco para a depressão puerperal também mostraram uma associação mais consistente quando os eventos estressores ambientais foram levados em consideração. Na revisão sistemática por nós publicada (Figueiredo *et al.*, 2014), de vinte estudos que avaliaram os polimorfismos da serotonina sem levar em consideração os fatores ambientais, a associação positiva só foi encontrada em seis (Sanjuan *et al.*, 2008; Doornbos *et al.*, 2009; Binder *et al.*, 2010; Gelabert *et al.*, 2012; Pinheiro *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014). Por outro lado, nos estudos que avaliaram a interação destes mesmos polimorfismos com eventos estressores ambientais, quatro (Mitchell *et al.*, 2011; Mehta *et al.*, 2012; Pinheiro *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014) de seis encontraram resultados positivos. Em relação aos outros polimorfismos, os resultados seguiram o mesmo padrão (Figueiredo *et al.*, 2014). Assim, parece que os polimorfismos e haplótipos estudados não têm uma relação consistente com a DPP se avaliados sem levar em consideração os fatores ambientais.

Além destes resultados, reproduzindo os resultados encontrados para a DG, verificamos neste capítulo uma associação entre todas as variáveis ambientais e comportamentais avaliadas e a ocorrência de DPP. Tanto na amostra completa como nas duas cidades isoladamente, vivenciar algum evento de discriminação racial ou de outros tipos, a ocorrência de violência psicológica, sexual ou física, o não planejamento da gravidez, não ter pessoas para contar e redes de apoio de pior qualidade foram fatores de risco para a DPP. A ocorrência de algum evento estressor no último ano foi um fator de risco de relevância particular, sendo que as mulheres expostas a ele estiveram em um risco de mais de 4 vezes de desenvolverem a DPP que aquelas não expostas.

Todos estes fatores já foram amplamente observados internacionalmente (Beck, 2001; Milgrom *et al.*, 2008; Norhayati *et al.*, 2015), entretanto, uma das lacunas da literatura que ainda permanece é a direção da causalidade entre a violência sofrida pela mulher e a depressão puerperal (Howard *et al.*, 2013). Por este ser um estudo de coorte, no qual a violência foi avaliada antes da ocorrência da DPP, há agora indícios de que a violência ocorra antes do

desenvolvimento da DPP. Entretanto, para uma resposta definitiva, esta relação deve ainda ser melhor explorada. Além disso, este estudo avança ao verificar uma associação entre a discriminação e a DPP. Ao que nos é conhecido, até o momento, não há nenhum estudo que avalie este tema em específico.

Além desses fatores, a depressão gestacional *per si* também foi um fator de risco significativo, aumentando em 4 vezes a possibilidade do desenvolvimento de DPP. A história prévia de algum episódio depressivo maior diagnosticado por um clínico aumentou em quase 3 vezes o risco relativo para as mulheres apresentarem DPP. O nível de estresse percebido durante a gestação, por sua vez, aumentou em quase 9 vezes o risco de desenvolvimento de DPP. Como um todo, estes resultados corroboram com outros resultados internacionais (Beck, 2001; Milgrom et al., 2008; Norhayati et al., 2015) e sedimentam fatores de risco já muito bem estabelecidos para a DPP: depressão gestacional, história de depressão e estresse percebido. Ademais, este capítulo traz também importantes informações, avançando o conhecimento da área. Antes deste trabalho, o estresse percebido somente havia sido demonstrado como fator de risco para a DPP em países desenvolvidos (Norhayati et al., 2015). Além disso, por ter uma metodologia longitudinal, os resultados demonstrados corroboram para um possível caminho causal que vai do estresse percebido para DPP, e não o contrário, ajudando a esclarecer uma lacuna da literatura (Woods et al., 2010).

De outra forma, verificou-se neste capítulo que os fatores de risco socioeconômicos e demográficos, em sua maior parte, tiveram um impacto pouco consistente para a DPP, o que corrobora com achados de estudos anteriores feitos em amostras brasileiras (Tannous et al., 2008) e com uma recente revisão de literatura internacional (Norhayati et al., 2015).

Das variáveis demográficas e socioeconômicas, a única que mostrou relevância na amostra completa e nas duas cidades isoladamente foi o número de filhos. Os resultados demonstraram que, nas duas amostras brasileiras, quanto maior o número de filhos maior o risco de depressão puerperal, o que vai de encontro à maior parte dos resultados internacionais (Norhayati et al., 2015). Além deste, um outro resultado que nos chama a atenção é o maior risco, na amostra de SLZ, de mulheres que deram à luz a filhos do sexo feminino terem mais DPP. Este é um fator de risco bem descrito para cultura asiáticas, porém ainda não bem documentado em outras culturas (Lee et al., 2000; Robertson et al., 2004; Norhayati et al., 2015).

A variável “cidade de origem” foi relevante para o desfecho categórico, porém, quando analisamos a pontuação do instrumento de medida, esta passou a não mais sê-lo. Acreditamos que este resultado se deve à diferença de perdas amostrais entre as duas cidades até porque,

como já demonstrado, antes da seleção da amostra com 31 a 180 dias de puerpério, não havia uma diferença estatística entre as taxas de DPP. Este é um importante viés a este estudo, já comentado no item acima, quando comentávamos a respeito dos dados da prevalência de depressão puerperal.

Apesar disso, há também uma vantagem nesta opção de seleção da amostra. O período puerperal teve uma importância não só para a prevalência dos sintomas depressivos (como já demonstrado), mas também observamos, através da literatura, que a relação genético-ambiental apresenta um diferente impacto nos sintomas depressivos de acordo com o período do puerpério avaliado (Sanjuan *et al.*, 2008; Doornbos *et al.*, 2009). Na revisão de literatura por nós publicada (Figueiredo *et al.*, 2014), o compilado de resultados sugeriram a existência de um período durante o qual as mulheres estariam mais suscetíveis à influência dos fatores genéticos para modificações epigenéticas. Este período seria de cerca de 8 semanas. Além disso, a maior parte dos estudos que encontraram associações significativas entre o 5-HTTLPR e a DPP sem envolverem variáveis ambientais avaliaram as mães em aproximadamente 8 semanas de puerpério. Desta forma, para a avaliação dos fatores de risco para a DPP, a opção por avaliar apenas as puérperas que foram entrevistadas entre 31 a 180 dias (n=1396) pode ter sido uma escolha acertada.

Além das contribuições em termos de respostas a questões da literatura, os resultados descritos neste capítulo levantam uma questão ainda não estudada. Assim como neste trabalho, a literatura demonstra que os níveis de estresse percebido são importantes variáveis relacionadas à DPP, assim como o número de eventos estressores (Beck, 2001; Milgrom *et al.*, 2008; Norhayati *et al.*, 2015). Entretanto, a relação entre um e outro levando à DPP pode apenas ser inferida através destas análises. Provavelmente o número de eventos estressores levaria à DPP sendo mediado pelo estresse percebido pela mãe. A comprovação desta hipótese será possível somente através de um outro modelo de análise, como a Modelagem de Equações Estruturais, feita nos próximos capítulos.

Podemos perceber, através deste estudo, que as associações encontradas entre os fatores socio-demográficos e ambientais e a DPP foram, em sua maior parte, semelhantes nas duas cidades estudadas, permitindo-nos uma análise em conjunto nas próximas fases deste trabalho.

7. Submodelos para as Análises por Equação Estrutural

7.1. Construção dos submodelos estruturais para a análise por equação estrutural.

Como descrito na introdução, para se proceder à análise utilizando a Modelagem de Equações Estruturais (SEM), inicialmente formula-se um modelo teórico, onde estipulam-se dois submodelos: o *submodelo estrutural* e o *submodelo de medida*. O primeiro corresponde às hipóteses associativas entre as variáveis testadas e costuma ser representado graficamente (vide item 1.8.2 da introdução para maiores explicações). Deve-se perceber que em qualquer processo de modelação, o que se propõe é apenas uma simplificação da realidade. Para tal, na formulação do modelo teórico deve-se atentar para não deixar de incluir variáveis relevantes e, ao mesmo tempo, tomar cuidado para não se incluir muitas variáveis irrelevantes. A inclusão ou omissão pode levar aos chamados “erros de especificação”. Deve-se ter noção de que este modelo não é finito: somente é válido até que um melhor modelo seja proposto (Marôco, 2010).

A partir da bibliografia compilada a respeito dos fatores de risco para a depressão gestacional e puerperal, das análises bivariadas apontadas nos capítulos anteriores e das hipóteses de interação genético-ambiental aventadas, construiu-se modelos teóricos conforme especificados nas figuras 7 e 8. Viu-se nos resultados anteriormente descritos que os eventos estressores, o estresse percebido e as características da rede de suporte social são, isoladamente, importantes fatores de risco para a depressão no período perinatal. O que se têm como incerto, no entanto, é como estes fatores relacionam-se entre si levando ao desfecho de depressão gestacional e puerperal. Para formular um modelo estrutural contemplando esta questão, seguiu-se a mesma base teórica proposta por outros autores (Mirabzadeh *et al.*, 2013; Jesse, Kim e Herndon, 2014), através da qual a depressão perinatal resulta de uma interação entre os riscos e os recursos psicossociais, que, por sua vez, influenciam a vulnerabilidade individual. Especificamente, para o desfecho da depressão puerperal, as variáveis “história prévia de depressão” e “aleitamento materno” também fizeram parte do modelo estrutural.

No modelo teórico proposto para a depressão gestacional (figura 7), o número de eventos estressores foi uma variável manifesta, enquanto as demais variáveis (qualidade da rede de apoio, estresse percebido e depressão gestacional) foram latentes. Segundo o modelo, o número de eventos estressores (variável exógena) influenciaria a depressão gestacional (variável endógena) diretamente assim como através de um caminho que passaria pelo estresse percebido. Caminho semelhante aconteceria com a qualidade da rede de apoio. A fração do estresse percebido e da depressão gestacional que não são explicados pelas variáveis antecedentes ao modelo é explicada por um fator específico denominado “perturbação” (ζ_1 e ζ_2 , respectivamente).

Figura 7 - Submodelo Estrutural para a Depressão Gestacional

Nota: os polimorfismos genéticos estudados e a etnia/cor entrariam neste modelo teórico como variáveis moderadoras.

De forma semelhante, no submodelo estrutural para a depressão puerperal (Figura 8), o número de eventos estressores, a história de depressão diagnosticada por um clínico e o aleitamento materno no momento da entrevista do puerpério são variáveis manifestas. As demais variáveis (qualidade da rede de apoio, estresse percebido, depressão gestacional e depressão puerperal) são latentes. Segundo o modelo, o número de eventos estressores (variável exógena) influenciaria a depressão gestacional (variável endógena) diretamente assim como através de um caminho que passaria pelo estresse percebido. Caminho semelhante aconteceria com a qualidade da rede de apoio. A depressão gestacional, por sua vez, influenciaria a depressão puerperal, tanto de uma forma direta, quanto através de um caminho que passaria pelo aleitamento materno. A história de depressão também influencia a DPP através de um caminho direto e através de um caminho que passa pela depressão gestacional. A fração do estresse percebido, da depressão gestacional, do aleitamento materno e da depressão puerperal (variáveis endógenas) que não são explicadas pelas variáveis aqui designadas seriam explicadas por fatores específicos denominados “perturbações” ($\zeta_1, \zeta_2, \zeta_3, \zeta_4$, respectivamente).

Figura 8 - Submodelo Estrutural para a Depressão Puerperal

DPP= Depressão pós-parto; Nota: os polimorfismos genéticos estudados e a etnia/cor entrariam neste modelo teórico como variáveis moderadoras.

7.2. Construção dos submodelos de medida para a análise por equação estrutural.

O submodelo de medida das variáveis latentes é representado graficamente nas figuras 9 a 13. Nestes modelos, por definição, assume-se que as variáveis latentes compõem as variáveis manifestas (Marôco, 2010). A figura 9 representa o submodelo de medida para a variável “Qualidade da Rede de Apoio”. Este submodelo baseou-se na validação da EAS-MOS para a população brasileira (Griep *et al.*, 2005), descrita anteriormente no item “3.4.1.6” da metodologia. Por este modelo, a variável denominada “Qualidade da rede de apoio” é uma variável latente que se manifesta nos três fatores da escala de apoio social. O “Apoio Material” é uma variável latente que se manifesta nos itens 9,12,19 e 22 da EAS-MOS; a “Interação Social Positiva/ Apoio Afetivo” é uma variável latente que se manifesta nos itens 13,14,17,18,21,25 e 27; e o “Apoio Emocional/ Informação” é uma variável latente que se manifesta nos itens 10, 11, 15, 16, 20, 23, 24 e 26. O comportamento dos itens que não é explicado pelas variáveis latentes correspondentes é designado por “erros” ou “resíduos” associados a cada um dos itens. Para tornar o modelo sobre-identificado fixaram-se *a priori* os parâmetros dos erros de todos os itens associados à EAS-MOS e do primeiro item que compõe cada fator, conforme é indicado na figura.

Figura 9 - Submodelo de medida para a qualidade da rede de apoio

Nota: mos= item correspondente da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (EAS-MOS) (Griep *et al.*, 2005). Mater= subescala de apoio material; EmoInf= subescala apoio emocional/ informação; PosSoc= subescala interação social positiva/ apoio afetivo.

A figura 10 representa o submodelo de medida para a variável “Estresse Percebido”. Este submodelo baseou-se na percepção subjetiva de estresse materno avaliado por meio da PSS (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983), descrita detalhadamente no item “3.4.1.3” da metodologia. Esta escala é composta por 14 perguntas, as quais são apresentadas de forma positiva (*coping distress*) ou negativamente (*perceived distress*) correspondendo aos fatores propostos na validação brasileira de 14 itens (Luft *et al.*, 2007). Entretanto, os autores da versão original propuseram ainda uma versão reduzida desta escala, contendo somente 10 itens (PSS 10). Retiraram, portanto, os itens 4, 5, 12 e 13, que apresentarem cargas fatoriais abaixo de 0,48 (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983). Assim, na validação brasileira da escala, os autores perceberam um aumento da consistência interna da escala ao se testar a PSS 10. Esta passou, portanto, a ser composta por apenas um fator, diferente da PSS com 14 itens. Devido a estas observações, no submodelo de medida, o que se chama de “Estresse Percebido” é uma variável

latente que se manifesta nos itens 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 14 da PSS. Os itens 6, 7, 9 e 10 são somados de forma invertida, como demonstrado na figura 10. O comportamento dos itens que não é explicado pelas variáveis latentes correspondentes é designado por “erros” associados a cada um dos itens. Para tornar o modelo sobre identificado fixaram-se *a priori* os parâmetros dos erros de todos os itens associados à PSS e do primeiro item da escala, conforme é indicado na figura.

Figura 10 - Submodelo de medida para o Estresse Percebido.

Nota: pss= item correspondente da Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007).

A figura 11 representa o submodelo de medida para a variável desfecho “Depressão Gestacional”. A medida desta variável latente baseou-se na CES-D (Weissman *et al.*, 1977), descrita detalhadamente no item “3.4.1.2” da metodologia. Trata-se de um instrumento de 20 itens, o qual, na versão brasileira (Silveira e Jorge, 1998), foi reduzido para 18 devido à exclusão dos itens 2 (“apetite”) e 4 (“autovalorização”). Tais itens apresentaram pequena correlação com as demais no estudo de validação (Silveira e Jorge, 1998). Estes 18 itens foram divididos em 4 subescalas (ou dimensões): Humor, Psicomotora, Bem-estar e Relações Interpessoais (Silveira e Jorge, 1998). Por este submodelo de medida, a variável denominada “Depressão Gestacional” é uma variável latente composta pelos quatro fatores da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D. A dimensão de “Humor” é uma variável latente que se manifesta nos itens 3, 6, 13, 14 e 18; a dimensão “Relações interpessoais” é uma variável latente que se manifesta nos itens 1, 9, 10, 15, 17 e 19; a dimensão “Psicomotora” manifesta-se nos

itens 5, 7, 11 e 20, e a dimensão de “Bem-estar” ou “Afeto positivo” manifesta-se nos itens 8, 12 e 16 da CES-D, sendo estes itens somados de com pontuações invertidas. Para tornar o modelo sobre identificado fixaram-se *a priori* os parâmetros dos erros de todos os itens associados à CES-D e do primeiro item que compõe cada fator, conforme é indicado na figura 11.

Figura 11 - Submodelo de medida para a Depressão Gestacional utilizando 18 itens da CES-D.

Nota: cesd= item correspondente da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). Humor= subescala “humor”; RelInter= Subescala “Relações interpessoais”; Psicom= subescala “psicomotora”; BemEst= subescala “Bem-estar”.

Além desta opção, utilizando da mesma tradução da escala proposta por Silveira e Jorge (1998), decidiu-se realizar a análise fatorial confirmatória da CES-D composta de 14 itens proposta por Carleton e cols. (Carleton *et al.*, 2013), comparando-a à versão de 18 itens. Apesar de não ser esta a estrutura fatorial originalmente testada para a população brasileira (Silveira e Jorge, 1998), esta decisão foi tomada com base em alguns argumentos: a) um instrumento menor tem vantagens quanto à aplicabilidade clínica e epidemiológica; b) a versão com 14 itens seria mais coerente com os critérios diagnósticos atuais de depressão que a versão de 20 itens (Carleton *et al.*, 2013); c) a escala com 20 itens superdimensiona os sintomas depressivos em

mulheres, principalmente às custas do item 17 (Carleton *et al.*, 2013); d) esta estrutura fatorial ainda não fora validada para a população brasileira. Assim, a figura 12 representa o submodelo de medida para a variável desfecho “Depressão Gestacional” com base nesta CES-D com 14 itens e 3 fatores, a saber: “sintomas somáticos”, “afeto negativo” e “anedonia” (Carleton *et al.*, 2013). Por este submodelo de medida, a variável denominada “Depressão Gestacional” é uma variável latente composta pelos três fatores da CES-D com 14 itens. A dimensão de “Sintomas Somáticos” é uma variável latente que se manifesta nos itens 1, 2, 5, 7, 11, 20; a dimensão “Afeto Negativo” é uma variável latente que se manifesta nos itens 3, 6, 14 e 18; a dimensão “Anedonia” manifesta-se nos itens 4, 8, 12 e 16. Para tornar o modelo sobre-identificado fixaram-se *a priori* os parâmetros dos erros de todos os itens associados à CES-D e do primeiro item que compõe cada fator da CES-D 14, conforme é indicado na figura 12.

Figura 12 - Submodelo de medida para a Depressão Gestacional utilizando 14 itens da CES-D.

Nota: cesd= item correspondente da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). SS= subescala “Sintomas somáticos”; NA= Subescala “Afeto Negativo”; A= subescala “anedonia”.

A figura 13 representa o submodelo de medida para a variável “Depressão Pós-Parto”. Este submodelo baseou-se na validação da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (*Edinburg Postnatal Depression Scale EPDS*) (Cox 1987; Santos, 2007), a qual é composta por 10 itens, divididos em 2 fatores através de uma análise fatorial exploratória. Denominou-se

estes fatores de “depressão” (itens 9, 10, 8, 7, 5 e 1) e de “ansiedade cognitiva” (itens 6, 3, 4 e 2) (Santos, Martins e Pasquali, 1999). Assim, pelo submodelo de medida aqui proposto, a variável denominada “Depressão Pós-Parto” é uma variável latente que se manifesta nos fatores da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo. A “depressão” é uma variável latente que se manifesta nos itens 9, 10, 8, 7, 5 e 1 e a “ansiedade cognitiva” é uma variável latente que se manifesta nos itens 6, 3, 4 e 2. O comportamento dos itens que não é explicado pelas variáveis latentes correspondentes é designado por “erros” ou “resíduos” associados a cada um dos itens. Para tornar o modelo sobre-identificado fixaram-se *a priori* os parâmetros dos erros de todos os itens associados à EPDS e do primeiro item que compõe cada fator, conforme é indicado na figura 13.

Figura 13 - Submodelo de medida para a Depressão Pós-Parto.

Nota: EPDS=item correspondente da Escala de depressão de Edinburg (Cox, Holden e Sagovsky, 1987).
 “dep”=subescala depressão; “AnsC”= subescala “Ansiedade Cognitiva”.

7.3. Estimativas dos submodelos de medida através de Análises Fatoriais Confirmatórias.

7.3.1- Escala de apoio social do Medical Outcome Study (EAS-MOS).

Depois de eliminadas as observações *outliers*, avaliadas pela Distância quadrada de *Mahalanobis* (D^2), e correlacionados os erros de medida propostos pelos índices de modificação, o modelo com três dimensões para a Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) ajustado para a amostra de 2821 gestantes foi avaliado no programa AMOS©23.0. Este modelo revelou uma qualidade de ajustamento de boa a muito boa ($\chi^2(142)=2159,151$; $p<0,001$; $\chi^2/df=15,205$; CFI= 0,950; PCFI= 0,789; GFI=0,920; PGFI=0,688; RMSEA=0,071), entretanto, as altas correlações ($>0,80$) entre as dimensões neste modelo sugeriram a criação de uma latente de 2ª ordem, a qual era teoricamente justificável. Com este modelo modificado (Vide figura 14, abaixo), não houve modificação nos parâmetros de ajuste do modelo, porém optamos por este pelos ganhos em termos de parcimônia estrutural. Com estes índices, pôde-se concluir pela validade fatorial da EAS-MOS nesta amostra.

A validade convergente do instrumento foi calculada através da variância extraída média (VEM) e da fiabilidade compósita (FC). A FC dos fatores revelou-se adequada, sendo de 0,921 para o fator “Interação Social Positiva/ Apoio Afetivo”, 0,930 para “Apoio Emocional/ Informação” e 0,831 para “Apoio Material”. A VEM dos fatores revelou-se também adequada para os três fatores, com valores de 0,626, 0,624 e 0,555, respectivamente. A figura 14 apresenta os valores dos pesos fatoriais standardizados e a fiabilidade individual de cada um dos itens no modelo final simplificado. A validade discriminante dos fatores foi avaliada pela comparação das VEM com os quadrados da correlação entre fatores. Utilizando-se este critério, não se obtiveram boas evidências deste parâmetro para nenhum dos três fatores, o que foi mais um motivo pelo qual optamos pela utilização de uma latente de 2ª ordem. O coeficiente *alpha* (α) de Cronbach padronizado mostrou uma boa consistência interna deste instrumento na amostra sob estudo (0,959), assim como para os três fatores sugeridos (0,922, 0,932, 0,831, respectivamente).

Figura 14 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (EAS-MOS).

Nota: mos= item correspondente da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Griep *et al.*, 2005). Mater= subescala de apoio material; EmoInf= subescala apoio emocional/ informação; PosSoc= subescala intereção social positiva/ apoio afetivo.

7.3.2- Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale, PSS*).

Depois de eliminadas as observações *outliers*, avaliadas pela Distância quadrada de *Mahalanobis* (D^2), verificou-se que os itens 12 (“Você tem se encontrado pensando sobre as coisas que deve fazer?”) e 8 (“Você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?”) da PSS 14 apresentavam índices de confiabilidade individuais muito reduzidos (0,14 e 0,34, respectivamente). Além disso, no artigo de validação do instrumento para a população brasileira (Luft *et al.*, 2007), os autores citam que a questão 12 não apresentou carga fatorial em nenhuma das dimensões e verificaram que a versão com 10 itens da escala, a

discriminante. O coeficiente *alpha* (α) de Cronbach padronizado mostrou uma boa consistência interna deste instrumento na amostra sob estudo (0,859).

7.3.3- Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D.

O submodelo de medida para a depressão gestacional baseou-se na versão de 18 itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D que foi proposta para utilização na população brasileira (Silveira e Jorge, 1998). Depois de eliminadas as observações *outliers* avaliadas pela Distância quadrada de *Mahalanobis* (D^2), e imputados 174 itens de alguns questionários com respostas omissas, verificou-se que os itens 13 (“Falei menos que o habitual”), 1 (“Senti-me incomodada com coisas que habitualmente não me incomodam”) e 8 (“Senti-me otimista com relação ao futuro”) apresentavam índices de fiabilidade individual abaixo de 0,5 (0,41, 0,47 e 0,34, respectivamente). Excluíram-se, então, tais itens da AFC.

As correlações entre os erros de medida mensurados pelos índices de modificação não nos indicaram qualquer correlação. Assim, o modelo com quatro dimensões para a versão de 15 itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D ajustado para a amostra de gestantes foi avaliado no programa AMOS©23.0. Este modelo (Vide Figura 16, abaixo) revelou uma boa qualidade de ajustamento ($\chi^2(84)= 1549,414$; $p<0,001$; $\chi^2/df=18,445$; CFI= 0,912; PCFI= 0,730; GFI=0,924; PGFI=0,647; RMSEA=0,079). Apesar disso, a alta correlação ($\geq 0,86$) entre as três primeiras dimensões neste modelo indicaram a busca de uma melhor estrutura fatorial.

A validade convergente do instrumento foi calculada através da variância extraída média (AVE) e da fiabilidade compósita (FC). As FCs dos fatores “Bem-estar”, “Relações Interpessoais” e “humor” revelou-se adequada (0,682, 0,773, 0,835, respectivamente), mas a FC da “Psicomotricidade”, de 0,691 foi abaixo do valor aceitável. Além disso, como outra medida de validade convergente, a variância extraída média (VEM) revelou-se inadequada para dois dos quatro fatores (0,522; 0,408; 0,560 e 0,361, respectivamente). A figura 16 apresenta os valores dos pesos fatoriais estandardizados e a fiabilidade individual de cada um dos itens no modelo final simplificado. A validade discriminante dos fatores foi avaliada pela comparação das VEM com os quadrados da correlação entre fatores, sendo que não se obtiveram boas evidências deste parâmetro para os fatores “Psicomotricidade”, “Relações Interpessoais” e “Humor”.

Figura 16 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira de 15 itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D.

Nota: cesd= item correspondente da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). Humor= subescala “humor”; RelInter= Subescala “Relações interpessoais”; Psicom= subescala “psicomotora”; BemEst= subescala “Bem-estar”.

Diante destes resultados, observou-se a AFC da CES-D com 14 itens (Vide figura 18, abaixo). Nesta, os índices de fiabilidade individuais dos itens 4 (“Você tem tratado com sucesso dos problemas difíceis da vida?”) e 8 (“Senti-me otimista com relação ao futuro.”) indicaram a exclusão destes (0,05 e -0,33, respectivamente). Correlacionados os erros de medida propostos pelos índices de modificação, o modelo com três dimensões para a versão de 14 itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D ajustado para a amostra foi avaliado no programa AMOS©23.0. Este modelo revelou uma qualidade de ajustamento muito boa ($\chi^2(50) = 293,574$; $p < 0,001$; $\chi^2/df = 5,871$; CFI = 0,976; PCFI = 0,739; GFI=NI; PGFI=NI; RMSEA=0,042).

As FCs dos fatores “Sintomas Somáticos”, “Afeto Negativo” e “Anedonia” revelou-se adequada para os dois primeiros (0,725, 0,825, 0,682, respectivamente) e a VEM revelou-se adequada para os dois últimos fatores (0,310, 0,542 e 0,523 respectivamente). A figura 17 apresenta os valores dos pesos fatoriais estandardizados e a fiabilidade individual de cada um dos itens no modelo final. A validade discriminante dos fatores foi avaliada pela comparação das VEM com os quadrados da correlação entre fatores, sendo que se obtiveram boas evidências deste parâmetro para os fatores “Afeto Negativo” e “Anedonia”. O coeficiente alpha (α) de Cronbach padronizado mostrou uma boa consistência interna deste instrumento na amostra sob estudo (0,838), assim como para os dois primeiros fatores (0,722, 0,831 e 0,665, respectivamente).

Figura 17 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira de 14 itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D.

Nota: cesd= item correspondente da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). SS= subescala “Sintomas somáticos”; NA= Subescala “Afeto Negativo”; A= subescala “anedonia”.

7.3.4- Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS).

Depois de eliminadas as observações *outliers* avaliadas pela Distância quadrada de *Mahalanobis* (D^2) e correlacionados os erros de medida propostos pelos índices de modificação, o modelo com duas dimensões para a EPDS ajustado para a amostra de 1366 puérperas foi avaliado no programa AMOS©23.0. Este modelo revelou uma qualidade de ajustamento boa a muito boa ($\chi^2(30)= 128,821$; $p<0,001$; $\chi^2/df=4,294$; CFI= 0,979; PCFI= 0,653; GFI=0,981; PGFI=0,535; RMSEA=0,049; AIC=178,821; MECVI=0,131) (Figura 18).

Figura 18: Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) com dois fatores.

Nota: EPDS=item correspondente da Escala de depressão de Edinburgh (Cox, Holden e Sagovsky, 1987); “dep”=subescala depressão; “AnsC”= subescala “Ansiedade Cognitiva”.

A validade convergente do instrumento foi calculada através da variância extraída média (VEM) e da fiabilidade compósita (FC). As FCs dos fatores “Depressão” revelou-se adequada (0,82), mas a FC da “Ansiedade Cognitiva”, de 0,66, foi abaixo do valor aceitável. Além disso, como outra medida de validade convergente, a VEM revelou-se insatisfatória para os dois fatores propostos (0,44 e 0,34, respectivamente). A validade discriminante dos fatores foi avaliada pela comparação das VEM com os quadrados da correlação entre fatores, sendo que não se obtiveram boas evidências deste parâmetro para os fatores propostos, o que nos levou propor um modelo com uma latente de 2ª ordem (figura 19). Este modelo revelou uma qualidade de ajustamento ruim ($\chi^2(30)=625,207$; $p<0,001$; $\chi^2/df=20,840$; CFI= 0,873; PCFI= 0,582; GFI=0,937; PGFI=0,511; RMSEA=0,121; AIC=675,207; MECVI=0,495).

Figura 19 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) com uma latente de 2ª ordem.

Nota: EPDS=item correspondente da Escala de depressão de Edinburgh (Cox, Holden e Sagovsky, 1987); “dep”=subescala depressão; “AnsC”= subescala “Ansiedade Cognitiva”.

Diante disso, e baseando-se na grande controversa da literatura referente à estrutura fatorial da EPDS (Reichenheim *et al.*, 2011), testamos também a estrutura da EPDS unifatorial

(Figura 20). Este modelo revelou uma qualidade de ajustamento também de boa a muito boa ($\chi^2(30) = 74,481$; $p < 0,001$; $\chi^2/df = 2,483$; CFI = 0,990; PCFI = 0,660; GFI = 0,989; PGFI = 0,539; RMSEA = 0,033; AIC = 124,481; MECVI = 0,091). A validade convergente, calculada através da FC e da VEM, foi respectivamente de 0,86 e de 0,39. A figura 20 apresenta os valores dos pesos fatoriais estandardizados e a fiabilidade individual de cada um dos itens no modelo final simplificado. O coeficiente *alpha* (α) de Cronbach padronizado mostrou uma boa consistência interna deste instrumento na amostra sob estudo (0,852).

Assim, dos três modelos de medida propostos para a EPDS, optou-se pelo terceiro, no qual a estrutura fatorial apresentava todos os itens compondo em um único fator. Este modelo apresentou boas evidências de validade convergente e de validade de constructo, além do que foi o modelo no qual se obtiveram menores valores do AIC e do MECVI, o que indica uma maior estabilidade da estrutura fatorial na população.

Figura 20 - Análise Fatorial Confirmatória para a versão Brasileira da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) com estrutura unifatorial.

Nota: EPDS=item correspondente da Escala de depressão de Edinburg (Cox, Holden e Sagovsky, 1987); “dep”=subescala depressão; “AnsC”= subescala “Ansiedade Cognitiva”.

7.4. Estimativas dos submodelos estruturais.

Formulado o modelo teórico, especificado graficamente o submodelo estrutural, especificados e estimados os submodelos de medida, discorreremos agora a respeito da estimação dos parâmetros dos submodelos estruturais. Para isso, uma etapa *a priori* foi a de identificação do modelo de uma forma com que o tornasse sobre identificado e possível de ser estimado. Esta identificação foi feita aplicando restrições teóricas sobre alguns parâmetros conforme sugerido em trabalhos anteriores (Marôco, 2010) e está representada abaixo. Nesta, optou-se por fixar o peso fatorial de todos os erros atribuídos aos itens dos instrumentos descritos nos submodelos de medida (PSS, EAS-MOS, CES-D e EPDS), além do erro atribuído às variáveis manifestas “eventos estressores” (revetotal), “História prévia de depressão” (HistDep) e “Aleitamento materno” (aleit). Além disso, fixaram-se os parâmetros dos “disturbances” atribuídos às variáveis latentes e alguns caminhos conforme descrito abaixo na forma de modelos gráficos do programa AMOS© 23.0 (Figuras 21 e 22).

Figura 21: Modelo Estrutural para a depressão gestacional.

Notas: M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Mos) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t= número de eventos estressores; SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). Os submodelos de medida dos instrumentos citados foram suprimidos desta representação gráfica.

Figura 22 - Modelo Estrutural para a depressão puerperal.

Notas: M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Mos) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t= número de eventos estressores; SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). HistDep= História de depressão; aleit= aleitamento materno; “dep”= Escala de depressão de Edinburgh (Cox, Holden e Sagovsky, 1987). Os submodelos de medida dos instrumentos citados foram suprimidos desta representação gráfica.

O Modelo de Equação Estrutural para a Depressão Gestacional, ajustado a 2821 voluntárias de ambas as cidades sob estudo encontra-se ilustrado na figura 23. O modelo teve um ajustamento de bom a muito bom à estrutura de variância covariância dos itens analisados para as variáveis latentes e as variáveis manifestas ($\chi^2(753)=4802,630$; $p<0,001$; $\chi^2/df=6,378$;

CFI= 0,933; PCFI= 0,857; GFI=0,918; PGFI=0,803; RMSEA=0,044; $p[\text{rmsea} \leq 0,005]=1,00$; MECVI=1,781). Analisando as trajetórias descritas na tabela 26 podemos verificar que apenas três trajetórias não foram estatisticamente significativas: entre relato de eventos estressores e anedonia ($B_{\text{aned.revetot}}=-0,01$; $p=0,50$), entre a escala de apoio social e o afeto negativo ($B_{\text{NA.MOS}}=-0,02$; $p=0,20$) e entre a escala de apoio social e os sintomas somáticos ($B_{\text{SS.MOS}}=-0,02$; $p=0,31$). A análise das demais trajetórias estandardizadas (Tabela 27) revelou que a trajetória “PSS→ Afeto Negativo” foi a que apresentou maior peso ($\beta_{\text{NA.PSS}}=0,83$) seguida pela trajetória “PSS→ Sintomas somáticos” ($\beta_{\text{SS.PSS}}=0,76$) e “PSS→ Anedonia” ($\beta_{\text{A.PSS}}=0,46$). As demais estimativas estandardizadas e não estandardizadas, assim como as significâncias das trajetórias foram representadas na figura 23 e nas tabelas 26 e 27, abaixo.

Figura 23 - Estimativas estandardizadas em representação gráfica do modelo Estrutural da depressão gestacional

Notas: M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Mos) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t= número de eventos estressores (revetotal); SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). Os submodelos de medida dos instrumentos citados foram suprimidos desta representação gráfica.

Tabela 26 - Estimativas não estandardizadas e significâncias estatísticas para o modelo Estrutural da depressão gestacional.

			B	S.E.	p
PSS	←	MOS	-,247	,019	**
PSS	←	revetotal	,077	,007	**
Sintomas Somáticos	←	PSS	,559	,030	**
Afeto Negativo	←	PSS	,831	,035	**
Anedonia	←	PSS	,648	,041	**
Sintomas Somáticos	←	revetotal	,019	,004	**
Afeto Negativo	←	revetotal	,019	,005	**
Anedonia	←	revetotal	-,006	,010	,501
Afeto Negativo	←	MOS	-,018	,014	,202
Anedonia	←	MOS	-,180	,027	**
Sintomas Somáticos	←	MOS	-,012	,012	,314

Notas: ** p-value < 0.01; * p-value < 0.05; MOS= Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); revetotal= número de eventos estressores; “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “Anedonia” são itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). As demais trajetórias não demonstradas foram fixadas no modelo inicial proposto.

Tabela 27 - Estimativas estandardizadas para o modelo Estrutural da depressão gestacional.

			β
PSS	←	MOS	-,294
PSS	←	revetotal	,247
Sintomas Somáticos	←	PSS	,756
Afeto Negativo	←	PSS	,830
Anedonia	←	PSS	,465
Sintomas Somáticos	←	revetotal	,084
Afeto Negativo	←	revetotal	,061
Anedonia	←	revetotal	-,015
Afeto Negativo	←	MOS	-,022
Anedonia	←	MOS	-,153
Sintomas Somáticos	←	MOS	-,020

Notas: MOS= Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); revetotal= número de eventos estressores; “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “Anedonia” são itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998).

O Modelo de Equação Estrutural para a Depressão Puerperal, ajustado a 1366 voluntárias de ambas as cidades sob estudo, encontra-se representado graficamente na Figura 24. O modelo teve um ajustamento muito bom à estrutura de variância covariância dos itens analisados para as variáveis latentes e as variáveis manifestas ($\chi^2(1285)=3760,082$; $p<0,001$; $\chi^2/df=2,926$; CFI= 0,931; PCFI= 0,868; GFI=0,901; PGFI=0,809; RMSEA=0,038; $p[rmsea\leq 0,005]=0,001$; MECVI=2,977). Analisando a tabela 28, podemos verificar que, além das três trajetórias que não alcançaram significância estatística no modelo da DG, outras quatro trajetórias não foram estatisticamente significativas: aquela entre história prévia de depressão e anedonia durante a gestação ($B_{A.HistDep}=-0,03$; $p=0,26$), sintomas depressivos na gestação

(sintomas somáticos, afeto negativo e anedonia) e aleitamento materno (respectivamente: $B_{\text{aleit.SS}} = 0,05$ e $p=0,27$; $B_{\text{aleit.NA}} = -0,05$; $p=0,26$; $B_{\text{aleit.A}} = -0,05$; $p=0,15$). A análise dos coeficientes estandardizados das demais trajetórias (Tabela 29) revelou que a trajetória “PSS→Afeto Negativo” foi novamente a que apresentou maior peso ($\beta_{\text{NA.PSS}}=0,80$), seguida pelas demais trajetórias da escala de estresse percebido para os demais componentes da depressão gestacional ($\beta_{\text{SS.PSS}}=0,70$; $\beta_{\text{A.PSS}}=0,41$). No desfecho final da depressão puerperal, as trajetórias partindo dos três constructos da depressão gestacional ($\beta_{\text{DPP.NA}}=0,35$; $\beta_{\text{DPP.A}}=0,16$; $\beta_{\text{DPP.SS}}=0,12$) e da história prévia de depressão ($\beta_{\text{DPP.HistDep}}=0,15$) foram as mais robustas. As demais estimativas estandardizadas e não estandardizadas, assim como as significâncias das trajetórias foram representadas na figura 24 e nas tabelas 28 e 29, abaixo.

Figura 24 - Estimativas estandardizadas em representação gráfica do modelo Estrutural da depressão puerperal. Notas: M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Mos) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t= número de eventos estressores (revetotal); SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). HistDep= História de depressão; aleit= aleitamento materno; “dep”= Escala de depressão de Edinburgh (Cox, Holden e Sagovsky, 1987).

Tabela 28 - Estimativas não estandardizadas e significâncias estatísticas para o modelo Estrutural da depressão puerperal.

			B	S.E.	p
PSS	←	MOS	-,202	,026	**
PSS	←	revetotal	,176	,015	**
Sintomas Somáticos	←	PSS	,499	,040	**
Afeto Negativo	←	PSS	,746	,047	**
Anedonia	←	PSS	,554	,057	**
Sintomas Somáticos	←	revetotal	,054	,010	**
Afeto Negativo	←	revetotal	,042	,011	**
Anedonia	←	revetotal	,034	,021	,103
Afeto Negativo	←	MOS	-,033	,018	,067
Anedonia	←	MOS	-,243	,038	**
Sintomas Somáticos	←	MOS	-,028	,016	,086
Anedonia	←	edmpassado	-,088	,077	,257
Afeto Negativo	←	edmpassado	,085	,037	,022
Sintomas Somáticos	←	edmpassado	,090	,033	,007
aleitamentomaterno	←	Sintomas Somáticos	,039	,035	,269
aleitamentomaterno	←	Afeto Negativo	-,029	,026	,258
aleitamentomaterno	←	Anedonia	-,020	,014	,149
dep	←	Afeto Negativo	,265	,037	**
dep	←	Sintomas Somáticos	,123	,048	*
dep	←	Anedonia	,087	,020	**
dep	←	edmpassado	,204	,035	**
dep	←	aleitamentomaterno	-,086	,037	,019

Notas: ** p-value < 0.01; * p-value < 0.05; MOS= Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); revetotal= número de eventos estressores; “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “Anedonia” são itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998); “dep”= Escala de depressão de Edinburgh (Cox, Holden e Sagovsky, 1987). As demais trajetórias não demonstradas foram fixadas no modelo inicial proposto.

Tabela 29: Estimativas estandardizadas para o modelo Estrutural da depressão puerperal.

		β
PSS	← MOS	-,243
PSS	← revetotal	,376
Sintomas Somáticos	← PSS	,703
Afeto Negativo	← PSS	,800
Anedonia	← PSS	,407
Sintomas Somáticos	← revetotal	,162
Afeto Negativo	← revetotal	,096
Anedonia	← revetotal	,054
Afeto Negativo	← MOS	-,043
Anedonia	← MOS	-,215
Sintomas Somáticos	← MOS	-,047
Anedonia	← edmpassado	-,034
Afeto Negativo	← edmpassado	,048
Sintomas Somáticos	← edmpassado	,067
aleitamentomaterno	← Sintomas Somáticos	,055
aleitamentomaterno	← Afeto Negativo	-,055
aleitamentomaterno	← Anedonia	-,055
dep	← Afeto Negativo	,346
dep	← Sintomas Somáticos	,122
dep	← Anedonia	,165
dep	← edmpassado	,151
dep	← aleitamentomaterno	-,060

Notas: MOS= Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); revetotal= número de eventos estressores; “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “Anedonia” são itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998); “dep”= Escala de depressão de Edinburgh (Cox, Holden e Sagovsky, 1987).

7.5. Discussão

7.5.1. Análises Fatoriais Confirmatórias

Através deste estudo puderam-se obter bons índices psicométricos para os instrumentos utilizados na mensuração de características em mulheres de Ribeirão Preto e de São Luís, duas cidades brasileiras com características socioeconômicas distintas. Analisaram-se não só o ajustamento da estrutura fatorial para a amostra especificada, mas também a consistência interna (pelo *alpha de Cronbach*) e a validade de construto dos instrumentos (através das validades fatorial, convergente e discriminante). Para a Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS), os resultados mostraram que o construto com três dimensões e uma latente de 2ª ordem obteve uma qualidade de ajustamento de boa a muito boa. Para a Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) o modelo que melhor se ajustou e que apresentou melhores índices de fiabilidade individuais de cada item foi aquele com 9 itens compondo em uma só dimensão. Para a Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) a versão com 14 itens compondo 3 fatores revelou uma qualidade de ajustamento muito boa, além de bons parâmetros de consistência interna e validade de construto. A Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) também apresentou uma boa qualidade de ajustamento à amostra, tendo seus itens compostos em 2 dimensões (“Depressão” e “Ansiedade Cognitiva”).

Este foi o primeiro estudo a fazer a análise confirmatória da estrutura fatorial da MOS proposta para a população brasileira (Griep *et al.*, 2005), com o adendo, ainda, de fazer o estudo da consistência interna e da validade de construto deste instrumento. A redução do número de fatores de cinco para três, proposta na adaptação da escala para o Brasil, foi assim referendada por este estudo. Encontramos bons parâmetros de consistência interna e validade de construto que confirmaram a viabilidade da utilização desta escala em amostras brasileiras, particularmente, em amostras de gestantes, nas quais a mensuração da qualidade de apoio social pode ser um bom instrumento de detecção de fatores protetores para agravos perinatais. Apesar da utilização de três fatores na escala proposta para o Brasil (Griep *et al.*, 2005), a validade discriminante realizada neste estudo sugeriu o agrupamento dos fatores em uma variável latente de 2ª ordem. A utilização do método de modelagem de equações estruturais estruturais facilitou a percepção deste agrupamento, visto que demonstrou uma alta correlação entre os itens ($>0,80$), fato este mais difícil de ser observado através do método dos eixos principais, utilizado pelo outro estudo brasileiro. A controvérsia da evidência da multidimensionalidade deste

instrumento foi ressaltada pelos próprios autores da versão original (Sherbourne e Stewart, 1991), assim como na validação do instrumento para outros países (Yu, Lee e Woo, 2004). Isto pode estar relacionado à grande correlação entre os diferentes tipos de apoio vivenciados pelos indivíduos. Tal fato, inclusive, desencadeou o desenvolvimento de instrumentos abreviados baseados na MOS, porém com menos itens e apenas um fator, obtendo adequadas validades de constructo (Gomez-Campelo *et al.*, 2014; Holden *et al.*, 2014).

O modelo estrutural da PSS aqui testado, com 10 itens compondo em 1 fator (Luft *et al.*, 2007), revelou uma boa qualidade de ajustamento, entretanto, o item “8” da escala foi eliminado devido ao índice de fiabilidade individual muito baixo (0,31). O item 8 da PSS pergunta ao entrevistado se “Neste último mês, você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?”. Este foi o item de menor carga fatorial em duas validações anteriores (Reis, Hino e Anez, 2010; Faro, 2015), exceto naquela em que se traduziu de uma forma diferente a pergunta por “não conseguiria lidar com todos os afazeres” (Machado *et al.*, 2014). Nesta validação, a carga fatorial foi de 0,55. Assim, acreditamos, assim como Faro (Faro, 2015), que possivelmente a baixa carga fatorial deste item deve-se à tradução da pergunta para o português. Outro possível motivo pode ser as características desta amostra. Diante do período da gestação, no qual muitas funções se acumulam e há uma limitação maior na movimentação corporal, acreditamos que esta não seja uma pergunta que avalie com eficácia o estresse percebido da mãe. Neste público específico, apenas um estudo árabe analisou as propriedades psicométricas da escala, utilizando apenas 113 gestantes (Chaaya *et al.*, 2010).

Com esta disposição, a PSS obteve um valor de consistência interna ainda maior que o encontrado em outras validações para a população brasileira realizadas na população idosa (Luft *et al.*, 2007), na população geral (Faro, 2015) ou na população de professores (Machado *et al.*, 2014). Apesar de grande divergência quanto à estrutura fatorial, a unidimensionalidade da PSS também foi relatada em outros estudo (Reis, Hino e Anez, 2010; Machado *et al.*, 2014). Por outro lado, Faro (Faro, 2015), analisando as três versões da PSS através da Análise Fatorial Confirmatória, observou que o melhor ajuste ocorreu nos modelos bifatoriais. Como os autores da versão original para o português (Luft *et al.*, 2007) propuseram os itens da PSS 10 carregando em apenas 1 fator, e como encontramos neste trabalho ajustes adequados para esta versão, mantivemos a estrutura unifatorial da escala.

Em relação à CES-D, instrumento utilizado para mensurar os sintomas depressivos gestacionais, os resultados aqui apontados confirmaram a estrutura fatorial proposta em amostras de outros países (Carleton *et al.*, 2013), embora esta seja uma questão bastante controversa. Outros estudos também demonstraram a ocorrência de três fatores na CES-D

(Gonçalves e Fagulha, 2004; Cheng, Chan e Fung, 2006; Stansbury, Ried e Velozo, 2006; Lee *et al.*, 2008), inclusive estudos realizados em amostras brasileiras (Schestatsky, 2002; Batistoni, Neri e Cupertino, 2007; 2010), embora a distribuição dos itens nestes fatores e a denominação destes fatores nem sempre seja a mesma. Apesar disso, outros trabalhos demonstraram estruturas fatoriais da mesma escala compondo melhor em dois fatores (Schroevers *et al.*, 2000; Lee e Chokkanathan, 2008; Bradley, Bagnell e Brannen, 2010; Chokkanathan e Mohanty, 2013) ou mesmo em um (Carpenter *et al.*, 1998). Antes dos resultados aqui apontados, o estudo de validação da escala para a população brasileira (Silveira e Jorge, 1998), assim como outros exemplos da literatura mundial (Radloff, 1977; Shafer, 2006) havia demonstrado a ocorrência de quatro fatores. Para isso fizeram a análise dos componentes principais da CES-D utilizando uma população clínica e não clínica de adolescentes e adultos jovens. Avaliando tal disposição dos fatores através da Análise Fatorial Confirmatória, realmente encontramos um bom ajustamento para este modelo, entretanto, uma alta correlação entre as subescalas nos sugeriu buscarmos uma opção com menor número de fatores. As diferenças dos nossos achados com os resultados de Silveira & Jorge, podem dever-se ao fato dos autores não terem apresentado dados da validade discriminante dos fatores propostos. Fazendo uma análise fatorial confirmatória através da modelagem de equações estruturais, outros autores (Teixeira, 2011) também demonstraram um melhor ajuste dos dados no modelo com quatro fatores, entretanto, mais uma vez, os autores não mostraram nos resultados dados a respeito da correlação entre os fatores propostos ou da validade discriminante. Este foi o principal motivo para propormos, neste trabalho, uma estrutura com três fatores, e não com quatro.

Diante das controversas, diversos trabalhos internacionais têm procurado investigar mais profundamente e comparar estruturas fatoriais da CES-D (Poresky, Clark e Daniels, 2000; Shafer, 2006; Bradley, Bagnell e Brannen, 2010; Morin *et al.*, 2011; Carleton *et al.*, 2013). Poresky e cols (Poresky, Clark e Daniels, 2000), por exemplo, em um estudo longitudinal, verificaram que a estrutura fatorial da CES-D pode variar de acordo com o momento da coleta em uma mesma amostra. Morin e cols.(Morin *et al.*, 2011), por sua vez, avaliaram cinco diferentes modelos de agrupamento dos itens da CES-D, encontrando um bom ajuste na utilização de todos. Apesar disso, os autores encontraram melhores evidências para a utilização dos modelos com quatro fatores, particularmente daquele com os quatro fatores agrupados em uma latente de 2ª ordem (Morin *et al.*, 2011). Estes dados nos mostram uma grande instabilidade tanto na estrutura fatorial quanto nos itens da escala quando utilizada em diferentes populações ou até na mesma população em diferentes momentos. Dada esta constatação, a realização de

análise fatorial da CES-D é um passo imprescindível para se trabalhar com as subescalas deste instrumento.

Diante desta constatação demonstrada pela literatura e diante da correlação encontrada entre os fatores sugeridos por Silveira & Jorge (Silveira e Jorge, 1998), analisamos a estrutura fatorial da CES-D de 14 itens proposta por Carleton e cols. (Carleton *et al.*, 2013). Neste trabalho, os autores analisaram diversas estruturas fatoriais da escala através de análises fatoriais confirmatórias, propondo ao final que a utilização desta versão seria mais condizente com o atual constructo proposto para a depressão maior, além de não se utilizar de itens que poderiam superdimensionar a depressão na população feminina (Stommel *et al.*, 1993; Carleton *et al.*, 2013). Na amostra aqui apontada, de mulheres gestantes brasileiras, esta foi a estrutura fatorial mais adequada para a utilização.

O modelo fatorial que analisou a estrutura da EPDS proposta pelo artigo de validação original à população brasileira (Santos *et al.*, 2007) apresentou uma qualidade de ajustamento de boa a muito boa, compondo seus itens nos fatores “Depressão” e “Ansiedade Cognitiva”. Apesar de uma boa consistência interna do instrumento, as medidas de validade convergente e de validade discriminante dos fatores não foram adequadas. Propomos então uma estrutura com uma latente de 2ª ordem, mas este modelo não apresentou um bom ajuste. Estes resultados foram coerentes com o que outra pesquisa brasileira havia demonstrado (Reichenheim *et al.*, 2011): apesar de a estrutura da EPDS indicar a presença de mais de um fator, a alta correlação e a baixa discriminação entre eles não permitem entendê-los como duas dimensões em separado. Neste trabalho, o modelo de medida que demonstrou maior estabilidade da estrutura fatorial na população de puérperas, com boas evidências de validades convergente e de constructo, foi aquele no qual os 10 itens da escala compuseram um só fator. Este modelo reitera a adequação da EPDS como uma escala unidimensional interessante para a triagem da depressão puerperal (Figueiredo *et al.*, 2015).

Os resultados aqui referidos devem ser lidos com precaução, uma vez que eles demonstram mais claramente a adequação de instrumentos apenas para amostras de mulheres em condições de gestação. Além disso, por conta da opção pelo método de conveniência para a amostragem das gestantes, os extremos sociais da população foram sub-representados na amostra, podendo significar possíveis vieses a estes resultados. Entretanto, este método foi utilizado devido à inexistência de um registro único de todas as gestantes residentes nos locais da pesquisa, o que tornou inviável a obtenção de uma amostra aleatória. Apesar disso, o fato de utilizar-se de uma grande amostra proveniente de duas realidades socioeconômicas diferentes

dentro de um mesmo país, demonstra uma força às análises fatoriais aqui demonstradas. Além disso, o tamanho da amostra também é um fator a ser considerado como relevante.

Apesar de utilizarmos amostras de duas realidades socioeconômicas diferentes, não se objetivou neste trabalho o estudo da invariância dos instrumentos para as duas populações, o que poderia ter acrescentado força aos achados. Além disso, indica-se ainda a utilização das estruturas aqui apontadas em amostras independentes para se garantir a validade do mesmo (Marôco, 2010). Se a validade, confiabilidade e estrutura fatorial da PSS, CES-D, MOS e EPDS podem ser replicadas em outras amostras ou grupos específicos ainda é uma questão em aberto.

Outro ponto relevante destes resultados foi a escolha da AFC para as análises fatoriais confirmatórias. A maior parte dos outros estudos desenvolvidos com este intuito utilizaram-se a Análise dos Componentes principais (ACP). Apesar de ser a técnica padrão da maioria dos pacotes estatísticos, a ACP não é um método verdadeiro de análise fatorial, por não levar em consideração uma hipótese *a priori* de uma estrutura dada por variáveis latentes que incorporam variáveis observadas. Além disso, por ser uma técnica de redução de dados, a ACP não discrimina, por exemplo, a variância compartilhada e individual (Costello e Osborne, 2011). No Brasil, pesquisas na área de validação de instrumentos por meio da AFC ainda são pouco utilizadas.

Antes deste trabalho, a maior parte dos instrumentos utilizados não haviam sido validados para a população de gestantes. Este trabalho acrescenta à literatura mundial, portanto, segurança na mensuração de diferentes medidas em uma população de risco para agravos de saúde tanto física quanto mental. Para a literatura brasileira, confirma a validade da utilização de instrumentos amplamente utilizados mundialmente e propõe algumas modificações a algumas estruturas fatoriais previamente exploradas. Compilamos, neste trabalho, a comprovação da fidedignidade de quatro diferentes instrumentos de simples e rápida leitura e aplicação. De forma geral, a MOS, a PSS, a CES-D, e a EPDS demonstraram ser formas válidas e confiáveis para a mensuração da qualidade do apoio social, do estresse percebido e de sintomas depressivos gestacionais e puerperais em mulheres jovens brasileiras de regiões e realidades socioeconômicas diferentes. A utilização de tais instrumentos durante o período periparto, pode, desta forma, funcionar como uma estratégia de triagem de fatores de risco e proteção à saúde mental de gestantes e puérperas.

7.5.2. *A proposição de um modelo estrutural de associação entre variáveis na explicação da depressão perinatal.*

Neste trabalho, propusemos um modelo com hipóteses associativas para a explicação da depressão periparto. Tanto para a depressão gestacional quanto para a depressão puerperal, os modelos demonstraram bons índices de ajustamento. Através destes modelos, propusemos caminhos pelos quais os eventos estressores, as características da rede de apoio social e o estresse percebido poderiam influenciar os sintomas depressivos no período gestacional. Além disso, propusemos como estas três variáveis combinar-se-iam com a história prévia de depressão e com o aleitamento materno na influência do desfecho da depressão puerperal.

Verificamos que o estresse percebido apresentou grande influência em todos os constructos da depressão gestacional. Inclusive, a maior parte da influência dos eventos estressores ocorridos no último ano na depressão gestacional deu-se por um caminho que passa pelo estresse percebido. Por outro lado, o apoio psicossocial foi um importante fator protetor para o estresse percebido pela mãe, assim como para o componente de anedonia da depressão gestacional. No modelo para a depressão pós-parto, quando nos atemos aos caminhos que finalizam no desfecho principal, verificamos a importância de episódios depressivos anteriores para a depressão puerperal, sejam estes episódios durante a vida, sejam ao longo da gestação.

Uma revisão sistemática sobre fatores de risco para a DG também apontou um bom nível de evidência para o efeito dos eventos de vida estressores negativos e a DG (Lancaster *et al.*, 2010), mas o corpo de trabalhos incluídos nesta revisão não permitiu concluir a mesma coisa a respeito da relação entre o “estresse do dia-a-dia” (*daily hassles*). Assim como neste trabalho, em outros estudos transversais, a associação significativa entre altos níveis de estresse e DG foi bem evidenciada (Jesse e Swanson, 2007; Woods *et al.*, 2010; Jesse, Kim e Herndon, 2014). O efeito protetivo da rede de apoio social na DG também já fora demonstrado por outros autores (Glazier *et al.*, 2004; Jesse e Swanson, 2007). Ademais, neste capítulo, verificamos não só a importância da percepção de estresse para a DG diretamente, como também que boa parte do efeito dos eventos de vida estressores negativos se dá pela via da percepção do estresse.

Neste sentido, em 2014, Jesse e cols. publicaram um estudo com metodologia semelhante a esta, no qual também encontraram um papel importante para o estresse na depressão gestacional, tendo a auto-estima e o apoio social efeitos mediadores parciais desta relação (Jesse, Kim e Herndon, 2014). No modelo proposto por estes autores, os eventos estressores psicossociais em si não entraram na formulação do modelo teórico, mas apenas a percepção de estresse. Mirabzadeh e cols., assim como nós, investigaram os estressores

ambientais, o estresse percebido, e o suporte social. Apesar de avaliarem um desfecho final diferente (parto prematuro), uma medida de sintomas depressivos, ansiosos e de estresse seria uma via de ligação entre os eventos estressores e o suporte social e desfecho de interesse (Mirabzadeh *et al.*, 2013). Neste trabalho, optamos por um modelo semelhante, que obteve bom ajustamento aos dados coletados. Sendo assim, o papel do suporte social seria o de um efeito direto no estresse percebido, e não de mediação. Como estes autores apontam, acredita-se que o apoio social pode ser entendido tanto como mediador da relação entre estresse percebido e agravos de saúde como tendo um efeito protetivo direto nestes (Mirabzadeh *et al.*, 2013). Comparando os resultados aqui apontados com os de Jesse e cols. (Jesse, Kim e Herndon, 2014), vimos que esta ainda é uma lacuna a ser respondida por trabalhos futuros.

Em relação ao modelo proposto para a DPP, assim como nas análises univariadas (vide item 6.2), a depressão gestacional e a depressão ao longo da vida estiveram associadas de forma significativa aos sintomas depressivos puerperais. A utilização de uma metodologia longitudinal de coleta dos dados, a SEM como método de análise, além dos aos diversos estudos com resultados semelhantes (Milgrom *et al.*, 2008; Norhayati *et al.*, 2015) ajudam na compreensão da depressão como um problema cuja predisposição é, por algum motivo, carregada ao longo de toda a vida.

Apesar de avançar em alguns pontos do conhecimento científico, os achados aqui demonstrados têm limitações. As variáveis psicossociais aqui levantadas se referem a um período específico da gestação em uma amostra de conveniência, que precisou ser reduzida ainda mais no processo de modelagem devido a itens de algumas variáveis que estavam incorretamente preenchidos. Devido a estes pontos, as generalizações devem ser feitas com cautela. Para conclusões mais palpáveis, são necessárias outras pesquisas com coletas longitudinais em mais de um momento da gestação.

Deve-se perceber que a SEM não é um método para descobrir causas, mas sim um método aplicado a um modelo causal previamente formulado com base em conhecimentos e considerações teóricas prévias. Em outras palavras, através da SEM, a causalidade somente pode ser inferida para aquele modelo particular com os dados utilizados. Assim como as estimativas extraídas de métodos como ANOVA e regressão linear, as estimativas extraídas da SEM não avaliam causalidade. Esta somente pode ser inferida se as variáveis independentes estiverem sido manipuladas e a variação da variável dependente for observada em resposta a este procedimento. Assim, a inferência de causalidade só pode ser feita quando as condições de isolamento (na ausência de causa, não se observa a resposta), associação (a causa e a resposta estão fortemente relacionadas e ocorrem com uma ordem temporal) e direção (há uma

observação de causalidade que vai da causa para o efeito) estão presentes. As verificações de tais condições não pertencem ao escopo deste trabalho, e sim de outras metodologias experimentais. Assim, através da SEM, um modelo estatisticamente significativo apenas prova o suporte da teoria de causalidade para dadas relações e dadas condições (Kline, 2004; Marôco, 2010).

Uma desvantagem que também deve ser citada é que, pela utilização da SEM, precisamos assumir a linearidade das relações e uma distribuição contínua às variáveis (Kline, 2004; Marôco, 2010). Além disso, outra limitação a estes achados é que a maior parte das variáveis foram extraídas de questionários auto referidos, o que pode levar a vieses de medida. Neste sentido, a utilização da SEM traz vantagens: a utilização de um erro atribuído às variáveis manifestas é uma delas. Assim, se uma variável é medida de uma maneira imperfeita (como é comum para medidas de saúde mental), a SEM permite a utilização de mais de uma medida para a construção de uma variável latente, representando assim o construto pretendido. Com isso, a porção da variável manifesta que não é expressa na variável latente fica denominado como erro, o que representa a porção de variabilidade da variável manifesta que é desconhecida, portanto, externa ao modelo. A variável latente, desta forma, acaba ficando livre de erros de medida (Kline, 2004; Marôco, 2010).

Para não deixar de incluir variáveis relevantes, este estudo envolveu a coleta e análise de uma série de variáveis potencialmente intervenientes nos desfechos estudados. Após esta coleta, analisaram-se cada uma das variáveis independentemente através de regressões logísticas bivariadas. Somente a partir disso escolheram-se as variáveis mais adequadas para compor o modelo estrutural. Diferente da maioria dos trabalhos que avaliam os fatores de risco para a depressão perinatal, não precisamos estabelecer um ponto de corte para definição de altos níveis de estresse, baixos níveis de apoio social, depressão gestacional ou depressão puerperal. Ao utilizarmos a SEM, os modelos de medida para cada uma destas variáveis são levados em consideração, associando-se várias equações de regressão linear múltipla em um mesmo modelo. Isto é especialmente útil quando as variáveis estudadas são como estas: constructos baseados em respostas subjetivas de diversos itens, portanto, sujeitos a imperfeições de medidas. Além disso, para analisarmos a relação entre as diversas variáveis e os desfechos, o modelo de equações estruturais permite a avaliação de correlações entre diversas variáveis simultaneamente, permitindo o ajuste mais adequado para fatores confundidores diversos, o que é limitado dentro dos modelos convencionais de regressão linear (Chandola *et al.*, 2006; Silva, A. A. M. *et al.*, 2010).

Além disso, outra vantagem do presente estudo é a de se basear em dados de um estudo de coorte que envolveu um grande número de voluntárias de duas cidades diferentes. Isto dá força às associações aqui relatadas. A utilização de dados coletados de forma longitudinal, como aqueles utilizados para os modelos da depressão puerperal, torna os resultados mais livres de vieses de aferição.

Levando em consideração todas estas forças e estas limitações, os resultados expressos neste capítulo confirmam a forte relação entre estresse e sintomas depressivos na gestação. Além do mais, reiteram a relação entre depressão gestacional e depressão puerperal. Com isso, fortalecem recomendações clínicas de avaliações em termos de saúde mental na rotina dos cuidados pré-natais, com vistas a tratar precocemente quando os resultados destas avaliações forem desfavoráveis. Desta forma, poder-se-á prevenir desfechos ainda mais desagradáveis à mãe, ao bebê e às famílias. Com este trabalho, podemos propor um protocolo de avaliação composto por alguns questionários simples e autoaplicáveis, utilizáveis em diferentes realidades clínicas. A relação demonstrada entre os estressores ambientais e o estresse percebido permite ainda a escolha de momentos para a tomada de decisão. Pelo o que percebemos, boa parte da associação entre estressores ambientais e sintomas depressivos gestacionais foi dada pelo estresse percebido. Em contextos de prevenções de agravos com menor disponibilidade de recursos, a detecção apenas do estresse percebido parece ser um caminho possível.

De diferentes formas, os resultados aqui demonstrados são inéditos. Diante de bons índices de ajustes dos modelos formulados, testamos uma série de hipóteses de relacionamento entre as variáveis, aprofundando assim no conhecimento de como os fatores protetores e de risco podem agir para a causalidade da depressão no período periparto. Em termos nacionais, este é o primeiro estudo que avalia um modelo estrutural na depressão perinatal. Além disso, internacionalmente, ao que sabemos, este é o primeiro estudo que avalia a associação entre estressores ambientais, percepção de estresse e suporte social na depressão gestacional. Mais ainda: este parece ser o primeiro estudo que, de forma longitudinal, avalia todos estes fatores e outros (amamentação e a história prévia de depressão) na relação com sintomas depressivos puerperais. Temos então muito para acreditar que estes são resultados importantes em termos científicos e em termos clínicos.

8. Interações genético-ambientais na depressão perinatal

8.1. Impacto das interações entre os polimorfismos genéticos e os fatores ambientais na ocorrência de sintomas depressivos durante a gestação

A partir da revisão bibliográfica referente ao papel da genética na depressão perinatal (Figueiredo *et al.*, 2014), verificou-se um possível papel moderador das variantes genéticas no efeito dos estressores ambientais no desfecho estudado (vide itens 1.6 e 1.7 da introdução). Além disso, através desta revisão bibliográfica, verificou-se que os únicos dois estudos que utilizaram amostras de populações de etnia negra apresentaram resultados positivos (Mitchell *et al.*, 2011; Scheid *et al.*, 2011). Tais resultados sugeriam um efeito diferencial das variantes genéticas segundo a cor da pele/etnia do indivíduo. As análises que se seguem levam tais sugestões em consideração.

As tabelas 30 e 31 demonstram as análises do efeito da interação gene-estresse na depressão gestacional. Para isso, criaram-se variáveis com 4 níveis, conforme foi descrito anteriormente, na sessão de metodologia. Na categoria basal, estão as gestantes sem relatos de eventos estressores no último ano (ou com menores tercís de estresse percebido), possuidoras de variantes genéticas supostamente protetoras para a depressão gestacional. A tabela 30 ainda, expressa os resultados de acordo com a cidade de procedência da mãe, enquanto a tabela 31 discrimina os resultados segundo a cor referida pela mãe.

Na tabela 30, observa-se que as categorias cujas mães tiveram mais eventos estressores no último ano (ou que tiveram maiores índices de estresse percebido) apresentaram maiores prevalências de sintomas depressivos significativos durante a gestação ($p < 0,001$) em ambas as cidades. Por uma simples comparação entre as Razões de prevalência das categorias, observam-se valores bem próximos, senão idênticos, entre os grupos em maiores estratos de estresse, mesmo que as variáveis genéticas fossem diferentes. Isto pode indicar que os polimorfismos não foram preponderantes para a diferença entre os grupos com e sem sintomas depressivos gestacionais.

Na tabela 31, de outra forma, observa-se um efeito diferente da variável genético-ambiental de acordo com a cor referida pela mãe. Em mães que se referiram como brancas os valores das razões de prevalência foram, em geral, bem mais altos que para mulheres negras. Nas análises que utilizaram os eventos estressores ocorridos no último ano (descritos na tabela como “REVE”), o maior risco atribuído a mais eventos estressores em todas as análises anteriores não o foi mais significativo apenas em mulheres negras, quando se levou em consideração variáveis genéticas do transportador de serotonina ou do receptor de CRH. Além disso, mulheres negras com 0 ou 1 cópias de TAT sem eventos estressores nos últimos 12 meses

estiveram protegidas em relação às mulheres com 2 cópias ($PR=0,36$; $IC95\%$: $0,14-0,92$; $p<0,01$). Este efeito se repete quando a variável interacional leva em consideração o estresse percebido pela mãe (PSS) ($PR=0,29$; $IC95\%$: $0,14-0,58$; $p<0,01$).

Tabela 30 - Variáveis de interações genético-ambientais nas gestantes com provável depressão¹ de acordo com a cidade (n=2822).

	Ambas as cidades				Ribeirão Preto		Sao Luis	
	n	%	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p
5-HTTLPR² X REVE³				<0,001		<0,001		<0,001
SS x REVE =0	22	11,2	1,00		1,00		1,00	
LL/SL x REVE = 0	85	11,5	1,03(0,66-1,61)		0,94(0,52-1,70)		1,14(0,58-2,25)	
SS x REVE ≥ 1	122	30,3	2,72(1,78-4,14)**		2,80(1,61-4,87)**		2,70(1,41-5,17)**	
LL/SL x REVE ≥ 1	429	30,1	2,70(1,80-4,03)**		2,84(1,68-4,79)**		2,60(1,39-4,87)**	
5-HTTLPR² X PSS⁴				<0,001		<0,001		<0,001
SS x PSS=1/2	45	11,3	1,00		1,00		1,00	
LL/SL x PSS = 1/2	138	9,4	0,83(0,60-1,14)		0,89(0,58-1,39)		0,76(0,48-1,20)	
SS x PSS=3	98	49,7	4,40(3,23-5,99)**		4,48(2,90-6,90)**		4,36(2,80-6,77)**	
LL/SL x PSS=3	393	56,1	5,00(3,74-6,59)**		5,08(3,42-7,54)**		4,89(3,26-7,33)**	
CRH1⁵ X REVE³				<0,001		<0,001		<0,001
TAT= 2 x REVE =0	20	12,3	1,00		1,00		1,00	
TAT=0/1 x REVE = 0	86	11,3	0,92(0,58-1,45)		1,01(0,51-1,99)		0,84(0,45-1,56)	
TAT = 2 x REVE ≥ 1	105	32,9	2,68(1,73-4,16)**		3,18(1,63-6,20)**		2,33(1,29-4,18)**	
TAT=0/1 x REVE ≥ 1	444	29,6	2,41(1,59-3,66)**		2,98(1,59-5,57)**		1,97(1,12-3,45)*	
CRH1⁵ X PSS⁴				<0,001		<0,001		<0,001
TAT= 2 x PSS =1/2	36	11,4	1,00		1,00		1,00	
TAT = 0/1 x PSS = 1/2	146	9,4	1,82(0,58-1,16)		0,94(0,56-1,58)		0,71(0,45-1,14)	
TAT = 2 x PSS=3	92	53,5	4,68(3,34-6,56)**		4,57(2,68-7,79)**		4,73(3,06-7,33)**	
TAT = 0/1 x PSS=3	397	55,0	4,81(3,51-6,59)**		5,22(3,21-8,48)**		4,47(2,95-6,76)**	

Notas: †:p < 0,10; *:p<0,05; **: p< 0,01; ¹Possível depressão definida pela Escala de Screening populacional para depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) (Weissman *et al.*, 1977) acima de 23 pontos; ²Polimorfismos do gene para o receptor de serotonina; ³REVE= Relato de Eventos de vida estressores no último ano: escore que leva em consideração problemas de saúde, internações, falecimentos, dificuldades financeiras, mudanças contra a vontade, rompimentos amorosos, assaltos ou agressões físicas nos últimos 12 meses; ⁴Escore gerado pela Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983); valores categorizados segundo tercís de distribuição na amostra; ⁵Polimorfismos do gene do receptor de CRH (números de cópias do haplótipo TAT).

Tabela 31 - Variáveis de interações genético-ambientais nas gestantes com provável depressão¹ de acordo com a cor/etnia (n=2822).

	Todas as cores				Brancas (n=917)		Negras (n=359)	
	n	%	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p
5-HTTLPR² X REVE³				<0,001		<0,001		0,020
SS x REVE =0	22	11,2	1,00		1,00		1,00	
LL/SL x REVE = 0	85	11,5	1,03(0,66-1,61)		2,40(0,74-7,80)		0,69(0,24-1,97)	
SS x REVE ≥ 1	122	30,3	2,72(1,78-4,14)**		7,09(2,26-22,17)**		1,61(0,61-4,27)	
LL/SL x REVE ≥ 1	429	30,1	2,70(1,80-4,03)**		7,88(2,57-24,10)**		1,70(0,68-4,20)	
5-HTTLPR² X PSS⁴				<0,001		<0,001		<0,001
SS x PSS=1/2	45	11,3	1,00		1,00		1,00	
LL/SL x PSS = 1/2	138	9,4	0,83(0,60-1,14)		1,33(0,68-2,60)		1,82(0,57-5,80)	
SS x PSS =3	98	49,7	4,40(3,23-5,99)**		7,82(4,09-14,94)**		8,19(2,62-25,59)**	
LL/SL x PSS =3	393	56,1	5,00(3,74-6,59)**		8,95(4,86-16,49)**		8,03(2,65-24,28)**	
CRH1⁵ X REVE³				<0,001		<0,001		<0,001
TAT= 2 x REVE =0	20	12,3	1,00		1,00		1,00	
TAT =0/1 x REVE = 0	86	11,3	0,92(0,58-1,45)		2,26(0,55-9,25)		0,36(0,14-0,92)**	
TAT = 2 x REVE ≥ 1	105	32,9	2,68(1,73-4,16)**		7,29(1,81-29,39)**		1,20(0,51-2,77)	
TAT =0/1 x REVE ≥ 1	444	29,6	2,41(1,59-3,66)**		7,63(1,95-29,90)**		1,00(0,47-2,12)	
CRH1⁵ X PSS⁴				<0,001		<0,001		<0,001
TAT= 2 x PSS =1/2	36	11,4	1,00		1,00		1,00	
TAT = 0/1 x PSS = 1/2	146	9,4	1,82(0,58-1,16)		2,88(0,91-9,06) [†]		0,29(0,14-0,58)**	
TAT = 2 x PSS =3	92	53,5	4,68(3,34-6,56)**		16,14(5,13-50,80)**		1,51(0,72-3,15)	
TAT = 0/1 x PSS =3	397	55,0	4,81(3,51-6,59)**		18,20(5,94-55,79)**		1,98(1,15-3,41)*	

Notas: [†]:p < 0,10; *:p<0,05; **: p< 0,01; ¹Possível depressão definida pela Escala de Screening populacional para depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) (Weissman *et al.*, 1977) acima de 23 pontos; ²Polimorfismos do gene para o receptor de serotonina; ³REVE= Relato de Eventos de vida estressores no último ano: escore que leva em consideração problemas de saúde, internações, falecimentos, dificuldades financeiras, mudanças contra a vontade, rompimentos amorosos, assaltos ou agressões físicas nos últimos 12 meses; ⁴Escore gerado pela Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983); valores categorizados segundo tercís de distribuição na amostra; ⁵Polimorfismos do gene do receptor de CRH (números de cópias do haplótipo TAT).

8.2. Impacto das interações entre os polimorfismos genéticos e os fatores ambientais na ocorrência de sintomas depressivos durante o puerpério

A tabela 32 demonstra as análises entre as variáveis que mensuram a interação gene-ambiente e a depressão puerperal. Nela, separaram-se os resultados segundo a cidade de origem da amostra. Observa-se que houve um efeito protetivo da interação entre a ausência de estressores ambientais no último ano e a presença de pelo menos um braço longo do 5-HTTLPR ($RR=0,30$; $IC95\%: 0,15-0,60$). Em outras palavras, gestantes com menor quantidade de eventos estressores no último ano tiveram um risco diminuído de desenvolver sintomas depressivos após 30 dias de puerpério (DPP) se possuíam, além disso, algum alelo longo (L) do gene que codifica o receptor de serotonina. Além disso, mesmo as mães com maiores quantidades de eventos estressores não estiveram um maior risco de desenvolver DPP se levarmos em consideração os polimorfismos de 5-HTTLPR. Diferente do que vinha sendo observado nas análises univariadas (tabela 25), quando se levam em consideração os polimorfismos genéticos do 5-HTTLPR, ter ou não ter eventos de vida estressores durante o último ano não se associou ao desfecho “depressão pós-parto” (considerando um nível de significância de 0,10). Por outro lado, perceber-se mais estressada foi um fator de risco para a DPP sem interferência das variáveis genéticas. Além disso, ter eventos de vida estressor ou perceber-se mais estressada durante a gestação foram variáveis que influenciaram no risco de DPP, mesmo quando levaram-se em consideração os haplótipos de CRH1. A separação da amostra entre as cidades demonstrou que os resultados foram congruentes, independente da origem da amostra (Tabela 32).

A tabela 33, além de demonstrar as análises entre as variáveis que mensuram a interação gene-ambiente e a depressão puerperal também separa os resultados segundo a etnia/cor referida pela mãe. Observa-se que o efeito protetivo da interação entre estressores ambientais no último ano e a presença de pelo menos um braço longo do 5-HTTLPR ocorreu principalmente devido às mulheres que se denominaram de cor negra. Nelas, houve um efeito de proteção estatisticamente significativo quando possuíam algum braço longo do 5-HTTLPR. Este efeito aconteceu tanto para aquelas sem eventos estressores no último ano ($RR=0,14$; $IC95\%: 0,03-0,64$) quanto para aquelas com um ou mais eventos estressores ($RR=0,42$; $IC95\%: 0,18-0,98$). Em outras palavras, ao se levar em consideração as variáveis genéticas do transportador de serotonina, o efeito do aumento do risco advindo dos estressores ambientais se perdem para mulheres negras com algum braço longo do 5-HTTLPR. Este efeito não foi estatisticamente significativo em mulheres que se denominaram brancas (tabela 33).

Tabela 32 - Variáveis de interações genético-ambientais de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais¹. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).

	Ambas as cidades				Ribeirão Preto		São Luís	
	n	%	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p	RR (CI95%)	p
5-HTTLPR² X REVE³				<0,001		<0,001		0,004
SS x REVE =0	14	13,9	1,00		1,00		1,00	
LL/SL x REVE = 0	16	4,2	0,30(0,15-0,60)**		0,36(0,17-0,77)**		0,20(0,04-0,95)*	
SS x REVE ≥ 1	28	14,4	1,04(0,57-1,88)		1,04(0,52-2,07)		1,20(0,35-4,09)	
LL/SL x REVE ≥ 1	132	19,0	1,37(0,82-2,29)		1,35(0,76-2,39)		1,64(0,54-4,95)	
5-HTTLPR² X PSS⁴				<0,001		<0,001		<0,001
SS x PSS=1/2	18	8,6	1,00		1,00		1,00	
LL/SL x PSS = 1/2	57	7,5	0,87(0,53-1,45)		0,82(0,46-1,47)		1,09(0,38-3,14)	
SS x PSS=3	25	29,4	3,41(1,97-5,93)**		3,14(1,66-5,94)**		4,68(1,54-14,23)**	
LL/SL x PSS=3	93	30,0	3,48(2,17-5,59)**		3,14(1,84-5,38)**		4,92(1,81-13,35)**	
CRH1⁵ X REVE³				<0,001		<0,001		0,004
TAT= 2 x REVE =0	3	3,7	1,00		1,00		1,00	
TAT=0/1 x REVE = 0	27	6,8	1,85(0,58-5,97)		2,03(0,50-8,37)		1,21(0,14-10,10)	
TAT = 2 x REVE ≥ 1	22	15,6	4,26(1,32-13,81)*		4,04(0,94-17,40) [†]		5,00(0,67-37,30)	
TAT=0/1 x REVE ≥ 1	138	18,5	5,07(1,65-15,56)**		4,78(1,22-18,80)*		5,49(0,78-38,65) [†]	
CRH1⁵ X PSS⁴				<0,001		<0,001		<0,001
TAT= 2 x PSS =1/2	10	6,4	1,00		1,00		1,00	
TAT = 0/1 x PSS = 1/2	65	8,1	1,26(0,66-2,40)		1,27(0,56-2,88)		1,07(0,37-3,09)	
TAT = 2 x PSS=3	18	26,9	4,19(2,04-8,60)**		4,44(1,77-11,20)**		4,11(1,32-12,78)*	
TAT = 0/1 x PSS =3	100	30,5	4,76(2,55-8,86)**		4,44(2,01-9,84)**		5,00(1,85-13,54)**	

Notas: [†]:p < 0,10; *:p<0,05; **: p< 0,01; ¹Possível depressão definida pela Escala de Screening populacional para depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) (Weissman *et al.*, 1977) acima de 23 pontos; ²Polimorfismos do gene para o receptor de serotonina; ³REVE= Relato de Eventos de vida estressores no último ano: escore que leva em consideração problemas de saúde, internações, falecimentos, dificuldades financeiras, mudanças contra a vontade, rompimentos amorosos, assaltos ou agressões físicas nos últimos 12 meses; ⁴Escore gerado pela Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983); valores categorizados segundo tercís de distribuição na amostra; ⁵Polimorfismos do gene do receptor de CRH (números de cópias do haplótipo TAT).

Tabela 33 - Variáveis de interações genético-ambientais de acordo com a presença de sintomas depressivos significativos puerperais¹ e com a cor/etnia. Mães entrevistadas entre 31 e 180 dias de puerpério em Ribeirão Preto (n=846) e São Luís (n=550).

	Todas as cores				Brancas (n=534)		Negras (n=196)	
	n	%	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p	PR (CI95%)	p
5-HTTLPR² X REVE³				<0,001		<0,001		0,054
SS x REVE =0	14	13,9	1,00		1,00		1,00	
LL/SL x REVE = 0	16	4,2	0,30(0,15-0,60)**		0,48(0,12-1,94)		0,14(0,03-0,64)*	
SS x REVE ≥ 1	28	14,4	1,04(1,57-1,88)		1,52(0,43-5,32)		0,51(0,18-1,40)	
LL/SL x REVE ≥ 1	132	19,0	1,37(0,82-2,29)		2,96(0,97-9,04)†		0,42(0,18-0,98)*	
5-HTTLPR² X PSS⁴				<0,001		<0,001		0,001
SS x PSS=1/2	18	8,6	1,00		1,00		1,00	
LL/SL x PSS = 1/2	57	7,5	0,87(0,53-1,45)		1,00(0,49-2,06)		0,45(0,14-1,51)	
SS x PSS =3	25	29,4	3,41(1,97-5,93)**		2,16(0,84-5,57)		2,81(0,92-8,56)†	
LL/SL x PSS =3	93	30,0	3,48(2,17-5,59)**		3,09(1,56-6,11)**		2,12(0,76-5,90)	
CRH1⁵ X REVE³				<0,001		€		€
TAT= 2 x REVE =0	3	3,7	1,00		€		€	
TAT =0/1 x REVE = 0	27	6,8	1,85(0,58-5,97)		€		€	
TAT = 2 x REVE ≥ 1	22	15,6	4,26(1,32-13,81)*		€		€	
TAT =0/1 x REVE ≥ 1	138	18,5	5,07(1,65-15,56)**		€		€	
CRH1⁵ X PSS⁴				<0,001		<0,001		0,002
TAT= 2 x PSS =1/2	10	6,4	1,00		1,00		1,00	
TAT = 0/1 x PSS = 1/2	65	8,1	1,26(0,66-2,40)		1,21(0,49-3,00)		1,37(0,18-10,17)	
TAT = 2 x PSS =3	18	26,9	4,19(2,04-8,60)**		2,26(0,71-7,17)		3,40(0,25-45,46)	
TAT = 0/1 x PSS =3	100	30,5	4,76(2,55-8,86)**		3,65(0,51-8,84)**		5,37(0,77-37,53)†	

Notas: †:p < 0,10; *:p<0,05; **: p< 0,01; €: cálculo não possível pelo tamanho da amostra; ¹Possível depressão definida pela Escala de Screening populacional para depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) (Weissman *et al.*, 1977) acima de 23 pontos; ²Polimorfismos do gene para o receptor de serotonina; ³REVE= Relato de Eventos de vida estressores no último ano: escore que leva em consideração problemas de saúde, internações, falecimentos, dificuldades financeiras, mudanças contra a vontade, rompimentos amorosos, assaltos ou agressões físicas nos últimos 12 meses; ⁴Escore gerado pela Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) (Cohen, Kamarck e Mermelstein, 1983); valores categorizados segundo tercís de distribuição na amostra; ⁵Polimorfismos do gene do receptor de CRH (números de cópias do haplótipo TAT).

8.3. Interações genético-ambientais nos sintomas depressivos gestacionais utilizando a modelagem de equações estruturais

A avaliação da interação genético-ambiental nos estados depressivos perinatais foi pensada segundo a bibliografia compilada e as hipóteses de interação genético-ambiental a serem testadas. Partiu-se dos submodelos teóricos (figuras 7 e 8) e estruturais ajustados (figuras 23 e 24) descritos no capítulo anterior. Como objetivávamos avaliar um efeito de moderação dos fatores genéticos e da etnia/cor, utilizamos a comparação entre submodelos estruturais aplicado a cada população através da análise multigrupos, descrita no item 1.8.4. Inicialmente, os testes de invariância foram realizados separadamente para as variáveis genéticas do 5-HTTLPR e do CRHR1 (modelos 1 e 2, respectivamente), analisando se os modelos estruturais diferiam entre as populações de portadores de diferentes variantes polimórficas (exemplificando: no modelo 1, portadores de variantes curtas homozigotas do polimorfismo do 5-HTTLPR (SS) *versus* portadores de variantes longas (SL/LL)). Em seguida, combinações entre as variáveis genéticas e as variáveis de etnia/cor foram analisadas nos modelos 3 e 4 (para as variáveis genéticas do 5-HTTLPR) e 5 e 6 (para as variáveis genéticas do CRHR1).

8.3.1- Interações entre o gene do receptor de serotonina e os fatores ambientais nos estados depressivos gestacionais

A invariância do modelo de medida e do modelo estrutural na depressão gestacional em mulheres portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (chamaremos aqui de “ss”) e em mulheres portadoras de variantes longas (chamaremos aqui de “SL/LL”) foi analisada através do modelo 1.

A estrutura do modelo sem restrição de parâmetros teve um bom ajustamento à estrutura de variância covariância dos itens analisados para as variáveis latentes e as variáveis manifestas ($\chi^2(1506)=5755,641$; $p<0,001$; $\chi^2/df=3,822$; CFI= 0,930; PCFI= 0,854; GFI=0,905; PGFI=0,791; RMSEA=0,032; $p[rmsea\leq 0,005]=1,00$; MECVI=2,206). O modelo com pesos fatoriais fixos não demonstrou diferença na qualidade de ajustamento dos modelos propostos para os grupos de gestantes “ss” *versus* gestantes “SL/LL” ($\Delta\chi^2_{\lambda}(33)=35,935$; $p=0,333$) demonstrando invariância do modelo de medida proposto. Já o modelo com pesos fatoriais e coeficientes estruturais fixos diferiu significativamente do modelo com coeficientes estruturais livres quando se considerou que o modelo de medida era invariante ($\Delta\chi^2_{\beta}(13)=64,295$; $p<0,001$). Assim, demonstrou-se que os modelos estruturais variam conforme o grupo de

gestante analisado. Pode-se, portanto, inferir que a variável genética analisada pode ser entendida como um fator moderador do modelo estrutural proposto.

O fato de não termos modelos estruturais invariantes entre os dois grupos de gestantes analisados recomenda parcimônia na comparação direta entre as trajetórias dos modelos. No entanto, podemos supor algumas possíveis trajetórias que justificariam as diferenças utilizando o teste Z à igualdade dos coeficientes estruturais. Observa-se assim que os coeficientes referentes às trajetórias “revetotal→PSS”, “MOS→Mater”, e “PSS→Afeto negativo” diferiram significativamente entre os grupos ($Z=-5,673$ e $p<0,01$; $Z=2,417$ e $p<0,05$; $Z=2,009$ e $p<0,05$), sendo estas trajetórias possíveis explicações para as diferenças dos modelos (Tabela 34; Figura 25).

Analisando os coeficientes estandarizados, podemos comparar as trajetórias entre os modelos aplicados para os dois grupos. No desfecho final dos constructos da depressão gestacional, a trajetória entre a percepção de estresse teve um impacto levemente menor no afeto negativo para mulheres portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (“SS”) que para mulheres portadoras de variantes longas (“SL/LL”) ($\beta_{\text{PSS.afetonegativo}}=0,739$ versus 0,847). Em contrapartida, mulheres portadoras variantes homozigotas curtas (“SS”) tiveram um maior coeficiente na trajetória entre os eventos estressores no último ano e o estresse percebido que mulheres portadoras de variantes longas (“SL/LL”) ($\beta_{\text{revetotal.PSS}}=0,414$ versus 0,219).

Tabela 34 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (“SS”) e de mulheres portadoras de variantes longas (“SL/LL”).

			SS		SL/LL		z-score
			B	p	B	p	
PSS	←	MOS	-,191	**	-,256	**	-1,54
PSS	←	revetotal	,195	**	,063	**	-5,673**
PosSoc	←	MOS	1,000		1,000		
EmoInf	←	MOS	1,007	**	1,140	**	1,897
Mater	←	MOS	,979	**	1,179	**	2,417*
Sintomas Somáticos	←	PSS	,508	**	,561	**	0,767
Afeto Negativo	←	PSS	,708	**	,867	**	2,009*
Anedonia	←	PSS	,634	**	,655	**	0,205
Sintomas Somáticos	←	revetotal	,050	**	,016	**	-1,914
Afeto Negativo	←	revetotal	,050	**	,016	**	-1,892
Anedonia	←	revetotal	-,024	,457	-,004	,652	0,58
Afeto Negativo	←	MOS	-,065	*	-,004	,789	1,877
Anedonia	←	MOS	-,132	*	-,198	**	-1,059
Sintomas Somáticos	←	MOS	-,031	,263	-,009	,521	0,721

Notas: ** $p<0.01$; * $p<0.05$; PosSoc, Mater e EmoInf = subescalas de interação social positiva/ apoio afetivo, apoio material e apoio emocional/ informação (EAS-MOS) (Griep *et al.*, 2005); MOS= EAS-MOS; PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); revetotal= número eventos estressores; Sintomas somáticos, Afeto Negativo e Anedonia são itens da CES-D (Weissman *et al.*, 1977). As demais trajetórias não demonstradas foram fixadas no modelo inicial proposto.

Figura 25 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos “ss” e “sl/sl” no modelo estrutural para a depressão gestacional.

Notas: As setas mais escuras representam as trajetórias que foram significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,05$). M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t= número de eventos estressores; SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). Os submodelos de medida dos instrumentos citados foram suprimidos desta representação gráfica.

8.3.1.1- Interações entre o gene do receptor de serotonina e os fatores ambientais nos estados depressivos gestacionais segundo populações de diferentes etnias/cores

A invariância do modelo de medida e do modelo estrutural na depressão gestacional em mulheres do grupo “SS” e em mulheres do grupo “SL/LL” segundo a cor/etnia foi analisada

através do modelo 3 (mulheres brancas) e 4 (mulheres negras). Comparamos assim os modelos propostos para cada subpopulação.

A estrutura do modelo 3 sem restrição de parâmetros teve um bom ajustamento à estrutura de variância covariância dos itens analisados para as variáveis latentes e para as variáveis manifestas ($\chi^2(1506)=3531,239$; $p<0,001$; $\chi^2/df=2,345$; CFI= 0,909; PCFI= 0,835; GFI=0,840; PGFI=0,735; RMSEA=0,038; $p[rmsea\leq 0,005]=1,00$; MECVI=4,406). Considerando que o modelo não restrito está correto, podemos considerar que o modelo com pesos fatoriais fixos demonstrou pior ajustamento aos grupos que o modelo com pesos fatoriais livres ($\Delta\chi^2_\lambda(33)=49,380$; $p=0,033$). Assim, para mulheres brancas, os modelos de medida para as variáveis utilizadas no modelo de depressão gestacional foram diferentes entre os grupos “SS” e “SL/LL”.

Assumindo hipoteticamente que o modelo de medida fosse invariante entre os grupos, o modelo com coeficientes estruturais fixos não diferiria significativamente do modelo com coeficientes estruturais livres ($\Delta\chi^2_\beta(13)=16,059$; $p=0,246$). Com este resultado, poder-se-ia supor que as variações do modelo estrutural apontadas acima pela comparação entre os grupos “SS” e “SL/LL” (item 8.3.1) seriam atenuadas se levássemos em consideração apenas os indivíduos de cor branca. Entretanto, como o modelo de medida não foi invariante, não podemos fazer com segurança este tipo de inferência.

Ainda assumindo uma invariância do modelo de medida, ao demonstrarmos invariância estrutural dizemos que o modelo proposto funciona para os diferentes grupos de gestantes de uma forma semelhante. Poderíamos com esta suposição fazermos a comparação direta entre as trajetórias dos modelos através do teste Z à igualdade dos coeficientes estruturais. Na comparação entre os grupos de “SS” e “SL/LL” de mulheres de cor branca, observar-se-ia diferença significativa entre os coeficientes das seguintes trajetórias: “revetotal→PSS”, “MOS→Emoinf” ($Z=-2,372$ e $p<0,05$; $Z=2,284$ e $p<0,05$) (Tabela 35, Figura 26).

Analisando os coeficientes estandarizados, poderíamos comparar as trajetórias entre os modelos aplicados para os dois grupos de mulheres brancas. Mulheres brancas portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (“SS”) apresentaram um coeficiente estandarizado maior que mulheres brancas portadoras de variantes longas (“SL/LL”) no caminho entre eventos estressores e percepção de estresse ($\beta_{revetotal.PSS}=0,551$ *versus* 0,422). Vale lembrar, entretanto, que todas estas análises levam em consideração que os pesos fatoriais

entre os grupos sejam invariantes. Como este pressuposto não foi observado, todas estas diferenças são apenas suposições.

Tabela 35 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres brancas portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (“SS”) e de variantes longas (“SL/LL”).

			SS- brancas		SL/LL- brancas		z-score
			B	p	B	p	
PSS	←	MOS	-,116	*	-,183	**	-1,011
PSS	←	revetotal	,294	**	,185	**	-2,372*
PosSoc	←	MOS	1,000		1,000		
EmoInf	←	MOS	,941	**	1,201	**	2,284*
Mater	←	MOS	,994	**	1,235	**	1,796
Sintomas Somáticos	←	PSS	,510	**	,490	**	-0,194
Afeto Negativo	←	PSS	,674	**	,760	**	0,738
Anedonia	←	PSS	,596	**	,596	**	0,001
Sintomas Somáticos	←	revetotal	,094	**	,051	**	-1,254
Afeto Negativo	←	revetotal	,053	,085	,028	,071	-0,735
Anedonia	←	revetotal	-,069	,218	,053	,059	1,949
Afeto Negativo	←	MOS	-,086	*	-,011	,691	1,494
Anedonia	←	MOS	-,227	**	-,197	**	0,323
Sintomas Somáticos	←	MOS	-,034	,410	-,030	,211	0,093

Notas: ** p-value < 0.01; * p-value < 0.05; PosSoc, Mater e Emoinf = subescalas de interação social positiva/ apoio afetivo, apoio material e apoio emocional/ informação da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); MOS= Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); revetotal= número de eventos estressores; “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “Anedonia” são itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). As demais trajetórias não demonstradas foram fixadas no modelo inicial proposto.

Figura 26 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres brancas “ss” e “sl/sl” no modelo estrutural para a depressão gestacional.

Notas: As setas mais escuras representam as trajetórias que foram significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,05$). M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t= número de eventos estressores; SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). Os submodelos de medida dos instrumentos citados foram suprimidos desta representação gráfica.

Na comparação entre os grupos de “SS” e “SL/LL” de mulheres de cor negra, formulou-se o modelo 4 para análise multigrupos. A estrutura do modelo 4 sem restrição de parâmetros teve um bom ajustamento à estrutura de variância covariância dos itens analisados para as variáveis latentes e as variáveis manifestas, embora haja menor estabilidade do modelo em comparação à população de cor branca ($\chi^2(1506)=2437,505$; $p < 0,001$; $\chi^2/df=1,619$; CFI= 0,877; PCFI= 0,806; GFI=0,772; PGFI=0,675; RMSEA=0,042; $p[rmsea \leq 0,005]=1,00$; MECVI=8,973). Considerando que o modelo não restrito está correto, podemos verificar a invariância do modelos estrutural, já que, no grupo de mulheres negras, o modelo com pesos

fatoriais fixos não obteve um ajuste significativamente diferente do modelo com pesos fatoriais livres ($\Delta\chi^2_\lambda(33)=22,646$; $p=0,912$).

Assumindo que o modelo de medida é invariante entre os grupos, o modelo com coeficientes estruturais fixos também não diferiu significativamente do modelo com coeficientes estruturais livres ($\Delta\chi^2_\beta(13)=17,005$; $p=0,199$). Com este resultado, poder-se dizer que, para o grupo de mulheres negras, as variações do modelo estrutural apontadas acima pela comparação entre os grupos “SS” e “SL/LL” (item 8.3.1) seriam atenuadas.

De fato, na comparação entre os grupos de “SS” e “SL/LL” de mulheres de cor negra, observou-se diferença significativa apenas entre o coeficiente da trajetória “MOS→Afeto negativo” ($Z=3,128$ e $p<0,01$) (Tabela 36, Figura 27). Comparando os coeficientes estandarizados, verificamos que, no grupo de gestantes negras portadoras de variantes genéticas “SS” houve um efeito de proteção da rede de apoio social no afeto negativo, enquanto naquelas do grupo “SL/LL” houve um discreto efeito de risco não significativo ($\beta_{\text{MOS.afetonegativo}}=-0,316$ *versus* 0,055).

Tabela 36 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres negras portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (“SS”) e de variantes longas (“SL/LL”).

			SS- negras		SL/LL- negras		z-score
			B	p	B	p	
PSS	←	MOS	-,167	,184	-,227	**	-0,431
PSS	←	revetotal	,136	*	,139	**	0,04
PosSoc	←	MOS	1,000		1,000		
EmoInf	←	MOS	1,053	**	1,100	**	0,218
Mater	←	MOS	1,225	**	1,202	**	-0,089
Sintomas Somáticos	←	PSS	,278	*	,626	**	1,946
Afeto Negativo	←	PSS	,733	**	1,036	**	1,28
Anedonia	←	PSS	,476	*	,679	**	0,773
Sintomas Somáticos	←	revetotal	,020	,467	,054	**	1,015
Afeto Negativo	←	revetotal	,030	,496	,041	,084	0,212
Anedonia	←	revetotal	,091	,235	,038	,379	-0,602
Afeto Negativo	←	MOS	-,329	**	,053	,316	3,128**
Anedonia	←	MOS	-,351	*	-,129	,186	1,13
Sintomas Somáticos	←	MOS	-,109	,130	,023	,587	1,581

Notas: ** p-value < 0.01; * p-value < 0.05; PosSoc, Mater e EmoInf = subescalas de interação social positiva/ apoio afetivo, apoio material e apoio emocional/ informação da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); MOS= Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); revetotal= número de eventos estressores; “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “Anedonia” são itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). As demais trajetórias não demonstradas foram fixadas no modelo inicial proposto.

Figura 27 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres negras “ss” e “sl/sl” no modelo estrutural para a depressão gestacional.

Notas: As setas mais escuras representam as trajetórias que foram significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,05$). M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t= número de eventos estressores; SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). Os submodelos de medida dos instrumentos citados foram suprimidos desta representação gráfica.

8.3.2- Interações entre haplótipos do receptor do CRH e os fatores ambientais nos estados depressivos gestacionais

A invariância do modelo de medida e do modelo estrutural na depressão gestacional em mulheres portadoras de nenhuma ou 1 cópia do haplótipo TAT do gene que codifica o receptor de CRH (chamaremos aqui de “0/1 TAT”) e em mulheres portadoras de 2 cópias do haplótipo TAT (chamaremos aqui de grupo “2 TAT”) foi analisada através do modelo 2.

A estrutura do modelo sem restrição de parâmetros teve um bom ajustamento à estrutura de variância covariância dos itens analisados para as variáveis latentes e as variáveis manifestas ($\chi^2(1506)=5669,529$; $p < 0,001$; $\chi^2/df=3,765$; CFI= 0,931; PCFI= 0,855; GFI=0,906;

PGFI=0,792; RMSEA=0,031; $p[\text{rmsea} \leq 0,005] = 1,00$; MECVI=2,187). O modelo com pesos fatoriais fixos não demonstrou diferença na qualidade de ajustamento dos modelos propostos para os grupos de gestantes “0/1 TAT” *versus* gestantes “2 TAT” ($\Delta\chi^2_{\lambda}(33)=27,556$; $p=0,735$) demonstrando a invariância do modelo de medida proposto para a depressão gestacional. Já o modelo com pesos fatoriais e coeficientes estruturais fixos diferiu significativamente do modelo com coeficientes estruturais livres quando se considerou que o modelo de medida era invariante ($\Delta\chi^2_{\beta}(13)=44,760$; $p<0,001$). Assim, demonstrou-se que os modelos estruturais variaram conforme o grupo de gestante analisado. Assim, a variável genética proposta pode ser entendida como uma variável que interfere no modelo estrutural proposto para a depressão gestacional.

Lembrando-se que os modelos estruturais não são invariantes entre os grupos, devemos ter parcimônia ao compararmos as trajetórias uma a uma. Fazendo, portanto, inferências relacionadas às mesmas, podemos sugerir que diferenças entre as trajetórias “MOS→PSS”, “revetotal→PSS” e “revetotal→Afeto negativo” podem ser responsáveis por parte da diferença entre os grupos de gestantes “0/1 TAT” *versus* gestantes “2 TAT” ($Z=2,025$ e $p<0,05$; $Z=4,513$ e $p<0,01$; $Z=2,356$ e $p<0,05$) (Tabela 37 e Figura 28).

Analisando os coeficientes estandarizados dos caminhos que levam ao desfecho final da depressão gestacional e que apresentaram diferenças entre os grupos, mulheres portadoras de nenhuma ou 1 cópia do haplótipo TAT tiveram um menor interferência na trajetória entre o número de estressores ambientais no último ano e o afeto negativo que mulheres portadoras de 2 cópias do haplótipo TAT ($\beta_{\text{revetotal.afetonegativo}}=0,050$ *versus* 0,132). Além disso, a trajetória entre o número de estressores e o estresse percebido teve um menor impacto em mulheres com nenhuma ou 1 cópias de TAT que entre aquelas com 2 cópias ($\beta_{\text{revetotal.PSS}}=0,225$ *versus* 0,402). Em soma a estes menores efeitos nos desfecho para as portadoras de menos cópias de TAT, o efeito protetor da rede de apoio social no estresse percebido foi maior nas mulheres com nenhuma ou 1 cópias de TAT que entre aquelas com 2 cópias ($\beta_{\text{MOS.PSS}}=-0,305$ *versus* -0,221).

Tabela 37 - Estimativas não standardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres portadoras de nenhuma ou 1 cópia do haplótipo TAT do gene que codifica o receptor de CRH (“0/1 TAT”) e em mulheres portadoras de 2 cópias do haplótipo TAT (“2 TAT”).

			0/1 TAT		2 TAT		z-score
			B	p	B	p	
PSS	←	MOS	-,262	**	-,171	**	2,025*
PSS	←	revetotal	,067	**	,174	**	4,513**
PosSoc	←	MOS	1,000		1,000		
EmoInf	←	MOS	1,130	**	1,049	**	-1,06
Mater	←	MOS	1,149	**	1,080	**	-0,782
Sintomas Somáticos	←	PSS	,547	**	,560	**	0,163
Afeto Negativo	←	PSS	,829	**	,795	**	-0,393
Anedonia	←	PSS	,650	**	,619	**	-0,303
Sintomas Somáticos	←	revetotal	,016	**	,046	**	1,764
Afeto Negativo	←	revetotal	,015	**	,058	**	2,356*
Anedonia	←	revetotal	-,008	,407	,009	,764	0,541
Afeto Negativo	←	MOS	-,020	,214	-,029	,331	-0,255
Anedonia	←	MOS	-,195	**	-,139	*	0,885
Sintomas Somáticos	←	MOS	-,010	,470	-,029	,292	-0,627

Notas: ** p-value < 0.01; * p-value < 0.05; PosSoc, Mater e EmoInf = subescalas de interação social positiva/ apoio afetivo, apoio material e apoio emocional/ informação da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); MOS= Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); revetotal= número de eventos estressores; “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “Anedonia” são itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). As demais trajetórias não demonstradas foram fixadas no modelo inicial proposto.

Figura 28 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos “0/1 TAT” e “2 TAT” no modelo estrutural para a depressão gestacional.

Notas: As setas mais escuras representam as trajetórias que foram significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,05$). M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t = número de eventos estressores; SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). Os submodelos de medida dos instrumentos citados foram suprimidos desta representação gráfica.

8.3.2.1- Interações entre o gene do receptor do CRH e os fatores ambientais nos estados depressivos gestacionais segundo populações de diferentes etnias/cores.

A invariância do modelo de medida e do modelo estrutural na depressão gestacional em mulheres do grupo “0/1 TAT” e em mulheres do grupo “2 TAT” segundo a cor/etnia foi analisada através dos modelos 5 (mulheres brancas) e 6 (mulheres negras).

A estrutura do modelo 5 sem restrição de parâmetros teve um bom ajustamento à estrutura de variância covariância dos itens analisados para as variáveis latentes e as variáveis manifestas ($\chi^2(1506)=3522,574$; $p < 0,001$; $\chi^2/df=2,339$; CFI= 0,909; PCFI= 0,835; GFI=0,842; PGFI=0,736; RMSEA=0,038; $p[rmsea \leq 0,005]=1,00$; MECVI=4,425). O modelo com pesos

fatoriais fixos não demonstrou diferença na qualidade de ajustamento em relação ao modelo com pesos fatoriais livres para os grupos de gestantes analisados ($\Delta\chi^2_{\lambda}(33)=21,235$; $p=0,943$) reiterando a invariância do modelo de medida proposto. O modelo com pesos fatoriais e coeficientes estruturais fixos também não diferiu significativamente do modelo com coeficientes estruturais livres e pesos fatoriais fixos ($\Delta\chi^2_{\beta}(13)=13,485$; $p=0,411$). Assim, as diferenças observadas nos modelos estruturais aplicados aos grupos “0/1 TAT” e “2 TAT” (item 8.3.2) foram atenuadas quando se levaram em consideração apenas os indivíduos de cor branca.

Assumindo que o modelo proposto funciona para os diferentes grupos de gestantes de uma forma semelhante, podemos fazer a comparação direta entre as trajetórias dos modelos através do teste Z à igualdade dos coeficientes estruturais. Na comparação entre os grupos de “0/1 TAT” e “2 TAT” de mulheres de cor branca, observou-se diferença significativa apenas entre o coeficiente da trajetória “PSS→Sintomas Somáticos” e “MOS→Anedonia” ($Z=-2,085$ e $p<0,05$; $Z=2,058$ e $p<0,05$) (Tabela 38, Figura 29). Comparando os coeficientes estandarizados destas trajetórias significativamente diferentes entre os grupos, verificamos que, entre as mulheres de cor branca, a trajetória entre a percepção de estresse e os sintomas somáticos teve um efeito de risco maior para mulheres do grupo “0/1 TAT” que para mulheres do grupo “2 TAT” ($\beta_{PSS,SS}=0,680$ versus $0,592$). Por outro lado, as mulheres com menos cópias de TAT apresentaram um maior efeito de proteção dado pelo apoio social que as mulheres do grupo “2 TAT” ($\beta_{MOS,A}=-0,203$ versus $-0,097$).

Tabela 38 - Estimativas não estandarizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres brancas portadoras de nenhuma ou 1 cópia do haplótipo TAT do gene que codifica o receptor de CRH (“0/1 TAT”) e em mulheres portadoras de 2 cópias do haplótipo TAT (“2 TAT”).

			0/1 TAT-brancas		2 TAT- brancas		z-score
			B	p	B	p	
PSS	←	MOS	-,178	**	-,125	,084	0,664
PSS	←	revetotal	,198	**	,280	**	1,642
PosSoc	←	MOS	1,000		1,000		
EmoInf	←	MOS	1,163	**	1,006	**	-1,225
Mater	←	MOS	1,185	**	1,084	**	-0,675
Sintomas Somáticos	←	PSS	,545	**	,344	**	-2,085*
Afeto Negativo	←	PSS	,738	**	,699	**	-0,31
Anedonia	←	PSS	,604	**	,470	**	-0,947
Sintomas Somáticos	←	revetotal	,061	**	,073	**	0,402
Afeto Negativo	←	revetotal	,021	,163	,079	*	1,541
Anedonia	←	revetotal	,022	,440	,026	,587	0,079
Afeto Negativo	←	MOS	-,045	,092	,012	,817	0,989
Anedonia	←	MOS	-,253	**	-,067	,359	2,058*
Sintomas Somáticos	←	MOS	-,023	,364	-,073	,065	-1,07

Notas: ** $p<0.01$; * $p<0.05$; PosSoc, Mater e EmoInf = subescalas de interação social positiva/ apoio afetivo, apoio material e apoio emocional/ informação (EAS-MOS) (Griep et al., 2005); MOS= EAS-MOS; PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft et al., 2007); revetotal= número eventos estressores; Sintomas somáticos, Afeto Negativo e Anedonia são itens da CES-D (Weissman et al., 1977). As demais trajetórias não demonstradas foram fixadas no modelo inicial proposto.

Figura 29 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres brancas “0/1 TAT” e “2 TAT” no modelo estrutural para a depressão gestacional.

Notas: As setas mais escuras representam as trajetórias que foram significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,05$). M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t= número de eventos estressores; SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). Os submodelos de medida dos instrumentos citados foram suprimidos desta representação gráfica.

O modelo proposto para a comparação entre os grupos de “0/1 TAT” e “2 TAT” de mulheres de cor negra foi denominado de “modelo 6”. A estrutura deste modelo sem restrição de parâmetros teve um ajustamento bom à estrutura de variância covariância dos itens analisados para as variáveis latentes e as variáveis manifestas ($\chi^2(1506)=2645,645$; $p < 0,001$; $\chi^2/df=1,757$; CFI= 0,853; PCFI= 0,784; GFI=0,770; PGFI=0,673; RMSEA=0,046; $p[rmsea \leq 0,005]=0,988$; MECVI=11,587). O modelo com pesos fatoriais fixos não demonstrou diferença na qualidade de ajustamento em relação ao modelo com pesos fatoriais livres para os grupos de gestantes negras analisadas ($\Delta\chi^2(33)=34,536$; $p=0,394$) reiterando a invariância do modelo de medida proposto. O modelo com pesos fatoriais e coeficientes estruturais fixos também não diferiu significativamente do modelo com coeficientes estruturais livres e pesos

fatoriais fixos ($\Delta\chi^2_{\beta}(13)=14,249$; $p=0,357$). Assim, as diferenças observadas nos modelos estruturais aplicados aos grupos “0/1 TAT” e “2 TAT” (item 8.3.2) também foram atenuadas quando levaram-se em consideração apenas os indivíduos de cor negra.

Na comparação entre os grupos de “0/1 TAT” e “2 TAT” de mulheres de cor negra, observou-se diferença significativa entre os coeficientes das trajetórias “MOS→Mater”, “MOS→PSS” e “revetotal→PSS” ($Z=-2,141$ e $p<0,05$; $Z=2,376$ e $p<0,05$; $Z=-2,249$ e $p<0,05$) (Tabela 39, Figura 30). Comparando as trajetórias dos modelos aplicados às mulheres negras, verificamos que a trajetória entre a rede de apoio social na percepção de estresse teve um efeito de proteção maior no grupo com “0/1 TAT” que no grupo “2 TAT” ($\beta_{\text{MOS.PSS}}=-0,296$ *versus* $-0,053$). Por outro lado, o grupo com “0/1 TAT” houve um efeito de risco maior entre relato de evento de vida estressores e a percepção de estresse que no grupo com “2 TAT” ($\beta_{\text{revetotal.PSS}}=0,391$ *versus* $0,177$).

Tabela 39 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão gestacional segundo os grupos de mulheres negras portadoras de nenhuma ou 1 cópia do haplótipo TAT do gene que codifica o receptor de CRH (“0/1 TAT”) e em mulheres portadoras de 2 cópias do haplótipo TAT (“2 TAT”).

			0/1 TAT-negras		2 TAT- negras		z-score
			B	p	B	p	
PSS	←	MOS	-,271	**	-,027	,735	2,376*
PSS	←	revetotal	,155	**	,045	,274	-2,249*
PosSoc	←	MOS	1,000		1,000		
EmoInf	←	MOS	1,175	**	,826	**	-1,508
Mater	←	MOS	1,326	**	,783	**	-2,141*
Sintomas Somáticos	←	PSS	,504	**	,767	*	0,664
Afeto Negativo	←	PSS	,944	**	1,060	*	0,258
Anedonia	←	PSS	,645	**	,627	,122	-0,041
Sintomas Somáticos	←	revetotal	,058	**	-,024	,714	-1,211
Afeto Negativo	←	revetotal	,027	,259	,037	,469	0,186
Anedonia	←	revetotal	,048	,258	,075	,350	0,297
Afeto Negativo	←	MOS	-,004	,939	-,115	,281	-0,925
Anedonia	←	MOS	-,123	,214	-,392	,*	-1,322
Sintomas Somáticos	←	MOS	,019	,626	-,207	,134	-1,574

Notas: ** p-value < 0.01; * p-value < 0.05; PosSoc, Mater e EmoInf = subescalas de interação social positiva/ apoio afetivo, apoio material e apoio emocional/ informação da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); MOS= Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); revetotal= número de eventos estressores; “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “Anedonia” são itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). As demais trajetórias não demonstradas foram fixadas no modelo inicial proposto.

Figura 30 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres negras “0/1 TAT” e “2 TAT” no modelo estrutural para a depressão gestacional.

Notas: As setas mais escuras representam as trajetórias que foram significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,05$). M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t= número de eventos estressores; SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). Os submodelos de medida dos instrumentos citados foram suprimidos desta representação gráfica.

8.4. Interações genético-ambientais nos sintomas depressivos puerperais utilizando a modelagem de equações estruturais.

Os submodelos teóricos e estruturais que serviram de base para a avaliação da interação genético-ambiental nos estados depressivos puerperais foram descritos no capítulo anterior (figuras 8 e 24). Utilizamos a comparação entre submodelos estruturais aplicados a cada população através da análise multigrupos, descrita no item 1.8.4, para avaliar o efeito de moderação dos fatores genéticos e da etnia/cor. Os testes de invariância foram realizados separadamente para as variáveis genéticas do 5-HTTLR e do CRHR1 (modelos 7 e 8,

respectivamente), analisando se os modelos estruturais diferiam entre as populações de portadores de diferentes variantes polimórficas (exemplificando: no modelo 7, portadores de variantes curtas homozigotas do polimorfismo do 5-HTTLR (SS) *versus* portadores de variantes longas (SL/LL)). Em seguida, combinações entre as variáveis genéticas e as variáveis de etnia/cor foram analisadas nos modelos 9 e 10 (para as variáveis genéticas do 5-HTTLR) e 11 e 12 (para as variáveis genéticas do CRHR1).

8.4.1- Interações entre o gene do receptor de serotonina e os fatores ambientais nos estados depressivos puerperais

A invariância do modelo de medida e do modelo estrutural na depressão puerperal em mulheres portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLR (grupo “SS”) e em mulheres portadoras de variantes longas (grupo “SL/LL”) foi analisada através do modelo 7.

A estrutura do modelo sem restrição de parâmetros teve um ajustamento bom à estrutura de variância covariância dos itens analisados para as variáveis latentes e as variáveis manifestas ($\chi^2(2570)=5347,947$; $p<0,001$; $\chi^2/df=2,081$; CFI= 0,923; PCFI= 0,861; GFI=0,869; PGFI=0,780; RMSEA=0,028; $p[rmsea\leq 0,005]=1,00$; MECVI=4,415). O modelo com pesos fatoriais fixos não demonstrou diferença na qualidade de ajustamento em relação ao modelo sem restrição de parâmetros para os grupos de puérperas analisados ($\Delta\chi^2_\lambda(45)=59,592$; $p=0,071$), o que demonstrou a invariância do modelo de medida proposto segundo os grupos de puérperas “SS” *versus* puérperas “SL/LL”. O modelo estrutural também foi invariante entre os dois grupos, ou seja, o modelo com pesos fatoriais e coeficientes estruturais fixos não diferiu significativamente do modelo apenas com os pesos fatoriais fixos ($\Delta\chi^2_\beta(21)=17,017$; $p=0,710$).

Assumindo a invariância do modelo estrutural, podemos fazer a comparação direta entre as trajetórias dos modelos através do teste Z à igualdade dos coeficientes estruturais. Na comparação entre os grupos “SS” e “SL/LL” de puérperas, observaram-se diferenças significativas apenas entre os coeficientes das trajetórias “MOS→EmoInf” e “MOS→Mater” ($Z=2,783$ e $p<0,01$; $Z=2,135$ e $p<0,01$). O coeficiente da primeira foi maior no grupo “SL/LL” que no “SS” ($\beta_{MOS,EmoInf}=0,975$ *versus* 0,961) e da segunda, maior no grupo “SS” ($\beta_{MOS,Mater}=0,861$ *versus* 0,913) (Tabela 40, Figura 31).

Tabela 40 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão puerperal segundo os grupos de mulheres portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (“SS”) e de variantes longas (“SL/LL”).

			SS		SL/LL		z-score
			B	p	B	p	
PSS	←	MOS	-,183	**	-,205	**	-0,39
PSS	←	revetotal	,193	**	,172	**	-0,585
Sintomas Somáticos	←	PSS	,473	**	,489	**	0,177
Afeto Negativo	←	PSS	,646	**	,776	**	1,286
Anedonia	←	PSS	,564	**	,544	**	-0,147
Sintomas Somáticos	←	revetotal	,074	**	,048	**	-0,973
Afeto Negativo	←	revetotal	,042	,052	,041	**	-0,066
Anedonia	←	revetotal	-,035	,451	,055	*	1,719
Afeto Negativo	←	MOS	-,088	*	-,020	,357	1,677
Anedonia	←	MOS	-,242	**	-,249	**	-0,075
Sintomas Somáticos	←	MOS	-,038	,320	-,030	,084	0,18
Anedonia	←	edmpassado	,133	,438	-,145	,095	-1,447
Afeto Negativo	←	edmpassado	,174	*	,072	,088	-1,136
Sintomas Somáticos	←	edmpassado	,155	,085	,077	*	-0,811
aleitamentomaterno	←	Sintomas Somáticos	-,003	,947	,070	,131	1,135
aleitamentomaterno	←	Afeto Negativo	,037	,392	-,059	,062	-1,796
aleitamentomaterno	←	Anedonia	,019	,466	-,033	*	-1,683
PosSoc	←	MOS	1,000		1,000		
Emoinf	←	MOS	,908	**	1,173	**	2,783**
Mater	←	MOS	,957	**	1,203	**	2,135*
dep	←	Afeto Negativo	,275	**	,267	**	-0,099
dep	←	Sintomas Somáticos	,062	,364	,140	*	0,838
dep	←	Anedonia	,064	,120	,095	**	0,666
dep	←	edmpassado	,187	*	,214	**	0,31
dep	←	aleitamentomaterno	-,109	,222	-,076	,059	0,336

Notas: ** p-value < 0.01; * p-value < 0.05; PosSoc, Mater e Emoinf = subescalas de interação social positiva/ apoio afetivo, apoio material e apoio emocional/ informação da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); MOS= Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); revetotal= número de eventos estressores; “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “Anedonia” são itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). As demais trajetórias não demonstradas foram fixadas no modelo inicial proposto.

Figura 31 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres “ss” e “sl/sl” no modelo estrutural para a depressão puerperal.

Notas: M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Mos) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t= número de eventos estressores; SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). HistDep= História de depressão; aleit= aleitamento materno; “dep”= Escala de depressão de Edinburgh (Cox, Holden e Sagovsky, 1987). Os submodelos de medida dos instrumentos citados foram suprimidos desta representação gráfica.

8.4.2- Interações entre haplótipos do receptor do CRH e os fatores ambientais nos estados depressivos puerperais.

A invariância do modelo de medida e do modelo estrutural na depressão puerperal em mulheres portadoras de nenhuma ou 1 cópia do haplótipo TAT do gene que codifica o receptor de CRH (chamaremos aqui de “0/1 TAT”) e em mulheres portadoras de 2 cópias do haplótipo TAT (chamaremos aqui de grupo “2 TAT”) foi analisada através do modelo 8.

A estrutura do modelo sem restrição de parâmetros teve um bom ajustamento à estrutura de variância covariância dos itens analisados para as variáveis latentes e as variáveis manifestas ($\chi^2(2570)=5475,844$; $p<0,001$; $\chi^2/df=2,131$; CFI= 0,919; PCFI= 0,857; GFI=0,867; PGFI=0,779; RMSEA=0,029; $p[rmsea\leq 0,005]=1,00$; MECVI=4,549). O modelo com pesos fatoriais fixos apresentou uma diferença estatisticamente significativa na qualidade de ajustamento em relação ao modelo sem restrição de parâmetros ($\Delta\chi^2_\lambda(45)=68,070$; $p<0,05$), negando a invariância do modelo de medida proposto segundo os grupos de puérperas com diferentes números de haplótipos do TAT.

Assumindo hipoteticamente que o modelo de medida fosse invariante entre os grupos, o modelo com coeficientes estruturais fixos não diferiria significativamente do modelo com coeficientes estruturais livres ($\Delta\chi^2_\beta(21)=14,552$; $p=0,845$).

Ainda assumindo uma invariância do modelo de medida, ao demonstrarmos invariância estrutural, dizemos que o modelo proposto funciona para os diferentes grupos de puérperas de uma forma semelhante. Poderíamos então fazer a comparação direta entre as trajetórias dos modelos através do teste Z à igualdade dos coeficientes estruturais. Na comparação entre os grupos de puérperas “0/1 TAT” e “2 TAT” observar-se-ia diferença significativa apenas entre o coeficiente da trajetória “MOS→Sintomas Somáticos” ($Z=-2,019$ e $p<0,05$) (Tabela 41, Figura 32). Analisando o coeficiente estandardizado desta trajetória, poderíamos dizer que a qualidade da rede de suporte social apresentou um efeito de proteção para os sintomas somáticos menor em mulheres do grupo “0/1 TAT” que em mulheres do grupo “2 TAT” ($\beta_{MOS.SS}=-0,012$ versus $-0,098$)

Vale lembrar, entretanto, que esta análise leva em consideração que os pesos fatoriais entre os grupos sejam invariantes. Como este pressuposto não foi observado, estas diferenças são apenas suposições, considerando que propuséssemos um modelo de medida invariante.

Tabela 41 - Estimativas não estandardizadas, significâncias estatísticas e valores diferenças entre os modelos estruturais para a depressão puerperal segundo os grupos de mulheres portadoras de 1 cópia do haplótipo TAT do gene que codifica o receptor de CRH (“0/1 TAT”) e de 2 cópias do haplótipo TAT (“2 TAT”).

			“0/1 TAT”		“2 TAT”		z-score
			B	p	B	p	
PSS	←	MOS	-,214	**	-,153	**	0,946
PSS	←	revetotal	,170	**	,217	**	1,107
Sintomas Somáticos	←	PSS	,499	**	,473	**	-0,26
Afeto Negativo	←	PSS	,760	**	,698	**	-0,544
Anedonia	←	PSS	,566	**	,514	**	-0,387
Sintomas Somáticos	←	revetotal	,055	**	,040	,114	-0,544
Afeto Negativo	←	revetotal	,042	**	,033	,227	-0,28
Anedonia	←	revetotal	,032	,182	,055	,244	0,439
Afeto Negativo	←	MOS	-,032	,112	-,048	,243	-0,33
Anedonia	←	MOS	-,240	**	-,234	**	0,075
Sintomas Somáticos	←	MOS	-,012	,498	-,098	*	-2,019*
Anedonia	←	edmpassado	-,075	,379	-,191	,282	-0,587
Afeto Negativo	←	edmpassado	,092	*	,033	,741	-0,537
Sintomas Somáticos	←	edmpassado	,109	**	-,031	,739	-1,395
aleitamentomaterno	←	Sintomas Somáticos	,053	,187	,019	,790	-0,407
aleitamentomaterno	←	Afeto Negativo	-,039	,188	-,015	,783	0,381
aleitamentomaterno	←	Anedonia	-,013	,382	-,056	,188	-0,963
PosSoc	←	MOS	1,000		1,000		
Emoinf	←	MOS	1,116	**	1,038	**	-0,727
Mater	←	MOS	1,146	**	1,100	**	-0,367
dep	←	Afeto Negativo	,285	**	,165	*	-1,422
dep	←	Sintomas Somáticos	,107	,051	,202	*	0,844
dep	←	Anedonia	,085	**	,081	,149	-0,066
dep	←	edmpassado	,206	**	,212	*	0,059
dep	←	aleitamentomaterno	-,090	*	-,059	,501	0,327

Notes: ** p-value < 0.01; * p-value < 0.05; PosSoc, Mater e Emoinf = subescalas de interação social positiva/ apoio afetivo, apoio material e apoio emocional/ informação da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (MOS) (Griep *et al.*, 2005); MOS= Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); revetotal= número de eventos estressores; “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “Anedonia” são itens da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). As demais trajetórias não demonstradas foram fixadas no modelo inicial proposto.

Figura 32 - Representação gráfica das trajetórias com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de mulheres do grupo “0/1 TAT” e “2 TAT”.no modelo estrutural para a depressão puerperal.

Notas: M, E e P= subescalas de apoio material, apoio emocional/ informação e interação social positiva/ apoio afetivo da Escala de apoio social do Medical Outcome Study (Mos) (Griep *et al.*, 2005); PSS= Escala de Estresse Percebido (Luft *et al.*, 2007); s_t= número de eventos estressores; SS, NA e A= subescalas de “Sintomas somáticos”, “Afeto Negativo” e “anedonia” da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos - CES-D (Weissman *et al.*, 1977), traduzida e adaptada para o português (Silveira e Jorge, 1998). HistDep= História de depressão; aleit= aleitamento materno; “dep”= Escala de depressão de Edinburgh (Cox, Holden e Sagovsky, 1987). Os submodelos de medida dos instrumentos citados foram suprimidos desta representação gráfica.

Para se avaliar as interações entre as variáveis genéticas e os fatores ambientais nos estados depressivos puerperais segundo populações de diferentes etnias/cores, propúnhamos utilizar o mesmo modelo de equação proposto e fazer análises multiníveis específicas para cada grupo étnico. Entretanto, devido ao número expressivo de variáveis utilizadas e as várias subdivisões da amostra, o número de sujeitos tornou-se reduzido e os graus de liberdade dos modelos não permitiram testes de invariância específicos para cada população.

8.5. Discussão

8.5.1. *A moderação da cor/etnia nas associações entre variáveis ambientais e os sintomas depressivos perinatais.*

Neste estudo, podemos constatar interações de variáveis genéticas com algumas variáveis ambientais nos sintomas e nos estados depressivos perinatais. Tais achados foram ainda mais significativos quando a cor referida pela mãe foi levada em consideração. O impacto dos eventos estressores na depressão gestacional (DG) teve diferentes efeitos de acordo com a cor referida pela gestante.

Nas análises de regressão logística, verificou-se um risco entre 7 a 8 vezes maior de mulheres brancas apresentarem DG quando expostas a estressores ambientais no último ano. Já em mulheres negras, este efeito de maior risco dos estressores ambientais não foi observado de forma estatisticamente significativa. Em contrapartida, quando a análise se baseou não nos eventos estressores, mas à percepção de estresse na gestação, houve um aumento de risco semelhante entre mulheres negras e brancas. Se olharmos a interação com os haplótipos do CRH, efeito semelhante acontece nas interações com eventos estressores. Entre as variáveis genéticas e a percepção de estresse, o risco em mulheres brancas é ainda maior: em torno de 16 a 18 vezes. Enquanto isso, no grupo de mulheres de cor negra encontramos razões de prevalência muito menores (em torno de 2) ou nem houve relação estatisticamente significativa na maior parte das categorias. Isto nos leva a supor que o efeito dos eventos estressores para a DG possa ser diferente de acordo com a cor da mãe: em mulheres brancas, encontraríamos esta relação; em negras, a relação teria que passar pela percepção de estresse. Supõe-se, assim, que mulheres negras estariam de certa forma protegidas do efeito dos eventos estressores ambientais: estes não causariam tanto impacto nas mesmas, a não ser que sejam também percebidos como estressores.

Este efeito pode indicar uma maior resiliência nesta cor/etnia ante a maiores eventos estressores sofridos ao longo da vida. Por apresentarem maior exposição a estressores ao longo da vida, estas mulheres podem apresentar, biologicamente, uma dessensibilização do eixo hipotálamo-hipófiseo-adrenal (Giscombe e Lobel, 2005; Dominguez, 2011), tornando-lhes menos sensíveis aos efeitos advindos do ambiente. Neste sentido, avaliando experimentalmente roedores, Bodden e cols. (Bodden *et al.*, 2015) verificaram que aqueles que foram submetidos precocemente a ambientes estressores e, na vida adulta, passaram para ambientes mais suportivos tiveram menos comportamentos sugestivos de ansiedade que aqueles que nasceram em ambientes com maior suporte.

Fisiologicamente, a elevação do cortisol inibe a secreção de adrenocorticotrofina pela pituitária anterior e a secreção de CRH pelo hipotálamo. Estresse físico e emocional crônicos podem interromper esta alça de feedback negativo, resultando em uma alta concentração de cortisol e de CRH de forma contínua. Associado a isso, em testes de supressão com dexametasona, os hormônios do eixo HPA passam a não ser suprimidos com a mesma eficácia (Oken, Chamine e Wakeland, 2015). Estas disfunções do eixo HPA são frequentemente associadas à depressão maior (Bloch, Daly e Rubinow, 2003; Accortt, Freeman e Allen, 2008; Christian, 2012; Workman, Barha e Galea, 2012). Na gestação, fisiologicamente, há a supressão deste eixo (Bloch, Daly e Rubinow, 2003; Christian, 2012). Em mulheres negras, esta supressão parece ser ainda mais pronunciada (Holzman *et al.*, 2001; Hogue e Bremner, 2005; Kramer e Hogue, 2009; Dominguez, 2011; Tse *et al.*, 2012) o que poderia tornar-lhes ainda menos responsivas a eventos estressores ambientais pontuais que as mulheres caucasianas. Por outro lado, diversos estressores menos pontuais, porém crônicos, como a discriminação, a exposição às exclusões social e econômica, as diferenças étnicas nos comportamentos de saúde aumentariam a prevalência de DG nestas mulheres através de maiores níveis de estresse percebido (Giscombe e Lobel, 2005; Tse *et al.*, 2012), levando-as a apresentarem maiores médias de pontuações na CES-D, como fora apontado no capítulo 4.

8.5.2. Interações genético-ambientais relacionadas ao gene do receptor de serotonina.

Observamos também através deste estudo um papel de moderação do efeito ambiental nos estados depressivos perinatais de acordo com os polimorfismos do gene do receptor de serotonina (5-HTTLR): na DG, houve uma variância nos modelos estruturais propostos conforme a variável genética avaliada. Na DPP, observamos também interações, com resultados significativos já nas análises de regressão logística.

Nas análises de regressão logística para o desfecho denominado de “provável depressão gestacional” não foram observadas diferenças entre os grupos com significâncias estatísticas atribuíveis às variáveis genéticas do 5-HTTLPR. Os resultados dos modelos estruturais para a DG aprofundam os achados. Nestes, foi possível separar aquilo que se definira como “provável depressão” em constructos e, desta forma, pode-se verificar diferentes coeficientes para associações entre a percepção de estresse e o constructo “afeto negativo”. De fato, inferimos que um instrumento com vários construtos como a CES-D pode ser simplesmente somado e a partir de um ponto de corte definir casos de depressão é apenas uma aproximação. Há grande controversa a respeito disto na literatura. Esta é uma limitação da maior parte dos estudos que avaliam interações genético-ambientais nos estados depressivos perinatais (Figueiredo *et al.*, 2014).

Assim, nos modelos estruturais, ao separarmos a CES-D nos componentes de afeto negativo, sintomas somáticos e anedonia, podemos verificar detalhamentos maiores. Viu-se, assim, que o coeficiente da trajetória entre a percepção de estresse e o componente de afeto negativo da depressão gestacional foi menor nas mulheres portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR (“SS”) que no grupo de portadoras de variantes longas (“SL/LL”). Este achado corrobora com maiores riscos de depressão melancólica em mulheres portadoras de variantes longas (Baune *et al.*, 2008). Por outro lado, o grupo de mulheres “SS” apresentou um maior coeficiente na trajetória entre os eventos estressores no último ano e o estresse percebido que o grupo de mulheres portadoras de variantes longas (“SL/LL”). Assim, enquanto uma trajetória oferece menor risco para a DG no grupo “SS”, outra acrescenta risco ao desfecho. Assim, um efeito pode estar anulando o outro, podendo isso ser outra explicação para os achados utilizando a regressão logística, que não demonstrou efeito diferencial entre as variantes genéticas do transportador de serotonina. Além disso, esta pode ser uma explicação para diferentes achados da literatura. Como visto por nós através de uma revisão sistemática (Figueiredo *et al.*, 2014), de cinco estudos que avaliaram o 5-HTTLPR (Scheid *et al.*, 2007; Doornbos *et al.*, 2009; Binder *et al.*, 2010; Scheid *et al.*, 2011; Mehta *et al.*, 2012), apenas dois de um mesmo grupo de autores encontraram resultados significativos, porém analisando amostras com algumas especificidades, como um estressor ambiental específico (Abuso físico ou sexual) ou uma subamostra de afrodescendentes (Scheid *et al.*, 2007; Scheid *et al.*, 2011).

Nas análises para os estados depressivos puerperais, nossos resultados sustentam os achados destes autores (Scheid *et al.*, 2011), no sentido em que encontramos também um efeito de maior risco para as portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTLPR, principalmente devido à amostra de cor negra. Nas mulheres negras portadoras de alguma

variante longa, nem mesmo o fato de serem submetidas a mais estressores ambientais não as fizeram ter maior prevalência de DPP que as puérperas homozigotas para o braço curto. Pelo contrário: tiveram um efeito de proteção à DPP ante ao grupo portados de genótipo “ss” e sem estressores (PR= 0,42; IC95%=0,18-0,98; $p<0,05$). Assim, em mulheres negras, o efeito de proteção do braço longo do 5-HTTPLR aos eventos ambientais foi ainda mais pronunciado. Em mulheres brancas, houve uma tendência de risco para o grupo com mais estressores (PR= 2,96; IC95%=0,97-9,04; $p<0,10$), como era de se esperar.

Dos doze estudos que avaliaram o 5-HTTPLR sem levar em conta os eventos ambientais (Figueiredo *et al.*, 2014), seis encontraram resultados positivos (Sanjuan *et al.*, 2008; Doornbos *et al.*, 2009; Binder *et al.*, 2010; Gelabert *et al.*, 2012; Pinheiro *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014), sendo que somente dois destes verificaram achados semelhantes aos nossos, com um maior risco de DPP para portadoras homozigotas de variantes curtas (Binder *et al.*, 2010; Gelabert *et al.*, 2012). Dos seis que avaliaram a interação do 5-HTTPLR com estressores ambientais (Figueiredo *et al.*, 2014), quatro encontraram resultados positivos (Mitchell *et al.*, 2011; Mehta *et al.*, 2012; Pinheiro *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014), sendo que, em dois destes, houve um maior risco para portadoras de variantes curtas (Mitchell *et al.*, 2011; Mehta *et al.*, 2012). Encontramos nesta revisão sistemática, portanto, proporcionalmente mais resultados de associações significativas se levarmos em consideração os estressores ambientais que se analisarmos os polimorfismos genéticos isoladamente. Ademais, ao analisarmos a interação genético-ambiental do 5-HTTPLR, se juntarmos os nossos resultados aos demais da literatura, encontramos proporcionalmente mais resultados indicativos de um risco para as portadoras de genótipo “ss” de apresentarem DPP.

Realmente, uma maior vulnerabilidade para carreadores do genótipo “ss” já fora observada amplamente pela literatura, testando os mais diversos estressores ambientais e por diversas metodologias de estudo (Caspi *et al.*, 2010; Clarke *et al.*, 2010). Portadores deste genótipo parecem ter maiores níveis de neuroticismo ou afetividade negativa ante a estressores ambientais. Além disso, experienciam mais um humor ansioso em dias com estressores mais intensos e apresentam mais facilmente e com maior magnitude respostas condicionadas a estímulos aversivos (Caspi *et al.*, 2010; Hermann *et al.*, 2012; Cerasa *et al.*, 2013; Gyurak *et al.*, 2013). Cognitivamente, parecem apresentar maior dificuldade em mobilizar a atenção focal para outros estímulos ante a uma ameaça, e um maior viés negativo no processamento das emoções e reconhecimento de expressões faciais (Caspi *et al.*, 2010; Gyurak *et al.*, 2013; Boll e Gamer, 2014).

Hoje, também temos achados observacionais e experimentais que oferecem um substrato neurobiológico para estas relações. Carreadores do braço curto do 5-HTTLPR têm menores volumes de substância cinzenta no córtex pré-frontal, na amígdala e no hipocampo (Caspi *et al.*, 2010; Little *et al.*, 2014). Ademais, portadores de tal característica genética apresentam um tamanho maior da amígdala e, quando submetidos a estímulos aversivos ou estressores, uma reatividade mais intensa e mais rápida desta estrutura, uma conectividade maior entre a mesma e hipotálamo, além de uma maior resposta do eixo HPA e do córtex a estimulações experimentais, quando comparados a indivíduos portadores de variantes longas (Caspi *et al.*, 2010; Alexander *et al.*, 2012; Hermann *et al.*, 2012; Klucken *et al.*, 2013; Miller *et al.*, 2013; Alexander *et al.*, 2014; Coplan *et al.*, 2014; Klucken *et al.*, 2014; Van Der Doelen, Deschamps, *et al.*, 2014). Acredita-se que a amígdala seja a estrutura anatômica responsável justamente pela comunicação dos acontecimentos ambientais com o córtex medial pré-frontal. Este, por sua vez, modula a sensibilidade da amígdala e está envolvido na extinção respostas condicionadas a estímulos aversivos. Carreadores de dois braços curtos do 5-HTTLPR parecem ter um aumento na conectividade entre amígdala e estruturas corticais e uma falha da modulação deste caminho inverso, o que, acredita-se, seja por uma menor eficiência de transcrição (Caspi *et al.*, 2010; Hermann *et al.*, 2012; Beach *et al.*, 2014). Com esta falha de modulação, mulheres carreadoras de dois braços curtos apresentam uma associação positiva entre sintomas ansiosos e o tamanho da amígdala, enquanto a relação entre sintomas ansiosos e tamanho da amígdala é inversa em portadoras de braços longos (Cerasa *et al.*, 2013). Animais com alterações neste polimorfismo específico apresentam alterações na sinalização, expressão e função do receptor de serotonina, tornando a recaptação de serotonina menos eficiente (Caspi *et al.*, 2010; Hohoff *et al.*, 2013; Beach *et al.*, 2014; Wankerl *et al.*, 2014; Duman e Canli, 2015). Além disso, quando submetidos a ambientes estressores, demonstram modificações na expressão de genes que codificam receptores mineralocorticoides e glicocorticoides (Van Der Doelen, Calabrese, *et al.*, 2014). Estas alterações, possivelmente, são mediadas por mecanismos de metilação epigenéticos (Booij *et al.*, 2013; Alexander *et al.*, 2014; Nikolova *et al.*, 2014; Wankerl *et al.*, 2014; Duman e Canli, 2015).

Diante de todo este corpo de evidência, para os resultados que não suportam tal hipótese, Caspi e cols. (Caspi *et al.*, 2010) sugerem que observemos melhor a metodologia de coleta ou o instrumento de mensuração do estressor utilizado pelos estudos. Os resultados tendem a ser mais uniformes quando avaliam estressores específicos, mais bem definidos ou quando os mensuram através de entrevistadores. Com as análises por modelos estruturais para a depressão gestacional, podemos reproduzir dados da literatura e aprofundar neste assunto. Se

utilizássemos um modelo sem os eventos estressores e somente com a percepção de estresse, encontraríamos um menor coeficiente em mulheres portadoras de variantes homozigotas curtas do 5-HTTPLR (“ss”). Utilizando os eventos estressores, verificamos um maior coeficiente atribuído ao caminho entre eventos estressores e estresse percebido para este grupo de mulheres. A medida do estresse, portanto, parece ser fundamental nos estudos que avaliam interação genético-ambiental.

Neste mesmo sentido, os estudos que avaliam a depressão pós-parto têm uma vantagem, por geralmente avaliarem os estressores no último ano ou durante a gestação, o que torna esta mensuração mais fidedigna. Entretanto, todos os quatro estudos que avaliaram esta questão e encontraram resultados diversos aos nossos mensuraram os estressores durante a gravidez através de um questionário aplicado no período pós-natal (Comasco, Sylven, Papadopoulos, Orelund, *et al.*, 2011; Comasco, Sylven, Papadopoulos, Sundstrom-Poromaa, *et al.*, 2011; Pinheiro *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014), e, portanto, sujeito a diversos vieses. Dos dois estudos que encontraram os mesmos resultados aqui apontados, um utilizou uma mensuração de estressor de forma mais objetiva (Mitchell *et al.*, 2011), e outro utilizou uma medida de eventos estressores bem semelhante à por nós utilizada, também colhida no último ano (Mehta *et al.*, 2012).

Outro motivo para tantos resultados divergentes, pode ser o tamanho da amostra e o delineamento dos estudos. Caspi e cols. (2010) (Caspi *et al.*, 2010) observaram que estudos com amostras menores e no formato de caso-controle, tendem a ter mais resultados significativos associando o 5-HTTPLR com variáveis categóricas que estudos com grandes amostras. O poder de uma amostra para testes estatísticos de interação entre gene e ambiente nas associações com desfechos categóricos declina progressivamente quando as frequências dos alelos menores ou da exposição ambiental são menores que 50% (Caspi *et al.*, 2010; Mitchell *et al.*, 2011). Em uma metanálise, Clarke e cols. (2010) (Clarke *et al.*, 2010) verificaram a importância da frequência de indivíduos do grupo controle portadores de alelos curtos para o tamanho do efeito dos estudos envolvendo o 5-HTTPLR e a depressão. Desta forma, a seleção de amostras baseadas em frequências genotípicas da própria comunidade, diminui o poder estatístico para este tipo de análise. Este poderia ser um dos motivos para que, nas análises por regressão logística, ter ocorrido resultados mais robustos para a cor/etnia negra. Apesar de a frequência de duas cópias de braço curto do 5-HTTPLR ter sido maior em mulheres de cor branca (24,6% versus 20,6%; $\chi^2=7,72$; $p=0,021$), mulheres negras estiveram sobre representadas no grupo que vivenciou 3 ou mais eventos estressores no último ano (14,9% versus 21,8%; $\chi^2=6,51$; $p=0,039$).

Apesar deste possível viés, os resultados das análises multigrupos dos modelos estruturais para a depressão gestacional reforçaram as evidências de que há diferenças de susceptibilidade aos efeitos ambientais entre mulheres negras e mulheres brancas portadoras de cópias curtas *5-HTTPLR*. Analisando os estudos publicados sobre este polimorfismo e a depressão unipolar, Clarke e cols. (2010) (Clarke *et al.*, 2010) já haviam verificado diferenças de efeito de acordo com a origem da amostra, porém o corpo de trabalhos publicados não permitiu a especificação de uma diferença específica para populações afrodescendentes. Dos dois estudos anteriormente citados investigando o *5-HTTPLR*, estressores ambientais e a depressão pós-parto (Mitchell *et al.*, 2011; Mehta *et al.*, 2012), um deles encontrou estes resultados também ao avaliar uma amostra de maioria negra (Mitchell *et al.*, 2011). Os maiores riscos socioeconômicos aos quais as populações afrodescendentes estão expostos de forma crônica acarretam-lhes modificações nas no eixo HPA em resposta a estímulos ameaçadores. A necessidade de lidar com estressores de forma aguda elicia uma série de respostas biológicas eficazes a um curto período de tempo, mas que se tornam ineficazes se os estressores atuam durante um longo período. Os mecanismos fisiológicos destes indivíduos se tornam menos hábeis a se desativarem, mesmo diante de períodos de relativa calma. Isto acabaria levando-lhes a uma maior predisposição a doenças crônicas, como: hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes. Indivíduos afrodescendentes, portadores de alelo curto do *5-HTTPLR* e expostos a ambientes familiares menos suportivos tiveram maiores níveis de ativação simpática que os portadores de alelos longos (Brody *et al.*, 2013). Este pode ser um caminho fisiológico para a maior susceptibilidade também à depressão nestes indivíduos, quando portadores de alelos curtos.

8.5.3. Interações genético-ambientais relacionadas ao gene do receptor de CRH do tipo 1.

Analisando especificamente o efeito da interação gene-ambiente para os haplótipos do CRH houve uma moderação pelo haplótipo TAT no efeito do estresse na depressão gestacional. Este foi um efeito moderado ainda pela cor da voluntária. Mais especificamente, houve um efeito de proteção para mulheres portadoras de 0 ou 1 cópia em relação àquelas com 2 cópias, porém este efeito ocorreu apenas em mulheres negras nas análises de regressão logísticas. Este efeito se repete tanto para a interação com eventos estressores quanto para a percepção de estresse. Por outro lado, em mulheres negras com maiores níveis de estresse percebido e portadoras de 0 ou 1 cópia de TAT, encontrou-se uma maior razão de prevalência em relação

àquelas com 2 cópias de TAT e menores níveis de eventos estressores. Assim, os resultados indicam que mulheres negras com TAT 0 ou 1 estariam protegidas quando não se percebem estressadas. Quando estressadas, estariam em risco. Os haplótipos do receptor de CRH, portanto, confeririam um papel de susceptibilidade, e não apenas de vulnerabilidade.

Outros autores já haviam avaliado associações entre polimorfismos e haplótipos do receptor do CRH e a depressão gestacional. Avaliando 361 mulheres de uma coorte alemã, Schneider e cols. (Schneider *et al.*, 2014) não observaram nenhuma evidência de associação entre os haplótipos formados por 2 dos SNPs aqui avaliados (rs7209436 e rs110402) e sintomas depressivos gestacionais. Estes resultados foram coerentes com os nossos resultados se considerarmos apenas a amostra de mulheres que se auto referiram como brancas. Em uma amostra de 200 gestantes caucasianas, Engineer e cols. (2013) (Engineer *et al.*, 2013) avaliaram a associação entre sintomas depressivos gestacionais e 3 SNPs do receptor do CRHR1, diferentes dos aqui avaliados: rs1876828, rs242939 e rs242941. Verificaram uma associação significativa entre a presença do alelo G no rs242939 e maiores pontuações na EPDS aplicada no pré-natal. Além disso, verificaram que portadoras do haplótipo G-A-G formado pelos três SNPs possuíam menor risco de possuírem pontuações da EPDS maiores ou iguais a 10. Em um estudo de caso-controle baseado em uma amostra de chinesas, Tan e cols. (Tan *et al.*, 2014), mais recentemente, avaliaram os mesmos três SNPs, mas não verificaram associação dos mesmos com sintomas depressivos perinatais. Em síntese, antes deste estudo, somente um trabalho havia avaliado alguns dos polimorfismos aqui avaliados (Schneider *et al.*, 2014). Ademais, nenhum trabalho por nós conhecido havia estudado a associação entre o haplótipo formado pelos três SNPs aqui avaliados (rs7209436, rs110402, and rs242924) e a depressão gestacional. Além disso, dos trabalhos que avaliaram associações entre os estados depressivos perinatais e haplótipos ou polimorfismos específicos relacionados ao receptor de CRH, nenhum havia ainda avaliado a interação genético-ambiental nem havia avaliado especificamente uma população negra. Nossos resultados indicam não somente uma associação significativa, como um efeito diferencial de acordo com a cor referida pela mãe da interação entre haplótipos do CRHR1 e estressores ambientais na associação com a depressão perinatal. Deste modo, estes resultados apontam que as associações entre os polimorfismos genéticos e estados depressivos perinatais devem levar em consideração a etnia/etnia das gestantes.

Neste sentido, os resultados dos modelos de equação estrutural para a DG aqui descritos reiteraram os efeitos moderadores das variáveis étnicas, encontrando resultados consistentes para ambos os grupos avaliados. Quando analisamos os grupos de mulheres apenas segundo as variáveis genéticas do CRH, observamos uma variância estrutural. Quando separamos por cor

referida, houve uma invariância entre os grupos “0/1 TAT” e “2 TAT”. Nas mulheres brancas, a trajetória entre estresse percebido e sintomas somáticos apresentou um maior coeficiente para o grupo “0/1 TAT”, efeito este balanceado por um maior efeito protetivo dado pelo apoio social na anedonia das mulheres deste grupo. Em mulheres negras, também houve um efeito contraditório: mulheres com “0/1 TAT” tiveram uma proteção maior da rede de apoio social na percepção do estresse, porém um risco maior dos eventos de vida estressores na percepção de estresse. Em síntese, mulheres do grupo de “0/1” cópia de TAT de ambas as cores foram mais influenciáveis pelos efeitos ambientais: se as variáveis são protetoras, protegem-nas mais; se oferecem risco, a oferecem maior risco. Estes são resultados que entram em sintonia com os resultados das regressões logísticas: em mulheres negras com menores níveis de estresse houve um efeito de proteção para aquelas com “0/1” cópia de TAT; naquelas com maiores níveis de estresse, um efeito de risco.

Os genes relacionados ao eixo HPA são candidatos naturais ao estudo quando se procura relacionar estressores psicossociais e estados depressivos. No período periparto, as associações entre os polimorfismos relacionados ao receptor de glicocorticoide e ao receptor de CRH do tipo 1 já haviam sido investigadas (Engineer *et al.*, 2013; Schneider *et al.*, 2014; Tan *et al.*, 2014), porém os resultados não haviam sido unânimes (Figueiredo *et al.*, 2014), nem replicados em amostras maiores (Stergiakouli, Sterne e Smith, 2014). Possivelmente resultados positivos em amostras menores se devem aos pequenos tamanhos de efeitos das variantes genéticas em fenótipos tão complexos quanto os referentes à transtornos mentais (Caspi *et al.*, 2010). Como aponta Stergiakouli e cols. (Stergiakouli, Sterne e Smith, 2014), quando o tamanho de efeito é pequeno, a significância estatística em amostras experimentais tende a ser superestimada.

Neste estudo, reproduzimos achados de associações entre polimorfismos relacionados ao receptor de CRH do tipo 1 e sintomas depressivos gestacionais em uma amostra com grande número de sujeitos. Além de avaliarmos diferentes polimorfismos genéticos, ao utilizarmos a análise de equações estruturais, foi possível a imputação de erros de medida e constructos específicos dos instrumentos utilizados para mensurarem os fenótipos. Isto torna a mensuração mais fidedigna. Além desta, outra possível explicação para a não reprodutibilidade dos resultados de estudos anteriores pode ser um efeito de interação genético-ambiental, que tornaria o tamanho de efeito das variantes genéticas ainda menor se analisadas isoladamente. Como este é o primeiro estudo que relaciona genes do receptor de CRH a estressores ambientais no estudo da depressão periparto (Figueiredo *et al.*, 2014), podemos discutir estes resultados à luz dos trabalhos que avaliam estes genes com estados depressivos em outros momentos de vida.

Avaliando uma população com predominância de afrodescendentes, Bradley e cols. (2008) (Bradley *et al.*, 2008) investigaram 10 SNPs do gene do CRHR1 e haplótipos formados por alguns destes SNPs. Neste trabalho, encontraram que o haplótipo formado pelos 3 SNPs ora aqui estudados apresentou um efeito protetivo para sintomas depressivos em indivíduos submetidos a violências moderadas a graves na infância. Naqueles indivíduos não submetidos a violências na infância ou submetidos a violências leves, os autores não verificaram associação dos haplótipos com os sintomas depressivos (Bradley *et al.*, 2008). Estes resultados foram reproduzidos, um ano depois, por Polanczyk e cols. (Polanczyk *et al.*, 2009), em uma amostra com número maior de mulheres provenientes da Inglaterra. Neste trabalho, verificamos que estressores vivenciados no último ano também podem ter um impacto diferencial de acordo com a quantidade de haplótipos do CRHR1. Isto pelo menos na depressão perinatal.

Além disso, aprofundamos no entendimento desta interação genético-ambiental dos estados depressivos, ao utilizarmos também um modelo de equação estrutural no qual eventos estressores, percepção de estresse e qualidade da rede de suporte foram levados em consideração no modelo explicativo para a depressão perinatal. Através deste, podemos verificar não só um efeito protetivo da presença de 2 cópias do haplótipo TAT no caminho entre estressores e depressão gestacional, como também, de forma inédita, verificamos um efeito de maior risco da presença deste haplótipo no caminho entre qualidade de suporte psicossocial e o desfecho. Talvez por conta desta interação entre as variáveis genéticas e os efeitos protetivos da rede de apoio, alguns resultados não sejam completamente reproduzíveis em trabalhos anteriores (Polanczyk *et al.*, 2009). Se levarmos em conta os efeitos aqui apontados, nas interações genético-ambientais para estados depressivos, não só as variáveis ambientais de risco devem ser consideradas, mas também variáveis de proteção ambiental.

Através destes achados verificamos que a presença de 2 cópias do haplótipo TAT do CRHR1 tornaria as mulheres menos “sensíveis” aos efeitos ambientais, sejam eles de risco ou de proteção. O receptor de CRH exerce um papel primordial na regulação do eixo HPA em resposta a eventos estressores, mediando a ação do CRH de estímulo à produção de ACTH pela pituitária. No final, o ACTH estimulará o córtex da adrenal a produzir cortisol. Além disso, o CRH age como um neurotransmissor através do receptor de CRH do tipo 1 presente no córtex cerebral e em estruturas límbicas. Elicia, através destas, comportamentos sugestivos de ansiedade e modifica estados de agitação, atenção, experiências de emoções e consolidação de memórias (Smoller *et al.*, 2005; Polanczyk *et al.*, 2009). Modelos animais e clínicos suportam esta teoria, através do achado de maiores concentrações de CRH no líquido cerebroespinal e de alterações da expressão de RNA mensageiro nestas regiões (Bradley *et al.*, 2008). Antagonistas

destes receptores, por outro lado, têm mostrado efeitos ansiolíticos. Modificações genéticas que induzem à superexpressão do CRH resultam em comportamentos de inibição a novos ambientes (Smoller *et al.*, 2005). Assim, uma possível diminuição dos efeitos dos eventos ambientais na memória de consolidação dos indivíduos portadores de 2 cópias de TAT (Polanczyk *et al.*, 2009), tornaria-lhes relativamente imparciais aos efeitos tanto de um ambiente estressor, quanto de um ambiente protetor. Em outras palavras, mulheres com genótipo 2 TAT teriam um efeito diminuído do CRH, tendo o efeito ambiental reduzido. Estes achados são suportados por estudos que encontraram menores picos plasmáticos de cortisol em resposta a estímulos estressores em indivíduos portadores de 2 cópias de TAT (Mahon *et al.*, 2013) e alterações da conectividade funcional entre amígdala e regiões corticais em indivíduos com genótipos relacionados ao eixo HPA considerados como “de risco” (Pagliaccio *et al.*, 2015).

A gestação é um período particular, no qual há progressivamente um aumento dos níveis de CRH provenientes da placenta. Paralelamente a isso acontece uma diminuição da proteína ligadora de CRH (Schneider *et al.*, 2014) e da sensibilidade dos receptores de glicocorticoides (Katz *et al.*, 2012), gerando um estado de *up-regulation*. Este estado de *up-regulation* parece estar relacionado à já comentada supressão fisiológica deste eixo (Bloch, Daly e Rubinow, 2003; Christian, 2012). Eventos e estados de estresse ao longo da gestação podem, assim, aumentar abruptamente o cortisol e o CRH, tendo efeitos em todas as funções mediadas pelo receptor de CRH e pelo eixo HPA. Por outro lado, melhores suportes sociais levam a modificações mais graduais nas concentrações de cortisol plasmático e de CRH placentário durante a gestação, levando a menos sintomas depressivos puerperais (Field *et al.*, 2013; Hahn-Holbrook *et al.*, 2013). Na depressão gestacional, portanto, o efeito diferencial dos polimorfismos genéticos do receptor de CRH pode ser ainda mais pronunciado que na depressão em outros períodos de vida. Em mulheres negras, o estado de *up-regulation* pode ser ainda maior (Holzman *et al.*, 2001; Tse *et al.*, 2012), fazendo com que os efeitos diferenciais das variantes genéticas do receptor do CRH do tipo 1 nos estados depressivos sejam ainda mais pronunciados e, portanto, mais facilmente observados tanto neste trabalho, como no de outros autores (Bradley *et al.*, 2008).

Apesar de todos os achados, este estudo deve ser entendido também com base em suas diversas limitações. Entre elas, citamos o reduzido tamanho da amostra após separação por variáveis genéticas e por cor. O tamanho amostral não permitiu, por exemplo, a análise destes achados de moderação pela cor/etnia segundo o método de equações estruturais. As hipóteses de diferenças segundo a cor/etnia foram sendo propostas com base nos primeiros achados das análises, não sendo objetivos previstos no estudo original. Desta forma, devem ser melhor

analisados em futuros estudos com estes objetivos delineados *a priori*. Outra limitação do estudo é o fato de a variável étnica utilizada ser apenas a cor referida pela mulher. Ante à grande miscigenação racial da população brasileira, estudos de ancestralidade raciais tornariam nossos achados de diferenças entre etnias mais confiáveis.

Por outro lado, este estudo tem grandes vantagens: a utilização de grande número de sujeitos, provenientes de duas cidades de realidades socioeconômicas diversas, com dados coletados longitudinalmente são algumas delas. Além disso, realizamos aprofundamentos nos estudos psicométricos dos principais instrumentos utilizados, o que torna os resultados mais fidedignos. A utilização de diversas variáveis independentes, tanto de risco e quanto de proteção também foi algo importante, no sentido em que permitiu a melhor escolha de variáveis a serem utilizadas parcimoniosamente nos modelos estruturais. A verificação de interações genético-ambientais através de duas metodologias analíticas diferentes também trouxe originalidade e fidedignidade aos nossos achados. Por fim, a utilização de uma abordagem que integrou aspectos biológicos com aspectos psicossociais no entendimento de fatores relacionados à depressão perinatal foi um avanço que veio em resposta a trabalhos de revisões sistemáticas recentes (Yim *et al.*, 2015).

Assim, neste estudo encontramos importantes resultados, ao demonstrarmos evidências de interações genético-ambientais nos estados depressivos perinatais, com possíveis particularidades étnicas específicas. Tais resultados podem ser úteis tanto em termos clínicos, quanto em termos de pesquisa. Os achados relacionados às características genéticas apontam para uma semelhança entre a depressão em outros momentos da vida e a depressão perinatal. Assim, a depressão perinatal pode ser um evento de particular importância científica para o entendimento dos aspectos genéticos da fisiopatologia da depressão em outros momentos de vida. Como visto, as interações entre variáveis ambientais, polimorfismos genéticos da serotonina e haplótipos do CRH comunicam-se através de alterações no eixo HPA, tendo efeitos diferentes segundo características étnicas específicas. Os motivos para estes diferentes efeitos foram discutidos, porém, ainda estão longe de serem elucidados. Cientificamente, há uma lacuna agora aberta, pronta para ser melhor investigada: a de efeitos biológicos e psicossociais atuando diferencialmente segundo diferentes etnias. Clinicamente, os resultados aqui descritos aprofundam tanto nos mecanismos etiológicos quanto nas possibilidades preventivas para os episódios depressivos perinatais.

9. CONCLUSÕES

O período perinatal, tanto por suas características biológicas, quanto pelas características ambientais associadas (Yim *et al.*, 2015), é um importante fator de risco para estados depressivos (Gavin *et al.*, 2005; Mann, Gilbody e Adamson, 2010). Apesar de altamente prevalente (Seyfried e Marcus, 2003) e com importantes impactos na vida da mulher e de seus filhos (Henshaw, 2003; Reck *et al.*, 2009), a depressão perinatal é um transtorno mental cuja fisiopatogenia ainda é pouco conhecida. Além disso, a própria nosologia dos episódios depressivos ocorridos no período perinatal é cheia de controversa (Godderis, 2011). Apesar de algumas evidências de distinções epidemiológicas, etiológicas, clínicas e experimentais, os episódios depressivos no período perinatal podem ser um bom modelo para o aprofundamento do estudo dos episódios depressivos em outras fases da vida, particularmente, em mulheres.

Neste trabalho, investigamos, através de um delineamento longitudinal, o papel de fatores genéticos e ambientais para o desencadeamento de estados depressivos perinatais. Em uma amostra de conveniência inicial de 2847 gestantes provenientes de duas cidades brasileiras de realidades socioeconômicas distintas, 1878 (66,0%) foram seguidas até o período puerperal. Caracterizamos os sintomas depressivos no período gestacional e no período puerperal destas mães e, através de uma abordagem integrativa, avaliamos a associação entre estes sintomas e fatores ambientais, perceptuais e genéticos.

Através de modelos de regressão logística e modelagem de equações estruturais, pôde-se verificar o papel mediador de variáveis socioeconômicas, ambientais, e puerperais no desencadeamento de sintomas depressivos perinatais. Pôde-se, ainda, avaliar o papel moderador dos polimorfismos da região promotora do gene para o transportador de serotonina (*5-HTTLPR*) e do haplótipo TAT do gene para o receptor de CRH1 para estas associações. Além disso, demonstramos evidências iniciais de moderações destas associações segundo diferentes etnias.

Nossos achados permitiram-nos verificar que os sintomas depressivos durante os períodos gestacionais e puerperais foram muito prevalentes nesta amostra, o que foi coerente com achados da literatura. As prevalências não foram estatisticamente diferentes entre as duas cidades avaliadas, apesar das diferenças socioeconômicas entre elas, fazendo-nos inferir que boa parte das diferenças de prevalências encontradas na literatura podem dever-se às diferenças metodológicas entre os estudos. Entre estas diferenças, verificamos que taxas distintas de prevalência da depressão pós-parto podem ser atribuídas ao período puerperal avaliado.

Ainda quanto à metodologia, concluímos afirmativamente pela aplicabilidade de um instrumento para a avaliação da depressão pós-parto por via telefônica. Além disso, demonstramos nesta amostra bons índices psicométricos dos instrumentos utilizados para a mensuração do estresse percebido, da qualidade do apoio social, e dos sintomas depressivos

gestacionais e puerperais. Verificamos ainda a adequação de modelos teóricos formulados neste trabalho, com variáveis precursoras e mediadoras, como uma possível forma de explicar os sintomas depressivos perinatais.

Os fatores ambientais foram, em conjunto, mais relevantes que os fatores genéticos e que os fatores demográficos para os ambos os desfechos estudados. Todas as variáveis ambientais testadas foram relevantes, demonstrando a importância do meio em que a gestante vive. Além disso, a percepção de estresse mensurada através do PSS também foi uma variável importante, assim como a cor/etnia referida pela gestante.

As diferenças entre as populações das duas cidades de coleta não foram suficientes para demonstrar diferenças entre as amostras na caracterização do *5-HTTLPR* e do haplótipo TAT do gene para o receptor de CRH1. O *5-HTTLPR* e o gene para o receptor de CRH1 mostraram distribuições na população avaliada condizentes com dados de outras populações. Estas variáveis genéticas, isoladamente, não estiveram associadas nem à depressão gestacional nem aos estados depressivos puerperais se analisadas na amostra das duas cidades em conjunto. Apesar disso, na amostra isolada de São Luís, mulheres com 1 cópia do haplótipo TAT do gene que codifica o receptor de CRHR1 ou com genótipos heterozigotos para os três SNPs avaliados mostrou um efeito de proteção para a DG. Este resultado, no entanto, não nos permitiu concluir afirmativamente quanto à hipótese inicial de que a gestação e o pós-parto seriam um evento estressor por si só que conferiria uma maior probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos em portadoras das variantes genéticas estudadas. De outra forma, indicaram a importância de se considerar os diferentes ambientes e as diferentes populações nos estudos genéticos.

Avaliando, portanto, as interações genético-ambientais entre os polimorfismos estudados e os fatores estressores ambientais, podemos constatar interações das variáveis genéticas com variáveis ambientais nos sintomas e nos estados depressivos perinatais. A ocorrência de eventos estressores nos meses que antecederam a gestação ou a percepção de maiores níveis de estresse associaram-se à ocorrência de sintomas depressivos perinatais de uma forma diferente de acordo com a susceptibilidade genética dada pelo *5-HTTLPR* e pelas cópias de TAT do haplótipo do gene para o receptor de CRH1. Estes achados foram ainda mais consistentes quando a cor referida pela mãe foi levada em consideração.

No que se refere à vulnerabilidade genética, os resultados apontaram para algumas semelhanças entre a depressão em outros momentos da vida e a depressão perinatal. Assim, a depressão perinatal pode ser um evento de particular importância científica para o entendimento dos aspectos genéticos da fisiopatologia da depressão em outros momentos de vida. Através

deste trabalho, portanto, avançamos no entendimento da complexa etiologia dos estados depressivos perinatais, permitindo a abertura de novos caminhos para a prática e a pesquisa na área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOLLAHI, F. et al. Postnatal depression and its associated factors in women from different cultures. **Iran J Psychiatry Behav Sci**, v. 5, n. 2, p. 5-11, Fall 2011. ISSN 1735-8639.

ACCORTT, E. E.; FREEMAN, M. P.; ALLEN, J. J. Women and major depressive disorder: clinical perspectives on causal pathways. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 17, n. 10, p. 1583-90, Dec 2008. ISSN 1931-843X.

ADOUARD, F.; GLANGEAUD-FREUDENTHAL, N. M.; GOLSE, B. Validation of the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) in a sample of women with high-risk pregnancies in France. **Arch Womens Ment Health**, v. 8, n. 2, p. 89-95, Jun 2005. ISSN 1434-1816.

ALEXANDER, N. et al. Interaction of the Serotonin Transporter-Linked Polymorphic Region and Environmental Adversity: Increased Amygdala-Hypothalamus Connectivity as a Potential Mechanism Linking Neural and Endocrine Hyperreactivity. **Biological Psychiatry**, v. 72, n. 1, p. 49-56, 2012.

_____. DNA methylation profiles within the serotonin transporter gene moderate the association of 5-HTTLPR and cortisol stress reactivity. **Translational psychiatry**, v. 4, n. July, p. e443-e443, 2014. ISSN 2158-3188.

ALMEIDA, L. S. P. et al. Working and short-term memories are impaired in postpartum depression. **Journal of affective disorders**, v. 136, n. 3, p. 1238-1242, 2012. ISSN 0165-0327.

ALMEIDA, M. S. D. Transtornos mentais em uma amostra de gestantes da rede de atenção básica de saúde no Sul do Brasil. 2010.

ALVIM-SOARES, A. et al. Postpartum depression symptoms associated with Val158Met COMT polymorphism. **Arch Womens Ment Health**, v. 16, n. 4, p. 339-40, Aug 2013.

ALVIM-SOARES, A. M. et al. HMNC1 gene polymorphism associated with postpartum depression. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 36, n. 1, p. 96-7, Jan-Mar 2014. ISSN 1516-4446.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, A., Ed. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V**: American Psychiatric Pubed. 2013.

ANDERSON, I. M. et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. **J Psychopharmacol**, v. 22, n. 4, p. 343-96, Jun 2008. ISSN 0269-8811 (Print) 0269-8811.

APA. **Diagnostic criteria from DSM-IV-TR**. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000. xii, 370 p. ISBN 0890420262 (spiral).

APTER, G.; DEVOUCHE, E.; GRATIER, M. Perinatal mental health. **J Nerv Ment Dis**, v. 199, n. 8, p. 575-7, Aug 2011. ISSN 0022-3018.

BARBIERI, M. A. et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirao Preto birth cohort. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 8, p. 1041-55, Aug 2006. ISSN 0100-879X.

BARON, R. M.; KENNY, D. A. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. **J Pers Soc Psychol**, v. 51, n. 6, p. 1173-82, Dec 1986. ISSN 0022-3514.

BARRETT, J. C. et al. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. In: (Ed.). **Bioinformatics**. England, v.21, 2005. p.263-5. ISBN 1367-4803.

BARROS, M. C. D. M. et al. Depression during gestation in adolescent mothers interferes with neonatal neurobehavior. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. 4, p. 353-359, 2013. ISSN 1516-4446.

BATISTONI, S. S.; NERI, A. L.; CUPERTINO, A. P. [Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Brazilian elderly]. **Rev Saude Publica**, v. 41, n. 4, p. 598-605, Aug 2007. ISSN 0034-8910.

_____. Prospective measures of depressive symptoms in community-dwelling elderly individuals. **Rev Saude Publica**, v. 44, n. 6, p. 1137-43, Dec 2010. ISSN 0034-8910.

BAUNE, B. T. et al. Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) association with melancholic depression: a female specific effect? **Depression and anxiety**, v. 25, n. October 2007, p. 920-925, 2008.

BEACH, S. R. et al. Is serotonin transporter genotype associated with epigenetic susceptibility or vulnerability? Examination of the impact of socioeconomic status risk on African American youth. **Dev Psychopathol**, v. 26, n. 2, p. 289-304, May 2014. ISSN 0954-5794.

BECK, C. T. Predictors of postpartum depression: an update. **Nurs Res**, v. 50, n. 5, p. 275-85, Sep-Oct 2001. ISSN 0029-6562 (Print)

BERNSTEIN, I. H. et al. Symptom features of postpartum depression: are they distinct? **Depress Anxiety**, v. 25, n. 1, p. 20-6, 2008. ISSN 1091-4269.

BINDER, E. B. et al. A serotonin transporter gene polymorphism predicts peripartum depressive symptoms in an at-risk psychiatric cohort. **Journal of Psychiatric Research**, v. 44, n. 10, p. 640-646, Jul 2010. ISSN 0022-3956.

BLOCH, M.; DALY, R. C.; RUBINOW, D. R. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. **Compr Psychiatry**, v. 44, n. 3, p. 234-46, May-Jun 2003. ISSN 0010-440X.

BLOCH, M. et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. **Am J Psychiatry**, v. 157, n. 6, p. 924-30, Jun 2000. ISSN 0002-953X.

BODDEN, C. et al. Benefits of adversity?! How life history affects the behavioral profile of mice varying in serotonin transporter genotype. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 9, p. 47-47, 2015.

BOLL, S.; GAMER, M. 5-HTTLPR modulates the recognition accuracy and exploration of emotional facial expressions. **Front Behav Neurosci**, v. 8, p. 255, 2014. ISSN 1662-5153.

BOOIJ, L. et al. Looking beyond the DNA sequence: the relevance of DNA methylation processes for the stress-diathesis model of depression. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 368, n. 1615, p. 20120251, 2013. ISSN 0962-8436.

BOOKER, C. L.; HARDING, S.; BENZEVAL, M. A systematic review of the effect of retention methods in population-based cohort studies. **BMC Public Health**, v. 11, n. 1, p. 249, 2011. ISSN 1471-2458.

BRADLEY, K. L.; BAGNELL, A. L.; BRANNEN, C. L. Factorial validity of the Center for Epidemiological Studies Depression 10 in adolescents. **Issues Ment Health Nurs**, v. 31, n. 6, p. 408-12, Jun 2010. ISSN 0161-2840.

BRADLEY, R. G. et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. **Arch Gen Psychiatry**, v. 65, n. 2, p. 190-200, Feb 2008. ISSN 1538-3636.

BRODY, G. H. et al. Supportive family environments, genes that confer sensitivity, and allostatic load among rural African American emerging adults: a prospective analysis. **J Fam Psychol**, v. 27, n. 1, p. 22-9, Feb 2013. ISSN 0893-3200.

BROWN, G. W.; HARRIS, T. O. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. **J Affect Disord**, v. 111, n. 1, p. 1-12, Nov 2008. ISSN 0165-0327.

BRUNONI, A. R. et al. The self-rated Inventory of Depressive Symptomatology for screening prenatal depression. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 121, n. 3, p. 243-246, 2013. ISSN 0020-7292.

CANTILINO, A.; BARBOSA, E. M.; PETRIBU, K. Postpartum depression in adolescents in Brazil: an issue of concern. **Arch Womens Ment Health**, v. 10, n. 6, p. 307-8, 2007. ISSN 1434-1816.

CANTILINO, A. et al. Translation, validation and cultural aspects of postpartum depression screening scale in Brazilian Portuguese. **Transcult Psychiatry**, v. 44, n. 4, p. 672-84, Dec 2007. ISSN 1363-4615.

_____. Postpartum depression in Recife – Brazil: prevalence and association with bio-socio-demographic factors. **J Bras Psiquiatr**, v. 59, n. 1, p. 1-11, 2010.

CARLETON, R. N. et al. The center for epidemiologic studies depression scale: a review with a theoretical and empirical examination of item content and factor structure. **PLoS One**, v. 8, n. 3, p. e58067, 2013. ISSN 1932-6203.

CARPENTER, J. S. et al. Psychometrics for two short forms of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. **Issues Ment Health Nurs**, v. 19, n. 5, p. 481-94, Sep-Oct 1998. ISSN 0161-2840.

CASPI, A. et al. Genetic Sensitivity to the Environment : The Case of the Serotonin Transporter. **The American Journal of Psychiatry**, v. 167, n. 10, p. 509-527, 2010.

_____. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. **Science**, v. 301, n. 5631, p. 386-9, Jul 18 2003. ISSN 1095-9203.

CASSIDY-BUSHROW, A. E. et al. Association of depressive symptoms with inflammatory biomarkers among pregnant African-American women. In: (Ed.). **J Reprod Immunol**. Ireland: 2012 Elsevier Ireland Ltd, v.94, 2012. p.202-9. ISBN 1872-7603 (Electronic) 0165-0378.

CERASA, A. et al. 5-HTTLPR, anxiety and gender interaction moderates right amygdala volume in healthy subjects. **Social cognitive and affective neuroscience**, v. i, p. nst144--nst144-, 2013. ISSN 1749-5024.

CHAAAYA, M. et al. Validation of the Arabic version of the Cohen Perceived Stress Scale (PSS-10) among pregnant and postpartum women. **BMC Psychiatry**, v. 10, p. 111, 2010. ISSN 1471-244X.

CHALEM, E. et al. Underdetection of psychiatric disorders during prenatal care: a survey of adolescents in Sao Paulo, Brazil. **Journal of Adolescent Health**, v. 50, n. 1, p. 93-96, 2012. ISSN 1054-139X.

CHANDOLA, T. et al. Pathways between education and health: a causal modelling approach. **Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)**, v. 169, n. 2, p. 337-359, 2006. ISSN 1467-985X.

CHATILLON, O.; EVEN, C. [Antepartum depression: prevalence, diagnosis and treatment]. **Encephale**, v. 36, n. 6, p. 443-51, Dec 2010. ISSN 0013-7006 (Print) 0013-7006.

CHAUDRON, L. H. et al. Prevalence of maternal depressive symptoms in low-income Hispanic women. **J Clin Psychiatry**, v. 66, n. 4, p. 418-23, Apr 2005. ISSN 0160-6689.

CHENG, S. T.; CHAN, A. C.; FUNG, H. H. Factorial structure of a short version of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 21, n. 4, p. 333-6, Apr 2006. ISSN 0885-6230.

CHOKKANATHAN, S.; MOHANTY, J. Factor structure of the CES-D scale among older adults in Chennai, India. **Aging Ment Health**, v. 17, n. 4, p. 517-25, 2013. ISSN 1360-7863.

CHRISTIAN, L. M. Physiological reactivity to psychological stress in human pregnancy: current knowledge and future directions. **Prog Neurobiol**, v. 99, n. 2, p. 106-16, Nov 2012. ISSN 0301-0082.

CHRISTIAN, L. M. et al. Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women. **Brain Behav Immun**, v. 23, n. 6, p. 750-4, Aug 2009. ISSN 1090-2139 (Electronic) 0889-1591.

CHUNG, E. K. et al. Depressive symptoms in disadvantaged women receiving prenatal care: the influence of adverse and positive childhood experiences. **Ambul Pediatr**, v. 8, n. 2, p. 109-16, Mar-Apr 2008. ISSN 1530-1567.

CLARKE, H. et al. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. **Psychological medicine**, v. 40, n. 11, p. 1767-1778, 2010. ISSN 1469-8978.

COELHO, F. M. D. C. et al. Major depressive disorder during teenage pregnancy: socio-demographic, obstetric and psychosocial correlates. **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 35, n. 1, p. 51-56, 2013. ISSN 1516-4446.

COHEN, S.; KAMARCK, T.; MERMELSTEIN, R. A global measure of perceived stress. **J Health Soc Behav**, v. 24, n. 4, p. 385-96, Dec 1983. ISSN 0022-1465.

COMASCO, E. et al. Postpartum depressive symptoms and the BDNF Val66Met functional polymorphism: effect of season of delivery. **Archives of Womens Mental Health**, v. 14, n. 6, p. 453-463, Dec 2011. ISSN 1434-1816.

_____. Postpartum depression symptoms: a case-control study on monoaminergic functional polymorphisms and environmental stressors. **Psychiatric Genetics**, v. 21, n. 1, p. 19-28, Feb 2011. ISSN 0955-8829.

CONTRERAS, C. M. et al. Lateral septal neuronal firing rate increases during proestrus-estrus in the rat. **Physiol Behav**, v. 68, n. 3, p. 279-84, Jan 2000. ISSN 0031-9384.

COPLAN, J. D. et al. Early life stress and macaque amygdala hypertrophy: preliminary evidence for a role for the serotonin transporter gene. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 8, n. October, p. 342-342, 2014.

CORREA, H. et al. Familial suicide behaviour: association with probands suicide attempt characteristics and 5-HTTLPR polymorphism. **Acta Psychiatr Scand**, v. 110, n. 6, p. 459-64, Dec 2004. ISSN 0001-690X.

CORWIN, E. J. et al. Interleukin-1beta elevation during the postpartum period. **Ann Behav Med**, v. 25, n. 1, p. 41-7, Winter 2003. ISSN 0883-6612.

_____. The heritability of postpartum depression. **Biol Res Nurs**, v. 12, n. 1, p. 73-83, Jul 2010. ISSN 1552-4175.

CORWIN, E. J.; PAJER, K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 17, n. 9, p. 1529-34, Nov 2008. ISSN 1931-843X.

CORWIN, E. J. et al. Bidirectional psychoneuroimmune interactions in the early postpartum period influence risk of postpartum depression. In: (Ed.). **Brain Behav Immun**: 2015 Elsevier Inc, 2015. ISBN 1090-2139.

COSTELLO, A. B.; OSBORNE, J. W. Best practices in exploratory factor analysis: four recommendations for getting the most from your analysis. **Pract Assess Res Eval** 2005; 10.

COX, J. L.; HOLDEN, J. M.; SAGOVSKY, R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. **Br J Psychiatry**, v. 150, p. 782-6, Jun 1987. ISSN 0007-1250.

CRUZ, E. B. D. S.; SIMÕES, G. L.; FAISAL-CURY, A. Rastreamento da depressão pós-parto em mulheres atendidas pelo Programa de Saúde da Família. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 27, n. 4, p. 181-188, 2005.

DA SILVA LIMA, A. F. B. et al. Economic evaluation in the field of mental health: conceptual basis. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. 2, p. 186-192, 2013. ISSN 1516-4446.

DA-SILVA, V. A. et al. Prenatal and postnatal depression among low income Brazilian women. **Braz J Med Biol Res**, v. 31, n. 6, p. 799-804, Jun 1998. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879X.

DAVALOS, D. B.; YADON, C. A.; TREGELLAS, H. C. Untreated prenatal maternal depression and the potential risks to offspring: a review. **Arch Womens Ment Health**, v. 15, n. 1, p. 1-14, Feb 2012.

DAVIS, E. P. et al. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. In: (Ed.). **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. United States, v.46, 2007. p.737-46. ISBN 0890-8567.

DE ALENCAR, A. E. et al. Effect of kangaroo mother care on postpartum depression. **J Trop Pediatr**, v. 55, n. 1, p. 36-8, Feb 2009. ISSN 1465-3664.

DEAKIN, J. F. The role of serotonin in panic, anxiety and depression. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 13 Suppl 4, p. S1-5, Apr 1998. ISSN 0268-1315.

DEAKIN, J. F. W.; GRAEFF, F. G. 5-HT and mechanisms of defense. **Journal of Psychopharmacology**, v. 5, p. 10, 1991.

DEECHER, D. et al. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 1, p. 3-17, Jan 2008. ISSN 0306-4530.

DEL-BEN, C. M. et al. Confiabilidade Teste-Reteste da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica (SCID-CV) Traduzida para o Português. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, p. 4, 2001.

DENNIS, C. L.; HEAMAN, M.; VIGOD, S. Epidemiology of postpartum depressive symptoms among Canadian women: regional and national results from a cross-sectional survey. **Can J Psychiatry**, v. 57, n. 9, p. 537-46, Sep 2012. ISSN 1497-0015.

DIAS, C. C.; FIGUEIREDO, B. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. In: (Ed.). **J Affect Disord**. Netherlands: 2014 Elsevier B.V, v.171, 2015. p.142-54. ISBN 1573-2517.

DIAS, F. M. V. et al. Pregnancy is associated with psychiatric symptoms in a low-income countryside community of Brazil. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 7, p. 709, 2011.

DIETZ, L. J. et al. Maternal depression, paternal psychopathology, and toddlers' behavior problems. **J Clin Child Adolesc Psychol**, v. 38, n. 1, p. 48-61, Jan 2009. ISSN 1537-4416.

DOMINGUEZ, T. P. Adverse birth outcomes in African American women: the social context of persistent reproductive disadvantage. In: (Ed.). **Soc Work Public Health**. England, v.26, 2011. p.3-16. ISBN 1937-190X.

DOORNBOS, B. et al. The development of peripartum depressive symptoms is associated with gene polymorphisms of MAOA, 5-HTT and COMT. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 33, n. 7, p. 1250-4, Oct 1 2009. ISSN 1878-4216.

DOS-SANTOS, M. F. S.; MARTINS, F. C.; PASQUALI, L. Escalas de auto-avaliação de depressão pós-parto: estudo no Brasil. **Rev Psiquiatr Clín**, v. 26, n. 2, p. 90-95, 1999.

DOWLATI, Y. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. In: (Ed.). **Biol Psychiatry**. United States: 2010 Society of Biological Psychiatry. Published by Elsevier Inc, v.67, 2010. p.446-57. ISBN 1873-2402.

DUMAN, E. A.; CANLI, T. Influence of life stress, 5-HTTLPR genotype, and SLC6A4 methylation on gene expression and stress response in healthy Caucasian males. **Biol Mood Anxiety Disord**, v. 5, p. 2, 2015. ISSN 2045-5380.

ENGINEER, N. et al. Association of glucocorticoid and type 1 corticotropin-releasing hormone receptors gene variants and risk for depression during pregnancy and post-partum. **J Psychiatr Res**, v. 47, n. 9, p. 1166-73, Sep 2013. ISSN 0022-3956.

FAERSTEIN, E. et al. Estudo Pró-Saúde: características gerais e aspectos metodológicos. **Rev bras epidemiol**, v. 8, n. 4, p. 454-66, 2005.

FAISAL-CURY, A.; MENEZES, P. R. Prevalence of anxiety and depression during pregnancy in a private setting sample. **Archives of women's mental health**, v. 10, n. 1, p. 25-32, 2007. ISSN 1434-1816.

_____. Antenatal depression strongly predicts postnatal depression in primary health care. In: (Ed.). **Rev Bras Psiquiatr**. Brazil, v.34, 2012. p.446-50. ISBN 1809-452X (Electronic) 1516-4446.

FAISAL-CURY, A.; SAVOIA, M. G.; MENEZES, P. R. Coping style and depressive symptomatology during pregnancy in a private setting sample. **The Spanish journal of psychology**, v. 15, n. 01, p. 295-305, 2012. ISSN 1988-2904.

FAISAL-CURY, A. et al. Postpartum depression: in relation to life events and patterns of coping. **Arch Womens Ment Health**, v. 7, n. 2, p. 123-31, Apr 2004. ISSN 1434-1816.

FARIAS, D. R. et al. Prevalence of psychiatric disorders in the first trimester of pregnancy and factors associated with current suicide risk. **Psychiatry research**, v. 210, n. 3, p. 962-968, 2013. ISSN 0165-1781.

FARIAS, S. A. D.; SANTOS, R. D. C. Modelagem de equações estruturais e satisfação do consumidor: uma investigação teórica e prática. **Revista de Administração Contemporânea**, v. 4, n. 3, p. 107-132, 2000. ISSN 1415-6555.

FARO, A. Confirmatory factor analysis of three versions of the Perceived Stress Scale (PSS): a population-based study. **Psicol. Reflex. Crit.**, v. 28, n. 1, p. 21-30, 03/2015 2015. ISSN 0102-7972.

FELDENS, C. A. et al. Risk factors for discontinuing breastfeeding in southern Brazil: a survival analysis. **Maternal and child health journal**, v. 16, n. 6, p. 1257-1265, 2012. ISSN 1092-7875.

FERREIRA, C. R. et al. Prevalence of anxiety symptoms and depression in the third gestational trimester. **Archives of gynecology and obstetrics**, p. 1-5, 2014. ISSN 0932-0067.

FIELD, T. Prenatal depression effects on early development: a review. **Infant Behav Dev**, v. 34, n. 1, p. 1-14, Feb 2011. ISSN 0163-6383.

FIELD, T. et al. Peer support and interpersonal psychotherapy groups experienced decreased prenatal depression, anxiety and cortisol. **Early Human Development**, v. 89, n. 9, p. 621-624, 2013. ISSN 0378-3782.

FIELD, T.; DIEGO, M.; HERNANDEZ-REIF, M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review. **Infant Behav Dev**, v. 29, n. 3, p. 445-55, Jul 2006. ISSN 0163-6383.

FIGUEIRA, P. et al. Edinburgh Postnatal Depression Scale for screening in the public health system. **Rev Saude Publica**, v. 43 Suppl 1, p. 79-84, Aug 2009. ISSN 1518-8787 (Electronic) 0034-8910.

_____. An association study between the Val66Met polymorphism of the BDNF gene and postpartum depression. **Archives of Womens Mental Health**, v. 13, n. 3, p. 285-289, Jun 2010. ISSN 1434-1816.

FIGUEIREDO, B.; COSTA, R. Mother's stress, mood and emotional involvement with the infant: 3 months before and 3 months after childbirth. **Arch Womens Ment Health**, v. 12, n. 3, p. 143-53, Jun 2009. ISSN 1435-1102.

FIGUEIREDO, F. P. et al. The Influence of genetic factors on peripartum depression: A systematic review. In: (Ed.). **J Affect Disord**: 2014 Elsevier B.V, v.172C, 2014. p.265-273. ISBN 1573-2517.

_____. Postpartum depression screening by telephone: a good alternative for public health and research. **Arch Womens Ment Health**, v. 18, n. 3, p. 547-53, Jun 2015. ISSN 1435-1102.

FIRST, M. B. et al. **Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Clinical Version (SCID-CV)**. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 1997.

FISHER, J. et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. **Bull World Health Organ**, v. 90, n. 2, p. 139g-149g, Feb 1 2012. ISSN 0042-9686.

FLINT, J.; KENDLER, K. S. The Genetics of Major Depression. **Neuron**, v. 81, n. 3, p. 484-503, 2014. ISSN 0896-6273.

FONSECA, V. R.; SILVA, G. A.; OTTA, E. [The relationship between postpartum depression and maternal emotional availability]. **Cad Saude Publica**, v. 26, n. 4, p. 738-46, Apr 2010. ISSN 1678-4464.

FONSECA-MACHADO, M. D. O. et al. Depressive disorder in pregnant Latin women: does intimate partner violence matter? **Journal of clinical nursing**, 2014. ISSN 1365-2702.

FORNELL, C.; LARCKER, D. F. **Evaluating SEM with Unobserved variables and measurement error**. Journal of Marketing Research. 18: 39-50 p. 1981.

FREITAS, G.; BOTEGA, N. Gravidez na adolescência: prevalência de depressão, ansiedade e ideação suicida. **Rev Assoc Med Bras**, v. 48, n. 3, p. 245-9, 2002.

FREITAS, G. V. S. et al. Psychosocial conditions and suicidal behavior in pregnant teenagers. **European child & adolescent psychiatry**, v. 17, n. 6, p. 336-342, 2008. ISSN 1018-8827.

FRYE, C. A.; WALF, A. A. Changes in progesterone metabolites in the hippocampus can modulate open field and forced swim test behavior of proestrous rats. **Horm Behav**, v. 41, n. 3, p. 306-15, May 2002. ISSN 0018-506X.

FUCHS, S. C.; VICTORA, C. G.; FACHEL, J. [Hierarchical model: a proposal for a model to be applied in the investigation of risk factors for severe diarrhea]. **Rev Saude Publica**, v. 30, n. 2, p. 168-78, Apr 1996. ISSN 0034-8910.

GALEA, L. A.; LEUNER, B.; SLATTERY, D. A. Hippocampal plasticity during the peripartum period: influence of sex steroids, stress and ageing. **J Neuroendocrinol**, v. 26, n. 10, p. 641-8, Oct 2014. ISSN 1365-2826.

GALEA, L. A.; WIDE, J. K.; BARR, A. M. Estradiol alleviates depressive-like symptoms in a novel animal model of post-partum depression. **Behav Brain Res**, v. 122, n. 1, p. 1-9, Jul 2001. ISSN 0166-4328.

GAVIN, A. R. et al. Racial differences in the prevalence of antenatal depression. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 33, n. 2, p. 87-93, Mar-Apr 2011. ISSN 0163-8343.

GAVIN, N. I. et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. **Obstet Gynecol**, v. 106, n. 5 Pt 1, p. 1071-83, Nov 2005. ISSN 0029-7844.

GELABERT, E. et al. Perfectionism dimensions in major postpartum depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 136, n. 1-2, p. 17-25, Jan 2012. ISSN 0165-0327.

GIARDINELLI, L. et al. Depression and anxiety in perinatal period: prevalence and risk factors in an Italian sample. **Arch Womens Ment Health**, v. 15, n. 1, p. 21-30, Feb 2012. ISSN 1435-1102.

GIBSON, J. et al. A systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antepartum and postpartum women. **Acta Psychiatr Scand**, v. 119, n. 5, p. 350-64, May 2009. ISSN 1600-0447.

GISCOMBE, C. L.; LOBEL, M. Explaining disproportionately high rates of adverse birth outcomes among African Americans: the impact of stress, racism, and related factors in pregnancy. In: (Ed.). **Psychol Bull.** United States, v.131, 2005. p.662-83. ISBN 0033-2909.

GLAZIER, R. H. et al. Stress, social support, and emotional distress in a community sample of pregnant women. **J Psychosom Obstet Gynaecol**, v. 25, n. 3-4, p. 247-55, Sep-Dec 2004. ISSN 0167-482X.

GODDERIS, R. Iterative generation of diagnostic categories through production and practice: the case of postpartum depression. **Cult Med Psychiatry**, v. 35, n. 4, p. 484-500, Dec 2011. ISSN 0165-005x.

GOEDHART, G. et al. Maternal depressive symptoms in relation to perinatal mortality and morbidity: results from a large multiethnic cohort study. **Psychosom Med**, v. 72, n. 8, p. 769-76, Oct 2010. ISSN 0033-3174.

GOMEZ-CAMPELO, P. et al. Psychometric properties of the eight-item modified Medical Outcomes Study Social Support Survey based on Spanish outpatients. **Qual Life Res**, v. 23, n. 7, p. 2073-8, Sep 2014. ISSN 0962-9343.

GONÇALVES, B.; FAGULHA, T. The Portuguese Version of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). **European Journal of Psychological Assessment**, v. 20, n. 4, p. 339, 2004. ISSN 2151-2426.

GOTLIB, I. H. et al. Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum. **J Consult Clin Psychol**, v. 57, n. 2, p. 269-74, Apr 1989. ISSN 0022-006X.

GRABE, H. J. et al. Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. **Mol Psychiatry**, v. 10, n. 2, p. 220-4, Feb 2005. ISSN 1359-4184.

GRAEFF, F. G. et al. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 54, n. 1, p. 129-41, May 1996. ISSN 0091-3057.

GRIEP, R. H. et al. [Construct validity of the Medical Outcomes Study's social support scale adapted to Portuguese in the Pró-Saúde Study]. **Cad Saude Publica**, v. 21, n. 3, p. 703-14, 2005 May-Jun 2005. ISSN 0102-311X.

GRIGORIADIS, S. et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Psychiatry**, v. 74, n. 4, p. e321-41, Apr 2013. ISSN 0160-6689.

GROER, M. W.; MORGAN, K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. In: (Ed.). **Psychoneuroendocrinology**. England, v.32, 2007. p.133-9. ISBN 0306-4530.

GUNNAR, M.; QUEVEDO, K. The neurobiology of stress and development. **Annu Rev Psychol**, v. 58, p. 145-73, 2007. ISSN 0066-4308.

GYURAK, A. et al. The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on empathic and self-conscious emotional reactivity. **Emotion**, v. 13, n. 1, p. 25-35, Feb 2013. ISSN 1528-3542.

GÜNTHER, H. Como elaborar um questionário. **Instrumentos psicológicos: manual prático de elaboração**, p. 231-258, 1999.

HAERI, S.; BAKER, A. M.; RUANO, R. Do pregnant women with depression have a pro-inflammatory profile? **J Obstet Gynaecol Res**, v. 39, n. 5, p. 948-52, May 2013. ISSN 1447-0756.

HAHN-HOLBROOK, J. et al. Placental Corticotropin-Releasing Hormone Mediates the Association Between Prenatal Social Support and Postpartum Depression. **Clinical psychological science : a journal of the Association for Psychological Science**, v. 1, n. 3, p. 253-264, 2013.

HAIR, J. F. et al. **Análise multivariada de dados**. Bookman, 2009. ISBN 8577805344.

HALBREICH, U.; KARKUN, S. Cross-cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms. **Journal of affective disorders**, v. 91, n. 2, p. 97-111, 2006. ISSN 0165-0327.

HALES, C. N.; BARKER, D. J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, v. 35, n. 7, p. 595-601, Jul 1992. ISSN 0012-186X.

HANUSA, B. H. et al. Screening for depression in the postpartum period: a comparison of three instruments. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 17, n. 4, p. 585-96, May 2008. ISSN 1540-9996.

HARIRI, A. R.; HOLMES, A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. **Trends Cogn Sci**, v. 10, n. 4, p. 182-91, Apr 2006. ISSN 1364-6613.

HAROON, E.; RAISON, C. L.; MILLER, A. H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 1, p. 137-62, Jan 2012. ISSN 1740-634X.

HARRIS, B. et al. Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. **BMJ**, v. 308, n. 6934, p. 949-53, Apr 9 1994. ISSN 0959-8138.

HASSELMANN, M. H.; WERNECK, G. L.; SILVA, C. V. Symptoms of postpartum depression and early interruption of exclusive breastfeeding in the first two months of life. **Cad Saude Publica**, v. 24 Suppl 2, p. S341-52, 2008. ISSN 1678-4464 (Electronic) 0102-311X.

HEIM, C. et al. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 6, p. 693-710, Jul 2008. ISSN 0306-4530.

HEINZ, A. et al. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. **Nat Neurosci**, v. 8, n. 1, p. 20-1, Jan 2005. ISSN 1097-6256.

HENDRICK, V. et al. Postpartum and nonpostpartum depression: differences in presentation and response to pharmacologic treatment. **Depress Anxiety**, v. 11, n. 2, p. 66-72, 2000. ISSN 1091-4269.

HENSHAW, C. Mood disturbance in the early puerperium: a review. **Arch Womens Ment Health**, v. 6 Suppl 2, p. S33-42, Aug 2003. ISSN 1434-1816.

HERMANN, A. et al. Functional gene polymorphisms in the serotonin system and traumatic life events modulate the neural basis of fear acquisition and extinction. **PLoS One**, v. 7, n. 9, p. e44352-e44352, 2012. ISSN 1932-6203.

HERON, J.; CRADDOCK, N.; JONES, I. Postnatal euphoria: are 'the highs' an indicator of bipolarity? **Bipolar Disord**, v. 7, n. 2, p. 103-10, Apr 2005. ISSN 1398-5647 (Print) 1398-5647.

HEWITT, C. et al. Methods to identify postnatal depression in primary care: an integrated evidence synthesis and value of information analysis. **Health Technol Assess**, v. 13, n. 36, p. 1-145, 147-230, Jul 2009. ISSN 2046-4924.

HIROI, R.; MCDEVITT, R. A.; NEUMAIER, J. F. Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: association between gene expression and anxiety behavior in the open field. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 3, p. 288-95, Aug 1 2006. ISSN 0006-3223.

HOGUE, C. J.; BREMNER, J. D. Stress model for research into preterm delivery among black women. **Am J Obstet Gynecol**, v. 192, n. 5 Suppl, p. S47-55, May 2005. ISSN 0002-9378.

HOHOFF, C. et al. Effect of Acute Stressor and Serotonin Transporter Genotype on Amygdala First Wave Transcriptome in Mice. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. e58880-e58880, 2013.

HOLDEN, L. et al. Validation of the MOS Social Support Survey 6-item (MOS-SSS-6) measure with two large population-based samples of Australian women. **Qual Life Res**, v. 23, n. 10, p. 2849-53, Dec 2014. ISSN 0962-9343.

HOLZMAN, C. et al. Second trimester corticotropin-releasing hormone levels in relation to preterm delivery and ethnicity. **Obstet Gynecol**, v. 97, n. 5 Pt 1, p. 657-63, May 2001. ISSN 0029-7844.

HOWARD, L. M. et al. Domestic violence and perinatal mental disorders: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Med**, v. 10, n. 5, p. e1001452, 2013. ISSN 1549-1676.

IBGE, I. B. D. G. E. E. **Censo Demográfico 2010** 2010.

IBGE, I. B. D. G. E. E.-. Pesquisa Nacional sobre Amostra de Domicílios - PNAD. Acesso à internet e posse de telefone móvel celular para uso pessoal., 2011.

IMWALLE, D. B.; GUSTAFSSON, J. A.; RISSMAN, E. F. Lack of functional estrogen receptor beta influences anxiety behavior and serotonin content in female mice. **Physiol Behav**, v. 84, n. 1, p. 157-63, Jan 31 2005. ISSN 0031-9384.

JABBI, M. et al. Convergent genetic modulation of the endocrine stress response involves polymorphic variations of 5-HTT, COMT and MAOA. **Mol Psychiatry**, v. 12, n. 5, p. 483-90, May 2007. ISSN 1359-4184.

JESSE, D. E.; KIM, H.; HERNDON, C. Social support and self-esteem as mediators between stress and antepartum depressive symptoms in rural pregnant women. **Res Nurs Health**, v. 37, n. 3, p. 241-52, Jun 2014. ISSN 1098-240X.

JESSE, D. E.; SWANSON, M. S. Risks and resources associated with antepartum risk for depression among rural southern women. **Nurs Res**, v. 56, n. 6, p. 378-86, Nov-Dec 2007. ISSN 0029-6562.

JESSE, D. E. et al. Risks and protective factors associated with symptoms of depression in low-income African American and Caucasian women during pregnancy. **J Midwifery Womens Health**, v. 50, n. 5, p. 405-10, Sep-Oct 2005. ISSN 1526-9523.

JONAS, W. et al. Genetic variation in oxytocin rs2740210 and early adversity associated with postpartum depression and breastfeeding duration. **Genes Brain Behav**, Aug 13 2013. ISSN 1601-183x.

JONES, I.; CRADDOCK, N. Searching for the puerperal trigger: molecular genetic studies of bipolar affective puerperal psychosis. **Psychopharmacol Bull**, v. 40, n. 2, p. 115-28, 2007. ISSN 0048-5764.

KALANTARIDOU, S. N. et al. Corticotropin-releasing hormone, stress and human reproduction: an update. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 85, n. 1, p. 33-39, 5// 2010. ISSN 0165-0378.

KATZ, E. R. et al. Regulation of mRNA expression encoding chaperone and co-chaperone proteins of the glucocorticoid receptor in peripheral blood: association with depressive symptoms during pregnancy. **Psychological Medicine**, v. 42, n. 5, p. 943-956, May 2012. ISSN 0033-2917.

KAUFMAN, J. et al. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 101, n. 49, p. 17316-21, Dec 7 2004. ISSN 0027-8424.

KELLY, R.; ZATZICK, D.; ANDERS, T. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for in obstetrics. **Am J Psychiatry**, v. 158, n. 2, p. 213-9, Feb 2001. ISSN 0002-953X.

KELLY, R. H. et al. Adequacy of prenatal care among women with psychiatric diagnoses giving birth in California in 1994 and 1995. **Psychiatr Serv**, v. 50, n. 12, p. 1584-90, Dec 1999. ISSN 1075-2730.

KEMPF, A. M.; REMINGTON, P. L. New challenges for telephone survey research in the twenty-first century. **Annu Rev Public Health**, v. 28, p. 113-26, 2007. ISSN 0163-7525.

KESSLER, R. C. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **JAMA**, v. 289, n. 23, p. 3095-105, Jun 18 2003. ISSN 1538-3598.

KIM, H.; BRACHA, Y.; TIPNIS, A. Automated depression screening in disadvantaged pregnant women in an urban obstetric clinic. **Arch Womens Ment Health**, v. 10, n. 4, p. 163-9, 2007. ISSN 1434-1816.

KINGSTON, D.; TOUGH, S.; WHITFIELD, H. Prenatal and postpartum maternal psychological distress and infant development: a systematic review. **Child Psychiatry Hum Dev**, v. 43, n. 5, p. 683-714, Oct 2012. ISSN 0009-398x.

KLINE, R. B. **Principles and Practice of Structural Equation Modeling**. New York: Guilford Press., 2004.

KLUCKEN, T. et al. Individual differences in neural correlates of fear conditioning as a function of 5-HTTLPR and stressful life events. **Soc Cogn Affect Neurosci**, v. 8, n. 3, p. 318-25, Mar 2013. ISSN 1749-5016.

_____. The association between the 5-HTTLPR and neural correlates of fear conditioning and connectivity. **Social cognitive and affective neuroscience**, p. nsu108--nsu108-, 2014. ISSN 1749-5024.

KRAMER, M. R.; HOGUE, C. R. What causes racial disparities in very preterm birth? A biosocial perspective. **Epidemiol Rev**, v. 31, p. 84-98, 2009. ISSN 0193-936x.

KRIEGER, N. et al. Experiences of discrimination: validity and reliability of a self-report measure for population health research on racism and health. n. 0277-9536.

LANCASTER, C. A. et al. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. **Am J Obstet Gynecol**, v. 202, n. 1, p. 5-14, Jan 2010. ISSN 0002-9378.

LEE, A. E.; CHOKKANATHAN, S. Factor structure of the 10-item CES-D scale among community dwelling older adults in Singapore. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 23, n. 6, p. 592-7, Jun 2008. ISSN 0885-6230.

LEE, D. T. et al. Identifying women at risk of postnatal depression: prospective longitudinal study. **Hong Kong Med J**, v. 6, n. 4, p. 349-54, Dec 2000. ISSN 1024-2708.

LEE, S. W. et al. Factor structure of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale in Hong Kong adolescents. In: (Ed.). **J Pers Assess**. United States, v.90, 2008. p.175-84. ISBN 1532-7752.

LESCH, K. P. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. **Science**, v. 274, n. 5292, p. 1527-31, Nov 29 1996. ISSN 0036-8075.

LEWIS, S. J. et al. Folic acid supplementation during pregnancy may protect against depression 21. **Eur J Clin Nutr**, v. 66, n. 1, p. 97-103, Jan 2012. ISSN 0954-3007.

_____. Smoking is associated with, but does not cause, depressed mood in pregnancy--a. **PLoS One**, v. 6, n. 7, p. e21689, 2011. ISSN 1932-6203.

LI, D.; LIU, L.; ODOULI, R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. In: (Ed.). **Hum Reprod**. England, v.24, 2009. p.146-53. ISBN 1460-2350.

LINDAHL, V.; PEARSON, J. L.; COLPE, L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. **Arch Womens Ment Health**, v. 8, n. 2, p. 77-87, Jun 2005. ISSN 1434-1816.

LITTLE, K. et al. Association between serotonin transporter genotype, brain structure and adolescent-onset major depressive disorder: a longitudinal prospective study. **Transl Psychiatry**, v. 4, p. e445, 2014. ISSN 2158-3188.

LOBATO, G. et al. Postpartum depression according to time frames and sub-groups: a survey in primary health care settings in Rio de Janeiro, Brazil. **Archives of women's mental health**, v. 14, n. 3, p. 187-193, 2011. ISSN 1434-1816.

LOGSDON, M. C.; USUI, W. M.; NERING, M. Validation of Edinburgh postnatal depression scale for adolescent mothers. **Arch Womens Ment Health**, v. 12, n. 6, p. 433-40, Dec 2009. ISSN 1435-1102.

LOVISI, G. et al. Poverty, violence and depression during pregnancy: a survey of mothers attending a public hospital in Brazil. **Psychological Medicine**, v. 35, n. 10, p. 1485-1492, 2005. ISSN 1469-8978.

LUCKI, I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. **Behav Pharmacol**, v. 8, n. 6-7, p. 523-32, Nov 1997. ISSN 0955-8810.

LUCKI, I.; O'LEARY, O. F. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs. **J Clin Psychiatry**, v. 65 Suppl 4, p. 11-24, 2004. ISSN 0160-6689.

LUDERMIR, A. B. et al. Violence against women by their intimate partner during pregnancy and postnatal depression: a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 376, n. 9744, p. 903-910, 2010. ISSN 0140-6736.

LUDERMIR, A. B.; VALONGUEIRO, S.; ARAUJO, T. V. Common mental disorders and intimate partner violence in pregnancy. In: (Ed.). **Rev Saude Publica**. Brazil, v.48, 2014. p.29-35. ISBN 1518-8787.

LUFT, C. D. et al. [Brazilian version of the Perceived Stress Scale: translation and validation for the elderly]. **Rev Saude Publica**, v. 41, n. 4, p. 606-15, Aug 2007. ISSN 0034-8910.

MACHADO, W. D. L. et al. Dimensionality of the Perceived Stress Scale (PSS-10) for school teachers. **Psicol. Reflex. Crit.**, v. 27, n. 1, p. 38-43, 03/2014 2014. ISSN 0102-7972.

MAHON, P. B. et al. Genetic association of FKBP5 and CRHR1 with cortisol response to acute psychosocial stress in healthy adults. **Psychopharmacology**, v. 227, n. 2, p. 231-41, 2013.

MANN, R.; GILBODY, S.; ADAMSON, J. Prevalence and incidence of postnatal depression: what can systematic reviews tell us? **Arch Womens Ment Health**, v. 13, n. 4, p. 295-305, Aug 2010.

MANNING, N. A. et al. Role of Telephone Triage in Obstetrics. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 67, n. 12, p. 810-816, 2012. ISSN 0029-7828.

MANZOLLI, P. et al. Abuse against women, depression, and infant morbidity: a primary care cohort study in Brazil. **American journal of preventive medicine**, v. 43, n. 2, p. 188-195, 2012. ISSN 0749-3797.

_____. Violence and depressive symptoms during pregnancy: a primary care study in Brazil. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 45, n. 10, p. 983-988, 2010. ISSN 0933-7954.

MARCUS, S. M. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences--Motherisk Update 2008. **Can J Clin Pharmacol**, v. 16, n. 1, p. e15-22, Winter 2009. ISSN 1198-581X.

MARMORSTEIN, N. R.; MALONE, S. M.; IACONO, W. G. Psychiatric disorders among offspring of depressed mothers: associations with paternal psychopathology. **Am J Psychiatry**, v. 161, n. 9, p. 1588-94, Sep 2004. ISSN 0002-953X.

MAROCO, J.; GARCIA-MARQUES, T. Qual a fiabilidade do alfa de Cronbach. **Questões antigas e soluções modernas**, p. 65-90, 2006.

MARTINS, C. D. S. R. et al. Comparison of two instruments to track depression symptoms during pregnancy in a sample of pregnant teenagers in Southern Brazil. **Journal of affective disorders**, v. 177, p. 95-100, 2015. ISSN 0165-0327.

MARUYAMA, G. M. **Basics of structural equation modeling**. sage publications, 1997. ISBN 1452250200.

MARÔCO, J. **Análise de equações estruturais: Fundamentos teóricos, software & aplicações.** ReportNumber, Lda, 2010. ISBN 9899676314.

MASTORAKOS, G.; ILIAS, I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. **Ann N Y Acad Sci**, v. 997, p. 136-49, Nov 2003. ISSN 0077-8923.

MATHERS, C. D. et al. **Global Burden of Disease 2000: Version 2 methods and results:** Geneva, World Health Organization 2002.

MATIJASEVICH, A. et al. Differentials and income-related inequalities in maternal depression during the first two years after childbirth: birth cohort studies from Brazil and the UK. **Clin Pract Epidemiol Ment Health**, v. 5, p. 12, 2009. ISSN 1745-0179.

MCGAUGH, J. L. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. **Annu Rev Neurosci**, v. 27, p. 1-28, 2004. ISSN 0147-006X.

MCNUTT, L. A. et al. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. **Am J Epidemiol**, v. 157, n. 10, p. 940-3, May 15 2003. ISSN 0002-9262.

MEHTA, D. et al. The 5-HTTLPR polymorphism modulates the influence on environmental stressors on peripartum depression symptoms. **Journal of Affective Disorders**, v. 136, n. 3, p. 1192-1197, Feb 2012. ISSN 0165-0327.

MELO, E. F. et al. The prevalence of perinatal depression and its associated factors in two different settings in Brazil. **Journal of affective disorders**, v. 136, n. 3, p. 1204-1208, 2012. ISSN 0165-0327.

MELVILLE, J. L. et al. Depressive disorders during pregnancy: prevalence and risk factors in a large urban sample. **Obstet Gynecol**, v. 116, n. 5, p. 1064-70, Nov 2010. ISSN 0029-7844.

MENDONÇA, G. A. S. Tendências da investigação epidemiológica em doenças crônicas. **Cad Saude Publica**, v. 17, n. 3, p. 7, 2001. ISSN 0102-311X.

MENEZES, L. O. et al. [The impact of low birth weight related to gestational depression on federal funding of public health: a study in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil]. n. 1678-4464.

MILEVA-SEITZ, V. et al. Interaction between Oxytocin Genotypes and Early Experience Predicts Quality of. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61443, 2013. ISSN 1932-6203.

MILGROM, J. et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. In: (Ed.). **J Affect Disord**. Netherlands, v.108, 2008. p.147-57. ISBN 0165-0327.

MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. **Biol Psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 732-41, May 1 2009. ISSN 1873-2402.

MILLER, L. J. Postpartum depression. **Jama**, v. 287, n. 6, p. 762-5, Feb 13 2002. ISSN 0098-7484.

MILLER, R. et al. The serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and cortisol stress reactivity: a meta-analysis. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 9, p. 1018-1024, 2013. ISSN 1476-5578.

MIRABZADEH, A. et al. Path Analysis Associations Between Perceived Social Support, Stressful Life Events and Other Psychosocial Risk Factors During Pregnancy and Preterm Delivery. **Iran Red Crescent Med J**, v. 15, n. 6, p. 507-14, Jun 2013. ISSN 2074-1804.

MITCHELL, C. et al. Role of mother's genes and environment in postpartum depression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 20, p. 8189-8193, May 17 2011. ISSN 0027-8424.

MITSUHIRO, S. S. et al. Teenage pregnancy: use of drugs in the third trimester and prevalence of psychiatric disorders. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 2, p. 122-125, 2006. ISSN 1516-4446.

MOHAMMAD, K. I.; GAMBLE, J.; CREEDY, D. K. Prevalence and factors associated with the development of antenatal and postnatal depression among Jordanian women. **Midwifery**, v. 27, n. 6, p. e238-45, Dec 2011. ISSN 1532-3099.

MOLINA-HERNANDEZ, M.; TELLEZ-ALCANTARA, N. P. Antidepressant-like actions of pregnancy, and progesterone in Wistar rats forced to swim. **Psychoneuroendocrinology**, v. 26, n. 5, p. 479-91, Jul 2001. ISSN 0306-4530.

MORAES, I. G. et al. [Prevalence of postpartum depression and associated factors]. **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 1, p. 65-70, Feb 2006. ISSN 0034-8910 (Print) 0034-8910.

MORIN, A. J. et al. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. **Rev Epidemiol Sante Publique**, v. 59, n. 5, p. 327-40, Oct 2011. ISSN 0398-7620.

MOSS, K. M. et al. Depressive and anxiety symptoms through late pregnancy and the first year post birth: an examination of prospective relationships. **Arch Womens Ment Health**, v. 12, n. 5, p. 345-9, Oct 2009. ISSN 1435-1102.

MUNAFO, M. R. et al. Neuroticism mediates the association of the serotonin transporter gene with lifetime major depression. **Neuropsychobiology**, v. 53, n. 1, p. 1-8, 2006. ISSN 0302-282X.

MUNK-OLSEN, T. et al. New parents and mental disorders: a population-based register study. **JAMA**, v. 296, n. 21, p. 2582-9, Dec 6 2006. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484.

MURPHY-EBERENZ, K. et al. Is perinatal depression familial? **Journal of Affective Disorders**, v. 90, n. 1, p. 49-55, Jan 2006. ISSN 0165-0327.

MURRAY, C. J.; LOPEZ, A. D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. **Lancet**, v. 349, n. 9063, p. 1436-42, May 17 1997. ISSN 0140-6736.

MURRAY, C. J. L. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2197-2223, 2013. ISSN 0140-6736.

MURRAY, L.; COOPER, P. Effects of postnatal depression on infant development. **Arch Dis Child**, v. 77, n. 2, p. 99-101, Aug 1997. ISSN 0003-9888.

NESTLER, E. J. et al. Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, n. 1, p. 13-25, Mar 28 2002. ISSN 0896-6273.

NICHOLSON, W. K. et al. Depressive symptoms and health-related quality of life in early pregnancy. In: (Ed.). **Obstet Gynecol**. United States, v.107, 2006. p.798-806. ISBN 0029-7844.

NIKOLOVA, Y. S. et al. Beyond genotype: serotonin transporter epigenetic modification predicts human brain function. **Nat Neurosci**, v. 17, n. 9, p. 1153-5, Sep 2014. ISSN 1097-6256.

NOMURA, M. et al. Differential distribution of estrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta in the midbrain raphe nuclei and periaqueductal gray in male mouse: Predominant role of ER-beta in midbrain serotonergic systems. **Neuroscience**, v. 130, n. 2, p. 445-56, 2005. ISSN 0306-4522.

NORHAYATI, M. N. et al. Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: a literature review. In: (Ed.). **J Affect Disord**. Netherlands: 2015 The Authors. Published by Elsevier B.V, v.175, 2015. p.34-52. ISBN 1573-2517.

O'HARA, M. W.; SWAIN, A. M. Rates and risk of postpartum depression-a meta-analysis. **International review of psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 37-54, 1996. ISSN 0954-0261.

OKANO, T.; NOMURA, J. Endocrine study of the maternity blues. In: (Ed.). **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. England, v.16, 1992. p.921-32. ISBN 0278-5846.

OKEN, B. S.; CHAMINE, I.; WAKELAND, W. A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. **Behav Brain Res**, v. 282, p. 144-54, Apr 1 2015. ISSN 0166-4328.

ORR, S. T.; JAMES, S. A.; BLACKMORE PRINCE, C. Maternal prenatal depressive symptoms and spontaneous preterm births among African-American women in Baltimore, Maryland. **Am J Epidemiol**, v. 156, n. 9, p. 797-802, Nov 1 2002. ISSN 0002-9262 (Print) 0002-9262.

OSBORNE, L. M.; MONK, C. Perinatal depression--the fourth inflammatory morbidity of pregnancy?: Theory and literature review. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 10, p. 1929-52, Oct 2013. ISSN 1873-3360.

OWENS, M. J.; NEMEROFF, C. B. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. **Pharmacol Rev**, v. 43, n. 4, p. 425-73, Dec 1991. ISSN 0031-6997 (Print) 0031-6997.

PAGLIACCIO, D. et al. Amygdala Functional Connectivity, HPA Axis Genetic Variation, and Life Stress in Children and Relations to Anxiety and Emotion Regulation. v. 124, n. 4, p. 817-833, 2015.

PARSONS, C. E. et al. Postnatal depression and its effects on child development: a review of evidence from low- and middle-income countries. **Br Med Bull**, v. 101, p. 57-79, 2012. ISSN 0007-1420.

PATEL, M. et al. Postpartum depression: a review. **J Health Care Poor Underserved**, v. 23, n. 2, p. 534-42, May 2012. ISSN 1049-2089.

PEDERSEN, C. A. et al. Thyroid and adrenal measures during late pregnancy and the puerperium in women who have been major depressed or who become dysphoric postpartum. In: (Ed.). **J Affect Disord**. Netherlands, v.29, 1993. p.201-11. ISBN 0165-0327.

PEREIRA, P. K. et al. Depression during pregnancy: prevalence and risk factors among women attending a public health clinic in Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 12, p. 2725-2736, 2009. ISSN 0102-311X.

PEZAWAS, L. et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. **Nat Neurosci**, v. 8, n. 6, p. 828-34, Jun 2005. ISSN 1097-6256.

PIETERSE, A. L. et al. Perceived racism and mental health among Black American adults: a meta-analytic review. In: (Ed.). **J Couns Psychol**. United States: 2012 APA, all rights reserved). v.59, 2012. p.1-9. ISBN 0022-0167.

PILATI, R.; LAROS, J. A. Modelos de equações estruturais em psicologia: conceitos e aplicações. **Psicologia: teoria e pesquisa**, v. 23, n. 2, p. 205-216, 2007.

PINHEIRO, R. T. et al. Association of a serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and stressful life events with postpartum depressive symptoms: a population-based study. **Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology**, v. 34, n. 1, p. 29-33, Mar 2013. ISSN 0167-482X.

_____. Is paternal postpartum depression associated with maternal postpartum depression? Population-based study in Brazil. **Acta Psychiatr Scand**, v. 113, n. 3, p. 230-2, Mar 2006. ISSN 0001-690X.

_____. Brain-derived neurotrophic factor levels in women with postpartum affective disorder and suicidality. **Neurochemical research**, v. 37, n. 10, p. 2229-2234, 2012. ISSN 0364-3190.

PNUD, P. D. N. U. P. O. D.-. **Ranking IDHM Municípios 2010**.

_____. **Ranking IDHM Municípios 2010** 2010.

POLANCZYK, G. et al. Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension. **Arch Gen Psychiatry**, v. 66, n. 9, p. 978-85, Sep 2009. ISSN 1538-3636.

PORESKY, R. H.; CLARK, K.; DANIELS, A. M. Longitudinal characteristics of the Center for Epidemiologic Studies-depression scale. **Psychological reports**, v. 86, n. 3, p. 819-826, 2000. ISSN 0031-5125.

QUEVEDO, L. A. et al. The impact of maternal post-partum depression on the language development of children at 12 months. **Child: care, health and development**, v. 38, n. 3, p. 420-424, 2012. ISSN 1365-2214.

RADLOFF, L. S. The CES-D scale a self-report depression scale for research in the general population. **Applied psychological measurement**, v. 1, n. 3, p. 385-401, 1977. ISSN 0146-6216.

RAISANEN, S. et al. Risk factors for and perinatal outcomes of major depression during pregnancy: a population-based analysis during 2002-2010 in Finland. **BMJ Open**, v. 4, n. 11, p. e004883, 2014. ISSN 2044-6055.

RALLIS, S. et al. The transition to motherhood: towards a broader understanding of perinatal distress. In: (Ed.). **Women Birth**. Netherlands: 2013 Australian College of Midwives. Published by Elsevier Ltd, v.27, 2014. p.68-71. ISBN 1878-1799.

RECK, C. et al. Maternity blues as a predictor of DSM-IV depression and anxiety disorders in the first three months postpartum. **J Affect Disord**, v. 113, n. 1-2, p. 77-87, Feb 2009. ISSN 0165-0327.

REICHENHEIM, M. E. et al. Revisiting the dimensional structure of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS): empirical evidence for a general factor. **BMC medical research methodology**, v. 11, n. 1, p. 93, 2011. ISSN 1471-2288.

REIS, R. S.; HINO, A. A.; ANEZ, C. R. Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. **J Health Psychol**, v. 15, n. 1, p. 107-114, Jan 2010. ISSN 1359-1053.

RICH-EDWARDS, J. W. et al. Sociodemographic predictors of antenatal and postpartum depressive symptoms among women in a medical group practice. **J Epidemiol Community Health**, v. 60, n. 3, p. 221-7, Mar 2006. ISSN 0143-005X.

RISCH, N. et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. **JAMA**, v. 301, n. 23, p. 2462-71, Jun 17 2009. ISSN 1538-3598.

ROBERTSON, E. et al. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 26, n. 4, p. 289-95, Jul-Aug 2004. ISSN 0163-8343.

ROBINS, L. N. et al. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. Its history, characteristics, and validity. **Arch Gen Psychiatry**, v. 38, n. 4, p. 381-9, Apr 1981. ISSN 0003-990X.

ROCHA, C. M. M.; KAC, G. High dietary ratio of omega-6 to omega-3 polyunsaturated acids during pregnancy and prevalence of post-partum depression. **Maternal & child nutrition**, v. 8, n. 1, p. 36-48, 2012. ISSN 1740-8709.

RUIZ, R. J.; FULLERTON, J. T. The measurement of stress in pregnancy. **Nurs Health Sci**, v. 1, n. 1, p. 19-25, Mar 1999. ISSN 1441-0745 (Print) 1441-0745.

RUSCHI, G. E. C. et al. Aspectos epidemiológicos da depressão pós-parto em amostra brasileira. **Rev Psiquiatr RS**, v. 29, n. 3, p. 6, 2007.

SANJUAN, J. et al. Mood changes after delivery: role of the serotonin transporter gene. **British Journal of Psychiatry**, v. 193, n. 5, p. 383-388, Nov 2008. ISSN 0007-1250.

SANTOS, I. S. et al. Antenatal and postnatal maternal mood symptoms and psychiatric disorders in pre-school children from the 2004 Pelotas Birth Cohort. **J Affect Disord**, v. 164, p. 112-7, Aug 2014. ISSN 1573-2517.

_____. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. **Cad Saude Publica**, v. 23, n. 11, p. 2577-88, Nov 2007. ISSN 0102-311X.

SANTOS, M. F. S. D.; MARTINS, F. C.; PASQUALI, L. Escalas de auto-avaliação de depressão pós-parto: estudo no Brasil. **Rev Psiquiatr Clín**, v. 26, n. 2, p. 90-95, 1999.

SCHARDOSIM, J. M.; HELDT, E. Escalas de Rastreamento para Depressão Pós-Parto: uma revisão sistemática. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 32, n. 1, p. 159, 2011. ISSN 1983-1447.

SCHEID, J. M. et al. Life stressors and 5-HTTLPR interaction in relation to midpregnancy depressive. **Psychiatr Genet**, v. 21, n. 6, p. 271-80, Dec 2011. ISSN 0955-8829.

_____. Depressive symptoms in mid-pregnancy, lifetime stressors and the 5-HTTLPR genotype. **Genes Brain Behav**, v. 6, n. 5, p. 453-64, Jul 2007. ISSN 1601-1848 (Print) 1601-183X.

SCHESTATSKY, G. Desempenho de uma escala de rastreamento de depressão (CES-D) em usuários de um serviço de cuidados primários de saúde de Porto Alegre. 2002.

SCHNEIDER, M. et al. Genetic Variants in the Genes of the Stress Hormone Signalling Pathway and Depressive Symptoms during and after Pregnancy. **BioMed research international**, v. 2014, 2014. ISSN 2314-6133.

SCHRAIBER, L. B. et al. Validade do instrumento WHO VAW STUDY para estimar violência de gênero contra a mulher. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, p. 658-666, 2010. ISSN 0034-8910.

SCHROEVERS, M. J. et al. The evaluation of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale: Depressed and Positive Affect in cancer patients and healthy reference subjects. **Qual Life Res**, v. 9, n. 9, p. 1015-29, 2000. ISSN 0962-9343.

SEXTON, M. B. et al. Predictors of recovery from prenatal depressive symptoms from pregnancy through postpartum. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 21, n. 1, p. 43-9, Jan 2012. ISSN 1540-9996.

SEYFRIED, L. S.; MARCUS, S. M. Postpartum mood disorders. **Int Rev Psychiatry**, v. 15, n. 3, p. 231-42, Aug 2003. ISSN 0954-0261.

SHAFER, A. B. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. **J Clin Psychol**, v. 62, n. 1, p. 123-46, Jan 2006. ISSN 0021-9762.

SHAKEEL, N. et al. A prospective cohort study of depression in pregnancy, prevalence and risk factors in a multi-ethnic population. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 15, p. 5, 2015. ISSN 1471-2393.

SHEN, J. J.; LIN, F.; JACKSON, T. Risk of prenatal depression: differences by race. **Ethn Dis**, v. 20, n. 1, p. 35-9, Winter 2010. ISSN 1049-510X (Print)1049-510x.

SHERBOURNE, C. D.; STEWART, A. L. The MOS social support survey. **Soc Sci Med**, v. 32, n. 6, p. 705-14, 1991. ISSN 0277-9536.

SILVA, A. A. M. et al. A protocol to identify non-classical risk factors for preterm births: the Brazilian Ribeirão Preto and São Luís prenatal cohort (BRISA). **Reproductive health**, v. 11, n. 1, p. 79, 2014. ISSN 1742-4755.

_____. Socioeconomic status, birth weight, maternal smoking during pregnancy and adiposity in early adult life: an analysis using structural equation modeling. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 1, p. 15-29, 2010. ISSN 0102-311X.

SILVA, A. A. M. D. et al. Perinatal health and mother-child health care in the municipality of São Luís, Maranhão State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, n. 6, p. 1412-1423, 2001. ISSN 0102-311X.

SILVA, R. et al. Sociodemographic risk factors of perinatal depression: a cohort study in the public health care system. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, n. 2, p. 143-148, 2012. ISSN 1516-4446.

SILVA, R. A. D. et al. Depression during pregnancy in the Brazilian public health care system. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 2, p. 139-144, 2010. ISSN 1516-4446.

SILVEIRA, D. X.; JORGE, M. R. Propriedades Psicométricas da escala de rastreamento populacional para depressão CES-D em populações clínica e não-clínica de adolescentes e adultos jovens. **revista de Psiquiatria Clínica**, v. 25, n. 5, p. 8, 1998.

SIU, B. W. et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a prospective study of Chinese women at maternal and child health centres. **BMC Psychiatry**, v. 12, p. 22, 2012. ISSN 1471-244X.

SKOUTERIS, H. et al. Depression and anxiety through pregnancy and the early postpartum: An examination of prospective relationships. **Journal of Affective Disorders**, v. 113, n. 3, p. 303-308, 3// 2009. ISSN 0165-0327.

SMOLLER, J. W. et al. The Corticotropin-Releasing Hormone Gene and Behavioral Inhibition in Children at Risk for Panic Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 12, p. 1485-1492, 2005.

SOCKOL, L. E.; EPPERSON, C. N.; BARBER, J. P. Preventing postpartum depression: A meta-analytic review. **Clin Psychol Rev**, v. 33, n. 8, p. 1205-17, Dec 2013. ISSN 0272-7358.

STANSBURY, J. P.; RIED, L. D.; VELOZO, C. A. Unidimensionality and bandwidth in the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) Scale. **J Pers Assess**, v. 86, n. 1, p. 10-22, Feb 2006. ISSN 0022-3891.

STATA, C. **Stata Statistical Software**. College Station 2007.

STECKLER, T.; HOLSBOER, F. Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. **Biol Psychiatry**, v. 46, n. 11, p. 1480-508, Dec 1 1999. ISSN 0006-3223.

STEER, R. A. et al. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. **J Clin Epidemiol**, v. 45, n. 10, p. 1093-9, Oct 1992. ISSN 0895-4356.

STEIN, A. et al. The relationship between post-natal depression and mother-child interaction. **Br J Psychiatry**, v. 158, p. 46-52, Jan 1991. ISSN 0007-1250.

STERGIAKOULI, E.; STERNE, J. A. C.; SMITH, G. D. Failure to replicate the association of glucocorticoid and type 1 corticotropin-releasing hormone receptors gene variants with risk of depression during pregnancy and post-partum reported by. **Journal of psychiatric research**, v. 56, p. 168-70, 2014.

STOMMEL, M. et al. Gender bias in the measurement properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). **Psychiatry Res**, v. 49, n. 3, p. 239-50, Dec 1993. ISSN 0165-1781.

STOWE, Z. N.; HOSTETTER, A. L.; NEWPORT, D. J. The onset of postpartum depression: Implications for clinical screening in obstetrical and primary care. **Am J Obstet Gynecol**, v. 192, n. 2, p. 522-6, Feb 2005. ISSN 0002-9378.

SUDA, S. et al. A postpartum model in rat: behavioral and gene expression changes induced by ovarian steroid deprivation. **Biol Psychiatry**, v. 64, n. 4, p. 311-9, Aug 15 2008. ISSN 1873-2402.

TAKAHASI, E. H. M. et al. Mental health and physical inactivity during pregnancy: a cross-sectional study nested in the BRISA cohort study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 8, p. 1583-1594, 2013. ISSN 0102-311X.

TAN, E. C. et al. Association of premenstrual/menstrual symptoms with perinatal depression and a polymorphic repeat in the polyglutamine tract of the retinoic acid induced 1 gene. **J Affect Disord**, v. 161, p. 43-6, Jun 2014. ISSN 0165-0327.

TANNOUS, L. et al. Postnatal depression in Southern Brazil: prevalence and its demographic and socioeconomic determinants. **BMC Psychiatry**, v. 8, p. 1, 2008. ISSN 1471-244x.

TAVARES, D. et al. Prevalence of suicide risk and comorbidities in postpartum women in Pelotas. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 34, n. 3, p. 270-6, Oct 2012. ISSN 1516-4446.

TEIXEIRA, M. A. P. A estrutura fatorial da escala CES-D em estudantes universitários brasileiros. **Avaliação Psicológica**, v. 10, n. 1, p. 91-97, 2011. ISSN 1677-0471.

TEOFILO, M. M. A. et al. HDL-cholesterol concentrations are inversely associated with Edinburgh Postnatal Depression Scale scores during pregnancy: Results from a Brazilian cohort study. **Journal of psychiatric research**, v. 58, p. 181-188, 2014. ISSN 0022-3956.

TORTAJADA, S. et al. Prediction of Postpartum Depression Using Multilayer Perceptrons and Pruning. **Methods of Information in Medicine**, v. 48, n. 3, p. 291-298, 2009 2009. ISSN 0026-1270.

TSE, A. C. et al. Cumulative stress and maternal prenatal corticotropin-releasing hormone in an urban U.S. cohort. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 7, p. 970-9, Jul 2012. ISSN 0306-4530.

VAN DER DOELEN, R. H. A. et al. Early life stress and serotonin transporter gene variation interact to affect the transcription of the glucocorticoid and mineralocorticoid receptors, and the co-chaperone FKBP5, in the adult rat brain. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 8, n. October, p. 1-11, 2014.

_____. Early life adversity and serotonin transporter gene variation interact at the level of the adrenal gland to affect the adult hypothalamo-pituitary-adrenal axis. **Translational Psychiatry**, v. 4, n. 7, p. e409-e409, 2014.

VICTORA, C. G. et al. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. **Int J Epidemiol**, v. 26, n. 1, p. 224-7, Feb 1997. ISSN 0300-5771.

VISSER, P. S.; KROSNICK, J. A.; LAVRAKAS, P. J. Survey research. In: REIS, H. T. e JUDD, C. M. (Ed.). **Handbook of research methods in social and personality psychology**: Cambridge University Press, 2000. ISBN 0521559030.

WANKERL, M. et al. Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles. **Transl Psychiatry**, v. 4, p. e402, 2014. ISSN 2158-3188.

WEISSMAN, M. M.; JENSEN, P. What research suggests for depressed women with children. **J Clin Psychiatry**, v. 63, n. 7, p. 641-7, Jul 2002. ISSN 0160-6689 (Print)0160-6689.

WEISSMAN, M. M. et al. Assessing depressive symptoms in five psychiatric populations: a validation study. **Am J Epidemiol**, v. 106, n. 3, p. 203-14, Sep 1977. ISSN 0002-9262.

WESTDAHL, C. et al. Social support and social conflict as predictors of prenatal depression. **Obstet Gynecol**, v. 110, n. 1, p. 134-40, Jul 2007. ISSN 0029-7844.

WHIFFEN, V. E. The comparison of postpartum with non-postpartum depression: a rose by any other name. **J Psychiatry Neurosci**, v. 16, n. 3, p. 160-5, Sep 1991. ISSN 1180-4882.

WHIFFEN, V. E.; GOTLIB, I. H. Comparison of postpartum and nonpostpartum depression: clinical presentation, psychiatric history, and psychosocial functioning. **J Consult Clin Psychol**, v. 61, n. 3, p. 485-94, Jun 1993. ISSN 0022-006X.

WHITEFORD, H. A. et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. In: (Ed.). **Lancet**. England: 2013 Elsevier Ltd, v.382, 2013. p.1575-86. ISBN 1474-547X.

WIDOM, C. S.; BRZUSTOWICZ, L. M. MAOA and the "cycle of violence:" childhood abuse and neglect, MAOA genotype, and risk for violent and antisocial behavior. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 7, p. 684-9, Oct 1 2006. ISSN 0006-3223.

WISE, D. D.; FELKER, A.; STAHL, S. M. Tailoring treatment of depression for women across the reproductive lifecycle: the importance of pregnancy, vasomotor symptoms, and other estrogen-related events in psychopharmacology. **CNS Spectr**, v. 13, n. 8, p. 647-62, Aug 2008. ISSN 1092-8529.

WISNER, K. L. et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 5, p. 490-8, May 2013. ISSN 2168-6238.

WITT, W. P. et al. Poor prepregnancy and antepartum mental health predicts postpartum mental health problems among US women: a nationally representative population-based study. **Womens Health Issues**, v. 21, n. 4, p. 304-13, Jul-Aug 2011. ISSN 1049-3867.

WOODS, S. M. et al. Psychosocial stress during pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 202, n. 1, p. 61 e1-7, Jan 2010. ISSN 1097-6868.

WORKMAN, J. L.; BARHA, C. K.; GALEA, L. A. Endocrine substrates of cognitive and affective changes during pregnancy and postpartum. In: (Ed.). **Behav Neurosci**. United States, v.126, 2012. p.54-72. ISBN 1939-0084.

WORLD HEALTH, O. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. **Porto Alegre: Artmed**, 1993.

YIM, I. S. et al. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. **Annual review of clinical psychology**, v. 11, p. 99-137, 2015. ISSN 1548-5943.

YU, D. S.; LEE, D. T.; WOO, J. Psychometric testing of the Chinese version of the medical outcomes study social support survey (MOS-SSS-C). **Res Nurs Health**, v. 27, n. 2, p. 135-43, Apr 2004. ISSN 0160-6891.

ZACONETA, A. M. et al. Depression with postpartum onset: a prospective cohort study in women undergoing elective cesarean section in Brasilia, Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 3, p. 130-135, 2013. ISSN 0100-7203.

ZHANG, X. et al. Gene-environment interaction in postpartum depression: a Chinese clinical study. **J Affect Disord**, v. 165, p. 208-12, Aug 2014. ISSN 0165-0327.

ZONANA, J.; GORMAN, J. M. The neurobiology of postpartum depression. **CNS Spectr**, v. 10, n. 10, p. 792-9, 805, Oct 2005. ISSN 1092-8529.

ZOU, Y. et al. Hormonal changes and somatopsychologic manifestations in the first trimester of pregnancy and post partum. In: (Ed.). **Int J Gynaecol Obstet**. Ireland, v.105, 2009. p.46-9. ISBN 1879-3479.

ZUBARAN, C. et al. Validation of a screening instrument for postpartum depression in Southern Brazil. **Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology**, v. 30, n. 4, p. 244-254, 2009. ISSN 0167-482X.

_____. The Portuguese version of the Postpartum Depression Screening Scale-Short Form. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 36, n. 5, p. 950-957, Oct 2010. ISSN 1341-8076.

APÊNDICES

APÊNDICE A
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: Interação genético-ambiental nos estados depressivos pós-parto.

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Felipe Pinheiro de Figueiredo, Prof^ª. Dra. Cristina Marta Del Ben e Prof^ª. Dra. Heloisa Bettiol

TELEFONES PARA CONTATO: (16) 3602-3316, 3602-2607.

PATROCINADOR FINANCEIRO DA PESQUISA: FAPESP

OBJETIVOS DA PESQUISA:

Somos um grupo de pesquisadores da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) e estamos realizando uma pesquisa para entender o que faz algumas mães apresentarem sintomas depressivos no período pós-parto. Para isso, vamos estudar a inter-relação dos genes com o ambiente nos fatores associados à depressão pós-parto. Precisaremos, portanto, de algumas informações tanto de mães que apresentarão sintomas depressivos após o parto, como de mães que não apresentarão, por motivo de comparação. Convidamos você a participar desta pesquisa.

Antes de decidir se você participará deste estudo, queremos fornecer-lhe algumas informações.

Este é um formulário de consentimento, que fornece informações sobre a pesquisa. Você e a equipe de pesquisadores analisarão as informações. Faça perguntas quando quiser. Se concordar em participar da pesquisa, você deverá assinar este formulário. Forneceremos uma cópia para você guardar.

Antes de conhecer a pesquisa, é importante saber o seguinte:

- Você está participando voluntariamente. Não é obrigatório participar desta parte da pesquisa.
- Você pode decidir não participar ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem perder o seu acesso ou o acesso de seu bebê ao atendimento médico de rotina no pré-natal ou depois do parto, no serviço de saúde que escolher ou que tiver direito ou quaisquer outros benefícios a que você tenha direito.

Alguns dados deste projeto serão retirados da pesquisa para a qual você acabou de ser convidada a participar, e assinou o termo de consentimento, denominada “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras”. Outras informações serão retiradas de outro momento, que acontecerá por via telefônica, quando você estiver com 1 a 2 meses de pós-parto. Gostaríamos que você participasse, como voluntária, nos ajudando também neste outro estudo.

Lembramos que você poderá optar por participar deste estudo ou não, caso assim o desejar, sem que, com isso, sua participação no outro projeto fique inviabilizada. Caso aceite participar, você deverá assinar outro documento de concordância (termo de consentimento livre e esclarecido). Ressaltamos, mais uma vez, que é importante a sua participação nesta pesquisa, para que as informações obtidas possam contribuir para o conhecimento mais completo da sua saúde e de seu bebê. A seguir você vai encontrar a descrição deste estudo:

O QUE DEVO FAZER SE EU E MEU BEBÊ PARTICIPARMOS DESTA PESQUISA?

NO PRÉ-NATAL. Se você concordar em participar desta pesquisa, durante o pré-natal você responderá a questionários sobre suas condições de vida, de saúde e doenças, se você conta com o apoio e afeto de parentes e amigos, se viveu momentos de estresse, depressão ou ansiedade e se passou por experiências de discriminação racial e violência durante sua gestação. Você será convidada a realizar exames laboratoriais (coleta de sangue e de urina) para nos fornecer informações mais completas sobre a sua saúde e de seu bebê. As informações relevantes a este estudo serão retiradas da mesma base de dados da pesquisa “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras”. Dessa forma, o questionário a ser respondido e os exames laboratoriais serão os mesmos dessa pesquisa. Deles, utilizaremos neste projeto os seguintes dados:

- Do questionário:

A. Você vai responder a um questionário contendo diversas perguntas. Perguntaremos sobre seus partos anteriores, características da gravidez atual e do pré-natal, hábitos de vida e dados referentes ao pai do bebê. Você nos fornecerá informações sobre seus dados pessoais e sociais e, por fim, nos informará dados para contato.

B. Você vai responder a um questionário sobre racismo e experiências de discriminação racial com perguntas sobre onde e quantas vezes sofreu discriminação racial em qualquer fase da sua vida, como reagiu a situações de racismo e se já denunciou às autoridades uma discriminação racial. Por fim, se sofreu discriminação social, intelectual e pessoal, assim como quantas vezes, qual a causa da discriminação e como reagiu a essas situações.

C. Você vai responder a um questionário que busca identificar presença de estresse, depressão e ansiedade durante o período gestacional.

D. Você vai responder a um questionário sobre violência doméstica. Gostaríamos de saber se você sofreu algum tipo de violência, do tipo física e sexual, durante a gestação.

E. Você vai nos dizer se existe alguém que lhe ajude ao ficar doente, se existe alguém que lhe demonstre afeto, que lhe abraça, que lhe ouça quando precisa falar, em quem confie para compartilhar preocupações, para dar conselhos em situações de crise, que lhe distraia e divirta, entre outras.

- Dos exames laboratoriais:

Você fará exame de sangue. O sangue será colhido utilizando material descartável e por pessoas experientes [médico(a) ou enfermeiro(a)]. Esse exame medirá a quantidade de hormônio liberado no seu sangue em momentos de estresse. Alguns problemas genéticos que podem causar depressão pós-parto também serão estudados. Você não precisará fazer outra coleta de sangue, além daquela já realizada no projeto “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras”. O mesmo material sanguíneo será utilizado para a coleta das informações deste projeto.

NA ÉPOCA DO PARTO. Você receberá um cartão de identificação na época da avaliação do pré-natal, que vai identificá-la como participante da pesquisa, para que possamos localizá-la no hospital onde vai dar à luz. Após o parto, quando você estiver se sentindo disposta, você responderá a um questionário sobre as condições do parto, além de perguntas sobre hábitos e condições de vida. Neste momento, o questionário a ser respondido também será o mesmo da pesquisa “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras”. Deste, utilizaremos neste projeto os seguintes dados:

Você responderá a um questionário com diversas perguntas. Perguntaremos se a sua bolsa das águas rompeu antes da hora, se o seu parto foi estimulado com remédios, se você fez cesariana, usou drogas, complicações durante a gravidez, além de dados pessoais, sociais e hábitos de vida.

COM 1 A 2 MESES APÓS O PARTO. Por via telefônica, convidaremos você a responder um questionário com algumas perguntas a respeito de sintomas depressivos, menstruação atual, sintomas pré-menstruais, uso de medicações, depressão prévia e dados demográficos.

Caso detectemos, através do questionário respondido, que você poderia estar passando por um episódio depressivo pós-parto, você será convidada a participar de uma consulta com um psiquiatra no Hospital das Clínicas com o intuito de confirmar esse problema e, se necessário, iniciar um tratamento.

Além disso, algumas das puérperas, mesmo que não estejam passando por problemas de depressão, serão convidadas a participar de uma entrevista semelhante a fim de examinarmos a qualidade das informações colhidas por via telefônica.

Todas estas entrevistas serão realizadas sob a sua total aceitação e os custos de transporte serão pagos pela equipe realizadora do projeto.

QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DA PESQUISA?

As 1500 gestantes que estiverem participando da pesquisa “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e conseqüências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras” em Ribeirão Preto e aceitarem participar deste outro projeto.

QUANTO TEMPO DURARÁ NOSSA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA?

Você será avaliada, além dos momentos descritos anteriormente, outra vez quando você estiver com um a dois meses do parto. Esta avaliação será feita através de uma entrevista telefônica de aproximadamente 15 minutos e, se necessário, de uma consulta psiquiátrica de aproximadamente 50 minutos.

O QUE LEVARIA O MÉDICO A NOS RETIRAR DA PESQUISA ANTECIPADAMENTE?

Somente se você não desejar participar de qualquer uma das fases da pesquisa.

QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?

A coleta de sangue realizada durante o pré-natal pode causar algum desconforto, sangramento e/ou mancha roxa no local em que a agulha perfura a pele. Em casos raros, podem ocorrer desmaios ou infecção. Entretanto, tomaremos todos os cuidados para que isso não ocorra, e os profissionais que realizarão tais punções serão enfermeiros devidamente habilitados para tal.

Os profissionais que realizarão as entrevistas são médicos, psicólogos, assistentes sociais e enfermeiros treinados para as tarefas. O questionário, assim como a entrevista, pode conter algumas perguntas que lhe causem incômodo ao responder, entretanto, você terá a livre escolha de não responder a qualquer uma delas.

HÁ VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Você poderá ser beneficiado diretamente. A avaliação de episódios depressivos pós-parto poderá detectar algum problema que favoreça a interações de menor qualidade entre você e seu filho, mais perdas de consultas de rotina com o pediatra e maiores níveis de distúrbios psiquiátricos entre as crianças. No caso de ser detectado um possível episódio depressivo pós-parto, você será convocada para uma avaliação e tratamento por um médico Psiquiatra no Hospital das Clínicas, mas não há garantias absolutas que isto seja suficiente para evitar as possíveis conseqüências de um episódio depressivo pós-parto. Também é possível que você não receba qualquer benefício ao participar desta pesquisa, porém as informações coletadas nesta pesquisa podem ajudar outras pessoas que possam vir a ter risco de depressão pós-parto.

Lembramos que o sigilo de todas as informações será garantido, nenhum dado que permita sua identificação será fornecido. Quando este estudo acabar, os resultados serão discutidos com outros pesquisadores e divulgados para que muitas pessoas se beneficiem desse conhecimento, mas sem identificar as mães e os bebês participantes do estudo.

QUE OUTRAS OPÇÕES EU E MEU BEBÊ TEMOS, ALÉM DESTA PESQUISA?

Você deverá realizar o acompanhamento do pós-parto com seu médico normalmente, e, caso detectado algum problema psiquiátrico, ser encaminhada ou tratada conforme o protocolo do seu serviço de saúde, como recomendado para todas as puérperas.

E A CONFIDENCIALIDADE?

Os registros referentes a você e ao bebê permanecerão confidenciais. Você e o bebê serão identificados por um código, e suas informações pessoais contidas nos registros não serão divulgadas sem sua expressa autorização. Além disso, no caso de publicação deste estudo, não serão utilizados seus nomes ou qualquer dado que os identifiquem.

As pessoas que podem examinar seus registros são: o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**, a equipe de pesquisadores e os monitores da pesquisa.

QUAL É O CUSTO PARA MIM/MEU BEBÊ?

Os procedimentos realizados durante a pesquisa não terão nenhum custo para você. Você receberá auxílio para transporte no caso de ser convocada para a entrevista psiquiátrica, para que você não tenha nenhuma despesa, quando precisar ir da sua casa para o local da pesquisa.

EU RECEBEREI ALGUM PAGAMENTO?

Por ser uma participação voluntária, não haverá nenhum tipo de pagamento por sua participação nesse estudo.

O QUE ACONTECE SE EU OU MEU BEBÊ FICARMOS DOENTES?

Se você ou o seu bebê ficarem doentes **como resultado de sua participação nesta pesquisa**, vocês serão encaminhados diretamente para tratamento da doença, mas esse risco praticamente não existe. A assistência será fornecida pelo sistema de saúde brasileiro no hospital da pesquisa. Não existe programa de indenização por esta instituição. Você não renunciará a nenhum de seus direitos legais ao assinar este formulário de consentimento.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS E OS DO MEU BEBÊ COMO OBJETO DE PESQUISA?

Participar desta pesquisa é totalmente voluntário. Você pode escolher não participar ou retirar-se da pesquisa em qualquer momento. Você e o bebê serão tratados da mesma forma, o que quer que você decida.

Nós forneceremos novas informações sobre esta e outras pesquisas que podem afetar a saúde e bem-estar do bebê e sua vontade de permanecer na pesquisa. Se quiser receber os resultados da pesquisa, informe isto à equipe de pesquisadores.

O QUE FAÇO EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?

Para solucionar dúvidas relativas a este estudo ou a uma lesão relacionada à pesquisa, entre em contato com o médico Felipe Pinheiro de Figueiredo ou a Dra. Heloisa Bettiol nos telefones 3602-2607 e 3602-3316.

Para obter informações sobre seus direitos e os direitos de seu bebê como objeto de pesquisa, entre em contato com o **Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo** pelo telefone 3602-2228.

Este termo de consentimento livre e esclarecido explica o projeto de pesquisa. Por favor, faça perguntas sobre aquilo que você não entendeu. Se você não tiver perguntas agora, poderá fazê-las quando tiver através dos telefones mencionados acima. A participação é voluntária e você pode deixar a pesquisa em qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal. O tratamento e todos os cuidados do sistema de saúde estarão garantidos a qualquer tempo, mesmo que você não concorde em participar. Se você entendeu a explicação e concorda voluntariamente em participar deste estudo, por favor, assine abaixo.

Agradecemos muito a sua colaboração.

PÁGINA DE ASSINATURAS

Nome do voluntário: _____

Assinatura do Voluntário: _____

Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador: _____

Assinatura do Pesquisador: _____

Data: ____/____/____

Nome da Testemunha: _____

Assinatura da Testemunha: _____

Data: ____/____/____

APÊNDICE B

ARTIGOS PUBLICADOS

Arch Women's Ment Health (2015) 18:547–553
DOI 10.1007/s00737-014-0480-1

ORIGINAL ARTICLE

Postpartum depression screening by telephone: a good alternative for public health and research

Felipe Pinheiro de Figueiredo · Ana Paula Parada · Viviane Cunha Cardoso · Rosângela Fernandes Lucena Batista · Antônio Augusto Moura da Silva · Marco Antônio Barbieri · Ricardo de Carvalho Cavalli · Heloisa Bettiol · Cristina Marta Del-Ben

Received: 19 June 2014 / Accepted: 18 October 2014 / Published online: 9 November 2014
© Springer-Verlag Wien 2014

Abstract This study verified the reliability and validity of the Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS) administered by telephone interviews. In a cross-sectional study of a cohort from Brazil (BRISA), the EPDS was administered by telephone to 1,083 women within 12 months postpartum, and 257 (23.7 %) participants had an EPDS score ≥ 10 . At 67 ± 48 days after their telephone interview, 199 (EPDS $\geq 10 = 96$; EPDS $< 10 = 103$) participants were interviewed face-to-face using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) and completed the EPDS again by self-report. In 90 participants, the diagnosis of major depressive episode was confirmed by the SCID (EPDS $\geq 10 = 65$; EPDS $< 10 = 25$). The Cronbach's alpha coefficient was 0.861. The Spearman's correlation between the EPDS administered by telephone and the self-reported EPDS was 0.69 ($p < 0.001$). The receiver-operating characteristic (ROC) curve for the EPDS administered by telephone was 0.78 (95 % confidence interval (CI) = 0.72 to 0.84). Scores ≥ 10 showed a sensitivity of 72.2 %, a specificity of 71.6 %, and a positive predictive value of 67.7 %. The application of the EPDS by telephone is a suitable alternative

for clinical practice and research and represents a method to optimize the diagnosis of postpartum depression.

Keywords Edinburgh Postpartum Depression Scale · EPDS · Postpartum depression · Screening

Introduction

Depressive disorders during the postpartum period are prevalent and can cause significant damage to maternal health and child development (Kingston et al. 2012). During the puerperium, approximately 19.2 % of women can be affected by major or minor depression, which reflects one of the greatest periods of vulnerability to depressive disorders in the life span of women (Mann et al. 2010). The early diagnosis of postpartum depressive episodes reduces the morbidity and suffering of women during reproductive ages (Halbreich and Karkun 2006), which may also have an impact on the offspring and family morbidity (Dietz et al. 2009).

The current body of knowledge is inconsistent regarding the prevalence, impact, treatment, and pathophysiology of postpartum depression (Gjerdingen et al. 2007; Godderis 2011). The lack of consensus can be associated with several factors, including the use of different instruments for screening and diagnosis, the diversity in the definition of depression, and the lack of validation of screening and diagnostic tools in specific populations (Gavin et al. 2005; Halbreich and Karkun 2006; Mann et al. 2010). In addition, the pregnancy–puerperal period is frequently marked by changes in socioeconomic status, emotional state, life style, and demands of daily life (Halbreich and Karkun 2006; Clare and Yeh 2012), which can jeopardize data collection in population studies with representative samples (Patel et al. 2003; Halbreich and Karkun 2006).

F. P. de Figueiredo (✉) · A. P. Parada · C. M. Del-Ben
Department of Neurosciences and Behavior, Ribeirão Preto Medical School, Av. dos Bandeirantes 3900, Ribeirão Preto, SP 14048-900, Brazil
e-mail: ffigueiredo@usp.br

V. C. Cardoso · M. A. Barbieri · H. Bettiol
Department of Puericulture and Pediatrics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

R. F. L. Batista · A. A. M. da Silva
Department of Public Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

R. d. Cavalli
Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

Thus, an effective, low-cost, and broad screening procedure may impact the detection rates and treatment of suspected cases, thereby decreasing the negative consequences of postpartum depression (Gjerdingen and Yawn 2007; Kim et al. 2007; Hanusa et al. 2008; Hewitt et al. 2009; Clare and Yeh 2012). The use of assessments through telephone interviews can be a method to overcome shortcomings regarding the detection of postpartum depression, particularly in population-based surveys, which also include individuals with low socioeconomic status and literacy skills (Bonnel et al. 1998; Visser et al. 2000; Kempf et al. 2007; Kim et al. 2007).

The Edinburg Postpartum Depression Scale (EPDS) (Cox et al. 1987) is the most widely used instrument for the assessment of postpartum depression (Hewitt et al. 2009) because of its simplicity and speed of application. Although the EPDS was originally proposed as a self-administered instrument (Cox et al. 1987), in some studies of participants with minimal years of schooling, a previously trained interviewer applied the EPDS via a face-to-face interview (Santos et al. 2007). The EPDS has also been used through telephone interviews for the early detection and estimated prevalence of postpartum depression in different cultures and settings (Zelkowitz et al. 1995; Sebastián Romero et al. 1999; Chaudron et al. 2005; Giakoumaki et al. 2009; Horowitz et al. 2011; Mohammad et al. 2011; Ross et al. 2011; Dennis et al. 2012; Giardinelli et al. 2012; Wisner et al. 2013).

Despite the plurality of approaches and the need to validate assessments considering differences regarding ethnicity and sociodemographic features (Pop et al. 1992; Lee et al. 1998; Adonard et al. 2005; Logsdon et al. 2009), studies regarding the psychometric properties of the EPDS administered by telephone interviews remain scarce. The EPDS (cutoff point ≥ 10) identified 62 % of cases of major depressive disorder according to a DSM-IV diagnosis, whereas the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) identified only 31 % of depressed women. The Postpartum Depression Screening Scale (PDSS) identified 92 % of cases, but with a high level of false-positive results (94 %) (Hanusa et al. 2008). In a large study, 68.5 % of the women with an EPDS score equal to or higher than 10 had a diagnosis of major depressive disorder, whereas 22.6 % had a diagnosis of bipolar disorder (Wisner et al. 2013). These studies, however, did not include a comparison group of women with lower scores on the EPDS, which limited the complete assessment of the validity of the EPDS administered by telephone interviews.

Considering the impact of postpartum depressive states, the good acceptance of the EPDS as a screening instrument, and the importance of reliable and fast screening strategies for research and public health policies, this study aimed to verify the reliability and validity of the EPDS administered by telephone interviews.

Methods

Participants

This study was part of a larger project that aimed to evaluate the consequences of perinatal factors on child health. According to the original protocol, 1,400 pregnant women from 25 to 28 weeks of gestational age enrolled in prenatal care outpatient services in the city of Ribeirão Preto (SP), Brazil, from February 2010 to February 2011 were recruited. As part of the original study, during prenatal, delivery, and puerperium time points, extensive data regarding the socioeconomic variables, network support, health service availability, and gynecologic and obstetric and mental health problems were collected. Here, we only present data regarding the psychometric properties of postpartum depression screening by telephone interviews.

The local ethics committee approved the study, and all participants provided written consent after being fully informed of the research procedures. A referral for psychiatric follow-up was offered to all participants with a positive screening for postpartum depression.

Assessments

The occurrence of depressive symptoms was assessed by the EPDS (Cox et al. 1987), which was translated and adapted into Portuguese (Santos et al. 2007). The EPDS consists of ten questions, and each item is scored in four levels from 0 (not at all) to 3 (extremely). Scores between 9 and 13 are considered an indication of postpartum depression, depending on the validation study (Gibson et al. 2009). The Brazilian Portuguese version of the EPDS (Santos et al. 2007) has shown similar psychometric values compared with the original study (Cox et al. 1987), and a cutoff score of 10 has been considered indicative of depression (Santos et al. 2007; Figueira et al. 2009).

The diagnosis of a major depressive episode was assessed by the Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual fourth edition (DSM-IV), clinical version (SCID-CV) (First et al. 1997), translated and adapted into Portuguese (Del-Ben et al. 2001); this interview yielded a diagnosis based on the DSM-IV criteria (Apa 2000).

Raters

Twelve graduated professionals (psychiatry medical residents and psychologists) conducted the telephone interviews. Prior to data collection, training sessions were conducted, which featured a presentation of the methodology and interview protocol and standardization/training of the scale application through role-playing sessions. Each interviewer subsequently conducted a minimum of two telephone interviews with the

direct supervision of the first author. A protocol to introduce the questions was elaborated to standardize data collection. The items of the EPDS were read in the same order of the original version of the instrument, and the interviewers were oriented to interpret the best response to each question.

The confirmation or exclusion of a postpartum depression (PPD) diagnosis using the SCID was made by three psychiatrists and four clinical psychologists with clinical experience and proper training on the application of standardized interviews. A professional not involved in the telephone interviews and unaware of the EPDS score obtained in the telephone interview conducted the diagnostic interviews.

Procedures

During the first year after childbirth, the women enrolled in the BRISA cohort were contacted by telephone. The participants were aware of this telephone call because a statement related to it was included in the consent form signed during the pregnancy. After a standardized presentation of the study's aims, the participants were invited to answer the EPDS.

After the telephone calls, a research technician, who was not involved in the telephone or SCID interviews and who did not have previous contact with the participants, selected the participants by means of the scores obtained in the EPDS administered by telephone interview. A score equal to or above 10 was indicative of a potential diagnosis of current postpartum depression (PPD).

Each potential case (EPDS ≥ 10) was invited to a face-to-face interview during which the SCID was administered. The participants with an EPDS score lower than 10 were selected as controls and were matched with potential cases by age and date of delivery. For the scheduling of the face-to-face diagnostic interview, up to five telephone calls were made. In the case of no attendance for the scheduled consultation for the diagnostic interview, a new telephone contact was initiated, and the visit was rescheduled according to the availability of the participant.

At the time of the diagnostic interview (SCID), the mothers completed the EPDS again, but in a self-administered approach. The diagnostic interviews were conducted on a clinical research unit, and the EPDS was completed in an individual and quiet place.

Data analysis

Statistical analyses were performed using Stata/SE 10.0 for Windows (StataCorp, College Station, USA). The hypothesis of normal distribution was rejected by the Shapiro-Wilk test. Categorical data were analyzed using the chi-square test. The reliability of the scale was measured by the internal consistency using Cronbach's alpha coefficient. The predictive validity of the EPDS was calculated using the receiver-operating

characteristic (ROC) curve. The correlation between the EPDS administered by telephone and the self-administered EPDS was determined by the Spearman's correlation test. The level of significance was set at 0.05.

Results

Participant flow

From the original sample (1,400), 1,083 (77.4 %) participants were assessed by telephone interviews. The telephone interview was performed, on average, after 111 days of delivery (SD=98.6). The main reason for non-assessment during puerperium was the loss of contact because of changes in the telephone number. The missing sample was composed by a higher proportion of women who were younger ($p<0.001$), less educated ($p=0.007$), poorer ($p=0.013$), and had a lower proportion of marital bond ($p<0.001$) compared with the participants who were assessed after delivery. The differences in ethnicity, anxiety, and depression during pregnancy were not significant ($p>0.05$) between the groups.

In 257 of 1,083 participants (23.7 %), the EPDS score administered by telephone was equal to or higher than 10, and all participants were invited to visit the clinical research unit for a diagnostic interview with a psychiatrist or psychologist. After matching by age and date of delivery, 239 women with EPDS scores lower than 10 were also invited to a face-to-face interview. More than half of the women refused to visit the research unit and dropped out of the study. The reasons for withdrawal were primarily mobility difficulties regarding travel to the clinical research unit and work commitments. The women with an EPDS score higher than 10 that withdrew from the study were referred to medical assistance in the public health system. The face-to-face interview was performed, on average, 67 days (SD=48.1) after the telephone interview. Figure 1 shows the flowchart of the participants included in the study.

Sample features

In this cross-sectional design, 199 women aged 14 to 39 years (mean=27.3, SD=5.5) were interviewed on two occasions (telephone screening and face-to-face interview). Among these mothers, 5.0 % had a university degree, 68.8 % completed high school, 25.6 % completed primary education, and 0.5 % were only literate. Regarding marital status, 80.4 % had a partner living with them. Regarding monthly income, 10.2 % of the women's families had received six units or more of the minimum Brazilian wage per month (R\$ 545.00 in 2010, which was equivalent to US\$ 291.54) and 63.1 % had received from 2 to 6 minimum wage units.

Fig. 1 Flowchart representing the assessment methodology

The diagnosis of a major depressive episode during the postpartum period was confirmed by the SCID in 90 participants (65 participants with an EPDS ≥ 10 and 25 participants with an EPDS < 10). The occurrence of a current major depressive episode was ratified in 67.7 % of the 96 participants enrolled in the screening by telephone interview (EPDS ≥ 10) as a potential case, and the absence of a major depressive episode was confirmed in 75.7 % of the 103 participants screened as the control group (EPDS < 10).

Psychometric parameters

The reliability was calculated considering the internal consistency of each item of the EPDS regarding the total score. From the resulting co-variance matrix, a Cronbach's $\alpha = 0.861$ was obtained.

As shown in Fig. 2, the ROC curve for the EPDS applied by telephone interview was 0.78 (95 % CI=0.72 to 0.84), and the ROC curve for the data obtained by the self-administered EPDS administered immediately after the diagnostic interview (SCID) was 0.89 (95 % CI 0.84 to 0.93). The EPDS administered at the time of the diagnostic interview showed a higher predictive validity compared with the EPDS administered during the telephone screening ($\chi^2 = 10.49$, $p = 0.001$).

Table 1 shows the validity parameters for the EPDS administered at both time points according to different cutoff points. For the EPDS administered by telephone interview, scores ≥ 10 showed a sensitivity of 72.2 %, a specificity of 71.6 %, and a positive predictive value of 67.7 %. With a cutoff ≥ 12 , the sensitivity was lower (58.9 %), the specificity was increased (81.6 %), and the positive predictive value was slightly higher (72.6 %).

Fig. 2 Predictive validity demonstrated by the ROC curves of the EPDS by telephone interview and self-report

In the self-report assessment, scores ≥ 10 in the EPDS showed the following values: sensitivity=85.6 %, specificity=77.1 %, and positive predictive value=75.5 %. With a cutoff ≥ 12 , the sensitivity was 75.6 %, the specificity was 86.2 %, and the positive predictive value was 81.9 % (Table 1).

Table 1 Predictive validity of the EPDS according to the cutoff point and interview method ($n = 199$)

Cutoff point	EPDS by telephone (%)	EPDS by self-report (%)
Sensitivity		
≥ 9	75.6	86.7
≥ 10	72.2	85.6
≥ 11	64.4	83.3
≥ 12	58.9	75.6
≥ 13	52.2	72.2
≥ 14	48.9	67.8
Specificity		
≥ 9	66.1	68.8
≥ 10	71.6	77.1
≥ 11	77.1	81.6
≥ 12	81.6	86.2
≥ 13	84.4	89.0
≥ 14	85.3	93.6
Positive predictive value		
≥ 9	64.8	69.6
≥ 10	67.7	75.5
≥ 11	69.9	78.9
≥ 12	72.6	81.9
≥ 13	73.4	84.4
≥ 14	73.3	89.7

The Spearman's correlation was conducted between the total scores of the EPDS administered by the telephone interview and the self-administered EPDS. There was a strong, positive correlation between the EPDS administered at both time points ($\rho=0.69$, $p<.001$).

Discussion

This study aimed to verify if the application of a largely used screening scale by telephone is a suitable alternative for the detection of postpartum depression for clinical assessments and research purposes. We demonstrated that when administered by a telephone interview with skilled professionals, the Edinburg Postpartum Depression Scale (EPDS) maintains its psychometric properties compared with previous reports of the self-administered EPDS (Gibson et al. 2009).

When a cutoff point equal to or higher than 10 was adopted, we identified a sensibility of 72.2 % and a specificity of 71.6 % of the EPDS administered by a telephone interview compared with a gold standard diagnostic interview (SCID/DSM-IV). Although our results regarding the psychometric properties of the postpartum depression screening by telephone interview are clearly satisfying, they are slightly lower compared with the values obtained by studies in which the application was based on a face-to-face approach. For example, in Brazilian studies that used a cutoff point ≥ 10 , a higher sensitivity (82.6 %; 86.4 %) and a similar or higher specificity (65.4 or 91.1 %, respectively) were attained (Santos et al. 2007; Figueira et al. 2009). These previous data are closer to the data obtained in this study with the self-reported EPDS (sensitivity=85.6 %, specificity=77.1 %). The lower values obtained with the telephone interview can be to the result of discomfort, anxiety, and the interference of external factors associated with the telephone approach (Manning et al. 2012). More importantly, the time gap between the telephone and face-to-face interviews in our study was approximately 2 months, on average, and during this period, changes in the symptoms may have occurred. Nevertheless, the high reliability (internal consistency) and the significant positive correlation between the EPDS administered by telephone and the self-report EPDS administered on the same day as the face-to-face diagnostic interview were associated with relatively high values of sensibility and specificity. Thus, these findings support the application of the EPDS by telephone as a suitable alternative for the screening of postpartum depression.

When our data were compared with the findings from other studies that used a telephone approach, we identified a slightly higher (Hanusa et al. 2008) or similar (Wiser et al. 2013) predictive positive value regarding the diagnosis of a major depressive episode. In the former study (Hanusa et al. 2008), the diagnosis of postpartum depression was confirmed by the

Diagnostic Interview Schedule (DIS) (Robins et al. 1981), whereas in our study and in the later study (Wiser et al. 2013), the diagnosis was confirmed by the SCID. The DIS is a fully structured interview developed to assess psychiatric disorders in large-scale, epidemiological surveys; as a structured interview, it is suitable for trained lay interview administration and clinical judgments are not required (Hewitt et al. 2009). The use of highly structured interviews designed to access general psychiatric disorders in a puerperal population can lead to false-positive results because of the higher incidence of somatic symptoms and mood changes during the pregnancy and puerperal periods (Westdahl et al. 2007). In our study, in addition to assessing the validity of the screening by a telephone interview, we also correlated it with a self-report assessment. With these data, we can approximate the EPDS administered by telephone with a personal interview.

The postpartum period provides mobility difficulties for the mother with a newborn that requires special care. When added to depressive states, the difficulties in attending clinics for consultations and surveys may be even higher. The use of instruments by telephone represents an approach to optimize the methods of research, particularly in populations with limited access to the face-to-face approach. In addition, there is the benefit of the reduction of costs and the ease of detection of common morbidities in the general population, such as postpartum depression (Hewitt et al. 2009; Manning et al. 2012). At a time in which public health resources are scarce, awareness regarding its use is warranted (Da Silva Lima et al. 2013) and the use of a screening instrument for postpartum depression administered by telephone could represent an alternative for face-to-face assessments. On the other hand, the economic impact of the increased detection of false-positive cases should be considered and further studied (Hewitt et al. 2009).

It is important to highlight that although telephone screening can reduce time and costs, the application of instruments via telephone requires a training program of communication skills, including the recognition of situations in which the response of the listener may not be correct (Kempf et al. 2007; Manning et al. 2012). Other limitations of telephone screening include the lack of visual cues from the patient, doubts regarding the reliability of the information provided, the impossibility of controlling environmental factors, and the difficulty of establishing a complete rapport with the patient (Manning et al. 2012). The study reported here was careful to conduct this training and to recruit interviewers familiarized with the diagnostic process in mental health, which may have contributed to the high psychometric indices.

An important limitation of this study is the large number of subjects who did not attend the diagnostic assessment (61.3 %) despite multiple attempts to schedule the face-to-face interviews. The missing participants were significantly younger, poorer, less educated, and more likely to be single

than the participants enrolled in the study. This finding may reflect a major difficulty of population-based studies, i.e., the follow-up loss (Booker et al. 2011). An alternative to overcome this limitation would be to conduct home visits for the diagnostic interviews (Wisner et al. 2013) or to opt for the use of interviews via phone for the confirmatory diagnosis. For example, in a low and middle income country such as Brazil, approximately 84 % of women aged 20 to 29 years have access to mobile phones (Ibge 2011). Even in Brazilian regions with lower socioeconomic status, access to a telephone reaches 72 % (Ibge 2011). Thus, the application of a telephone interview represents a method to reduce the underdiagnosis, undertreatment, and harmful impact of postnatal depression for women, children, and families.

We identified a high prevalence of postpartum depression in our sample. When a cutoff point ≥ 10 was considered, the prevalence of PPD obtained in this study (23.7 %) was similar to that obtained in other studies previously described in Brazil (Figueira et al. 2009) and observed among low-income women (Kim et al. 2007) with Hispanic (Chaudron et al. 2005) or Arabic (Mohammad et al. 2011) backgrounds, but higher than that reported in populations from countries with higher incomes (Dennis et al. 2012; Giardinelli et al. 2012; Wisner et al. 2013). These data reinforce the relevance of fast, easy, and cheap methods for the early detection of postpartum depression.

The study reported here has implications for health care during the postpartum period in planning health strategies and research on the subject. Telephone interviews represent a useful tool for epidemiological studies because of the low cost and simple logistics. The EPDS is an instrument that can be easily administered and requires little training for its correct use. Therefore, the EPDS administered by telephone may be used to assess the presence and severity of depressive symptoms during the postpartum period.

Acknowledgments Financial support: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). AAMS, MAR, HB, and CMDR are recipients of research fellowships from "Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico" (CNPq).

Conflict of interest The authors certify that they have no commercial or associative interest that represents a conflict of interest in connection with the manuscript.

References

- Adjuard F, Cibergual-Fraudenhal NM, Golse B (2005) Validation of the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) in a sample of women with high-risk pregnancies in France. *Arch Womens Ment Health* 8(2):89–95.
- Apa (2000) Diagnostic criteria from DSM-IV-TR, 12th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC, p 370, ISSN 0890-4202/262 (print)
- Bonnel P, Le Nis M (1998) The quality of survey data: telephone versus face-to-face interviews. *Transportation* 25(2):147–167.
- Booker CL, Harding S, Removal MA (2011) Systematic review of the effect of interview methods in population-based cohort studies. *BMC Public Health* 11(1):249, ISSN 1471–2458
- Chaudron LH et al (2005) Prevalence of maternal depressive symptoms in low-income Hispanic women. *J Clin Psychiatry* 66(4):418–423.
- Chen CA, Yeh J (2012) Postpartum depression in special populations: a review. *Obstet Gynecol Surv* 67(5):313–23, ISSN 0029–7828
- Cox JL, Holden JM, Sagovsky R (1987) Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 150: 782–786.
- Da Silva Lima AFB et al (2013) Economic evaluation in the field of mental health: conceptual basis. *Rev Bras Psiquiatr* 35(2):186–192, ISSN 1516–4446
- Del-Ben CM et al (2001) Confiabilidade teste-reteste da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica (SCID-CV) traduzida para o Português. *Rev Bras Psiquiatr* 23:4
- Dennis CL, Hastings M, Vigod S (2012) Epidemiology of postpartum depressive symptoms among Canadian women: regional and national results from a cross-sectional survey. *Can J Psychiatry* 57(9): 537–546.
- Dietz LJ et al (2009) Maternal depression, paternal psychopathology, and toddler's behavior problems. *J Clin Child Adolesc Psychol* 38(1): 48–61, ISSN 1537-4416
- Figueira P et al (2009) Edinburgh Postnatal Depression Scale for screening in the public health system. *Rev Saúde Pública* 43 Suppl 1:79–84.
- First M (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Clinical Version (SCID-CV). Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, New York
- Gavin NI et al (2005) Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 106(5 Pt 1):1071–83.
- Giakouraki O et al (2009) The role of maternal anxiety in the early postpartum period: screening for anxiety and depressive symptomatology in Greece. *J Psychosom Obstet Gynecol* 30(1): 21–8.
- Giardinelli L et al (2012) Depression and anxiety in perinatal period: prevalence and risk factors in an Italian sample. *Arch Womens Ment Health* 15(1):21–30.
- Gibson J et al (2009) A systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antenatal and postpartum women. *Acta Psychiatr Scand* 119(5): 350–364.
- Gjerdengen DK, Vawn BP (2007) Postpartum depression screening: importance, methods, barriers, and recommendations for practice. *J Am Board Fam Med* 20 (3): 280–288.
- Godderis R (2011) Iterative generation of diagnostic categories through production and practice: the case of postpartum depression. *Cult Med Psychiatry* 35(4):484–500, ISSN 0165-005x
- Hallbreich U, Kiekou S (2006) Cross-cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms. *J Affect Disord* 91(2):97–111, ISSN 0165–0327
- Hanusa BH et al (2008) Screening for depression in the postpartum period: a comparison of three instruments. *J Womens Health (Larchmt)* 17(4):585–596.
- Hewitt C et al (2009) Methods to identify postnatal depression in primary care: an integrated evidence synthesis and value of information analysis. *Health Technol Assess* 13(36):1–145, 147–230.
- Hornowitz JA et al (2011) A community-based screening initiative to identify mothers at risk for postpartum depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 40(1):52–61.
- Ibge, I. B. D. G. E. E. Pesquisa Nacional sobre Amostra de Domicílios—PNAD (2011) Acesso à internet e posse de telefone móvel celular para uso pessoal. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/acessointernet2011/default.shtm>. Accessed 15 Jan 2014.

- Kempf AM, Remington PL (2007) New challenges for telephone survey research in the twenty-first century. *Annu Rev Public Health* 28: 113–126.
- Kim H, Becha Y, Tipnis A (2007) Automated depression screening in disadvantaged pregnant women in an urban obstetric clinic. *Arch Womens Ment Health* 10(4):163–9, ISSN 1434–1816 (Print)
- Kington D, Tough S, Whitfield H (2012) Prenatal and postpartum maternal psychological distress and infant development: a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev* 43(5):683–714, ISSN 0009–398x
- Lee DT et al (1998) Detecting postnatal depression in Chinese women. Validation of the Chinese version of the Edinburgh postnatal depression scale. *Br J Psychiatry* 172(5):433–437, ISSN 0007–1226
- Logsdon MC, Ussif WM, Nering M (2009) Validation of Edinburgh postnatal depression scale for adolescent mothers. *Arch Womens Ment Health* 12(6): 433–440.
- Mann R, Gilbody S, Adamson J (2010) Prevalence and incidence of postnatal depression: what can systematic reviews tell us? *Arch Womens Ment Health* 13(4):295–305
- Manning NA et al (2012) Role of telephone triage in obstetrics. *Obstet Gynecol Surv* 67(12):810–816, ISSN 0029–7828
- Mohammed KI, Garbille I, Creedly DK (2011) Prevalence and factors associated with the development of antenatal and postnatal depression among Jordanian women. *Midwifery* 27(6): e238–e245.
- Patel MX, Doku V, Tennakoon L (2003) Challenges in recruitment of research participants. *Adv Psychiatr Treat* 9(3):229–238, ISSN 1355–5146
- Pop VI, Komproe IH, Van Son MJ (1992) Characteristics of the Edinburgh post natal depression scale in The Netherlands. *J Affect Disord* 26(2):105–110, ISSN 0165–0327
- Robins LN et al (1981) National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule—its history, characteristics, and validity. *Arch Gen Psychiatry* 38(4):381–9, ISSN 0003–990X (Print) 0003–990x
- Ross LE et al (2011) Rural residence and risk for perinatal depression: a Canadian pilot study. *Arch Womens Ment Health* 14(3):175–185.
- Santos ES et al (2007) Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. *Cad Saude Publica* 23 (11): 2577–2588.
- Sebastião Romero E et al (1999) [Postpartum depression in the health area of Toledo]. *Acta Psiquiatr* 24(4):215–219.
- Vincent PS, Krosnick JA, Lavrakas PJ (2000) Survey research. In: Reis HT, Judd CM (eds). *Handbook of research methods in social and personality psychology*: Cambridge University Press, Cambridge
- Westhead C et al (2007) Social support and social conflict as predictors of perinatal depression. *Obstet Gynecol* 110(1):134–40, ISSN 0029–7844 (Print) 0029–7844
- Wiener KL et al (2013) Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnosis in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry* 70(5):490–498.
- Zolkowitz P, Miller TH (1995) Screening for post-partum depression in a community sample. *Can J Psychiatry* 40(2):80–86.

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Review

The Influence of genetic factors on peripartum depression:
A systematic review Felipe Pinheiro Figueiredo ^{a,*}, Ana Paula Parada ^a, Luiza Ferreira de Araujo ^b,
Wilson Araujo Silva Jr ^b, Cristina Marta Del-Ben ^a^a Department of Neuroscience and Behavior, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Brazil^b Department of Genetics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 October 2014

Accepted 7 October 2014

Available online 19 October 2014

Keywords:

Postpartum depression

Pregnancy depression

Genetic

Gene

Polymorphism

ABSTRACT

Background: This systematic review aimed to explore the potential influence of genetic factors on the symptoms of peripartum depression and to critically analyze the methodologies employed by the examined studies.**Methods:** A systematic review of the literature indexed prior to July 2014 identified 200 articles. After applying the inclusion and exclusion criteria, 39 papers were included.**Results:** The papers predominantly featured a molecular genetic approach ($n=35$), and the majority examined polymorphisms ($n=27$). Most studies used samples of Caucasians living in high income countries. The results suggest that the influence of genetic factors become more consistent when methodological variations among the studies are considered. Environmental stressors are also important variables that influence the relationship between genetic factors and peripartum depressive states. In addition, differences in the influence of genetic factors were observed depending upon the precise time point during pregnancy or the postpartum period that was examined in the studies. The late stages of pregnancy and the early postpartum period were times of greater genetic vulnerability.**Limitations:** This study was limited by the small number of papers reviewed and by the lack of information regarding whether the effects of genetics on peripartum depression are specific to certain ethnicities and/or stressors.**Conclusions:** Genetic studies of perinatal depression reinforce a pathophysiological role of the hormonal changes inherent in the childbirth period. However, the distinction between depressive episodes that begin during pregnancy from those that begin during the postpartum period can still be useful to improve our understanding of the pathophysiology of depressive disorders.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	266
2. Methods	266
2.1. Inclusion/exclusion criteria	266
2.2. Research strategy	266
2.3. Data extraction	267
3. Results	267
3.1. Behavioral genetics	267
3.2. Molecular genetics studies examining specific genetic polymorphisms	267
3.2.1. Depression during pregnancy	269
3.2.2. Postpartum depression	269
3.3. Molecular genetic studies using other modern methodologies	270
4. Discussion	271

* Correspondence to: Av. dos Bandeirantes 3900, 14048-900 Ribeirão Preto, SP, Brazil. Tel.: +55 16 36022607; fax: +55 16 36 022544.

E-mail address: ffigueiredo@rnp.br (F.P. Figueiredo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.016>

0165-0327/© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Role of funding source	272
Conflict of interest	272
Acknowledgments	272
References	272

1. Introduction

The perinatal period is a time of great vulnerability to depressive states. It has been estimated that as many as 18.4% of women are affected by depressive symptoms during pregnancy (Gavin et al., 2005) and up to 19.2% of women suffer depression during the postpartum period (Gavin et al., 2005; Mann et al., 2010). Under-scoring the importance of these high prevalence rates, depressive states during the peripartum period have a significant negative impact on not only the woman but also the offspring and the family (Dietz et al., 2009; Kingston et al., 2012; Stein et al., 1991).

Faced with insufficient evidence demonstrating a clear distinction between postpartum and gestational depressive episodes [for further discussion, see (Coddneris, 2011; Whiffen, 1991)], in the 5th revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), the American Psychiatric Association (APA) has proposed the term “peripartum onset” as a specifier for major depressive episodes occurring during pregnancy and/or the postpartum period (American Psychiatric Association, 2013). The current recommendation is to consider not only depressive symptoms that begin within the first 4 weeks after delivery but also the symptoms that emerge during pregnancy. In making this choice, the APA discards the potential distinctions between depressive episodes occurring during pregnancy and puerperium. However, these distinctions are not only historical; they are also based on etiological hypotheses (Coddneris, 2011).

Several studies have attributed postpartum depressive symptoms to hormonal changes inherent to the peripartum period (Bibch et al., 2003; Bibch et al., 2000). In addition, there is an evidence that postpartum depressive episodes exhibit a more delayed response to antidepressants in comparison with depressive episodes that occur during other phases of the woman's life and that they require higher antidepressant doses to achieve a clinical response (Hendrick et al., 2000). These findings may be related to changes in central nervous system function and their impact on the physiopathology of depressive symptoms that occur during the postpartum period.

However, the hypotheses related to biological changes are not consensual (Bloch et al., 2003). The fact that male parents are also at a higher risk for depressive symptoms in the peripartum period also suggests that psychosocial factors may play a significant role (Coddneris, 2011). Furthermore, the reported associations between depression and the levels of sexual steroids have been contradictory or inconsistent (Miller, 2002; Patel et al., 2012; Seyfried and Marcus, 2003). In addition, biological factors alone do not appear to be sufficient to demonstrate a distinct physiopathology in postpartum depressive episodes compared to depressive episodes that occur during other periods of the life (Coddneris, 2011).

As a counterpoint, those who argue in favor of a distinct etiological mechanism for peripartum depressive episodes emphasize the importance of individual differences in the susceptibility to the development of depressive symptoms in response to specific biological factors (Miller, 2002; Patel et al., 2012; Seyfried and Marcus, 2003). The fact that family history is an important risk factor for peripartum depression (Beck, 2001; Robertson et al., 2004) suggests a possible role of genetic factors in this individual susceptibility.

Peripartum depressive episodes can be a good model for understanding the pathophysiology of depression because this phenomenon occurs only in one sex over a limited age range during a specific

period of life that can be predicted (Whiffen, 1991). Thus, studies based on genetic factors and the role of individual susceptibility on peripartum depression have the potential to reveal possible differences or similarities in the pathophysiology of depressive disorders. Thus, when studying genetics, we are able to evaluate the role of individual susceptibility in depression and to analyze the possible pathophysiological similarities between depressive episodes that occur during different periods.

In this regard, in 2010, Conwin and colleagues conducted a non-systematic review in which they reported that only two studies have been published evaluating genetic factors in postpartum depression, both of which were related to the monoaminergic system. Such findings limited the authors' conclusions, but they also provided an impetus for further research (Conwin et al., 2010). More recently, there have been a significant number of publications concerning this topic.

Considering the number of studies published over the last four years, the doubts about the existence of an etiological distinction between postpartum and pregnancy depression and the new recommendations for DSM-V specifiers, the aim of this study was to explore the potential influence of genetic factors on peripartum depressive symptoms while critically analyzing the methodologies of the relevant studies. More specifically, we sought to determine whether the studies that assess genetic factors during the peripartum period provide an evidence of pathophysiological distinctions between gestational and postpartum depressive states.

2. Methods

2.1. Inclusion/exclusion criteria

We included original papers that used a behavioral genetics or candidate gene approach to investigate the occurrence of depressive symptoms during pregnancy and/or the postnatal period. We performed a search of papers published in English, Portuguese or Spanish, regardless of the publication date.

We excluded studies using animals, case reports and the literature reviews as well as conference and congress reports. We also excluded studies that evaluated other psychiatric morbidities, assessed depressive states outside of the peripartum period and did not discriminate between gestational and postpartum depressions. We also excluded all studies that investigated only the offspring's genetic factors.

2.2. Research strategy

We performed a systematic review of the literature indexed in PUBMED and the Web of Science using the following terms: “Postpartum depression” OR “Pregnancy depression” OR “Perinatal depression” and “Gene” or “Genetic”. Only studies published prior to July 2014 were included. A total of 200 articles were identified. Duplicate studies that were identified in both databases were excluded ($n=58$). The first and second authors of this study independently analyzed each published paper to determine whether it met the inclusion or exclusion criteria. Discrepancies were discussed with the first author, and a consensus was reached for all final decisions. Thirty-five complete texts were selected, and four additional articles found by

Fig. 1. Flowchart of the selection of the studies included in the review showing the exclusion criteria.

cross-reference were also included, resulting in a total of 39 articles for this review. The reasons for exclusion are described in Fig. 1.

2.3. Data extraction

The first author extracted the data, and any remaining questions were discussed with the last author. After the initial reading, we excluded one paper (Tortajada et al., 2009) from the final analyses because its data were taken from the same sample as the data from another paper, with the only difference being the use of a different statistical method (Sanjuan et al., 2008).

Information regarding the main characteristics and methods of the studies were extracted and grouped according to the methodological approach adopted (behavioral genetics or molecular genetics) and by the period during which depression was measured (pregnancy or the postpartum period). We subsequently further subdivided the molecular genetics studies according to their specific type of research approach. One group of studies consisted of papers investigating the relationships between polymorphisms and the phenotype evaluated, and the other group was comprised of studies using other modern methodologies (e.g., global gene expression profiles, genome wide association and epigenetic studies). We collected methodological and results information from each study and plotted it in tables. We extracted the number of subjects and ethnic variations in each sample, the methods utilized to measure the depression symptoms, the genetic factors and the primary results from each study.

3. Results

The studies predominantly utilized a molecular genetic approach ($n=35$), and most examined polymorphisms ($n=27$). Among these 35 studies, only three could be classified as behavioral genetics studies.

3.1. Behavioral genetics

In a sample of 838 twin pairs (539 MZ), 38% of the variability in the responses to a screening questionnaire aiming to detect depression during the postpartum period could be attributed to

genetic factors. However, genetic factors were shown to be responsible for 25% of variability for depression diagnoses that were made via a standard diagnostic interview. (Threlow et al., 1999)

In an assessment of 148 childbearing women and their families, it was shown that perinatal depressive episodes in the mother can predict perinatal depressive episodes in the daughter. Furthermore, the risk prediction of perinatal depressive episodes was greater for depressive episodes that began during the postpartum period ($OR=3.96$) than for those that emerged during pregnancy ($OR=2.28$) (Murphy-Brown et al., 2005).

Forty et al. (2006) analyzed 46 pairs of parous women with family aggregations of recurrent depressive disorders. They found a significant correlation with depression occurring within the first 4 weeks after the delivery. However, this correlation was not observed when the depression occurred for longer periods (i.e., until 6 months after delivery). Furthermore, depressive symptoms that emerged between 6 and 8 weeks postpartum had the greatest familial aggregation.

3.2. Molecular genetics studies examining specific genetic polymorphisms

The studies that investigated specific polymorphisms ($n=27$) are summarized in Table 1. The number of subjects in each sample ranged from 69 to 6809. Most studies evaluated women living in high-income countries located in the northern hemisphere ($n=20$), and the study subjects were predominantly white or Caucasian ($n=16$). Seven studies did not specify the ethnicity of the participants.

A majority of the studies measured the symptoms of depression during the postpartum period ($n=34$). Of these, 10 evaluated depression symptoms during both the perinatal and postnatal periods. Only three studies investigated the gestational period alone.

The Center for Epidemiological Studies Depression score (CES-D) (Radloff, 1977) and the Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS) (Cox et al., 1987) were the most common scales utilized for the identification of depressive states during pregnancy and the postpartum period. Seventeen studies evaluated depressive symptoms using categorical measures, eight using continuous measures and two using both (Binder et al., 2010; Sanjuan et al., 2008). In addition, one study evaluated depression during pregnancy and the postpartum

Table 1
Studies that investigated specific polymorphisms ($n=27$).

Authors	Sample	Country ethnicity	Gene (G)	Environment (E)	Screening/diagnosis	Pregnancy (weeks)	Postpartum (weeks)	G	GE interaction
Josefsson et al. (2004)	145	Sweden/NI	CYP2D6	–	EPDS ≥ 10	35–36		NS	NA
Scheid et al. (2007)	568	EUA/Non-Hispanic White	5HTT (1/5)	SLE abuse	CES-D ≥ 18	15–27	6–8 24 ^a NA	NS NS NS	+
Sanjuan et al. (2008)	1804	Spain/Caucasians	5-HTT (1/5 + STin2)	–	EPDS (c) DKS	NA	< 1 8 32	NS + NS	NA
Doornbos et al. (2009)	89	The Netherlands/White	5HTT (1 _A /1 _C /5) COMT MAOA	–	EPDS (c)	16 ^a 36 ^a		NS + +	NA
Xie and Innis (2009)	69	Canadian/White ⁱ	FADS1/FADS2	–	EPDS ≥ 10	36 ^a	6 ^a 12 ^a	NS +	NA
Binder et al. (2010)	206	EUA/White ⁱ	5HTT (1 _A /1 _C /5)	–	SCID HRSD (c)	< 20 ^a > 30 ^a	8 ^a 24 ^a	NS +	NA
Figueira et al. (2010)	227	Brazil/NI	BDNF	SLE	EPDS ≥ 12 MINI	NA	< 8 ^a 9–24 ^a	NS	
Ivorra et al. (2010)	317	Spain/NI	5HTT (1/5) STin2 DRD4 MAOA	–	EPDS (c)	NA	8 ^a	NS NS	NA
Comasco et al. (2011a)	275	Sweden/NI	5HTT (1/5) BDNF PER2	SLE season	EPDS (c)	NA	32 ^a 6 ^a	NS +	+
Comasco et al. (2011b)	275	Sweden/NI	5HTT (1/5) COMT MAOA	SLE/HPP/MS	EPDS ≥ 12	NA	24 ^a 6 ^a	NS +	NS
Scheid et al. (2011)	698	EUA/ African-descent	5HTT (1 _A /1 _C /5)	SLE Abuse	CES-D ≥ 18	15–27	24 ^a NA	NS NS	+
Mitchell et al. (2011)	1206	EUA/Black ⁱ	5HTT (1/5+STin2)	SES	CIDI-SF	NA	52	NS	+
Lewis et al. (2011)	6294	UK/White	CHRNA	Smoking	EPDS ≥ 13	18 ^a 32 ^a	NA	NS NS	NS
Lewis et al. (2012)	6809	UK/White	MTHFR	Folic acid supplementation	EPDS (c) ²	18 ^a 32 ^a		NS NS	NS
Fasching et al. (2012)	361	Germany/Caucasians	TPH2	–	EPDS (c)	29–42	8–32 8–84	NS +	NA
Mehta et al. (2012)	419	Germany/Caucasians	5HTT (1/5)	SLE	EPDS (c)	29–42	< 1 24–32	NS +	NS
Gelabert et al. (2012)	237	Spain/Caucasians	5-HTT (1/5+ +STin2)	–	SCID EPDS ≥ 10	NA	< 1 24–32	NS +	NS
Mileva-Seitz et al. (2013)	187	Canadian/White ⁱ	OXT OXTR	ECQ	CES-D (c) ²	12–24	1–24	NS +	NA
Jonas et al. (2013)	280	Canadian/White ⁱ	OXT OXTR	CTQ	CES-D ≥ 27	NA	24 ^a	NS	+
Pinheiro et al. (2013)	207	Brazil/NI	5HTT (1/5)	SLE pregnancy	MINI EPDS ≥ 13	NA	24 ^a 6–13	NS +	+

Spanish sample, a high-expression genotype (11/1212) of the 5-HTT was significantly associated with depressive symptoms (measured using the EPDS), but not with the diagnosis of a major depressive episode. This association was significant during the early postpartum period (i.e., 8 weeks), but not during the late postpartum period (32 weeks) (Sanjuan et al., 2008). Similar results were observed in a sample from The Netherlands, in which women carrying the long allele tended to show higher levels of depressive symptoms at six weeks postpartum than did carriers of the short allele (Doombos et al., 2009). In a Brazilian sample, a significant association between depressive symptoms, as measured by the EPDS, and high expression alleles was also observed (Pinheiro et al., 2013). This result was reproduced in a Chinese population in a case-control study where major depressive disorder was diagnosed according to the DSM IV criteria within the first year after delivery (Zhang et al., 2014). However, in an at-risk sample (i.e., a history of depressive disorder) of white American women, the occurrence of depressive symptoms in the early postpartum period was more prevalent among carriers of the short allele than among carriers of the long allele (Blinder et al., 2010). More recently, it has also been shown that the low expressing genotype of 5-HTT is independently associated with depressive symptoms within the first six months of postpartum (Gelber et al., 2012).

The interaction between environmental factors and 5-HTT polymorphisms has been addressed by six studies, and positive results were reported in four of these. In a large sample of American women, it has been shown that low levels of 5-HTT expression (S/L+ + S/Ln2) and low socioeconomic status, which was considered to be an indicator of chronic stress, increased the risk of major depressive episodes during the first year postpartum (Mitchell et al., 2011). German women who carried the short allele and experienced adversities during their lifetime and/or were unsatisfied with their current partner were also observed to have a higher probability of depressive symptoms during the late postpartum period than women who did not carry the short allele of the 5-HTT polymorphism (Mehta et al., 2012). In a Brazilian sample, women who carried the long allele and faced stressful situations during pregnancy presented more depressive symptoms than women carrying the short allele (Pinheiro et al., 2013). In accordance, Chinese carriers of the long allele who experienced stressful life events during pregnancy, maternal pregnancy complications or who were exposed to chemical agents exhibited a higher prevalence of postpartum depression symptoms than did women with two copies of the short allele (Zhang et al., 2014).

Seventeen studies examined the association of other polymorphisms and depression symptoms during the puerperium period (Table 1). Polymorphisms were examined in the genes encoding FADS, COMT, MAOA, MTHFR, TPH1, TPH2, OXTR, OXTR, GR, and CRHR1. In addition, polymorphisms in Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), dopamine receptor 4 (DRD4), period 2 (Per 2), Hemikininin 1 (HMN1) and the retinoic acid induced gene (RAI1) were also investigated. Among these, nine polymorphisms were observed to be positively associated with the outcome, regardless of the environment.

Three studies, all with Caucasian subjects, found an association of COMT polymorphisms and depressive symptoms (Alvim-Soares et al., 2013; Comasco et al., 2011b; Doornbos et al., 2009). However, this relationship was only observed for depression that was detected during the early postpartum period (6 or 8 weeks), not at 24 weeks of puerperium. An association between postpartum depression and low expression variants of MAOA (2, 3 or 5 repeats of a VNTR polymorphism) has also been reported in one study (Doornbos et al., 2009), but these results were not confirmed in larger samples from other countries (Comasco et al., 2011b; Ivorra et al., 2010).

Significant associations with postpartum depression were found in genetic variants of FADS1/FADS2 at 24 weeks, but not at 8 weeks postpartum (Xie and Innis 2009). Associations with MTHFR (Lewis et al., 2012) and TPH2 (Fasching et al., 2012) were

observed at 24–32 weeks postpartum, but not during the first week postpartum, and significant associations were also observed for GR, CRHR1 (Engesser et al., 2013), HMN1 (Alvim-Soares et al., 2014) and RAI1 polymorphisms (Tan et al., 2014).

During the postpartum period, most studies that verified gene-environment interactions found at least one positive result. For example, polymorphisms related to BDNF (Comasco et al., 2011a), COMT (Comasco et al., 2011b), MAOA (Comasco et al., 2011b), MTHFR (Lewis et al., 2012), and OXTR (Jonas et al., 2013; Mileva-Seitz et al., 2013) were positively related to the outcome. The association of rs2740290 OXTR SNP was replicated in three different samples (Jonas et al., 2013; Mileva-Seitz et al., 2013).

In a Brazilian sample of 227 women, no significant effects of the BDNF Val66Met polymorphism were observed, even when stressful life events were taken into consideration (Figueira et al., 2010). However, another study found an interaction of the season of delivery, reporting that Swedish women who delivered during autumn/winter and carried the BDNF Met allele presented an increased risk for depressive symptoms at 6 weeks postpartum (Comasco et al., 2011a).

3.3. Molecular genetic studies using other modern methodologies

Studies analyzing global changes in gene expression, genome wide association (GWA) studies and epigenetic studies are the most recent types of studies in this field. GWA studies are able to perform a wide scanning between different polymorphisms in an effort to identify those that are associated with the outcomes. Of the studies selected in this review, four used this methodology (Costas et al., 2010; El-Bilary et al., 2013; Mahon et al., 2009; Pinconneault et al., 2013), all of which assessed depressive states only during the postpartum period.

Mahon et al. (2009) studied two samples composed of clinical subjects diagnosed with bipolar or depressive disorders. They examined the occurrence of “emotional problems” based on two questions from the DGS during the puerperium. The authors then compared this incidence to that observed in women with depressive episodes that occurred during other periods of their lives. They found linkage peaks on regions of chromosomes 1 and 9, suggesting that variation within those loci may increase susceptibility to these psychiatric disorders. On the other hand, further analysis showed that none of the 16916 SNPs that were analyzed were significantly associated with depression symptoms after accounting for multiple comparisons.

Using the sample from the Spanish study cited previously (Sanjuan et al., 2008), Costas et al. (2010) analyzed 508 tagging SNPs that were selected based on linkage disequilibrium ($r^2 > 0.8$). They found a significant association for haplotypes formed by three SNPs in the protein kinase C (PRKC) gene promoter. Furthermore, using the EPDS in a linear model, a SNP located within the kinogen 1 (KNG1) gene promoter was also shown to be significantly associated with depressive symptoms.

In a case-control study, a sample of 48 American women was assessed between 6 and 7 weeks postpartum (El-Bilary et al., 2013). The participants were initially screened using the EPDS, and all diagnoses (or the absence of a diagnosis) were further confirmed using the SCID. Using GWA, the authors genotyped 80 SNPs from 12 genes involved in steroid hormone signaling, neurotransmitter function (SLC6A4, MAOA, COMT, 5HT2A), and neurotrophin function (BDNF). This study revealed an association between 3 SNPs in the serotonin 2A receptor (5HT2A) and postpartum depression. Two of these allelic variations were associated with a protective effect (rs6311 e rs6314), and the other allelic variation was associated with an increase in risk (rs2070040). In addition, this study revealed associations between postpartum depression and FK506 binding protein 5 (FKBP5) and SNPs from the estrogen

receptor gene (ESR1). In contrast, this study did not demonstrate a significant association between postpartum depression and the long or short isoforms of 5-HTTLPR.

Nine polymorphisms of the ESR1 and 11 polymorphisms of 7 genes involved in catecholaminergic systems were tested in a Canadian sample (Pinsonneault et al., 2013). After correcting for multiple comparisons, only the upstream TA microsatellite repeat (L allele) of the ESR1 was associated with EPDS scores. The authors subsequently investigated potential gene–gene interactions between the ESR1 TA repeat and polymorphisms in catecholaminergic genes and identified significant associations between the ESR1 polymorphism and polymorphisms in COMT, MAOA and HTR2A. When depression was classified using SCID and MINI criteria, they did not observe any associations that survived corrections for multiple comparisons. Using interaction models, the authors found that an ESR1 TA upstream repeat was significantly associated with a SNP in the dopamine transporter (DAT) and two genes involved in serotonergic function (SERT and HTR2A). They also showed that SERTLPR interacted most significantly with the microsatellite, but these data were not adjusted for multiple comparisons. Upon further analysis of the significance of the ESR1 TA repeat and SERTLPR interaction, a significant association of specific alleles of these polymorphisms together and EPDS scores was observed. This association was reproduced when using the diagnosis of postpartum depression.

Four studies used other molecular methodologies. Segman et al. (2010) observed differences in gene expression in peripheral blood mononuclear cells of 19 women according to the presence of depressive symptoms. On the second day of the puerperium, 73 genes exhibited differential expression in women who were depressed compared to those who were not. After 6 weeks, the transcription of 71 of these genes was significantly reduced. Most of the differentially expressed genes were related to immune activation, DNA repair and replication or cell cycle regulation.

The expression of genes related to glucocorticoid receptor signaling during pregnancy has also been evaluated (Katz et al., 2012). Overall, the expression of these genes increased during pregnancy, but women with depressive symptoms showed a smaller increase in gene expression in 4 (FKBP5, BAG1, NCOA1 and RPD) of the 16 genes studied.

In a translational study of pregnant and postpartum women at risk for depression, Cuintivano et al. (2014) showed that DNA methylation changes after the administration of estrogen. Furthermore, the authors found differences in CpG methylation levels within the promoter regions of the HPIBP3 and TTC98 genes, two genes that play a role in estrogen signaling. These epigenetic biomarkers were capable of predicting postpartum depression symptoms with more than 80% accuracy.

More recently, (Melita et al. 2014) evaluated global gene expression within a sample of 62 women prospectively assessed from the first trimester of pregnancy until the 7th week postpartum. The authors found 116 transcripts that were differentially expressed in the third trimester of pregnancy of postpartum depressed women compared with non-depressed women. These biomarkers allowed for the prediction of postpartum depression with 88% accuracy. Comparing euthymic women with those who became depressed during pregnancy or the postpartum period, the authors verified 42 differentially expressed transcripts during the third trimester. None of these overlapped with the 116 transcripts that had been shown to be differentially expressed above, thus confirming that this biomarker can be specific to postpartum-onset depression. These findings were reproduced in an independent sample of 24 women. This second study also verified the over-representation of transcripts linked to estrogen signaling among the 116 transcripts that predict postpartum depression and the stronger regulation of these transcripts during

pregnancy. The authors suggest that the differential expression of estrogen genes is related to estrogen receptor signaling and target gene sensitivity.

4. Discussion

In this paper, we systematically reviewed original studies that evaluated the influence of genetic factors on depressive symptoms during the gestational and postpartum periods. We observed differences regarding the influence of genetic factors according to the time of onset of depressive symptoms. These findings were replicated in studies using both population (Forty et al., 2006; Murphy-Ebenezer et al., 2006) and molecular approaches (Binder et al., 2010; Comasco et al., 2011a; Comasco et al., 2011b; Doornbos et al., 2009; Fasching et al., 2012; Lewis et al., 2012; Pinsonneault et al., 2013; Xie and Innis, 2009). Furthermore, we found that the influence of genetic factors became more consistent when methodological variations among studies were considered, such as the assessment period, interactions with environmental factors, and the tools used to detect depressive symptoms.

Regarding the period of assessment, studies evaluating specific polymorphisms (Alvim-Soares et al., 2013; Alvim-Soares et al., 2014; Binder et al., 2010; Engineer et al., 2013; Pinheiro et al., 2013; Sanjuan et al., 2008) reported associations similar to those found in a population study (Forty et al., 2006), suggesting a greater genetic influence in depressive episodes that are present between 6 and 8 weeks postpartum.

We also observed consistency when examining the results that took into account potential genetic–environmental (GE) interactions. Almost every study that evaluated associations between SNPs and environmental stressors found a positive association. In general, gene–environment interactions were consistently observed, except for studies that evaluated the puerperium period.

Polymorphisms of the serotonin transporter (5-HTTLPR) were the most frequently studied genetic factors in postpartum depression. In the pregnancy period, few studies found positive results with 5-HTTLPR polymorphisms, and those that did used subsamples and associations with a specific environmental stressor (Scheid et al., 2011; Scheid et al., 2007). Similarly, the proportion of studies that reported positive results in the postpartum period was higher when genetic–environmental interactions were considered. Of the six studies that found a significant association with the 5-HTTLPR that did not involve an environmental interaction, five examined a similar postpartum period (approximately 8 weeks) (Binder et al., 2010; Doornbos et al., 2009; Gelabert et al., 2012; Pinheiro et al., 2013; Sanjuan et al., 2008). Of the six studies that evaluated GE interactions in postpartum depression using 5-HTTLPR, two did not find positive results, and both of these studies described data from the same study sample (Comasco et al., 2011a, 2011b).

The associations of other genetic polymorphisms also appear to depend upon the time point at which depressive symptoms emerge. Doornbos et al. (2009) found an evidence for a role of MAOA- and COMT-related genes only at the sixth week postpartum, not at the 12th week. Comasco et al. (2011b) and Alvim-Soares et al. (2013) replicated this finding for COMT polymorphisms during the sixth and eighth weeks postpartum, respectively. In addition, two other studies also found positive associations during the beginning of the postpartum period for other SNPs (Alvim-Soares et al., 2014; Engineer et al., 2013).

Although depressive symptoms occurring during the early postpartum period appear to be more closely related to genetic factors than depressive symptoms that occur later in pregnancy, studies examining SNPs tend to show associations during the second or third trimester. In contrast, none of the studies performed during the first trimester reported any significant associations. The findings from

population studies and studies of SNPs are consistent with those from gene expression studies (Katz et al., 2012; Segman et al., 2010), which reported increased gene expression during the course of pregnancy and a reduction in genes that were differentially transcribed during the course of the puerperal period in women exhibiting depressive symptoms than in those who did not. Building upon these findings, Mehta et al. (2014) found that transcripts that are differentially expressed during the third trimester of pregnancy are more effective in predicting the status of postpartum depression than are transcripts that are differentially expressed during the third trimester.

Together, the data compiled here suggest that there is a specific period, which includes late pregnancy and the early postpartum period (around 8 weeks), during which women are more susceptible to genetic factors or epigenetic modifications. It has been suggested in at least two studies that the risk of postpartum depression could be mediated by an increased sensitivity to estrogen-mediated epigenetic reprogramming (Cunthano et al., 2014; Mehta et al., 2014). Estrogen levels rise progressively during pregnancy, fall abruptly during the postpartum period, and return to their normal levels during the early postpartum period. The periods that appear to be the most closely related to peripartum depression are those in which estrogen levels are progressively changing (Bibch et al., 2003).

Estrogen is a powerful neuromodulator with possible effects on neuroplasticity. Changes in its levels may be related to the relative increase on the incidence of depression in women during the menarche, postpartum and perimenopausal periods (Deecher et al., 2008). The findings compiled herein indicate that estrogen may also be an important trigger for changes in gene expression. This could be another factor related to the increased predisposition to depressive episodes that is observed during these periods. Animal studies have shown an increase and a transient decrease in the expression of genes related to mood during pregnancy and the postpartum period, at least as simulated by hormone administration in ovariectomized rats (Sada et al., 2008).

The vast majority of the findings compiled here refer to samples from high-income countries that consist almost exclusively of Caucasian subjects. The few studies that have assessed individuals of African descent also reported genetic influences in this population (Mitchell et al., 2011; Scheid et al., 2011). In addition, there was a predominance of positive results when environmental stressors were taken into account. Additional studies in populations from low and middle-income countries can enrich the body of knowledge in this field because with they will result in the inclusion of a greater number of participants exposed to different psychosocial stressors.

Even after examining 39 studies, the data we obtained are still insufficient to provide consistent answers in this area. Gaps remain, especially regarding the effect of different ethnicities and stressors on the role of genetics on peripartum depression. In an attempt to further standardize the survey methodologies and results, we opted here to remove animal studies and studies that dealt with other psychiatric disorders during this period (e.g., puerperal psychosis). This may be a limitation to the study because only a screening tool was used to measure depressive symptoms in some of the studies examined. Such scales, in general, do not allow for the highlighting of puerperal psychosis or for accurate diagnoses of bipolar disorder. In addition, many participants may develop bipolar disorder over time.

This review systematically gathered all original studies that assessed depressive episodes during pregnancy and the postpartum period. The overall results suggest that the distinction between depressive episodes that begin during pregnancy from those that begin during the postpartum period can still be useful for a better understanding of the physiopathology of the depressive disorders. These findings are not consistent with the recent changes in diagnostic manuals (American Psychiatric Association, 2013).

Although there is a relationship between pregnancy and the postpartum period, the genetic factors that are associated with depression during these periods are not uniform and do not seem to occur in a continuous manner during the process of pregnancy, delivery, and early and late puerperium. In fact, depressive states that occur at this time appear to be various forms of pathology with similar phenotypes. Thus, further definition of depression during these periods may help in understanding the pathophysiology of depressive states of pregnancy, postpartum depression, and even depressive states at other times of life. Moreover, the results shown here suggest that the specifier of time used by the manuals to delimit the perinatal depressive episodes (started during pregnancy or within 4 weeks postpartum) appears to be arbitrary, not based on pathophysiological knowledge. From the standpoint of genetic studies, such delineation would not be appropriate because it would exclude important periods of genetic susceptibility during the postpartum period.

The results compiled here can orientate the field of studies on the pathophysiology of peripartum depressive states by proposing more uniform methodologies focused on specific periods of pregnancy or the postpartum period, in which most significant genetic associations were observed. Furthermore, the compilation of genetic studies presented here may help promote a greater understanding between clinical psychiatry and basic research in this area. Genetic association studies of depressive states in the peripartum period still justify a segmentation of depressive states into those that occur during gestation and those that become manifest in the postpartum period.

Role of funding source

"Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP/Brazil)" supported this research based on process number: 2010/09065-6.
"Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico" (CNPq/Brazil)" supported VAG and CMDB by research fellowships.

Conflict of interest

The authors certify that they have no commercial or associative interest that represents a conflict of interest in connection with the manuscript.

Acknowledgments

The authors of this review would like to thank the financial support of Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP/Brazil) – Process number: 2010/09065-6.

VAG and CMDB are recipients of research fellowship from "Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico" (CNPq/Brazil).

References

- Avim-Saunders, A., Miranda, D., Campos, S.B., Figueira, R., Romano-Silva, M.A., Cornua, H., 2013. Postpartum depression symptoms associated with Val158Met COMT polymorphism. *Arch. Women Ment. Health* 16, 339–340.
- Avim-Saunders, A.M., Miranda, D.M., Campos, S.B., Figueira, R., Cornua, H., Romano-Silva, M.A., 2014. HMCN1 gene polymorphism associated with postpartum depression. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 56, 95–97.
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition American Psychiatric Association, Arlington, VA.
- Berk, C.T., 2001. Prediction of postpartum depression: an update. *Nat. Rev.* 50, 275–285.
- Binder, E.B., Newport, U.J., Zach, E.B., Smith, A.K., Denau, T.C., Althuler, L.L., Cohen, L.S., Saxe, Z.N., Cubelli, J.F., 2010. A serotonin transporter gene polymorphism predicts postpartum depressive symptoms in an at-risk psychiatric cohort. *J. Psychiatr. Res.* 44, 640–645.
- Bloch, M., Daly, R.C., Rubinow, D.R., 2003. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr. Psychiatry* 44, 234–245.
- Bloch, M., Schmidt, R.J., Denoux, M., Murphy, J., Nieren, L., Rubinow, D.R., 2000. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am. J. Psychiatry* 157, 924–930.
- Cornua, E., Sylvén, S.M., Papadopoulos, E.C., Orelund, L., Sundstrom-Poromaa, I., Skalkidou, A., 2011a. Postpartum depressive symptoms and the BDNF Val66Met functional polymorphism: effect of season of delivery. *Arch. Women Ment. Health* 14, 453–463.
- Cornua, E., Sylvén, S.M., Papadopoulos, E.C., Sundstrom-Poromaa, I., Orelund, L., Skalkidou, A., 2011b. Postpartum depression symptoms: a case-control study

- on monoamineergic functional polymorphisms and environmental stressors. *Psychiatr. Genet.* 21, 19–28.
- Conwin, R.J., Kohlen, R., Jurett, M., Stafford, B., 2010. The heritability of postpartum depression. *Biol. Res. Nurs.* 12, 73–83.
- Costas, J., Gratacos, M., Bacaranta, C., Martín-Santos, R., de Diego, Y., Baco-García, E., Canell, F., Estrada, X., Guillemau, E., Guzmán, M., Gutiérrez-Zotes, A., García-Estévez, L., Mayoral, F., Molero, M.D., Phillips, C., Roca, M., Carracedo, A., Vilella, E., Sanjuan, J., 2010. Association study of 44 candidate genes with depressive and anxiety symptoms in post-partum women. *J. Psychiatr. Res.* 44, 717–724.
- Cox, J.L., Holden, J.M., Sagovsky, R., 1987. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br. J. Psychiatry* 150, 782–786.
- Decher, D., Andree, T.H., Sloan, D., Schedtler, L.E., 2008. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology* 33, 3–17.
- Dietz, L.J., Jennings, K.D., Kelley, S.A., Marzall, M., 2009. Maternal depression, paternal psychopathology, and toddler behavior problems. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 38, 48–61.
- Doornik, B., Dijkshoorn, D.A., Kema, I.P., Tans, M.A., van Goo, S.A., Mulder, T.A., Korf, J., 2009. The development of peripartum depressive symptoms is associated with gene polymorphisms of MAOA, 5-HTT and COMT. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 1250–1254.
- El-Biary, S.Y., Hamilton, S.P., Abel, R., Erdman, C.A., Robertson, P.A., Finley, R.R., 2010. A pilot study evaluating genetic and environmental factors for postpartum depression. *Innov. Clin. Neurosci.* 10, 15–22.
- Enginer, N., Darwin, L., Nishigandhi, D., Njanga-Balew, K., Smith, S.C., Gammampoulou, D.K., 2013. Association of glucocorticoid and type 1 corticotropin-releasing hormone receptor gene variants and risk for depression during pregnancy and post-partum. *J. Psychiatr. Res.* 47, 1165–1173.
- Fachtingbauer, F., Coombs, T.W., Engel, A., Hübner, L., Sefert, A., Voigt, E., Amann, M., Röhren, D., Burger, P., Komhuber, J., Eick, A.B., Beckmann, M.W., Binder, E.B., 2012. Genetic variants in the tryptophan hydroxylase 2 gene (TPH2) and depression during and after pregnancy. *J. Psychiatr. Res.* 46, 1109–1117.
- Figueredo, F., Molero-Díaz, L., Campos, S.B., Miranda, D.M., Romano-Silva, M.A., De Marco, L., Neves, E.S., Costa, H., 2010. An association study between the Val66Met polymorphism of the BDNF gene and postpartum depression. *Arch. Womens Ment. Health* 13, 285–289.
- Ford, L., Jones, L., McGee, S., Casar, S., Cooper, C., Hough, A., Dean, L., Dave, S., Turner, A., McGuire, R., Browne, S., Craddock, N., Jones, I., 2006. Heritability of postpartum depression in bipolar disorder: results of a family study. *Am. J. Psychiatry* 163, 1549–1553.
- Gavin, N.J., Gaynes, B.N., Lohr, K.N., Meltzer-Brody, S., Gartlehner, G., Swinson, T., 2005. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet. Gynecol.* 105, 1071–1083.
- Gelabert, E., Sabina, S., García-Estévez, L., Navarro, R., Plaza, A., Cuyas, E., Neve, R., Gratacos, M., Valdes, M., Martín-Santos, R., 2012. Perfectionism dimensions in major postpartum depression. *J. Affect. Disord.* 136, 17–25.
- Goddard, R., 2011. Iterative generation of diagnostic categories through production and practice: the case of postpartum depression. *Cult. Med. Psychiatry* 35, 484–500.
- Guillén, J., Arad, M., Gould, T.D., Payne, J.L., Kaminer, Z.A., 2014. Antenatal prediction of postpartum depression with blood DNA methylation biomarkers. *Mol. Psychiatry* 19, 560–567.
- Hendrick, V., Althuler, L., Struss, T., Grosse, S., 2010. Postpartum and nonpostpartum depression: differences in presentation and response to pharmacologic treatment. *Depress. Anxiety* 11, 65–72.
- Inchausti, J.L., Sanjuan, J., Jover, M., Carot, J.M., Buxo, R., Molero, M.D., 2010. Gene-environment interaction of child temperament. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 31, 545–554.
- Jowhri, A., et al., 2004. CYP2D6 genotype and depressive symptoms during late pregnancy and postpartum. *Nord. J. Psychiatry* 58, 61–64.
- Jonas, W., Milne-Gale, V., Webb, C., Bickel, R., Kennedy, J.L., Sokolowski, M., Maney, M.J., Fleming, A.S., Seiner, M., 2013. Genetic variation in oxytocin receptor and early adversity associated with postpartum depression and breastfeeding duration. *Genes Brain Behav.* 12, 681–694.
- Katz, E.B., Stowe, Z.N., Newport, D.J., Kelley, M.E., Pace, T.W., Cabello, J.E., Binder, E.B., 2012. Regulation of mRNA expression encoding chaperone and co-chaperone proteins of the glucocorticoid receptor in peripheral blood: association with depressive symptoms during pregnancy. *Psychol. Med.* 42, 943–955.
- Khabour, O., et al., 2013. Associations between variations in TPH1, TPH2 and SLC6A4 genes and postpartum depression: a study in the Jordanian Population. *Balkan J. Med. Genet.* 16, 41–48.
- Kington, D., Bugh, S., Whitfield, H., 2012. Prenatal and postpartum maternal psychological distress and infant development: a systematic review. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 43, 683–714.
- Lewis, S.J., Avey, R., Lury, S., Smith, G.D., New, A., 2012. Folic acid supplementation during pregnancy may protect against depression. *PLoS ONE* 7, e3689.
- Mahon, R.B., Payne, J.L., MacKinnon, D.J., Mondimore, F.M., Goe, E.S., Schweizer, B., Jock, D., Coyne, W.H., Holman, P.A., Shi, J., Knowles, J.A., Schaffer, W.A., Whitman, M.M., Levinson, D.F., DePaulo, J.R., Zandi, P.P., Potash, J.B., 2009. Genome-wide linkage and follow-up association study of postpartum mood symptoms. *Am. J. Psychiatry* 166, 1229–1237.
- Mann, R., Gilbody, S., Adamson, J., 2010. Prevalence and incidence of postnatal depression: what can systematic reviews tell us? *Arch. Womens Ment. Health* 13, 295–305.
- Melita, D., Newport, D.J., Bishman, G., Koss, L., Bax-Hofman, M., Rindin, J.C., Ion, A., Knight, B.T., Sagnan, E., Rupp, A., Stowe, Z.N., Binder, E.B., 2014. Early predictive biomarkers for postpartum depression point to a role for estrogen receptor signaling. *Psychol. Med.* 1–14.
- Melita, D., Quast, C., Barding, P.A., Sefert, A., Voigt, E., Beckmann, M.W., Fachtingbauer, F., Burger, P., Eick, A.B., Komhuber, J., Binder, E.B., Coombs, T.W., 2012. The 5-HTT2R polymorphism modulates the influence on environmental stressors on postpartum depression symptoms. *J. Affect. Disord.* 136, 1182–1187.
- Milne-Gale, V., Seiner, M., Alderson, L., Maney, M.J., Lavitan, R., Kennedy, J.L., Sokolowski, M.B., Fleming, A.S., 2013. Interaction between oxytocin genotype and early experience predicts quality of mothering and postpartum mood. *PLoS ONE* 8, e64431.
- Miller, L.J., 2002. Postpartum depression. *JAMA* 287, 762–765.
- Mitchell, C., Nemeroff, D., Brooks-Gunn, J., Holcraft, J., Jørgen, K., Kienke, I., McLachlan, S., 2011. Role of mother's genes and environment in postpartum depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 8889–8893.
- Murphy-Davies, K., Zandi, P.P., March, D., Crowe, R.R., Schweizer, W.A., Alexander, M., Molero, M.G., Coyne, W., Adams, R., DePaulo, J.R., Miller, E.B., Matta, D.H., Potash, J.B., Payne, J., Lavitan, D.J., 2006. Is perinatal depression familial? *J. Affect. Disord.* 91, 49–55.
- Paul, M., Bailey, R.K., Jabeen, S., Ali, S., Barker, N.C., Okechigbo, K., 2012. Postpartum depression: a review. *J. Health Care Poor Underserved* 23, 534–542.
- Pinheiro, R.T., da Cunha Coelho, R.M., da Silva, R.A., Tavares Pinheiro, K.A., Ozer, J.P., Ida, Quarello, de Mattos Souza, L.D., Jansen, K., Zimmermann Perazzo, J.M., Mello, G.G., Gouveia, M., Almeida, S., Lodon, A.B., 2013. Association of a serotonin transporter gene polymorphism (5-HTT2R) and stressful life events with postpartum depressive symptoms: a population-based study. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 34, 29–33.
- Phonemauit, J.K., Sullivan, D., Sadler, W., Soares, C.N., Hampson, E., Seiner, M., 2013. Association study of the estrogen receptor gene (ESR) with postpartum depression—a pilot study. *Arch. Womens Ment. Health* 16, 499–509.
- Radloff, L.S., 1977. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl. Psychol. Meas.* 1, 385–401.
- Robertson, E., Grace, S., Wallington, T., Sawant, D.J., 2004. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen. Hosp. Psychiatry* 26, 289–295.
- Sanjuan, J., Martín-Santos, R., García-Estévez, L., Carot, J.M., Guillemau, E., Gutiérrez-Zotes, A., Comerma, I., Canell, F., Baco-García, E., Jover, M., Neve, R., Valdes, M., Vilella, E., de Diego, Y., Carot, J.A., Ivorra, J.L., Gelabert, E., Guzmán, M., Labad, A., Mayoral, F., Roca, M., Gratacos, M., Costas, J., Van Os, J., de Frutos, R., 2008. Mood changes after delivery: role of the serotonin transporter gene. *Br. J. Psychiatry* 193, 383–388.
- Scheid, J.M., Holman, C.B., Jones, N., Friedel, K.H., Jernigan, K.A., Symonds, L.L., Skonick, A., Fisher, R., 2011. Life stressors and 5-HTT2R interaction in relation to midpregnancy depressive. *Psychiatr. Genet.* 21, 271–280.
- Scheid, J.M., Holman, C.B., Jones, N., Friedel, K.H., Nurny, K.A., Symonds, L.L., Skonick, A., Regier, M.K., Fisher, R., 2007. Depressive symptoms in mid-pregnancy, lifetime stressors and the 5-HTT2R genotype. *Genes Brain Behav.* 6, 453–464.
- Schneider, M., et al., 2014. Genetic variants in the gene of the stress hormone signaling pathway and depressive symptoms during and after pregnancy. *BioMed Res. Int.* (online).
- Segman, R.H., Golzow-Dubner, T., Weiner, I., Gratt, L., Galil-Welshub, E., Milwady, A., Fabbry, V., Bhadrar, N., Hochner-Celnikier, D., 2010. Blood mononuclear cell gene expression signature of postpartum depression. *Mol. Psychiatry* 15, 93–100.
- Seyfried, L.S., Marcus, S.M., 2003. Postpartum mood disorders. *Int. Rev. Psychiatry* 15, 231–242.
- Slein, A., Guth, D.H., Bucher, J., Bond, A., Day, A., Cooper, P.J., 1991. The relationship between post-natal depression and mother-child interaction. *Br. J. Psychiatry* 159, 46–52.
- Suda, S., Segi-Nishida, E., Newton, S.S., Duran, R.S., 2008. A postpartum model in rat: behavioral and gene expression changes induced by ovarian steroid deprivation. *Biol. Psychiatry* 64, 311–319.
- Tan, E.C., Tan, H.S., Chua, T.E., Lee, T., Ng, J., Ong, Y.C., Choo, C.H., Chen, H.Y., 2014. Association of premenstrual/menstrual symptoms with perinatal depression and a polymorphic repeat in the polyglutamine tract of the nitric acid induced 1 gene. *J. Affect. Disord.* 161, 43–49.
- Tortajada, S., García-Gómez, J.M., Vicens, J., Sanjuan, J., de la Riva, R., Martín-Santos, R., García-Estévez, L., Comerma, I., Gutiérrez-Zotes, A., Canell, F., Carracedo, A., Gratacos, M., Guillemau, E., Baco-García, E., Robles, M., 2009. Prediction of postpartum depression using multilayer perceptrons and pruning. *Methods Inf. Med.* 40, 291–298.
- Trehan, S.A., Martin, N.G., Bucholz, K.K., Madden, P.A.F., Heath, A.C., 1999. Genetic influences on post-natal depressive symptoms: findings from an Australian twin sample. *Psychol. Med.* 29, 645–654.
- Whiffen, V.E., 1991. The comparison of postpartum with non-postpartum depression: a rose by any other name. *J. Psychiatry Neurosci.* 16, 160–165.
- Xie, L., Inou, S.M., 2009. Association of fatty acid desaturase gene polymorphisms with blood lipid elemental fatty acids and perinatal depression among Canadian women: a pilot study. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics* 2, 243–250.
- Zhang, X., Wang, L., Huang, F., Li, J., Xiong, L., Xie, H., Zhang, Y., 2014. Gene-environment interaction in postpartum depression: a Chinese clinical study. *J. Affect. Disord.* 165, 208–212.

ANEXOS

ANEXO A

QUESTIONÁRIO DO PRÉ-NATAL
AUTOAPLICADO **BLOCO M – ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO (PSS-14)**

As questões nesta escala perguntam sobre seus sentimentos e pensamentos durante o último mês. Em cada caso, será pedido para você indicar o quão frequentemente você tem se sentido de uma determinada maneira. Embora algumas das perguntas sejam parecidas, há diferenças entre elas e você deve analisar cada uma como uma pergunta separada. A melhor abordagem é responder a cada pergunta razoavelmente rápido. Isto é, não tente contar o número de vezes que você se sentiu de uma maneira particular, mas indique a alternativa que lhe pareça como uma estimativa razoável. Para cada pergunta, escolha as seguintes alternativas:

Neste último mês, com que frequência:

1M. Você tem ficado triste por causa de algo que aconteceu inesperadamente?
0. ☐ Nunca 1. ☐ Quase nunca 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
2M. Você tem se sentido incapaz de controlar as coisas importantes em sua vida?
0. ☐ Nunca 1. ☐ Quase nunca 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
3M. Você tem se sentido nervosa e “estressada”?
0. ☐ Nunca 1. ☐ Quase nunca 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
4M. Você tem tratado com sucesso dos problemas difíceis da vida?
0. ☐ Nunca 1. ☐ Quase nunca 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
5M. Você tem sentido que está lidando bem com as mudanças importantes que estão ocorrendo em sua vida?
0. ☐ Nunca 1. ☐ Quase nunca 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
6M. Você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais?
0. ☐ Nunca 1. ☐ Quase nunca 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
7M. Você tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?
0. ☐ Nunca 1. ☐ Quase nunca 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
8M. Você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?
0. ☐ Nunca 1. ☐ Quase nunca 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
9M. Você tem conseguido controlar as irritações em sua vida?
0. ☐ Nunca 1. ☐ Quase nunca 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
10M. Você tem sentido que as coisas estão sob o seu controle?
0. ☐ Nunca 1. ☐ Quase nunca 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
11M. Você tem ficado irritada porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle?

0. ☐ Nunca	1. ☐ Quase nunca	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
12M. Você tem se encontrado pensando sobre as coisas que deve fazer?				
0. ☐ Nunca	1. ☐ Quase nunca	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
13M. Você tem conseguido controlar a maneira como gasta seu tempo?				
0. ☐ Nunca	1. ☐ Quase nunca	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
14M. Você tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?				
0. ☐ Nunca	1. ☐ Quase nunca	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre

BLOCO N – RELATO DE EVENTOS DE VIDA ESTRESSANTES

As próximas perguntas referem-se a alguns acontecimentos ou situações desagradáveis que podem ter ocorrido com você nos últimos 12 meses.

1N. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você teve algum problema de saúde que a impediu de realizar alguma de suas atividades habituais (trabalho, estudo ou lazer) por mais de um mês?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
2N. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você esteve internada em hospital por uma noite, ou mais, em razão de doença ou acidente?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
3N. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, faleceu algum parente próximo seu (pai, mãe, cônjuge, companheiro, filho ou irmão)?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
4N. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você enfrentou dificuldades financeiras mais severas do que as habituais?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
5N. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você foi forçada a mudar de casa contra sua vontade (por exemplo, por aumento de aluguel)?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
6N. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou por algum rompimento de relação amorosa, incluindo divórcio ou separação?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
7N. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você foi assaltada ou roubada, isto é, teve dinheiro ou algum bem tomado, mediante uso ou ameaça de violência?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
8N. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você foi vítima de alguma agressão física?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não

Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você se sentiu discriminada por alguma instituição ou pessoa, por alguma das razões abaixo?		
9N. Sua cor ou raça?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
10N. Ser mulher?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
11N. Sua religião ou culto?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
12N. Sua opção ou preferência sexual?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
13N. Doença ou deficiência física?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
14N. Sua idade?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
15N. Sua condição social ou econômica?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não
16N. OUTRAS (especifique): _____?	1. ☐ Sim	2. ☐ Não

BLOCO P - ESCALA DE RASTREAMENTO POPULACIONAL PARA DEPRESSÃO DO CENTRO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS (CES-D)

Segue abaixo uma lista de tipos de sentimentos e comportamentos. Solicitamos que você assinale a frequência com que tenha se sentido desta maneira durante a semana passada.

DURANTE A ÚLTIMA SEMANA:

	Raramente (menos que 1 dia)	Durante pouco tempo (1 ou 2 dias)	Durante um tempo moderado (3 a 4 dias)	Durante a maior parte do tempo (5 a 7 dias)
1P. Senti-me incomodada com coisas que habitualmente não me incomodam	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
2P. Não tive vontade de comer; tive pouco apetite	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
3P. Senti não conseguir mudar meu estado de ânimo mesmo com a ajuda de familiares e amigos	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
4P. Senti-me, comparando-me às outras pessoas, tendo tanto valor quanto a maiores delas	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
5P. Senti dificuldade de me concentrar no que estava fazendo	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
6P. Senti-me deprimida	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
7P. Senti que tive que fazer esforço para dar conta das minhas tarefas habituais	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
8P. Senti-me otimista com relação ao futuro	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
9P. Considerei que minha vida tinha sido um fracasso	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
10P. Senti-me amedrontada	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
11P. Meu sono não foi repousante	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
12P. Estive feliz	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
13P. Falei menos que o habitual	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
14P. Senti-me sozinha	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
15P. As pessoas não foram amistosas comigo	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
16P. Aproveitei minha vida	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
17P. Tive crises de choro	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
18P. Senti-me triste	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
19P. Senti que as pessoas não gostavam de mim	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐
20P. Não consegui levar adiante minhas coisas	0. ☐	1. ☐	2. ☐	3. ☐

BLOCO Q – EXPERIÊNCIAS DE DISCRIMINAÇÃO (EOD)

Vamos perguntar agora sobre como você, e outras pessoas como você são tratadas e como você responde tipicamente a isso. Por favor, escolha a melhor resposta:

1Q. Se você foi tratada injustamente, você normalmente?

1. ☐ trata isto como um fato da vida
2. ☐ trata de fazer algo a respeito
3. ☐ fala sobre isto com outras pessoas
4. ☐ guarda para você mesma

Alguma vez sofreu discriminação, não lhe permitiram fazer alguma coisa, foi maltratada ou lhe fizeram se sentir inferior em alguma das seguintes situações, por causa de sua raça, etnia ou cor?

		Se sim, quantas vezes?		
2Q. Na escola?	0. ☐ Não	1. ☐ Uma	2. ☐ Duas ou três	3. ☐ Quatro ou mais
3Q. Ao ser contratada ou obter emprego?	0. ☐ Não	1. ☐ Uma	2. ☐ Duas ou três	3. ☐ Quatro ou mais
4Q. No trabalho?	0. ☐ Não	1. ☐ Uma	2. ☐ Duas ou três	3. ☐ Quatro ou mais
5Q. Ao buscar uma casa?	0. ☐ Não	1. ☐ Uma	2. ☐ Duas ou três	3. ☐ Quatro ou mais
6Q. Ao procurar assistência médica?	0. ☐ Não	1. ☐ Uma	2. ☐ Duas ou três	3. ☐ Quatro ou mais
7Q. Ao ir a uma loja ou restaurante?	0. ☐ Não	1. ☐ Uma	2. ☐ Duas ou três	3. ☐ Quatro ou mais
8Q. Ao buscar crédito, empréstimos bancários ou hipotecários?	0. ☐ Não	1. ☐ Uma	2. ☐ Duas ou três	3. ☐ Quatro ou mais
9Q. Na rua ou em outro local público?	0. ☐ Não	1. ☐ Uma	2. ☐ Duas ou três	3. ☐ Quatro ou mais
10Q. Na polícia ou no tribunal?	0. ☐ Não	1. ☐ Uma	2. ☐ Duas ou três	3. ☐ Quatro ou mais

Ao longo da vida, há pessoas que se sentem discriminadas em razão de sua cor ou raça, de ser homem ou mulher, ou por outros motivos. As próximas perguntas referem-se a situações em que você possa ter se sentido injustiçada, devido à discriminação como, por exemplo, no trabalho, local de residência ou em locais públicos.

<p>11Q. Alguma vez na vida você se sentiu injustiçada, devido à discriminação em seu LOCAL DE TRABALHO como, por exemplo, sendo demitida, não conseguindo emprego ou, então, não sendo indicada para cargo de chefia?</p> <p>1. ☐ Sim</p> <p>2. ☐ Não</p>
<p>12Q. Caso sim, na ÚLTIMA VEZ em que isso aconteceu, qual foi, na sua opinião, a PRINCIPAL razão desta discriminação?</p> <p>1. ☐ Sua cor ou raça</p> <p>2. ☐ Ser mulher</p> <p>3. ☐ Sua religião ou culto</p> <p>4. ☐ Doença ou deficiência física</p> <p>5. ☐ Sua opção ou preferência sexual</p> <p>6. ☐ Sua condição econômica, instrução ou função</p> <p>7. ☐ Sua atividade política</p> <p>8. ☐ Sua idade</p> <p>9. ☐ Sua aparência física</p> <p>10. ☐ Outra -> Qual? _____</p>
<p>13Q. Quando foi a ÚLTIMA VEZ que isso aconteceu?</p> <p>1. ☐ Há menos de 1 mês</p> <p>2. ☐ Entre 1 e 12 meses atrás</p> <p>3. ☐ Há mais de 12 meses atrás</p>
<p>14Q. Alguma vez na vida a você se sentiu injustiçada, devido à discriminação em assuntos referentes à MORADIA como, por exemplo, tendo dificuldade para alugar imóvel ou para conviver com a vizinhança?</p> <p>1. ☐ Sim</p> <p>2. ☐ Não</p>
<p>15Q. Caso sim, na ÚLTIMA VEZ em que isso aconteceu, qual foi, na sua opinião, a PRINCIPAL razão desta discriminação?</p> <p>1. ☐ Sua cor ou raça</p> <p>2. ☐ Ser mulher</p> <p>3. ☐ Sua religião ou culto</p> <p>4. ☐ Doença ou deficiência física</p> <p>5. ☐ Sua opção ou preferência sexual</p> <p>6. ☐ Sua condição econômica, instrução ou função</p> <p>7. ☐ Sua atividade política</p> <p>8. ☐ Sua idade</p> <p>9. ☐ Sua aparência física</p> <p>10. ☐ Outra -> Qual? _____</p>
<p>16Q. Quando foi a ÚLTIMA VEZ que isso aconteceu?</p> <p>1. ☐ Há menos de 1 mês</p>

2. ☐ Entre 1 e 12 meses atrás
3. ☐ Há mais de 12 meses atrás
17Q. Alguma vez na vida você se sentiu injustiçada, devido à discriminação pela POLÍCIA como, por exemplo, sendo acusada, revistada ou agredida de alguma forma?
1. ☐ Sim
2. ☐ Não
18Q. Caso sim, na ÚLTIMA VEZ em que isso aconteceu, qual foi, na sua opinião, a PRINCIPAL razão desta discriminação?
1. ☐ Sua cor ou raça
2. ☐ Ser mulher
3. ☐ Sua religião ou culto
4. ☐ Doença ou deficiência física
5. ☐ Sua opção ou preferência sexual
6. ☐ Sua condição econômica, instrução ou função
7. ☐ Sua atividade política
8. ☐ Sua idade
9. ☐ Sua aparência física
10. ☐ Outra -> Qual? _____
19Q. Quando foi a ÚLTIMA VEZ que isso aconteceu?
1. ☐ Há menos de 1 mês
2. ☐ Entre 1 e 12 meses atrás
3. ☐ Há mais de 12 meses atrás
20Q. Alguma vez na vida você se sentiu injustiçada, devido à discriminação no atendimento recebido em LOCAIS PÚBLICOS , tais como bancos, estabelecimentos comerciais, hospitais, repartições públicas etc?
1. ☐ Sim
2. ☐ Não
21Q. Caso sim, na ÚLTIMA VEZ em que isso aconteceu, qual foi, na sua opinião, a PRINCIPAL razão desta discriminação?
1. ☐ Sua cor ou raça
2. ☐ Ser mulher
3. ☐ Sua religião ou culto
4. ☐ Doença ou deficiência física
5. ☐ Sua opção ou preferência sexual
6. ☐ Sua condição econômica, instrução ou função
7. ☐ Sua atividade política
8. ☐ Sua idade
9. ☐ Sua aparência física
10. ☐ Outra -> Qual? _____

22Q. Quando foi a ÚLTIMA VEZ que isso aconteceu?
1. ☐ Há menos de 1 mês
2. ☐ Entre 1 e 12 meses atrás
3. ☐ Há mais de 12 meses atrás
23Q. Alguma vez na vida você se sentiu injustiçada, devido à discriminação em seu COLÉGIO OU FACULDADE como, por exemplo, sendo desestimulada a prosseguir seus estudos?
1. ☐ Sim
2. ☐ Não
24Q. Caso sim, na ÚLTIMA VEZ em que isso aconteceu, qual foi, na sua opinião, a PRINCIPAL razão desta discriminação?
1. ☐ Sua cor ou raça
2. ☐ Ser mulher
3. ☐ Sua religião ou culto
4. ☐ Doença ou deficiência física
5. ☐ Sua opção ou preferência sexual
6. ☐ Sua condição econômica, instrução ou função
7. ☐ Sua atividade política
8. ☐ Sua idade
9. ☐ Sua aparência física
10. ☐ Outra -> Qual? _____
25Q. Quando foi a ÚLTIMA VEZ que isso aconteceu?
1. ☐ Há menos de 1 mês
2. ☐ Entre 1 e 12 meses atrás
3. ☐ Há mais de 12 meses atrás

BLOCO S – Escalas de Rede e Apoio Social do Medical Outcomes Study (MOS)

As próximas perguntas são sobre aspectos da sua vida com a família, amigos e algumas atividades em grupo.

<p>1S. Com quantos parentes você se sente à vontade e pode falar sobre quase tudo? (Se for o caso, inclua esposo, companheiro, ou filhos nesta resposta).</p> <p>0. ☐ Nenhum _____ parentes</p>
<p>2S. Com quantos amigos você se sente à vontade e pode falar sobre quase tudo? (Não inclua esposo, companheiro, ou filhos nesta resposta).</p> <p>0. ☐ Nenhum _____ amigos</p>
<p>3S. Nos últimos 12 meses, você participou de atividades esportivas em grupo (futebol, vôlei, basquete, outros) ou atividades artísticas em grupo (grupo musical, coral, artes plásticas, outras)?</p> <p>1. ☐ Sim</p> <p>2. ☐ Não</p>
<p>4S. Caso sim, com que frequência?</p> <p>1. ☐ Uma vez por semana</p> <p>2. ☐ Mais de uma vez por semana</p> <p>3. ☐ 2 a 3 vezes por semana</p> <p>4. ☐ Uma vez no ano</p> <p>5. ☐ Algumas vezes no ano</p>
<p>5S. Nos últimos 12 meses, você participou de reuniões de associação de moradores ou funcionários, sindicatos ou partidos?</p> <p>1. ☐ Sim</p> <p>2. ☐ Não</p>
<p>6S. Caso sim, com que frequência?</p> <p>1. ☐ Uma vez por semana</p> <p>2. ☐ Mais de uma vez por semana</p> <p>3. ☐ 2 a 3 vezes por semana</p> <p>4. ☐ Uma vez no ano</p> <p>5. ☐ Algumas vezes no ano</p>
<p>7S. Nos últimos 12 meses, você participou de trabalho voluntário não remunerado, em organizações não governamentais (ONGs), de caridade, ou outras?</p> <p>1. ☐ Sim</p> <p>2. ☐ Não</p>
<p>8S. Caso sim, com que frequência?</p> <p>1. ☐ Uma vez por semana</p> <p>2. ☐ Mais de uma vez por semana</p> <p>3. ☐ 2 a 3 vezes por semana</p> <p>4. ☐ Uma vez no ano</p> <p>5. ☐ Algumas vezes no ano</p>

A seguir, apresentaremos perguntas sobre situações em que as pessoas procuram por outras em busca de companhia, apoio ou ajuda.

Se você precisar, com que frequência conta com alguém:

9S. Que a ajude, se ficar de cama?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
10S. Para lhe ouvir, quando você precisa falar?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
11S. Para lhe dar bons conselhos em uma situação de crise?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
12S. Para levá-la ao médico?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
13S. Que demonstre amor e afeto por você?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
14S. Para se divertir junto?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
15S. Para lhe dar informação que a ajude a compreender uma determinada situação?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
16S. Em quem confiar ou para falar de você ou sobre seus problemas?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
17S. Que lhe dê um abraço?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
18S. Com quem relaxar?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
19S. Para preparar suas refeições, se você não puder prepará-las?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
20S. De quem você realmente quer conselhos?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
21S. Com quem distrair a cabeça?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
22S. Para ajudá-la nas tarefas diárias, se você ficar doente?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre
23S. Para compartilhar suas preocupações e medos mais íntimos?	0. ☐ Nunca	1. ☐ Raramente	2. ☐ Às vezes	3. ☐ Quase sempre	4. ☐ Sempre

24S. Para dar sugestões sobre como lidar com um problema pessoal? 0. ☐ Nunca 1. ☐ Raramente 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
25S. Com quem fazer coisas agradáveis? 0. ☐ Nunca 1. ☐ Raramente 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
26S. Que compreenda seus problemas? 0. ☐ Nunca 1. ☐ Raramente 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre
27S. Que você ame e que faça você se sentir querida? 0. ☐ Nunca 1. ☐ Raramente 2. ☐ Às vezes 3. ☐ Quase sempre 4. ☐ Sempre

BLOCO T - Questionário de violência da OMS

Quando pessoas casam, vivem juntas ou namoram, e mesmo no trabalho, elas geralmente compartilham bons e maus momentos. Gostaríamos de fazer, à senhora, algumas perguntas sobre seus relacionamentos. Se tiver dúvidas, peça ajuda ao entrevistador. Asseguramos, novamente, que suas respostas serão mantidas em segredo.

Durante essa gravidez, alguém, alguma vez

1T. Insultou-a ou fez com que você se sentisse mal a respeito de si mesma? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
2T. Depreciou ou humilhou você diante de outras pessoas? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
3T. Fez coisas para assustá-la ou amedrontá-la de propósito (p.ex.: a forma como a olha, como grita, quebra coisas)? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
4T. Ameaçou machucá-la ou a alguém de quem você gosta? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
5T. Deu-lhe uma tapa ou jogou algo em você que poderia machucá-la? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
6T. Empurrou-a ou deu-lhe um tranco / chacoalhão? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
7T. Machucou-a com um soco ou com algum objeto? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
8T. Deu-lhe um chute, arrastou ou surrou você? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
9T. Tentou estrangular ou queimou você de propósito? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
10T. Ameaçou usar ou realmente usou arma de fogo, faca ou outro tipo de arma contra você? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
11T. Forçou-a fisicamente a manter relações sexuais quando você não queria? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
12T. Você teve relação sexual porque estava com medo do que essa pessoa pudesse fazer? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
13T. Forçou-a a uma prática sexual que você considera humilhante? 0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes
14T. Quem fez isso com você? (Pode ser marcada mais de uma resposta) 1. ☐ Atual Marido / companheiro / namorado 2. ☐ Ex-marido / companheiro / namorado 3. ☐ Pai 4. ☐ Padrasto 5. ☐ Mãe 6. ☐ Madrasta 7. ☐ Irmão, irmã ou outro familiar que mora na mesma residência que você 8. ☐ Familiar que não reside com você 9. ☐ Vizinho ou outra pessoa conhecida

10. ☐ Outros:

88. ☐ Não houve violência

SE HOUVE VIOLÊNCIA, QUEREMOS SABER SE ISSO AFETOU A SUA SAÚDE

15T. Por causa de violência durante essa gravidez, você teve algum problema de saúde? Qual problema?

1. ☐ Sangramento vaginal

2. ☐ Ameaça de aborto

3. ☐ Ameaça de parto prematuro

4. ☐ Outros _____

8. ☐ Não houve violência

16T. Você já ficou machucada a ponto de precisar de cuidados de saúde?

1. ☐ Sim 2. ☐ Não

Agora queremos saber sobre os seus relacionamentos nos 12 últimos meses anteriores à gravidez atual.

Nos 12 meses anteriores a essa gravidez, alguém, alguma vez

17T. Insultou-a ou fez com que você se sentisse mal a respeito de si mesma?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

18T. Depreciou ou humilhou você diante de outras pessoas?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

19T. Fez coisas para assustá-la ou amedrontá-la de propósito (p.ex.: a forma como a olha, como grita, quebra coisas)?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

20T. Ameaçou machucá-la ou a alguém de quem você gosta?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

21T. Deu-lhe uma tapa ou jogou algo em você que poderia machucá-la?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

22T. Empurrou-a ou deu-lhe um tranco / chacoalhão?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

23T. Machucou-a com um soco ou com algum objeto?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

24T. Deu-lhe um chute, arrastou ou surrou você?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

25T. Tentou estrangular ou queimou você de propósito?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

26T. Ameaçou usar ou realmente usou arma de fogo, faca ou outro tipo de arma contra você?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

27T. Forçou-a fisicamente a manter relações sexuais quando você não queria?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

28T. Você teve relação sexual porque estava com medo do que essa pessoa pudesse fazer?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

29T. Forçou-a a uma prática sexual que você considera humilhante?

0. ☐ Não 1. ☐ Uma vez 2. ☐ Poucas vezes 3. ☐ Muitas vezes

30T. Quem fez isso com você? (Pode ser marcada mais de uma resposta)

1. ☐ Atual Marido / companheiro / namorado
2. ☐ Ex-marido / companheiro / namorado
3. ☐ Pai
4. ☐ Padrasto
5. ☐ Mãe
6. ☐ Madrasta
7. ☐ Irmão, irmã ou outro familiar que mora na mesma residência que você
8. ☐ Familiar que não reside com você
9. ☐ Vizinho ou outra pessoa conhecida
10. ☐ Outros: _____
11. ☐ Não houve violência

SE HOUVE VIOLÊNCIA, QUEREMOS SABER SE ISSO AFETOU A SUA SAÚDE

31T. Por causa de violência nos 12 meses anteriores a essa gravidez, você teve algum problema de saúde? Qual problema?

1. ☐ Sangramento vaginal
2. ☐ Ameaça de aborto
3. ☐ Ameaça de parto prematuro
4. ☐ Outros _____
8. ☐ Não houve violência

32T. Você já ficou machucada a ponto de precisar de cuidados de saúde?

1. ☐ Sim
2. ☐ Não

ANEXO B

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO

Protocolo de Triagem - Depressão pós-parto

Código do paciente	Entrevistador(a)	
Data da entrevista ____/____/____	Início ____h ____min	Término ____h ____min

É a primeira tentativa de contato telefônico?

☐

Sim

☐

Não

SE NÃO:

Nº de contatos anteriores:

EXPLICAÇÕES PADRONIZADAS SOBRE O OBJETIVO DO CONTATO TELEFÔNICO: Sra (nome do paciente). Meu nome é _____, sou médico do Hospital das Clínicas. Durante o seu pré-natal, você participou de uma pesquisa no Hospital das Clínicas, o projeto "BRISA". Nos nossos registros consta que o seu bebê nasceu em _____ (mês/ano). O motivo do meu telefonema é que eu gostaria de fazer algumas perguntas a respeito de como a sra. está se sentindo após o nascimento do seu bebê. A entrevista levaria cerca de 10 minutos.

Essas perguntas fazem parte de um estudo que estamos desenvolvendo com a finalidade de levantar informações a respeito de problemas dos sentimentos que podem ocorrer durante este período mais delicado após seu parto. Todas as mulheres participantes do projeto "BRISA" também serão contactadas. Essas informações serão úteis para avaliarmos condições genéticas e ambientais que podem estar associadas a depressão pós-parto. As informações fornecidas pela(s) sra. serão mantidas em absoluto sigilo e, em hipótese alguma, a sra. será identificada. Posteriormente, a senhora poderá ser convidada para participar de uma entrevista aqui no hospital com um médico da nossa equipe. Podemos começar?

Onde você nasceu? _____

SE NASCEU EM OUTRO LUGAR, há quanto tempo reside em RP? _____

Você está amamentando? SIM ()

NÃO ()

SE SIM: Exclusivo() Misto()

Antes de sua gravidez, você costumava apresentar alguma alteração do humor nos dias anteriores à sua menstruação (Ex. ansiedade, irritabilidade, exaltação do humor, etc.)? Se sim, Qual(is)?

Sua menstruação já voltou ao normal? SIM ()

Está usando anticoncepcionais? SIM ()

NÃO ()

NÃO ()

Está tomando alguma medicação? Se sim, quais?

A senhora já teve depressão alguma vez na sua vida, diagnosticada por um clínico? SIM ()

NÃO ()

Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo (EPDS)

Essa parte da entrevista consta de 10 perguntas, sendo que cada pergunta tem 4 respostas possíveis. Por favor, escolha a resposta que melhor reflete como você tem se sentido nos últimos sete dias.

Nos últimos 7 dias, a senhora...

1 - Tem sido capaz de rir e achar graça das coisas?

☐ 0

Como eu sempre fiz

☐ 1

Não tanto quanto antes

☐ 2

Sem dúvida, menos que antes

☐ 3

De jeito nenhum

2 - Tem pensado no futuro com alegria?

☐ 0

Sim, como de costume

☐ 1

Um pouco menos que de costume

☐ 2

Muito menos que de costume

☐ 3

Praticamente não

3 - Tem se culpado sem razão quando as coisas dão errado?

☐ 3

Sim, muito frequentemente

☐ 2

Sim, às vezes

☐ 1

Raramente

☐ 0

Não, de jeito nenhum

4 - Tem ficado ansiosa ou preocupada sem uma boa razão?

☐ 0

Não, de jeito nenhum

☐ 1

De vez em quando

☐ 2

Sim, as vezes

☐ 3

Sim, muito seguido

5 - Tem se sentido assustada ou em pânico sem um bom motivo?

☐ 3

Sim, muito seguido

☐ 2

Sim, às vezes

☐ 1

Raramente

☐ 0

Não, de jeito nenhum

6 - Tem se sentido sobrecarregada pelas tarefas e acontecimentos do seu dia-a-dia?

☐ 3

Sim, na maioria das vezes não consigo lidar bem com eles

☐ 2

Sim, algumas vezes não tenho conseguido lidar bem como antes

☐ 1

Não. Na maioria das vezes consigo lidar bem com eles

☐ 0

Não, eu consigo lidar com eles tão bem quanto antes

7 - Tem se sentido tão infeliz que tem tido dificuldade de dormir?

☐ 3

Sim, na maioria das vezes

☐ 2

Sim, algumas vezes

☐ 1

Raramente

☐ 0

Não, nenhuma vez

8 - Tem se sentido triste ou muito mal?

☐ 3

Sim, na maioria das vezes

☐ 2

Sim, muitas vezes

☐ 1

Raramente

☐ 0

Não, de jeito nenhum

9 - Tem se sentido tão triste que tem chorado?

☐ 3

Sim, a maior parte do tempo

☐ 2

Sim, muitas vezes

☐ 1

Só de vez em quando

☐ 0

Não, nunca

10 - Tem pensado em fazer alguma coisa contra si mesma?

☐ 3

Sim, muitas vezes

☐ 2

Às vezes

☐ 1

Raramente

☐ 0

Nunca

SOMA DOS PONTOS: _____ DPP (≥12) ? () **SIM**
() **NÃO**

~~DATA ENTREV~~

SE NÃO: Controle? () **SIM** () **NÃO**

ANEXO C

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 04 de agosto de 2010

Ofício nº 2608/2010
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“INTERAÇÃO GENÉTICO-AMBIENTAL NOS ESTADOS DEPRESSIVOS PÓS-PARTO”** foi analisado “AD REFERENDUM” pelo Comitê de Ética em Pesquisa e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 5169/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

FELIPE PINHEIRO DE FIGUEIREDO

PROFª DRª CRISTINA MARTA DEL-BEN (Orientadora)

Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

ANEXO D

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DIRETORIA ADJUNTA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
PARECER CONSUBSTANCIADO INICIAL	Nº. do Parecer: 303/10 Registro do CEP: 175/10 Nº do Protocolo: 003980/2010-80 Data de Entrada no CEP: 29/07/10 Parecer: APROVADO	
PROJETO DE PESQUISA		

I - Identificação:

Título do projeto: INTERAÇÃO GENÉTICO-AMBIENTAL NOS ESTADOS DEPRESSIVOS PÓS-PARTO.		
Identificação do Pesquisador Responsável: Antônio Augusto Moura da Silva		
Identificação da Equipe executora: Antônio Augusto Moura da Silva		
Instituição onde será realizado: Universidade Federal do Maranhão		
Área temática:	Multicêntrico: Sim	Data de recebimento: 23.08.10
Cooperação estrangeira: Não		Data de devolução: 17.09.10

II - Objetivos:

Geral: investigar a inter-relação genético-ambiental na etiologia da depressão pós-parto, numa coorte de conveniência iniciada no pré-natal

Específicos: a) Identificar a prevalência de sintomas depressivos durante a gestação e no período pós-parto imediato em uma coorte de conveniência. b) Determinar a frequência de polimorfismos nos genes que codificam o transportador de serotonina (5-HTT) e dos genes que codificam o receptor de CRH na coorte estudada. c) Estimar a associação entre estados depressivos na gestação e no pós-parto e fatores estressores ambientais durante a gestação. d) Avaliar o impacto do polimorfismo do gene que codifica o transportador de serotonina e dos genes que codificam o receptor de CRH na ocorrência de sintomas depressivos durante a gravidez e no pós-parto. e) Avaliar a associação entre estresse materno e sintomas depressivos e ansiosos durante a gestação no nascimento de bebês prematuros. f) Testar interações genético-ambientais no entendimento da etiologia da depressão na gestação e no pós-parto.

III - Sumário do projeto:

Este estudo é parte integrante do projeto temático denominado: "Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras" (FAPESP processo nº 2008/53593-0). Trata-se de um estudo de coorte prospectivo a ser realizado em duas cidades do Brasil (São Luís e Ribeirão Preto - SP), onde serão usados métodos clássicos de entrevista, aplicação de questionários e mensurações biológicas para avaliar fatores de risco clássicos para depressão durante a gestação e o pós-parto, além de testar novas hipóteses e mecanismos causais relacionados a esta morbidade psiquiátrica. A amostra será de conveniência e incluirá 3000 mulheres que estejam iniciando o pré-natal (entre 25 e 28 semanas de gestação); estas serão novamente avaliadas dentro de 30 a 60 dias após o parto. As mulheres serão recrutadas em hospitais e unidades de saúde, selecionadas por ocasião de uma consulta pré-natal realizada até o 5º mês de gravidez e convidadas a comparecer ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto ou ao Hospital Universitário Unidade Materno-Infantil em São Luís para participar da pesquisa. Apenas as mulheres com gravidez única serão incluídas no estudo. Prematuridade será considerada como nascimento com menos de 37 semanas de idade gestacional. Como desfechos secundários serão também avaliados baixo peso ao nascer (peso de nascimento < 2500 gramas) e restrição de crescimento intra-uterino (quando o peso ao nascer estiver abaixo do percentil 10 [p10] da curva de peso neonatal para idade gestacional. A percepção subjetiva de estresse materno será avaliado por meio da Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*, PSS) desenvolvida por (Cohen et al. 1983) e traduzida e validada para o português por (Luft et al. 2007). Será realizada coleta de sangue para detecção de polimorfismos no gene do transportador de serotonina (5-HTT) e do gene promotor do receptor do CRH. 3.4 - Instrumentos de avaliação no nascimento Para avaliar a ocorrência de sintomas depressivos no pós-parto será utilizada a Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) (Cox et al. 1987), traduzida e adaptada para o português (Santos et al. 2007). Análise estatística e aspectos éticos contemplados no

projeto. Os resultados do estudo poderão contribuir para o entendimento da fisiopatogenia da Depressão Pós Parto e consequentemente, para diagnóstico e tratamento mais eficazes e precoces, visto os importantes agravos desta condição no binômio mãe-filho. Em termos de políticas públicas, contribuirá para a proposição de medidas de controle e prevenção dos principais determinantes do desfecho desfavorável para a mãe.

IV - Comentários do relator frente à resolução 196/96 e complementares:

No projeto são apresentados os elementos indispensáveis à sua realização como introdução, objetivos, métodos, aspectos ético-legais, cronograma, orçamentária, referências, instrumentos para a coleta de dados e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

V - Parecer Consubstanciado do CEP

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde / MS.

Solicita-se ao (à) pesquisador (a) o envio a este CEP, relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD-ROM.

São Luís, 05 de novembro de 2010

Prof. Dr. João Inácio Lima de Souza
Coordenador do CEP-HUUFMA
Ethica homini habitat est