

Fernando Machado Vilhena Dias

*Transtornos psiquiátricos e gestação: associação entre
parâmetros clínicos e biológicos em uma comunidade rural de
baixa renda.*

*Belo Horizonte
Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Minas Gerais
2011*

Fernando Machado Vilhena Dias

Transtornos psiquiátricos e gestação: associação entre parâmetros clínicos e biológicos em uma comunidade rural de baixa renda.

*Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da
Universidade Federal de Minas Gerais
como parte dos requisitos para a obtenção do título de
Doutor em Neurociências.*

*Orientadora: Professora Ângela M. Ribeiro
Co-orientadores: Professor Antônio Lúcio Teixeira Jr.
Professora Glaura C. Franco*

Dias, Fernando Machado Vilhena

Transtornos psiquiátricos e gestação: associação entre parâmetros clínicos e biológicos em uma comunidade rural de baixa renda./ Fernando Machado Vilhena Dias- Minas Gerais, 2011.

f., enc:II., p&b; tabs.

Orientador: Angela Maria Ribeiro.

Linha de pesquisa: Neurociências molecular e do comportamento.

Tese (doutorado) _ Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas

Bibliografia: f.

Anexos: f.

1. Deficiência de tiamina_ Teses. 2.Gravidez_ Teses. 3. Prevalência e diagnóstico_ Teses. 4. Transtornos psiquiátricos_ Teses. I. Maria Ribeiro, Angela. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS
www.ufmg.br/neurociencias

“Transtornos psiquiátricos e gestação: associação entre parâmetros clínicos e biológicos em uma comunidade rural de baixa renda”

Aluno: Fernando Machado Vilhena Dias

Tese defendida em 31/10/2011.

Resultado:

Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Angela Maria Ribeiro
UFMG (orientadora)

Prof. Cintia Satiko Fuzikawa
UFMG

Prof. Cláudio Santiago Dias Júnior
UFMG

Prof. Gilberto Fernando Xavier
USP

Prof. Maristela Schaufelberger Spanghero
USP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS
www.ufmg.br/neurociencias

Ata da Sessão Pública de defesa de Tese de Fernando Machado Vilhena Dias *no. de registro 2009710732* aluno do Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Aos trinta e um dias do mês de outubro do ano de dois mil e onze, às duas horas, na sala Prof. Baeta Vianna, bloco H4 do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública da defesa de tese de Fernando Machado Vilhena Dias, intitulada **“Transtornos psiquiátricos e gestação: associação entre parâmetros clínicos e biológicos em uma comunidade rural de baixa renda”**. A Banca Examinadora, aprovada pelo Colegiado do Programa no dia 03/10/2011, foi constituída pelos professores: Ângela Maria Ribeiro (orientadora) – Departamento de Bioquímica e Imunologia – UFMG; Cintia Satiko Fuzikawa – Departamento de Saúde Mental – Faculdade de Medicina – UFMG, Cláudio Santiago Dias Júnior – Departamento de Sociologia e Antropologia – Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas; Gilberto Fernando Xavier – Universidade de São Paulo – USP; Maristela Schaufelberger Spanghero – Universidade de São Paulo – USP. A defesa constou da apresentação de seminário versando sobre o assunto da tese, seguida de arguição do candidato pelos membros da banca. Posteriormente, a banca examinadora reuniu-se em sala fechada para o julgamento final, tendo sido considerada APROVADA a tese de Fernando Machado Vilhena Dias. O resultado foi comunicado ao público presente pela Profa. Ângela Maria Ribeiro, que, em seguida, declarou encerrada a sessão. Nada mais havendo a tratar, eu, Vanessa Aparecida de Oliveira Bastos, lavrei a presente Ata que dato e assino após a assinatura dos membros da Banca Examinadora. Belo Horizonte, 31 de outubro de 2011.

Profa. Ângela Maria Ribeiro (orientadora)

Profa. Cíntia Satiko Fuzikawa

Prof. Cláudio Santiago Dias Júnior

Prof. Gilberto Fernando Xavier

Profa. Maristela Schaufelberger Spanghero

Vanessa Ap Oliveira Bastos (Secretária auxiliar)

Agradecimentos:

A Flávia, companheira para toda vida;

A família, pela presença e aconchego;

Ao LANECS, pela paciência e pelo empenho que ajudaram a superar as dificuldades;

À Professora Glaucia, por fazer o inacessível se tornar possível;

Ao Professor Antônio, pela amizade e força propulsora;

À Professora Angela, pelo encontro capaz de transformar as perspectivas e sonhos de vida.

“Seguindo-se a Rousseau, e de certa forma que me parece decisiva, Marx ensinou que a ciência social constrói-se tão pouco no plano dos acontecimentos quanto a física a partir dos dados da sensibilidade: a meta é construir um modelo, estudar suas propriedades e suas diferentes formas de reação no laboratório, para em seguida aplicar essas observações à interpretação do que ocorre empiricamente e que pode estar muito distante das previsões.”

Claude Lévi-Strauss.

Dedico à população de Conceição do Mato Dentro, por desejar uma sociedade mais justa e confiar na ciência como instrumento transformador de destinos.

Lista de abreviaturas:

BI: Tiamina livre.

BDI: Inventário de depressão de Beck.

BDNF: Fator Neurotrófico Derivado de Cérebro.

EBIA: Escala Brasileira de Insegurança Alimentar.

ELISA: Enzyme-linked immusorbent assay.

HAMA: Escala de Ansiedade de Hamilton.

HAS: Hamilton Anxiety Scale. (Escala de Ansiedade de Hamilton)

HPLC: Cromatografia Líquida de Alto Desempenho.

IMC: Índice de Massa Corporal.

MINIPLUS: Entrevista estruturada breve compatível com os critérios do DSMIV e CID10.

R1: Teste não verbal de inteligência R1 forma B.

ROC: Received operating Curve.

S.D: Standart Deviation (Desvião Padrão)

S.E: Standart Error (Desvião Erro)

SNC: Sistema Nervoso Central.

STNF R1: Receptor solúvel 1 do fator de necrose tumoral alfa.

STNF R2: Receptor solúvel 2 do fator de necrose tumoral alfa.

TDP: Tiamina Pirofosfato ou Tiamina Difosfato.

TH1 e TH2: Células envolvidas na resposta imunológica.

TNF α : Fator de Necrose tumoral alfa.

TMP: Tiamina Monofosfato.

TTP: Tiamina Trifosfato.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS.

TABELAS:

Tabela 1: Avaliação socioeconômica.(pag.28)

Tabela 2: Avaliação da gestação em seus diferentes trimestres.(pag.32)

Tabela 3: Comparação entre controles e gestantes quanto aos parâmetros da avaliação clínica psiquiátrica.(pag.35)

Tabela 4: Comparação entre controles e trimestres de gravidez quanto a parâmetros da avaliação clínica psiquiátrica.(pag.37)

Tabela 5: Comparação das concentrações de tiamina e seus derivados fosforilados no sangue dos grupos Controle e Gestante.(pag.43)

Tabela 6: Comparação entre os grupos Controle e Gestante, incluindo as gestantes dos três trimestres de gravidez com relação aos efeitos sobre as concentrações de tiamina e seus derivados fosforilados. (pag.44)

Tabela 7: Comparação entre as concentrações plasmáticas (pg/mL plasma) de BDNF, adiponectina, STNFR1, STNFR2 e adiponectina dos indivíduos dos grupos Controle e Gestante.(pag.46)

Tabela 8: Comparação entre os grupos Controle e Gestante nos três trimestres de gravidez, com relação às concentrações de BDNF, adiponectina, STNFR 1, STNFR 2 e TNF α . (pag.48)

Tabela 9: Dados (r =coeficiente de correlação e valores de p) das análises de correlação entre pontuações na escala HAMA e grau de inteligência (RI) ou parâmetros biológicos (1ª coluna vertical) para os indivíduos dos grupos controle ou gestante. (pag.51)

Tabela 10: Dados (r =coeficiente de correlação e valores de p) das análises de correlação entre as pontuações na escala BDI e grau de inteligência (RI) ou

parâmetros biológicos (1ª coluna vertical) para os indivíduos dos grupos controle ou gestante.(pag.53)

Tabela 11: Distribuição da tiamina e seus derivados fosforilados no sangue total de humanos (adaptada de Gangolf et al. 2010).(pag.63)

FIGURAS.

Figura 1: Curva ROC para definição do ponto de corte do BDI no grupo gestantes.(pag. 38)

Figura 2: Curva ROC para definição do ponto de corte do BDI no grupo gestantes do primeiro trimestre. (pag. 39)

Figura 3: Curva ROC para definição do ponto de corte do BDI no grupo gestantes do segundo trimestre. (pag. 40)

Figura 4: Curva ROC para definição do ponto de corte do BDI no grupo gestantes do terceiro trimestre. (pag.41)

RESUMO:

Introdução: A presença de transtornos psiquiátricos na gestação representa um agravo para a saúde materna e fetal, aumentando os níveis de mortalidade e morbidade. Apesar da importância do fenômeno de transtornos psiquiátricos durante a gravidez, os dados da literatura sobre essa questão são contraditórios, indicando a gravidez como desencadeador, fator protetor ou insignificante para a ocorrência de transtorno mental na vida da mulher. Existe também uma lacuna no conhecimento sobre a relação da gestação e transtornos psiquiátricos, especificamente, em população de baixa renda de comunidades rurais. Desta forma, a avaliação de gestantes de comunidades rurais pode contribuir não apenas para conhecer características desta população, como também para esclarecer as particularidades de manifestações psiquiátricas, identificar fatores de risco e definir diretrizes para aperfeiçoar a atenção à saúde durante a gestação. Alterações em fatores biológicos durante a gravidez, como níveis de vitaminas e citocinas, podem estar relacionados com transtornos psiquiátricos e podem modificar o neurodesenvolvimento fetal.

Objetivos: Avaliar a ocorrência de transtornos e sintomas psiquiátricos e os níveis de tiamina (vitamina B1) e suas formas fosforiladas, fator de necrose tumoral alfa (TNF α), receptores solúveis do Fator de Necrose Tumoral alfa 1 e 2 (STNFR1 e STNFR2), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e adiponectina em mulheres gestantes e não gestantes de uma comunidade rural de baixa renda. Além disto, verificar as possíveis associações entre dados sociodemográficos, parâmetros clínicos psiquiátricos e parâmetros biológicos.

Métodos: As amostras foram constituídas por 94 gestantes e 38 mulheres não gestantes usuárias do serviço de saúde do município de Conceição de Mato Dentro, Minas Gerais, Brasil. O município é tipicamente rural, com um Índice de

Desenvolvimento Humano (IDH) médio. Para avaliação psiquiátrica utilizou-se a entrevista estruturada MINI (MINIPLUS), e as seguintes escalas psicométricas: Inventário de depressão de Beck (BDI), escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA) e o teste R1 forma B (R1) para avaliar o grau de inteligência. Foi feito o cálculo dos pontos de corte do BDI para o diagnóstico de depressão maior. Utilizamos a curva ROC, de acordo com o diagnóstico de depressão maior dado pelo MINIPLUS, para determinar os valores dos pontos de corte para o grupo de gestantes como um todo (1º, 2º e 3º trimestres), para os subgrupos de trimestres de gestação e para o grupo controle. Os níveis sanguíneos de tiamina e de suas formas fosforiladas foram determinados pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Pressão (HPLC), enquanto que os outros parâmetros biológicos foram avaliados usando-se o método *ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)*.

Resultados: Foram avaliadas 94 gestantes (17 no primeiro trimestre, 39 no segundo trimestres e 38 no terceiro trimestre) e 38 mulheres controles. Os dois grupos apresentaram o mesmo perfil sócio econômico, com baixo rendimento mensal per capita (Gestantes 417.4 ± 557.9 ; Controle 257.3 ± 141.3) e insegurança alimentar (Gestantes = 38,3%; Controle 31,6%). Na avaliação psiquiátrica, quando comparadas com o grupo controle, as gestantes apresentaram uma maior frequência de transtornos psiquiátricos ($p=0,04$) sintomas depressivos ($p = 0,00$) e ansiosos ($p = 0,03$). Não houve diferença significativa entre os subgrupos de trimestres de gestação. Os pontos de corte do BDI para gestantes (amostra total) e para cada um dos subgrupos relativos aos diferentes trimestres foram maiores ou igual a 12. Comparados com os controles, os níveis de TMP foram significante menores nas gestantes (valor de $p = 0,01$), nos segundo e terceiro trimestres. Além disso, observou-se uma diminuição significativa ($p = 0,001$) da adiponectina e um aumento das concentrações de STNFR1 e STNFR2

($p = 0,01$ e $p=0,00$, respectivamente). Os sintomas ansiosos (HAMA A) relacionaram positivamente com a insegurança alimentar e negativamente com a renda *per capita* do domicílio e com a concentração sanguínea de TMP no grupo controle. Quanto aos sintomas depressivos (BDI), observou-se relação positiva com a insegurança alimentar e negativa com a renda *per capita* do domicílio, idade da primeira gravidez, com a concentração de TMP no grupo gestante e também com a pontuação do R1. Conclusões: Os dados deste estudo sugerem que os pontos de corte para o BDI são mais altos em gestantes do que na população em geral. Os fatores socioeconômicos e a deficiência de TMP estão relacionados com a apresentação de sintomas. Os resultados sugerem o envolvimento de fatores socioeconômicos na ocorrência de sintomas psiquiátricos e, além disto, indicam que esses parecem interferir com os níveis de TMP, provavelmente, para suprir uma alta demanda de TDP, que deve acontecer nos quadros de depressão e/ou ansiedade. As alterações observadas nos níveis de STNFR1, STNFR2 e adiponectina, apontam para o surgimento de um provável perfil inflamatório no final da gestação. Estudos futuros são necessários para esclarecer esse fenômeno.

ABSTRACT

Background: Psychiatric symptoms during pregnancy induce an increase in morbidity and also in the mortality levels among women and children. Despite the importance of psychiatric disorders during pregnancy, it is still unknown whether pregnancy itself creates a condition that raises the risk of mood disorder development or if it represents a protection factor to the disturbances. So, the literature data is controversial and this question still remains to be solved. There is also a gap in epidemic studies about psychiatric symptoms in pregnant women from the countryside in developing countries. Therefore, studies involving pregnant women who belong to countryside communities can contribute to clarify the particularities of psychiatric manifestations in this group of people, to identify environmental risk factors and to define better public health service for pregnant women. Changes in biological factors such as thiamine (B1 vitamin) and its phosphorylated forms; and cytokines, could have a role in psychiatric disorders and also modify fetal neurodevelopment. However little is known about the involvement of those biological factor changes during pregnancy. Objectives: To assess the occurrence of psychiatric disorders, symptoms and the profile of specific biological factors in pregnant and non-pregnant women from a low income countryside community and also to verify the associations among sociodemographic data, clinical psychiatric and biological parameters.

Methods: Ninety-four pregnant women and thirty-eight non-pregnant healthy women assisted at the health service of Conceição do Mato Dentro, a rural low income community in Brazil, with a medium human development index (HDI), participated in the present study. Psychiatric examination included: a structured clinical interview for psychiatric disorders according to *Diagnostic Statistical Manual, fourth edition*

(MINI) and the Beck Depression Inventory (BDI) the Hamilton Anxiety Scale (HAS) and the R1 test form B (R1) to evaluate intelligence. BDI cut-off points were determined to diagnose major depression. ROC curves were used, according to the diagnosis of major depression of the MINIPLUS, to establish cut-off points in the entire pregnancy group (pregnant women in the 1st, 2nd and 3th trimester), in the pregnancy trimesters subgroups and in the control group. The blood levels of thiamine and its phosphorylated forms were determined by High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) and the other biological parameters (TNF α , STNFR1, STNFR2, BDNF and adiponectine) were measured in plasma samples by *ELISA* (*Enzyme-linked immunosorbent assay*). Results: The pregnant group (n=94) was composed of 17 women in the first trimester, 39 in the second trimester and 38 in the third trimester. Pregnant and non-pregnant (control) individuals presented similar socioeconomic profiles with low monthly income *per capita* (Pregnant 417.4 ± 557.9 ; Control 257.3 ± 141.3) and food insecurity (Pregnant = 38,3%; Control 31,6%). Pregnant women had a higher frequency of psychiatric disorders (p=0,04), depressive (p=0,00) and anxious symptoms (p=0,03). No significant difference was found between pregnancy trimesters subgroups. All cut-off points of BDI of pregnant group and pregnancy trimesters subgroups were equal or higher than 12. The TMP levels were significantly decreased (p=0,01) in the second and third trimesters of pregnancy. Besides, adiponectine levels were lower (valor de p = 0.001) and STNFR1 e STNFR2 were higher (p = 0.01 and p=0.00, respectively) in pregnant group compared to control group. Anxious symptoms (HAS) were positively related to food insecurity and negatively related to income *per capita* and to TMP blood concentrations for individuals from the pregnant group. In addition, for pregnant women (pregnant group), depressive symptoms were positively related to food insecurity and negatively

related to income *per capita*, to age at the first pregnancy, to TMP blood concentrations and to R1. Conclusions: For this particular community, pregnancy was associated with the occurrence of psychiatric disorders, depressive and anxious symptoms. The present results added to literature data, indicate that there are different cut-off points in the BDI for pregnant women. Socioeconomic factors and TMP deficiency were significantly related to the occurrence of psychiatric symptoms. The changes observed in the STNFR1, STNFR2 and adiponectine blood levels suggest that an inflammatory profile might occur in the third trimester of pregnancy. Further studies would be necessary to clarify this phenomenon.

SUMÁRIO

<i>1. INTRODUÇÃO.</i>	<i>1</i>
<i>2. HIPÓTESES.</i>	<i>12</i>
<i>3. OBJETIVOS.</i>	<i>13</i>
<i>4. MÉTODOS.</i>	<i>14</i>
<i>5. RESULTADOS.</i>	<i>26</i>
<i>6. DISCUSSÃO.</i>	<i>54</i>
<i>7. CONCLUSÕES.</i>	<i>80</i>
<i>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.</i>	<i>81</i>
<i>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</i>	<i>82</i>
<i>10. ANEXOS.</i>	<i>98</i>
<i>11. ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS PARCIAIS. 109</i>	
<i>PERIÓDICO: NEUROPSYCHIATRIC DISEASE AND TREATMENT.</i>	

INTRODUÇÃO.

A gravidez e o puerpério são considerados períodos de vulnerabilidade psíquica. A mãe, além de apresentar transformações fisiológicas no corpo para formar e suprir as exigências nutricionais do bebê, sofre profundas transformações psíquicas para se preparar para o seu papel primordial, o de cuidar (Marcus, 2009). Num processo humano em que profundas transformações biológicas, psicológicas e sociais acontecem, a gravidez e o puerpério constituem um período diferenciado para a manifestação de transtornos psiquiátricos (Camacho et al., 2006). Logo, existe uma necessidade de aprofundar o conhecimento sobre a prevalência dos transtornos psiquiátricos e os fatores biológicos envolvidos nos períodos pré, peri e pós-parto, uma vez que este conhecimento possibilita uma melhor assistência a saúde da mulher, bem como um melhor entendimento dos processos cerebrais envolvidos. Como um primeiro passo nessa direção, no presente trabalho, estudamos os efeitos do período gestacional sobre alguns aspectos psiquiátricos e parâmetros biológicos em uma população de baixa renda.

1.1) Transtornos psiquiátricos na gestação.

A ocorrência de sintomas psiquiátricos durante a gestação indica que a mãe possui uma sensibilidade maior para o desenvolvimento desses sintomas, seja por alterações metabólicas e hormonais associadas a fatores genéticos ou ambientais (Merikangas et al., 2007). Alguns transtornos, como o transtorno bipolar e a depressão maior, possuem forte associação com a história familiar, o que assinala as alterações genéticas como um importante componente etiopatogênico.

Diversos fatores ambientais são relacionados com o sofrimento mental durante a gestação (Rich-Edwards et al., 2006). Os principais fatores ambientais que se

constituem como risco para os transtornos psiquiátricos durante a gestação são: gravidez não planejada, gravidez em adolescentes, mães solteiras, mães que sofrem violência doméstica, situação financeira precária, uso de álcool e drogas ilícitas, mães provenientes de populações marginalizadas, mulheres que apresentam escolaridade baixa, história de abuso na infância, primeira gravidez, baixo acesso aos serviços de saúde, história de abuso sexual na infância e já ter muitos filhos (Romano et al., 2006, Ryan, 2005).

Considerando somente a depressão maior, estima-se uma prevalência deste transtorno durante a gravidez não muito diferente da população geral: 7,4% no primeiro, 12,8% no segundo e 12% no terceiro trimestre (Bennett et al., 2004). Entretanto, a gravidez representa um possível fator de agudização de transtornos que estejam controlados clinicamente, como o transtorno obsessivo compulsivo (Uguz et al., 2007). Além disso, ao longo da gravidez, mudanças fisiológicas e psicológicas acontecem, podendo diferenciar os trimestres quanto as manifestações de sintomas psiquiátricos (Gaynes et al., 2005). Dados da literatura não são conclusivos sobre a questão do efeito da gravidez sobre aspectos psiquiátricos. Não se sabe se a gravidez por si só perfaz uma condição que aumente o risco de desenvolvimento dos principais transtornos mentais, como os afetivos e psicóticos, ou se não existe diferença quando comparamos com a população geral ou, ainda, se representa, na verdade, um fator protetor para os transtornos (Alder et al., 2007; Bennet, 2004; Vesga-Lopéz et al., 2008). Além disso, ao se considerar exposição a fatores de risco, a possibilidade de gestantes desenvolverem sintomas psiquiátricos aumenta consideravelmente (Pinheiro et al., 2005).

1.2) Impactos dos transtornos mentais na saúde materna e infantil.

Sintomas psiquiátricos durante a gravidez significam aumento da morbidade e, também, da mortalidade das mulheres e das crianças. A mortalidade fetal aumenta em mães com transtornos mentais: natimortos ocorrem 1,1 vezes a mais em gestantes com esquizofrenia e 2 vezes a mais naquelas que possuem o diagnóstico de doenças afetivas, como depressão maior e transtorno bipolar (Brouwers, 2001). Sintomas ansiosos vivenciados pela mãe em relação à gravidez podem alterar o neurodesenvolvimento da criança, podendo gerar atrofias de regiões cerebrais como o córtex pré-frontal (Buss et al. 2010). Em consonância com a influência que os transtornos mentais possuem sobre o desenvolvimento fetal, observa-se que a depressão materna durante a gestação é um importante fator de risco para o retardo mental (Connors, et al. 2008).

Os mecanismos pelos quais os transtornos mentais, durante a gestação, interferem no desenvolvimento fetal, ainda necessitam de esclarecimentos. As mães com transtorno mental apresentam um pior cuidado com a saúde. Elas possuem uma alimentação deficiente; apresentam propensão a utilizar álcool, drogas ilícitas e tabaco; dormem mal; são menos assíduas às consultas pré-natais e aos tratamentos instituídos (Patel, et al. 2002, Fischer et al. 2007). Todos esses hábitos de vida influenciam, negativamente, o desenvolvimento fetal. Ademais, aventa-se que alterações em mecanismos hormonais e imunes podem participar diretamente dos danos causados para o bebê, entretanto existem poucas evidências científicas (Beverdorp et al., 2007). Algumas hipóteses sobre modificações nesses sistemas que poderiam alterar o desenvolvimento fetal, quando na presença de transtornos psiquiátricos, são discutidas como: a exposição maior ao cortisol e, também, a diminuição da concentração de neurotrofinas, importante na formação de sinapses, que impossibilitaria um crescimento cerebral normal (Krammer et al., 2009). Assim, pode-

se inferir que alterações bioquímicas (p.ex. aumento dos níveis de cortisol, alterações nos níveis de adiponectina) que afetam processos cerebrais podem ter um papel primordial na repercussão que os transtornos mentais apresentam sobre o neurodesenvolvimento fetal.

Sendo assim, a forma que os fatores ambientais irão impactar nas manifestações psiquiátricas e, conjuntamente, nos sistemas biológicos, representa um campo de investigação científica que possibilita uma melhor compreensão dos aspectos do padrão de funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC) da mãe durante a gestação, além do entendimento de possíveis relações com o neurodesenvolvimento da criança intra-útero. **Em estudo recente, sintomas ansiosos vivenciados pela mãe na gestação, prejudicaram o neurodesenvolvimento, causando áreas de atrofia cerebral (Buss et al., 2011).** A seguir, enumeramos fatores ambientais e biológicos envolvidos em funções cerebrais, delineando as relações com a gestação.

1.3) Populações que vivem em zonas rurais e que apresentam baixo nível de desenvolvimento socioeconômico.

Existe uma lacuna na literatura sobre estudos epidemiológicos que investiguem sistematicamente e, com métodos adequados, sintomas psiquiátricos em gestantes de comunidades rurais de países em desenvolvimento (Rahman, 2004). Alguns dados sugerem que existe uma diferença de prevalência nesta população específica, pois ao comparar populações de etnias e de estratos sociais diferentes, existe uma maior prevalência de transtornos psiquiátricos em etnias marginalizadas e pobres (Chaudron, 2005). Além disso, em um dos poucos estudos feitos, observou-se que nas populações rurais na Índia, com baixo nível sócio econômico, as taxas de prevalência de depressão maior podem atingir até 25 % das gestantes (Chandran, et al. 2002). Dessa forma, a avaliação das gestantes de comunidades rurais pode contribuir não apenas para

conhecer características da população, mas também para esclarecer as particularidades de manifestações psiquiátricas, identificar fatores de risco e definir diretrizes para aperfeiçoar a atenção na saúde da mulher. Além disso, estudar índices de prevalência e suas variabilidades entre diferentes comunidades/culturas pode contribuir para uma melhor compreensão sobre os aspectos etiológicos de caráter universal.

O desenvolvimento do SNC é influenciado intra-útero por fatores bio-psico-sociais (Wachs, 2000). O conjunto desses fatores possibilita que o cérebro se desenvolva através da neurogênese, crescimento axonal e dendrítico, sinaptogênese, morte celular e mielinização. Dentre os fatores biológicos, aqueles relacionados à desnutrição durante a gestação e nos primeiros anos de vida são claramente identificáveis como uma causa de prejuízos no desenvolvimento do SNC dos bebês, com sérias repercussões em funções cognitivas (Grantham-McGregor, et al. 2007). A desnutrição materna, logicamente, está estreitamente relacionada com a pobreza e é mais comum em países com baixo nível de desenvolvimento social. Ou seja, populações com baixo nível sócio econômico apresentam um maior risco de desenvolverem sintomas psiquiátricos e desnutrição, representando um agravo para a saúde das crianças. No Brasil, as populações rurais apresentam um IDH em média menor que as populações urbanas (Vaitsman, 2007). Logo, além das relevâncias científicas mencionadas acima, estudos que possibilitem conhecer as características específicas destas populações permitem que medidas possam ser tomadas para proteger a saúde das crianças.

1.4) Tiamina (Vitamina B1) e gravidez.

A vitamina B1 é um nutriente essencial encontrado em altas concentrações em músculos, órgãos e tecido cerebral. A tiamina após ser captada pelas células pode ser

fosforilada dando origem à forma tiamina pirofosfato (TDP). Esse derivado atua como cofator das enzimas transcetolase, complexo piruvato desidrogenase e cetoglutarato desidrogenase, enzimas chaves no processo de produção de energia celular (Pannunzio et al., 2000; Berg et al., 2004). As enzimas dependentes de tiamina, além de serem importantes para a manutenção do metabolismo energético da célula, também atuam de forma indireta na síntese de lipídeos e nucleotídeos (Berg et al., 2004).

No SNC, além da bem descrita função metabólica da tiamina como cofator de enzimas envolvidas no metabolismo de glicose e na síntese de neurotransmissores, diversos pesquisadores têm sugerido outros papéis não metabólicos para a tiamina. Dentre essas funções podem-se destacar a estabilização da estrutura e função da membrana plasmática, participação em vias de tradução de sinais fosforilativas e atuação contra agentes indutores de citotoxicidade (Bâ, 2008; Navarro et al., 2008; Molholland, 2006; Goldberg et al., 2004; Czerniecki et al., 2004; Bâ et al., 1996; Aberle et al., 2004). Além disso, resultados de estudo realizado por Oliveira e cols. (2007), em cultura primária de neurônios, sugerem a atuação da tiamina na modulação de canais iônicos. De acordo com Ramakrishna (1999), o aumento do conteúdo desta vitamina durante a sinaptogênese, também fornece suporte para o seu envolvimento na condução nervosa.

Segundo Martin e cols. (2003), dada a importância da tiamina no organismo, uma redução na sua concentração tecidual pode interferir em numerosos mecanismos celulares, desencadeando processos neurodegenerativos, com consequentes alterações em funções cerebrais. Esses distúrbios podem resultar em sintomas neuropsiquiátricos, como os depressivos, até culminar com a Encefalopatia de Wernicke, cujos principais sintomas são: oftalmoplegia, ataxia, perda de memória,

confusão mental e hipoatividade da marcha e da postura (Butterworth, 2003; Butterworth, 2009; Zubaran et al., 1997). É interessante destacar que se o processo neurodegenerativo gerado nessas condições tivesse como base o papel da tiamina como coenzima do metabolismo de carboidratos, deveríamos esperar uma degeneração cerebral mais generalizada e não apenas em algumas regiões do SNC, conforme é observado em seres humanos e em modelos experimentais, como os roedores. Assim, algumas regiões são mais susceptíveis aos efeitos da deficiência dessa vitamina, indicando uma possível função região específica da tiamina.

Existem outros derivados da tiamina presentes nos tecidos, como a tiamina monofostato (TMP) e a tiamina trifosfato (TTP), que apresentam uma concentração menor que a TDP e também com funções que ainda não estão muito claras (Makarchikov, 2003).

A deficiência de tiamina acomete grupos populacionais específicos, seja pelo aumento das necessidades nutricionais por processos fisiológicos como na gravidez, ou pela diminuição da ingesta nos casos de desnutrição (Butterworth, et al. 1993; Baker, et al. 2002). Existe uma relação entre grupos com vulnerabilidade social, ou seja, que estejam vivendo em situações extremas de vida e que venham a desenvolver a deficiência de tiamina. Assim, grupos de prisioneiros, pessoas em campos de refugiados e populações em situação de extrema pobreza estão mais sujeitos a desenvolver a deficiência (Basoglu, et al. 2006; Adamolekun, 2010).

McGready e colaboradores (2001) observaram que em um campo de refugiados na fronteira da Tailândia, as mulheres apresentavam uma alta frequência de deficiência de tiamina no puerpério recente, indicando que a deficiência havia se iniciado ainda durante a gestação. Curiosamente, mesmo com uma dieta de suplementação de tiamina oferecida para as gestantes que apresentavam algum

sintoma clínico de deficiência de tiamina, a prevalência continuava muito alta. Mais de 58% das mulheres neste grupo continuavam deficientes no terceiro mês do puerpério. Nesta população foi observado que o beriberi foi a principal causa de mortalidade infantil. Sendo assim, Butterworth (2001) indica que a reposição de tiamina deveria ser uma medida de saúde pública para populações em risco.

Gestantes, que recebam reposição de tiamina independente de sintomas e apresentam boas condições de vida, podem ainda apresentar deficiência, chegando a acometer até 9,7% das mães (Baker et al., 2002). Logo, existe uma necessidade de investigar melhor o papel da tiamina durante a gestação, bem como as consequências da deficiência para a mulher e o bebê (Ramakrishnan, et al. 1999). Todavia, encontra-se uma lacuna na literatura de estudos sistemáticos nos quais são (i) avaliadas as mães nas diversas fases da gestação em relação à deficiência de tiamina e (ii) utilizados métodos laboratoriais adequados para dosar os níveis periféricos de todas as formas fosforiladas derivadas dessa vitamina. Percebe-se uma ausência de estudos, principalmente, realizados em amostras de populações de baixo nível socioeconômico.

A pobreza, devido a possibilidade de desnutrição, é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de deficiência de tiamina. Assim, levantamos uma hipótese sobre um denominador comum para a ocorrência de transtornos psiquiátricos e para a deficiência de tiamina: a pobreza.

1.5) Neurotrofinas, citocinas e gravidez.

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, sigla do termo em inglês *brain-derived neurotrophic factor*) é um tipo de neurotrofina, responsável pela sobrevivência de várias populações neuronais, exercendo papel nas sinapses e no

aumento das ramificações (Mufson et al. 1999; Bramham, 2005). O BDNF, também, é considerado atualmente como uma das mais importantes moléculas que atuam na plasticidade cerebral, através da regulação da formação sináptica, da liberação de neurotransmissores e excitabilidade no SNC adulto (Huang, 2001). Além disso, existem evidências de alterações nos níveis séricos de BDNF em pacientes que apresentam sintomas de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson e, também, depressão maior (Neves-Pereira et al., 2002; Yinghui and Russek, 2008).

Durante a gravidez, o BDNF apresenta um papel fundamental no desenvolvimento adequado do feto, pois participa ativamente da formação das sinapses e da migração neuronal (Kawamura, 2009). Sugeriu-se também que a diminuição dos níveis plasmáticos do BDNF durante a gravidez pode ser indicativo de sintomas depressivos da mãe (Marek, 2006). Outra associação possível é que a diminuição de BDNF na gravidez seria um indicativo de desenvolvimento futuro de autismo na criança (Croen et al. 2008).

Coupé et al (2009), utilizando modelo experimental, demonstraram que a desnutrição durante a gestação altera a cinética de produção do BDNF e a proliferação celular em áreas específicas do hipocampo e hipotálamo durante períodos sensíveis do desenvolvimento, sugerindo que essas alterações podem ter consequências em fases posteriores da vida.

O fator de necrose tumoral alfa (TNF α , sigla em inglês de *tumor necrose factor alfa*) é uma citocina, produzida pelo tecido adiposo, cérebro e também secretada pela placenta (Gwozdziejowiczová et al., 2004). O TNF α possui atividade pró-inflamatória e é um fator que interfere na cognição (Jefferson et al., 2011).

Apesar da gravidez ser considerada um fenômeno anti-inflamatório, pois não há rejeição do feto, percebeu-se que a dinâmica dos fatores pró e anti inflamatórios é

mais complexa na gestação do que dados obtidos em estudos anteriores haviam indicado (Chaout et al., 2004). Entretanto, durante a gravidez normal, os níveis de TNF α não estão alterados quando comparados com a população geral (Zavalza-Gómez et al., 2008). Mas, quando existe a ocorrência de inflamação, com o conseqüente aumento de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF α , a gestação se associa ao parto pré-termo e à hipertensão (Raghupathy and Kalinka, 2008).

Uma forma de avaliar a atuação do TNF α é avaliar a concentração dos receptores solúveis TNF α 1 e 2 (STNFR1 e STNFR2, sigla do termo em inglês *TNF- α soluble receptors*). O aumento da concentração destes receptores na circulação sistêmica indica um aumento da expressão dos receptores TNF α ligados à membrana, presentes na superfície celular, com o respectivo aumento da sensibilidade e responsividade destas células ao TNF α . Ou seja, o aumento da concentração destes receptores indica aumento dos níveis de TNF α , um indicativo de atividade inflamatória (Grassi-Oliveira et al., 2009).

O TNF α , STNFR1 e STNFR2 e outras citocinas inflamatórias apresentam considerável aumento na ocorrência de alguns transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia e depressão maior, indicando que estes transtornos possuem um perfil inflamatório (Coelho et al. 2008, Barbosa et al. 2011; Railson et al. 2006). Na gestação, em modelos animais de depressão, observou-se um aumento dos níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias de uma forma geral (O'Mahony et al. 2006) . Entretanto, em mulheres gestantes, somente um estudo foi realizado, no qual se constatou que os sintomas depressivos se associavam apenas com o aumento da IL-6, um outro tipo de citocina pró-inflamatória, e não com o TNF α (Cristian et al. 2009). Logo, apesar desses estudos, as relações das citocinas durante a gravidez e a presença de transtornos mentais continuam obscuras.

A adiponectina representa uma adipocitocina com efeitos anti-inflamatórios e anti-artereogênicos. A sua concentração sérica é inversamente relacionada com adiposidade, o risco de síndromes metabólicas e *diabetes mellitus* (Willians et al., 2004; Ategbo, et al. 2006). Receptores de adiponectina encontram-se principalmente nos músculos, porém também se observa no fígado e no cérebro (Kadavoki et al., 2005). A adiponectina parece se relacionar com sintomas depressivos de uma maneira inversa, ou seja, quanto mais graves os sintomas, mais baixos os níveis séricos, possivelmente explicando a síndrome metabólica observada nestes pacientes (Cissa et al. 2010). Durante a gestação, exerce papel fundamental na atividade placentária, contribuindo para o metabolismo da glicose e para o desenvolvimento fetal (Savino et al., 2008). Logo, a interferência de sintomas psiquiátricos sobre os níveis de adiponectina pode repercutir no desenvolvimento fetal. Outra hipótese a ser levantada é que níveis alterados de adiponectina durante a gestação poderiam se relacionar com o grau de susceptibilidade a manifestações psiquiátricas.

Considerando o exposto acima, no presente estudo propomos contribuir para o esclarecimento de possíveis relações entre o padrão sérico das neurotrofinas/ citocinas durante a gestação e alguns transtornos psiquiátricos.

2- HIPÓTESES.

1. A gestação, em mulheres de comunidades rurais de baixa renda, relaciona-se com transtornos e sintomas psiquiátricos.
2. Os três trimestres de gestação possuem efeitos diferentes sobre a apresentação de transtornos e sintomas psiquiátricos.
3. A condição socioeconômica de comunidades rurais de baixa renda está associada com as manifestações de transtornos e sintomas psiquiátricos durante a gravidez.
4. A gestação altera as concentrações séricas de tiamina e de seus derivados fosforilados (TMP e TDP) e de BDNF, TNF α , STNFR1 e STNFR2, adiponectina.
5. Durante a gestação, existem associações entre sintomas psiquiátricos e a deficiência de tiamina (B1) ou seus derivados fosforilados (TMP ou TDP).
6. Durante a gestação, ocorrem associações entre sintomas psiquiátricos e as concentrações séricas de BDNF, TNF α , STNF R1 e STNFR2, adiponectina.

3- OBJETIVOS

3.1-Geral

Avaliar a associação entre transtornos psiquiátricos e alterações em parâmetros biológicos e a gestação em mulheres de uma comunidade rural de baixa renda.

3.2- Específicos:

3.2.1 Caracterizar o perfil sócio-demográfico e o estado nutricional dos indivíduos da amostra populacional utilizada no presente trabalho.

3.2.2. Avaliar a associação da gestação e dos três trimestres da gestação separadamente (1-3º mês; 4-6º mês e; 7-9º mês), sobre:

A) a ocorrência de transtornos psiquiátricos;

B) os graus (scores) de sintomas depressivos e ansiosos que caracterizam ou não um transtorno psiquiátrico;

C) os pontos de corte para o diagnóstico de depressão maior segundo a escala *Beck Depression Inventory* (BDI)

D) a inteligência;

E) os níveis sanguíneos de tiamina (B1) e seus derivados fosforilados (TMP e TDP);

F) os níveis plasmáticos de BDNF, TNF α , STNF R1, STNF R2 e adiponectina;

3.2.3. Comparar os dados sociodemográficos, estado nutricional, parâmetros clínicos psiquiátricos e parâmetros biológicos com indivíduos controles (não-gestantes).

3.2.4. Avaliar as correlações entre:

(A) os dados sociodemográficos e parâmetros clínicos psiquiátricos

(B) parâmetros clínicos psiquiátricos e biológicos.

4. MÉTODOS.

4.1) Delineamento experimental.

Os dados foram coletados, no município de Conceição do Mato Dentro, Minas Gerais, Brasil, no período de junho de 2010 a dezembro de 2010.

Foram avaliadas 94 gestantes e 38 mulheres como grupo controle. Do grupo de gestantes, 17 estavam no primeiro trimestre de gravidez (0-12 semanas), 39 estavam no segundo trimestre (12-24 semanas) e 38 estavam no terceiro trimestre (> 24 semanas) de gravidez. Para verificação das hipóteses levantadas na seção 3.2, as seguintes variáveis foram avaliadas por um estudo transversal:

- 1) Prevalência e caracterização de transtornos e sintomas psiquiátricos em gestantes de uma comunidade rural. (*verificação das hipóteses 1 e 2*)
- 2) Efeitos da gestação e dos trimestres da gestação sobre:
 - 2.1) As concentrações de tiamina (vitamina B1) e seus derivados fosforilados (TMP e TDP) (*verificação da hipótese 4*).
 - 2.2) As concentrações plasmáticas de BDNF, TNF α , STNF R1, STNF R2 e adiponectina (*verificação da hipótese 4*).
- 3) A relação entre fatores socioeconômicos; a inteligência (R1); concentração de tiamina (B1) e seus derivados fosforilados (TMP e TDP); concentração plasmática de BDNF, TNF α , STNF R1, STNF R2 e adiponectina sobre as pontuações das escalas psicométricas de depressão e ansiedade nas gestantes. (*verificação das hipóteses 3,5 e 6*)

A entrevista para avaliação sócio-demográfica, nutricional e psiquiátrica foi realizada por Fernando Machado Vilhena Dias, contando com o auxílio de um técnico em enfermagem para a coleta das amostras biológicas. O processamento, armazenamento e transporte das amostras biológicas da região de Conceição do Mato

Dentro para a Universidade Federal de Minas Gerais foram feitos por Fernando Machado Vilhena Dias.

As determinações das concentrações de tiamina e seus derivados fosforilados foram realizadas no Laboratório de Neurociências Comportamental e Molecular-LANEC da Universidade Federal de Minas Gerais. As determinações das concentrações de neurotrofinas e citocinas foram realizadas no Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

O projeto que deu origem ao presente trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. (*protocolo ETIC 05950203000-09*). A execução do mesmo contou com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

4.2) Amostra:

As gestantes e controles foram selecionadas no município de Conceição do Mato Dentro, Minas Gerais, Brasil. O município brasileiro de Conceição do Mato Dentro está localizado no Estado de Minas Gerais, a 167 km da capital, Belo Horizonte. A população de Conceição do Mato Dentro, estimada em 2008, era de 18.558 habitantes (IBGE, 2008). Possui um território de aproximadamente 1.7 mil quilômetros quadrados, seis vezes maior do que o de Belo Horizonte, capital do estado. A maioria da população é rural, dependente da agricultura de baixa produtividade, o que reflete em um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) médio, de 0,672. Considerando o IDH como critério, ocupa o 665º lugar entre os 853 municípios do Estado de Minas Gerais (PNUD, 2000). O município não conta com

uma estrutura de saúde adequada, obrigando as gestantes a serem encaminhadas para centros de maior complexidade para realizar o parto.

4.2.1) Critérios de inclusão e exclusão:

Todas as gestantes que se apresentaram para consulta pré natal no ambulatório do município e concordaram em participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido, foram incluídas na pesquisa. Como critérios de exclusão foram considerados o uso de medicação psicotrópica; diagnóstico prévio de retardo mental; uso de terapia de reposição vitamínica do complexo B; história de neurocirurgias ou traumatismos cranianos; uso de antibióticos, corticóides e anti-inflamatórios nas últimas quatro semanas; presença de infecções, doenças neurodegenerativas e doenças autoimunes nas últimas quatro semanas. **Nenhuma das gestantes incluídas apresentavam transtornos psiquiátricos diagnosticados ou estavam em tratamento com medicação psicotrópica.**

O grupo controle foi formado por mulheres que buscavam os postos de saúde local para consulta de exame ginecológico de rotina. Para participar da pesquisa, as mulheres deveriam concordar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, não apresentar queixas físicas e ter entre 18 a 35 anos. Os mesmos critérios de exclusão utilizados para o grupo de gestantes foram adotados para o grupo controle.

4.3) Avaliação socioeconômica.

A parte inicial do questionário aplicado é constituído por questões para caracterizar a amostra quanto a nível socioeconômico (*Anexo I*). Dessa forma, definimos os anos de estudos, a cor de pele informada pela entrevistada, estado conjugal, moradia própria ou não, ocupação da entrevistada, número de filhos, idade

na primeira gravidez, renda mensal *per capita* do domicílio, recebimento de benefícios sociais do governo e determinação da classe econômica. Para a determinação da classe econômica, utilizamos a escala de consumo das famílias, que permite a classificação de acordo com a pontuação obtida. (*Anexo 2*)

4.4) Avaliação do estado nutricional.

Para avaliar o nível de nutrição das participantes do presente estudo (grupo de gestantes e controle) utilizamos a Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (EBIA), que é um questionário sobre a percepção das pessoas entrevistadas sobre a insegurança alimentar do domicílio. Esse instrumento permite a medida direta, com base na referência dos entrevistados, da experiência de preocupação e ansiedade das famílias em relação à possibilidade de acabar a comida antes de terem condições de comprar mais, até a experiência de restrição alimentar grave, por falta de recursos, na qual adultos e crianças podem ficar um dia inteiro sem comer. (Segall-Corrêa et al. 2003). A EBIA permite a classificação em segurança alimentar, insegurança leve, moderada e grave. Vide a escala completa no *anexo 3*.

Além disso, registramos o peso e a altura de todas as participantes do estudo. Calculamos o Índice de Massa Corporal (IMC) e corrigimos de acordo com as semanas de gestação para classificar como baixo peso, peso ideal, sobrepeso e obesidade (Atalah et al., 1997).

4.5) Avaliação clínica psiquiátrica.

O MINIPLUS é uma versão mais detalhada do *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (Mini) e constitui em uma entrevista diagnóstica estruturada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM IV e CID-10

(Amorim, 2000). Este instrumento fornece dados qualitativos e foi utilizado para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos na população em estudo.

Para avaliar o grau de inteligência, utilizamos o teste não verbal chamado R-1 Forma B (R1)(Oliveira, 1998). O teste permite avaliar as funções cognitivas dos indivíduos sem que eles necessitem ser alfabetizados para conseguir fazer o teste (Alves, 2002). O teste utiliza o conceito desenvolvido inicialmente por Spearman e que considera dois tipos de inteligência: fluída relacionada à biologia e a cristalizada relacionada ao ambiente (Cattel, 1992). Assim, a inteligência fluída seria o resultado do padrão genético e de constituição do SNC, enquanto a cristalizada seria o resultado do estímulo através da cultura e de métodos pedagógicos. Para avaliar uma população com baixa escolaridade, o R1 perfaz um teste eficiente e, como mencionado, não exige alfabetização para ser aplicado, ao contrário de outros testes como o de Q.I. (Sisto et al., 2007). Além disso, o teste R1 é similar ao teste de Raven para avaliar inteligência (Sisto et al., 2007). O último utiliza o princípio de matrizes, sendo mais utilizado em estudos realizados em populações de alta escolaridade, como em países desenvolvidos. Já o teste R1 é menos influenciado pela escolaridade.

A seguir definiremos as escalas psicométricas utilizadas para quantificar sintomas (i) ansiosos, (ii) depressivos. (*Anexo 4*)

i) Escala de Ansiedade de Hamilton (*Hamilton Anxiety Scale: HAMA*): A escala HAM-A é a mais utilizada para o diagnóstico de sintomas ansiosos (Lima, 1993). Essa escala se baseia em itens unicamente de variáveis clínicas. Sua construção baseou-se no princípio de que quanto mais grave for a manifestação de uma doença, maior será o número de sintomas característicos que se apresentam. Se o número de sintomas for relativamente alto, a contagem dos sintomas torna-se um instrumento de quantificação útil, confiável e de boa validade.

ii) Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*: (BDI): O BDI é a escala de auto-avaliação de sintomas depressivos mais utilizada (Gorenstein, 1998). Possui 21 itens e tem um escore máximo de 63. De acordo com o critério de pontos de corte do *Center for Cognitive Therapy*, os escores são classificados como: menor que 10 = sem depressão ou depressão mínima; de 10 a 18 = depressão de leve a moderada; de 19 a 29 = depressão moderada a grave e de 30 a 63 = depressão grave. Entretanto, ressalta-se que os pontos de corte dependem das características dos pacientes (Gorenstein, 1998). Apesar de originalmente o BDI não ter sido estabelecido com o objetivo de avaliar sintomas em gestantes, ele tem sido rotineiramente utilizado e constitui um instrumento adequado e validado para essa finalidade, ou seja, avaliação do grau de depressão em gestantes (Marcus et al., 2011).

4.6) Determinação das concentrações de tiamina e seus derivados fosforilados .

Os níveis de tiamina e seus esteres de fosfato foram determinados em amostras biológicas de sangue coletadas dos indivíduos e armazenadas, a -20 °C, por no máximo 60 dias após a coleta. O método utilizado foi a cromatografia líquida de alto desempenho (*High Performance Liquid Chromatography*: HPLC), que permite uma avaliação direta das concentrações da vitamina e seus derivados. O procedimento cromatográfico e derivatização das amostras estão descritos em Losa et al. (2005). O protocolo utilizado no LANEC está descrito no *anexo 5*. O método foi validado por estudos de linearidade, sensibilidade e reprodutibilidade.

O sistema cromatográfico utilizado consistiu de um cromatógrafo Shimadzu (LC-10AD, *Tokyo, Japan*) com válvula injetora de 200 L (Rheodyne 7725-I, California, USA) e detector fluorescente (FLD - Shimadzu *spectrofluorometric detector* RF-551, *Tokyo, Japan*) acoplado a uma bomba LC-10. Os comprimentos de

onda de excitação e emissão foram de 365 e 435 nm, respectivamente. Uma coluna cromatográfica analítica de fase reversa C18 (150 mm^o- 4,6 mm, ID) e pré-coluna (RT 250-4 E. Merck, Darmstadt E.R., Germany) foram utilizadas nas análises.

Os resultados foram expressos em nmol/ml de sangue.

4.7) Determinação das concentrações do BDNF, TNF, STNF R1, STNF R2 e adiponectina.

4.7.1) Coleta e processamento das amostras de sangue:

Logo após a coleta de amostras de sangue, o plasma foi separado e colocado em congelador (-20°C) e encaminhado para o freezer -80°C, onde foi mantido, por no máximo 120 dias, até o dia dos ensaios.

Para as análises, as amostras de plasma foram descongeladas e o excesso de proteínas removido pela precipitação com solução ácido/sal. Volumes semelhantes de plasma e de solução 1,2% de ácido trifluoracético/1,35 M NaCl foram misturados e deixados em temperatura ambiente por 10 minutos. Depois as amostras foram centrifugadas durante 5 minutos a 10.000 rpm. Os sobrenadantes foram ajustados com solução tampão salina (0,14 M de NaCl e 0,01 M de NaH₂PO₄) para pH 7,4. Amostras dessa solução foram utilizadas para a determinação das concentrações das neurotrofinas/citocinas.

4.7.2) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

As concentrações do BDNF, TNF- α , STNFR1, STNFR2 e adiponectina foram mensuradas usando a técnica de ELISA sanduíche (Sousa et al. 2008, Alessandri et al. 2006). Em cada poço foram adicionados 100 μ l de solução de anticorpo (55,5UI/10,5ml de *Phosphate Buffered Solution*: PBS 1x estéril) monoclonal

(anticorpo primário) contra BDNF ou TNF α , ou STNFR1, ou STNFR2 ou adiponectina (*R&D Systems*), contendo 0,1% de albumina de soro bovino – *Bovine Serum Albumin* (BSA) (SIGMA). As placas de ELISA foram incubadas por 12 horas à temperatura ambiente. Anticorpos não aderidos às placas foram descartados por inversão, e sucessivas lavagens foram realizadas em PBS – *Tween*, e as placas bloqueadas com 200 μ l/poço de uma solução contendo PBS - BSA 1%, durante 1 hora a 37°C. A seguir, as placas foram novamente lavadas.

As amostras de sobrenadante obtidas conforme descrito acima foram diluídas em um volume de 100 μ l que foi aplicado em cada poço. Paralelamente, padrões de diferentes concentrações da substância investigada (neurotrofina/citocina) foram aplicados em poços na mesma placa das amostras, para elaboração de uma curva padrão. A placa foi incubada por 12 horas à temperatura ambiente. Os anticorpos secundários, após a lavagem dos poços, foram diluídos em PBS – BSA 0,1% e aplicados (55,5UI diluídos em 10,5 ml de BSA 0,1%) e incubados por duas horas à temperatura ambiente. Finalmente, 100 μ l de estreptoavidina ligada a peroxidase, 50UI diluído em 10,5ml de BSA 0,1% na diluição de 1: 4000 em PBS – BSA 0,1% foi adicionada aos poços da placa e a mesma foi mantida sob agitação por trinta minutos.

O cromógeno utilizado foi o fenilenediamina (*0-phenylenediamine*: OPD SIGMA) na diluição de 4 mg para 10 ml de tampão citrato pH=5. No momento da aplicação de 100 μ l desta solução nos poços foram adicionados 2 μ l/placa de H₂O₂ 30 volumes como catalisador da reação. Após vinte minutos de incubação em ausência de luz, a reação foi interrompida adicionando-se 50 μ l de H₂SO₄ 1M por poço. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA, utilizando-se o comprimento de onda de 490 nm (*SOFTmaxPro – versão 2.2.1*).

Os resultados foram expressos em pg/mL de plasma ou sangue.

4.8) Análises e Parâmetros Estatísticos.

4.8.1) Tamanho da amostra:

Os dados apresentados nos artigos "*Maternal serum concentrations of BDNF and depression in the perinatal period*" (*Psychoneuroendocrinology*, 31, 388–394, 2006) e "*Vitamin Profile of 563 Gravidas during Trimesters of Pregnancy*" (*Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 21, No. 1, 33–37, 2002) foram usados como base inicial para se estimar o tamanho da amostra para avaliação de alguns parâmetros bioquímicos que seriam quantificados no presente estudo, como BDNF (1º artigo) e Tiamina (2º artigo). No primeiro artigo, os autores utilizam um total de 40 gestantes e 40 controles, mas não apresenta os valores de desvio-padrão para as variáveis. No segundo artigo, os autores utilizam um número maior de mulheres (n=563) e com base nas estimativas apresentadas para o desvio-padrão das concentrações de tiamina, no grupo de gestante e controle, foi possível calcular um tamanho de amostra a ser utilizado no presente estudo.

A fórmula para cálculo do tamanho da amostra em um experimento aleatório simples foi utilizada aqui como uma aproximação para o cálculo do tamanho da amostra de gestantes e controles, para a variável concentração de tiamina (Pagano e Gauvrean, 2000). Assim,

$$n = \left(\frac{z_{\alpha/2} \sigma}{e} \right)^2$$

onde n é o tamanho da amostra, $z_{\alpha/2}$ é o percentil $\alpha/2$ da distribuição normal para uma confiança de $1 - \alpha$ %, σ é o desvio-padrão e e o erro amostral admitido.

Utilizando uma confiança de 95%, os valores estimados do desvio-padrão σ retirados do 2º artigo e um erro amostral de 4 ng/mL (bem menor que o desvio-padrão estimado em cada trimestre de gravidez, ver abaixo), temos:

1º Trimestre: Estimativa de σ igual a 8 ng/mL

$$n = \left(\frac{z_{\alpha/2}\sigma}{e} \right)^2 = \left(\frac{1,96.8}{4} \right)^2 \cong 16$$

2o Trimestre: Estimativa de σ igual a 9 ng/mL

$$n = \left(\frac{z_{\alpha/2}\sigma}{e} \right)^2 = \left(\frac{1,96.9}{4} \right)^2 \cong 20$$

3o Trimestre: Estimativa de σ igual a 11 ng/mL

$$n = \left(\frac{z_{\alpha/2}\sigma}{e} \right)^2 = \left(\frac{1,96.11}{4} \right)^2 \cong 30$$

Controles: Estimativa de σ igual a 4 ng/mL. Como neste caso o desvio-padrão é menor, o erro amostral foi também diminuído.

$$n = \left(\frac{z_{\alpha/2}\sigma}{e} \right)^2 = \left(\frac{1,96.4}{2} \right)^2 \cong 16.$$

A conclusão é que somente no 3º trimestre de gravidez é necessário um número maior de gestantes e esses dados indicam que, um $n=30$ é suficiente para atingir uma confiança de 95%.

4.8.2. Testes estatísticos:

Para comparação entre os grupos de gestante e controle utilizou-se o teste *t-Student* para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para variáveis que não satisfizeram a suposição de normalidade. Para a comparação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste *Qui - Quadrado* (Conover, 1980). A suposição de normalidade para variáveis contínuas foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Maiores detalhes sobre os testes de normalidade, *t-Student* e *Qui-quadrado* podem ser encontrados em Pagano e Gauvreau, (2000).

A comparação entre os diferentes trimestres da gestação e controle seguiu-se de modo específico para as variáveis com distribuição normal e não normal. Para as variáveis com suposição de normalidade satisfeita, realizou-se o teste ANOVA. Nas comparações que encontramos diferença significativa utilizamos o teste *post-hoc* de Dunnet. Para as variáveis que não satisfizeram a suposição de normalidade, utilizamos o teste Kruskal-Wallis para verificar se existia diferença significativa entre os grupos. Neste caso, as comparações pareadas foram feitas através do teste de Mann-Whitney com a correção de Bonferroni, para ajustar o erro tipo 1 (Abdi, H. 2007).

As análises de correlação entre as variáveis HAMA e BDI, que não possuem distribuição normal, com variáveis contínuas relativas a parâmetros biológicos e socioeconômicos, foram feitas através do coeficiente de correlação de Spearman. As análises de associação de HAMA e BDI com variáveis categóricas foram feitas através dos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, este último para variáveis com mais de duas categorias (Spearman, 1904; Conover, 1980).

Um valor-p bilateral de 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes mencionados acima.

As análises das curvas ROC (do inglês *Receiver Operating Characteristic*), foram utilizadas para definir os pontos de corte do BDI aplicado às gestantes e controles, considerando a amostra total de gestantes ou parcial (em cada um dos três trimestres) e o critério diagnóstico do MINI PLUS como padrão ouro (Zweig e Campbell, 1993). A área da curva ROC é definida pelos resultados de falso-positivos no eixo x e os resultados verdadeiro-positivos no eixo y . Como o eixo x equivale à sensibilidade e o eixo y a 1-especificidade, podemos estipular o ponto de corte com a maior sensibilidade e, também, especificidade. Neste trabalho, consideramos o teste adequado utilizando um valor de área da curva acima de 0,7.

Todas as análises foram feitas utilizando o pacote de dados estatístico *Statistical Package for the Social Science: SPSS* versão 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

5. RESULTADOS.

Apresentaremos os resultados obtidos em amostras de uma população de baixa renda (região de Conceição do Mato Dentro-MG) de acordo com a seguinte ordem das respectivas seções:

1) Perfil sócio demográfico, nutricional e aspectos relativos à gestação/gestantes e controles.

2) Prevalência e caracterização de transtornos e sintomas psiquiátricos das gestantes e dos controles.

3) Gestação e as concentrações de tiamina (B1) e seus derivados fosforilados (TMP e TDP).

4) Gestação e as concentrações plasmáticas de BDNF, TNF α , STNF R1, STNF R2 e adiponectina.

5) Correlação entre os fatores socioeconômicas; inteligência; concentração de tiamina (B1) e seus derivados fosforilados (TMP e TDP); da concentração plasmática de BDNF, TNF α , STNF R1, STNF R2 e adiponectina sobre as pontuações detectadas usando-se as escalas psicométricas de depressão (BDI) e ansiedade (HAMA) nas gestantes e controles.

Seção 1: Perfil sociodemográfico, nutricional e dados relativos à gestação/gestantes e controles.

A tabela 1 apresenta uma comparação entre os grupos gestantes e controles com relação às variáveis socioeconômicas do estudo. As variáveis “anos de estudo” e “idade” apresentam distribuição normal, portanto o teste *t-student* foi utilizado. Para as outras variáveis contínuas foi utilizado o teste Mann-Whitney. Enquanto para as variáveis categóricas, usou-se o teste *Qui-quadrado*.

Tabela 1: Avaliação socioeconômica.

Parâmetros	CONTROLES (n=38)	GESTANTES (n =94)	Valor de <i>p</i>
Anos de estudo* Média, (Mediana) ± S.D	10,5 (11) ± 3,22	9,03 (9) ±4,3	0,06
Idade* (anos) Média, (Mediana) ± S.D	25,84 (26) ± 3,9	25,1 (25) ±6,7	0,45
Renda mensal <i>per capita</i> do domicílio (Reais) Média, (Mediana) ± S.D	257,3 (236) ± 141,3	417,4 (205) ± 557,9	0,72
Idade que engravidou pela primeira vez + Média, (Mediana) ± S.D	19,4 (19) ± 3,12	20,8 (20) ± 4,5	0,25

<p>Classe econômica</p> <p>Frequências (%)</p> <p>B1</p> <p>B2</p> <p>C</p> <p>D</p> <p>E</p> <p><i>Observação: não houve representantes da classe A.</i></p> <p><i>Detalhes no texto</i></p>	<p>0</p> <p>2 (5,3)</p> <p>21 (55,3)</p> <p>14 (36,8)</p> <p>1 (2,6)</p>	<p>3 (3,2)</p> <p>6 (6,4)</p> <p>33 (35,1)</p> <p>33 (35,1)</p> <p>19 (20,2)</p>	<p>0,05</p>
<p>Classe Econômica</p> <p>Pontuação geral para classificação em classe econômica (Anexo 1)</p> <p>Média, (Mediana)</p> <p>± S.D</p>	<p>11,53 (11,5)</p> <p>±3,39</p>	<p>10,22, (10)</p> <p>±5,1</p>	<p>0,1</p>
<p>Cor/ Raça</p> <p>Frequências (%)</p> <p>Branco</p> <p>Pardo</p> <p>Preto</p>	<p>9 (23,7)</p> <p>23 (60,5)</p> <p>6 (15,8)</p>	<p>22 (23,4)</p> <p>58 (61,7)</p> <p>14 (14,9)</p>	<p>0,98</p>

Estado civil			
Frequências (%)			
Nunca casou	16 (42,1)	20 (21,3)	0,003
Casado/Morando junto	20 (52,6)	74 (78,7)	
Separado	2 (5,3)	0	
Moradia própria			
Frequências (%)			
Sim	15 (39,5)	37 (39,4)	1
Não	23 (60,5)	57 (60,6)	
Ocupação			
Frequências (%)			
Não Trabalha	6 (15,8)	15 (16)	
Desempregado	12 (31,6)	37 (39,4)	0,26
Estudante	2 (5,3)	7 (7,4)	
Funcionário público	11 (28,9)	13 (13,8)	
Autônomo	0	5 (5,3)	
Carteira assinada	1 (2,6)	7 (7,4)	
Sem carteira assinada	6 (15,8)	10 (10,6)	
Insegurança alimentar			
Frequências (%)			
Nenhuma	26 (68,4)	58 (61,7)	0,53
Leve	7 (18,4)	15 (16)	
Moderada	3 (7,9)	17 (18,1)	
Grave	2 (5,3)	4 (4,3)	

Bolsa família			
Frequências (%)			
Sim	24 (63,2)	40 (42,6)	0,03
Não	14 (36,8)	54 (57,4)	
IMC ^a			
Frequências (%)			
Adequado	25 (65,8)	44 (46,8)	0,06
Baixo Peso	2 (5,3)	23 (24,5)	
Sobrepeso	8 (21,1)	22 (23,4)	
Obeso	3 (7,9)	5 (5,3)	

* Distribuição normal = Idade, anos de estudo=(teste t)

Distribuição não normal= Mann Whitney

Variáveis categoriais= *Qui*-quadrado.

+ Somente as mulheres controles que já haviam engravidado. n=29

^aIMC corrigido para semanas de gestação (grupo gestantes)

Na **tabela 1**, houveram diferenças significativas entre os grupos quanto ao estado civil (p=0,003), bolsa família (p= 0,03) e classe econômica com classificação por classes (p=0,05). Na avaliação das classes econômicas nenhum indivíduo representante de nenhum dos dois grupos atingiu os critérios relativos ao patamar da classe A. Portanto, esta classe não está sendo apresentada na tabela e não entrou na análise estatística.

A **tabela 2** apresenta os dados das características clínicas das gestantes divididas nos respectivos trimestres. A divisão dos trimestres respeitou os limites: 0-12 semanas, primeiro trimestre; 12-24 semanas, segundo trimestre; > 24 semanas, terceiro trimestre. A vacinação H1N1 refere-se à vacina contra a gripe suína, que no

momento da coleta dos dados representava uma pandemia e era medida de saúde pública a vacinação de todas as gestantes.

Tabela 2: Avaliação da gestação em seus diferentes trimestres.

Parâmetros	PRIMEIRO TRIMESTRE (0-12 semanas) n=17	SEGUNDO TRIMESTRE (12-24 semanas) n=39	TERCEIRO TRIMESTRE (>24 semanas) n= 38
Semanas			
Média (Mediana)	8,24 (8)	18,77 (19)	31,84 (32)
± S.D	± 2,562	±2,7	±4,09
Vômitos			
Frequências (%)			
Sim	7 (41,2)	9 (23,1)	2 (5,3)
Uso de ácido fólico			
Frequências (%)			
Sim	6 (35,3)	26 (66,7)	24 (63,2)
Uso de sulfato ferroso			
Frequências (%)			
Sim	5 (29,4)	26 (66,7)	26 (68,4)
Vacinação H1N1			
Frequências (%)			
Sim	12 (70,6)	26 (66,7)	26 (68,4)

Bebe (<i>consumo de bebida alcoólica</i>) Frequências (%) Sim	4 (23,5)	6 (15,4)	2 (5,3)
Fuma Frequências (%) Sim	4 (23,5)	6 (15,4)	6 (15,8)
Pré-natal Frequências (%) Sim	9 (52,9)	39 (100)	38 (100)

Na **tabela 2**, observamos que em relação à presença de vômitos, existe uma tendência de redução na frequência com o decorrer da gestação. A reposição de ácido fólico e sulfato ferroso não contemplava todas as gestantes, assim como a cobertura vacinal contra H1N1, sendo os perfis similares para os dois últimos trimestres. Existe uma tendência de queda no padrão de consumo de tabaco e álcool ao longo da gestação, pois, no primeiro trimestre a frequência das gestantes que fazem uso dessas drogas é maior, enquanto no terceiro trimestre verifica-se uma menor frequência.

Seção 2: Prevalência e caracterização de transtornos e sintomas psiquiátricos.

Primeiramente, **na tabela 3**, apresentamos os dados das comparações entre gestantes e controles com relação às avaliações dos seguintes parâmetros: inteligência (teste R1), quantificação de sintomas depressivos (BDI) e ansiedade (HAMA) e da presença, no momento da entrevista, de transtorno psiquiátrico (MINI PLUS).

A variável R1 apresentou distribuição normal e para comparar os grupos utilizamos o teste t . Para as variáveis BDI e HAMA foi utilizado o teste Mann Whitney.

Tabela 3: Comparação entre controles e gestantes quanto aos parâmetros da avaliação clínica psiquiátrica.

Parâmetros	CONTROLES (n=38)	GESTANTES (n =94)	Valor de <i>p</i>
RI^a Média,(Mediana) ± S.D	19,87 (20) ± 6,85	17,7 (18) ± 6,94	0,11
BDI^b Média,(Mediana) ± S.D	2,58 (0) ± 7,02	8,05 (7) ± 7,56	0,01
HAMA^b Média,(Mediana) ± S.D	3,39 (0) ± 6,18	6,11 (4) ± 6,83	0,03
Mini Plus, Presença de transtorno^c. Frequências (%) Sim	9 (23,7%)	41 (43,6%)	0,04

^aDistribuição normal= teste *t*

^bDistribuição não normal= Mann Whitney

^cVariáveis categoriais= Qui-quadrado.

Na **tabela 3**, observamos que as gestantes apresentaram uma maior frequência de sintomas depressivos (BDI) e ansiosos (HAMA), quando comparadas com os indivíduos controles, atingindo diferença significativa. Além disso, quanto a presença de algum transtorno psiquiátrico no momento da entrevista, diagnosticado pelo MINIPLUS, também houve uma maior frequência de transtornos nas gestantes. Entretanto, o grau de inteligência não foi significativamente diferente entre os dois grupos.

De acordo com os dados obtidos na entrevista MINIPLUS e considerando a frequência de cada transtorno, os transtornos mais observados no grupo das gestantes foram: transtorno depressivo maior (16%), transtorno de ansiedade generalizada (16%), uso abusivo de álcool (5,3%) e transtorno de pânico (4,3%). Já nos controles: transtorno depressivo maior (7,9%), transtorno de ansiedade generalizada (7,9%), uso abusivo de álcool (5,3%) e fobia específica (5,3%). Enfatizamos que não houve diferença significativa na comparação entre os grupos gestantes e controles, considerando os transtornos separadamente.

Para avaliar as variáveis BDI e HAMA considerando os trimestres individualmente e compará-los com o grupo controle, aplicamos o teste Kruskal-Wallis para verificar se existia diferença significativa entre os grupos. Para quantificar o valor de p e ajustar ao erro tipo 1, utilizamos o teste Mann-Whitney e fizemos a correção de Bonferroni, que consiste em dividir o valor de p encontrado por 3. Os resultados são apresentados na **tabela 4**.

Tabela 4: Comparação entre trimestres de gravidez e controles quanto aos parâmetros da avaliação clínica psiquiátrica.

Parâmetro	CONTROLE	PRIMEIRO	SEGUNDO	TERCEIRO
	(n=38)	TRIMESTRE (n=17)	TRIMESTRE (n=39)	TRIMESTRE (n=38)
BDI^a				
Média(Mediana)	2,58 (0)	4,95 (8)	7,87 (6)	7,26 (7)
± S.D	±7,07	± 9,5	± 7,9	±7,28
Valor de p		(0,00)	(0,00)	(0,00)
HAMA^a				
Média(Mediana)	3,39 (0)	4,26 (5)	6,18 (2)	6 (4)
± S.D	± 6,1	± 6,6	± 7,39	± 6,5
Valor de p		(0,002)	(0,006)	(0,003)

^aDistribuição não normal= Mann Whitney

Observamos que a presença de sintomas depressivos e ansiosos nas gestantes se mantém, ao longo dos trimestres, maiores em relação ao grupo controle, alcançando diferença significativa.

2.1) Definição do ponto de corte da escala BDI com o diagnóstico de depressão maior atual do MINIPLUS como Padrão Ouro.

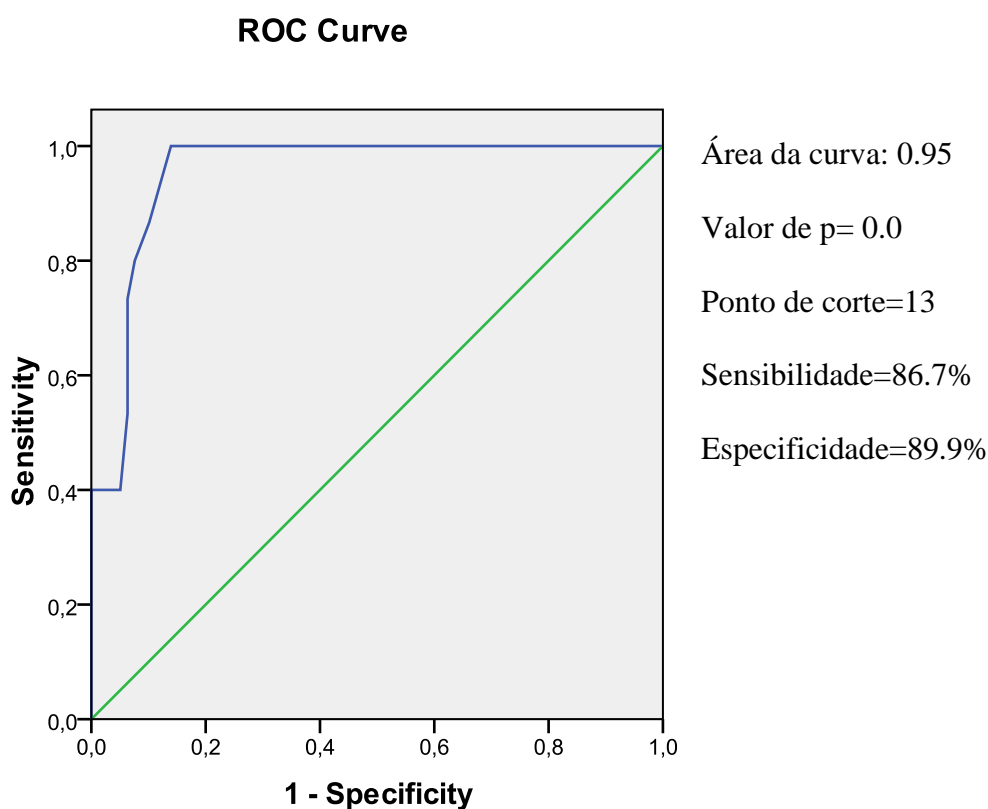
Nessa subseção, apresentamos a definição dos pontos de corte do BDI. Consideramos o diagnóstico fornecido pelo Mini Plus como padrão ouro no cálculo

da curva ROC. Para escolha do ponto de corte mais apropriado, analisamos os valores que forneciam conjuntamente maior sensibilidade e especificidade.

Para o grupo controle, encontramos o ponto de corte de 10 com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 99,4%. O resultado assemelha ao ponto de corte definido para a população geral.

A seguir, apresentamos os resultados obtidos com as características da curva ROC do grupo gestantes, amostra total (A), primeiro trimestre (B), segundo trimestre (C) e terceiro trimestre (D).

A) Grupo de gestantes total (Figura 1).



Diagonal segments are produced by ties.

Figura 1: Curva ROC para definição do ponto de corte do BDI no Grupo Gestante Total (três trimestres juntos).

B. Gestantes Primeiro trimestre (Figura 2).

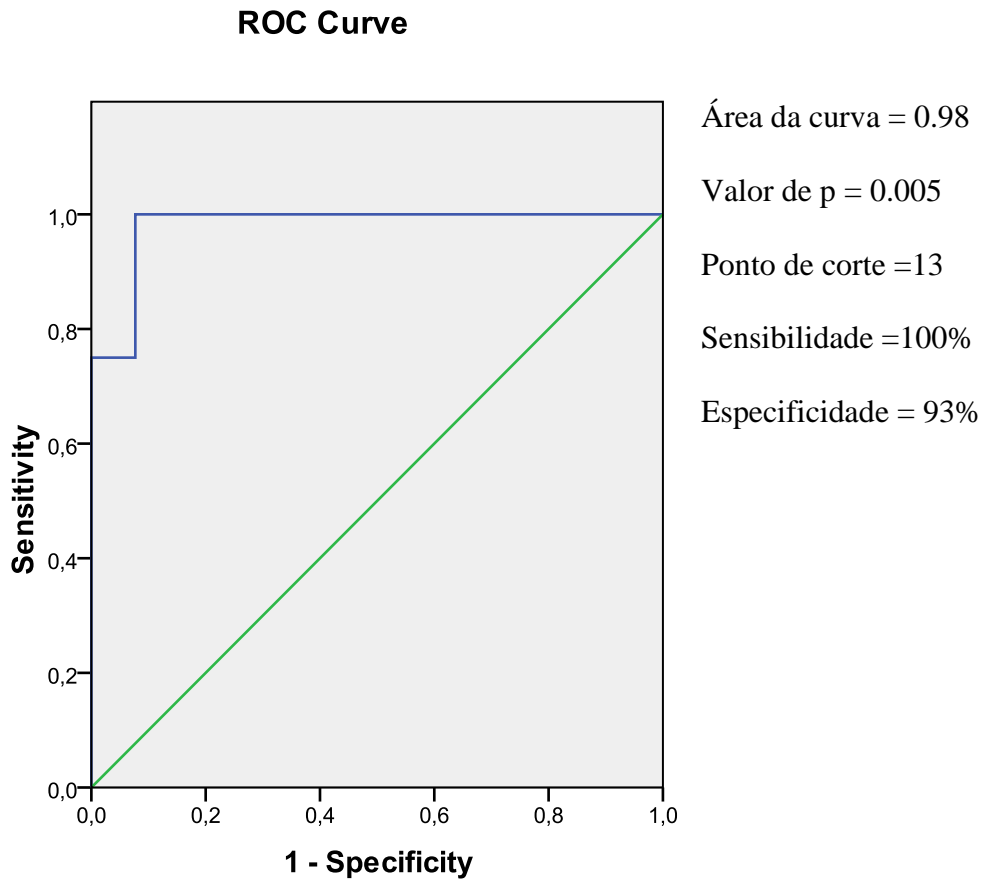
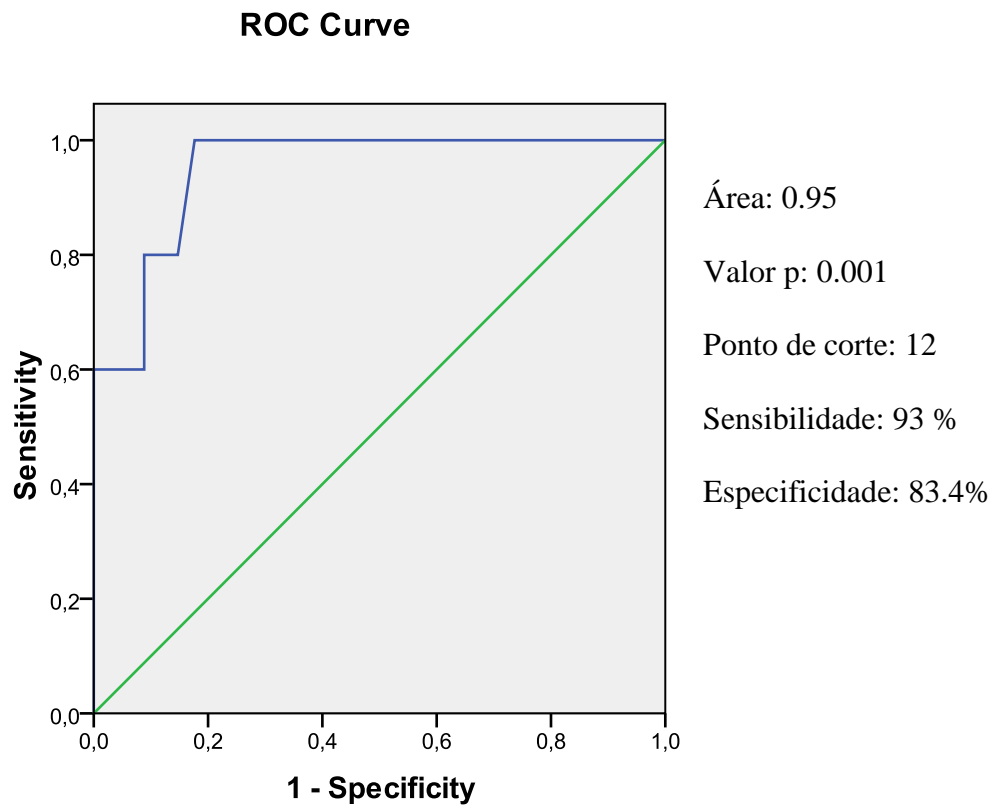


Figura 2: Curva ROC para definição do ponto de corte do BDI no Grupo Gestante do Primeiro Trimestre.

C. Gestantes Segundo Trimestre (Figura 3)



Diagonal segments are produced by ties.

Figura 3: Curva ROC para definição do ponto de corte do BDI no Grupo Gestante do Segundo Trimestre.

D. Gestantes Terceiro Trimestre (Figura 4):

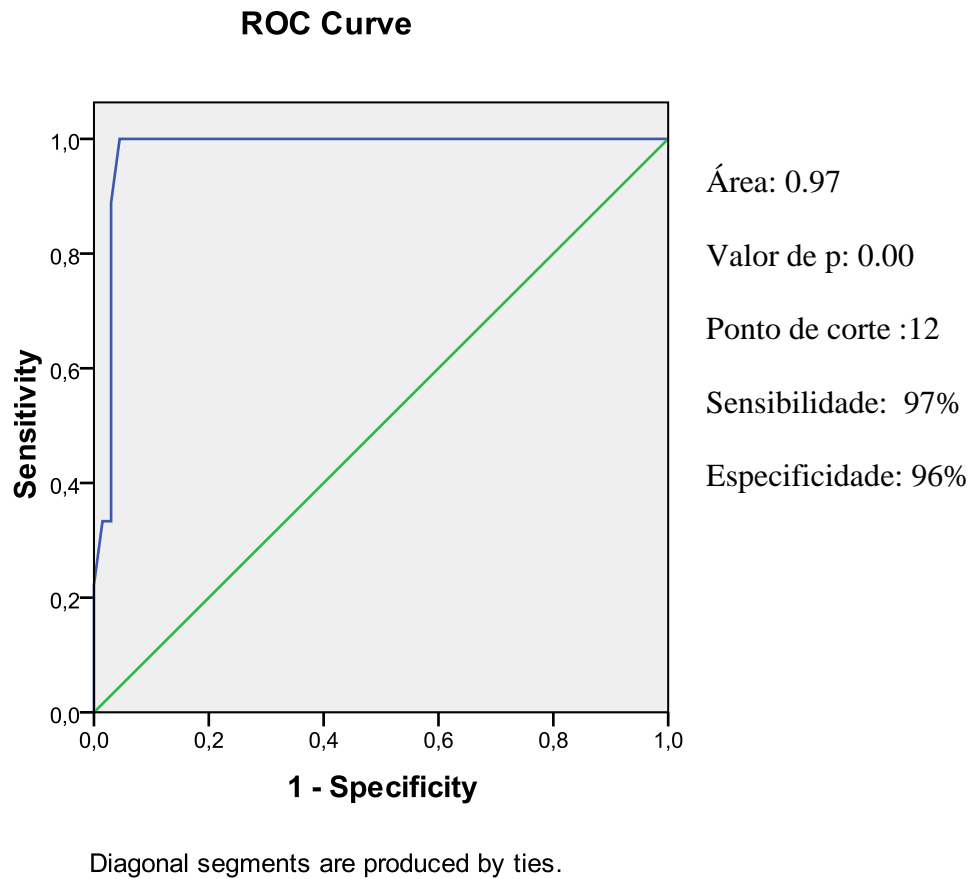


Figura 4: Curva ROC para definição do ponto de corte do BDI no grupo Gestante do Terceiro Trimestre.

Seção 3: Gestação e a concentração de tiamina (B1) e seus derivados fosforilados (TMP e TDP).

Na **tabela 5** apresentamos os resultados das concentrações de tiamina e seus derivados fosforilados em amostras de sangue dos indivíduos dos dois grupos. A unidade da concentração sanguínea utilizada é nanomol por litro (nm/L). Ocorreram alguns problemas práticos com algumas das amostras biológicas, durante os processos de dosagens e, portanto, essas não foram incluídas na análise, resultando em um tamanho da amostra menor para essas variáveis. Particularmente, os dados apresentados da dosagem do TMP referem-se a 39 gestantes e 17 mulheres controles.

Nenhuma das variáveis apresentou distribuição normal. Sendo assim, utilizamos o teste Mann-Wittney para comparar os grupos gestante e controle. A seguir, apresentamos os dados da comparação entre esses parâmetros nos grupos controle e gestante:

Tabela 5: Comparação das concentrações de tiamina e seus derivados fosforilados no sangue dos grupos Controle e Gestante.

Parâmetros	CONTROLE	GESTANTE	Valor de p
TDP (nmol/L)	n=37	n =91	
Média (Mediana)	149,28 (131,79)	170,6 (137,9)	0,481
± S.D	±98,05	± 104,8	
±S.E	±16,1	±11.03	
TMP* (nmol/L)	n=17	n=32	
Média,(Mediana)	40.601, (44,23)	22,71, (9,9)	0,012
± S.D	± 24,85	± 23,602	
± S.E	± 6,06	± 4,2	
B1 (nmol/L)	n=37	n=91	
Média,(Mediana)	4,66 (4,31)	5,81 (4,00)	0,409
± S.D	± 4,28	± 5,428	
± S.E	± 0,7	± 0,56	

*Grupos Controle, n=17 e Gestante, n =32.

Na **tabela 5**, observamos que a concentração de TMP foi menor nas gestantes do que no grupo controle com diferença significativa. Em relação às outras variáveis, não existem diferenças significativas.

A seguir, na **tabela 6**, estão apresentados os dados dos parâmetros, concentrações de tiamina e suas formas fosforiladas, considerando as amostras de grávidas em cada trimestre e o grupo controle. Para ajustar ao erro tipo 1 e considerando a distribuição não normal das variáveis, realizamos a análise estatística utilizando os testes descritos no item 4.8 dos Métodos e na seção 2 dos resultados.

Tabela 6: Comparação entre os grupos Controle e Gestante, incluindo as gestantes dos três trimestres de gravidez com relação aos efeitos sobre as concentrações de tiamina e seus derivados fosforilados.

Parâmetro	CONTROLE n=37	PRIMEIRO TRIMESTRE n=16	SEGUNDO TRIMESTRE n=37	TERCEIRO TRIMESTRE n=38
TDP (nmol/L)				
Média(Mediana)	149,28(131,79)	180,7(162,76)	181,1 (157,3)	156,2 (122,7)
± S.D	±98,05	±69,74	± 120,4	± 101,3
± S.E	±16,1	±17,4	±19,7	±15,3
(valor de p)		(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)
TMP^{a,b,c} (nmol/L)				
Média(Mediana)	40,601 (44,23)	43,48 (40,44)	15,17 (8,03)	20,28 (9,906)
± S.D	± 24,85	± 37,6	± 15,01	± 18,3
± S.E	± 6,06	± 15,6	± 4,3	± 4,8
(valor de p)		(0,3)	(0,002)	(0,003)
B1 (nmol/L)				
Média (Mediana)	4,66 (4,31)	6,73 (6,08)	5,80 (4,53)	5,44 (3,51)
± S.D	± 4,28	± 4,90	± 6,05	± 5,07
± S.E	± 0,7	± 1,02	± 1,06	± 0,82
(valor de p)		(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)

^a Gestantes do primeiro trimestre n = 6 e controles n=17

^b Gestantes do segundo trimestre n = 12 e controles n=17

^c Gestantes do terceiro trimestre n = 14 e controles n=17

O teste Kruskal Wallis mostrou que somente para a variável TMP houve diferença significativa entre os grupos. Para as variáveis TDP e B1, não foram observadas diferenças significativas, $p > 0,05$.

Seção 4: Gestação e as concentrações plasmáticas de BDNF, TNF α , STNF R1, STNF R2 e adiponectina.

A influência da gravidez sobre os fatores imunes são apresentados nessa seção. Os resultados são apresentados na unidade de picogramas por mililitros de plasma.

As variáveis BDNF, adiponectina e STNFR1 satisfizeram as condições de normalidade. Portanto, para a comparação entre os grupos controle e gestante utilizou-se o teste *t* de *student*. Enquanto que para STNFR2 e TNF α , o teste escolhido foi o Mann Whitney.

Tabela 7: Comparação entre as concentrações plasmáticas (pg/mL plasma) de BDNF, adiponectina, STNFR1, STNFR2 e adiponectina dos indivíduos dos grupos Controle e Gestante.

Parâmetros (pg/mL plasma)	CONTROLE n=37	GESTANTES (n =92)	Valor de p
BDNF*			
Média,(Mediana)	5855, (5263)	5789,04 (5083,22)	0,92
± S.D	± 4058	± 3532,88	
± S.E	±667.4	±371,7	
Adiponectina*			
Média,(Mediana)	3570 (3793)	2895 (2829)	0,001
± S.D	± 860,3	± 102	
± S.E	± 141	±10,7	
STNF R1*			
Média(Mediana)	816 (775)	951,33 (916,82)	0,01
± S.D	± 205,02	±368,17	
± S.E	±33,7	±38,7	
STNF R2			
Média(Mediana)	3977(2717)	3422,99 (2986,03)	0,01
± S.D	±7804	±1219,9	
± S.E	±1182	±128,3	
b) retirando-se o pto <i>outline</i> :			
Média(Mediana)	2698 (2704)	3422,99 (2986,03)	0,003

± S.D	± 639	±1219,9	
± S.E	±96	±128,3	
TNFα			
Média(Mediana)	180,98 (0)	94,14 (4,41)	0,7
± S.D	±548,91	± 212,8	
± S.E	±83	±22,3	

*Teste t student =BDNF, adiponectina, STNF R1.

Na **tabela 7**, os grupos Controle e Gestante se diferenciaram de forma significativa quanto às concentrações de adiponectina, STNFR1 e STNFR2. Todavia, observou-se que no grupo controle para a variável STNFR2 o dado de um dos indivíduos apresentou uma concentração (50000,16 pg/mL plasma) fora do padrão (*outline*). Ao retirar este indivíduo da análise entre os grupos, a diferença significativa se manteve (valor de $p=0,003$), porém houve uma inversão, o grupo controle apresentou concentração significativamente menor do que as gestantes (média=2698, desvio padrão=639 e mediana=2704). Essa questão está abordada no item Discussão do presente texto.

Na **tabela 8**, para comparar o grupo controle e com cada trimestre de gravidez, fizemos os ajustes do erro tipo 1 para as variáveis com distribuição normal e não normal (descrito no item 4.8). Assim o teste ANOVA mostrou que as variáveis adiponectina e STNFR1 apresentam diferenças significativas ($p<0,05$). Já para as variáveis com distribuição não normal, somente a variável STNF R2 apresentou diferença significativa entre os grupos.

Tabela 8: Comparação entre os grupos Controle e Gestante nos três trimestres de gravidez, com relação às concentrações de BDNF, adiponectina, STNF R1, STNF R2 e TNF α .

Parâmetro (pg/mL)	CONTROLE n=37	PRIMEIRO TRIMESTRE n=16	SEGUNDO TRIMESTRE n=37	TERCEIRO TRIMESTRE n=38
BDNF*				
Média(Mediana)	5855 (5263)	5144 (6062)	6924(6571)	4925 (3416)
± S.D	± 4058	± 1874	± 3600	± 3746
± S.E	±667,4	± 468	± 592	± 567
(valor de p)		(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)
Adiponectina*				
Média(Mediana)	3570 (3793)	3768 (3944)	2618 (2517)	2803 (2571)
± S.D	± 860,3	±6372	± 1173,	± 777,6
± S.E	±141,4	±1593	±192	±117
(valor de p)		(0.41)	(0.00)	(0.0)
STNF R1*				
Média,(Mediana)	816 (775)	976 (896)	752 (656)	1139 (1088)
± S.D	± 205,02	±341	± 337	±308
± S.E	±33,7	±85,25	±55,4	± 46
(valor de p)		(0,03)	(0,32)	(0,0)
STNF R2				
a)Média(Mediana)	3977(2717)	2932(2792)	2875(2703)	4177(4392)
± S.D	±7804	±1139,34	±920	±1136
± S.E	±1182	± 284.75	±151	±172

(valor de p)		(0,3)	(0,26)	(0,0)
b) retirando-se o pto <i>outline</i> :				
Média(Mediana)	2698 (2704)	2932 (2792)	2875 (2703)	4177 (4392)
± S.D	± 639	±1139,34	±920	±1136
± S.E	±96	±284,75	±151	±172
(valor de p)		(0,26)	(0,21)	(0,000)
TNFα				
Média (Mediana)	180,98 (0)	177,57 (49,4)	84,85 (5,4)	68,31 (0)
± S.D	±548,91	± 389,6	±147,02	±156,26
± S.E	±83	±97,4	±24,17	±23,6
(valor de p)		(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)

*ANOVA => teste aplicado para as variáveis: BDNF, adiponectina, STNF R1.

Conforme mencionado acima, a retirada do dado referente a um dos indivíduos do grupo Controle, que apresentou concentração plasmática de STNFR2 fora do padrão do grupo, alterou os valores da concentração média (média=2698, desvio padrão= 639 e mediana=2704) e, portanto, modificou os valores de p (primeiro trimestre x controle: valor de p = 0.26; segundo trimestre x controle: valor de p = 0.21; terceiro trimestre x controles: valor de p = 0.000).

Seção 5: Correlação entre os fatores (i) socioeconômicos; (ii) inteligência; (iii) concentrações sanguíneas de tiamina (B1) e seus derivados fosforilados (TMP e

TDP); (iv) concentrações plasmáticas de BDNF, TNF, STNF R1, STNF R2 e adiponectina e as pontuações das escalas psicométricas de ansiedade (HAMA) ou depressão (BDI) nos grupos controle e gestantes.

Pontuações nas escalas HAMA ou BDI versus

(i) Fatores socioeconômicos versus

Ao avaliar as relações, para os indivíduos do Grupo Gestante, entre os fatores socioeconômicos e os dados obtidos nas escalas HAMA ou BDI, obtivemos os seguintes resultados, utilizando a correlação de *Spearman*:

a) a variável *renda per capita do domicílio* relaciona-se de forma significativa e inversamente com HAMA (valor de $p = 0.014$; $r = -0.252$) e com BDI (valor de $p = 0.012$; $r = -0.258$).

b) a variável *idade em que a mulher engravidou pela primeira vez* correlacionou-se de forma significativa e inversa somente com o BDI (valor de $p = 0.042$; $r = -0.211$).

c) a variável *insegurança alimentar (pontuação geral)* relacionou-se com a HAMA (valor de $p = 0.00$; $r = 0.508$) e com o BDI (valor de $p = 0.00$; $r = 0.445$)

d) nenhuma das outras variáveis socioeconômicas (anos de estudo, idade, cor/raça, estado civil, moradia própria) apresentou correlação significativa com HAMA ou com BDI.

Pontuações na escala HAMA versus

(ii) Grau de Inteligência (R1) ou (iii) concentrações sanguíneas de tiamina (B1) e seus derivados fosforilados (TMP e TDP) ou (iv) concentrações plasmáticas de BDNF, TNF α , STNF R1, STNF R2 e adiponectina

Na **tabela 9** estão apresentados os dados das análises de correlações entre a inteligência (R1) e os parâmetros biológicos com as pontuações obtidas na escala HAMA nos dois grupos separadamente (controle e gestantes). Para tanto, utilizamos a correlação de Spearman, uma vez que a variável HAMA apresentou uma distribuição não normal.

Tabela 9: *Dados (r =coeficiente de correlação e valores de p) das análises de correlação entre pontuações na escala HAMA e grau de inteligência (R1) ou parâmetros biológicos (1ª coluna vertical) para os indivíduos dos grupos controle ou gestante.*

Parâmetros	Pontuações na escala HAMA			
	r	Valor de p	r	Valor de p
	Controle	Controle	Gestante	Gestante
R1	-0.1	0.546	-0.26	0.01
BDNF	0.24	0.153	0.05	0.61
Adiponectina	-0.58	0.694	-0.11	0.26
STNF R1	0.01	0.936	0.07	0.46
STNF R2	-0.09	0.588	0.05	0.59
TNFα	-0.132	0.435	-0.03	0.73
TMP	-0.697	0.003	-0.09	0.59
TDP	0.22	0.211	-0.57	0.59
B1	0.01	0.956	-0.00	0.95

Os dados apresentados na **tabela 9** mostram que a inteligência (R1) correlaciona-se de forma inversa e significativa com a pontuação da HAMA (valor de $p = 0.01$ e $r = -0.26$) somente nos indivíduos do Grupo Gestante. Quanto às variáveis

biológicas, verificou-se correlação significativa entre a pontuação da HAMA e a concentração de TMP (valor de $p= 0.003$ e $r = - 0.697$) somente para os indivíduos do Grupo Controle.

Pontuações na escala BDI versus

(ii) Grau de Inteligência (R1) ou (iii) concentrações sanguíneas de tiamina (B1) e seus derivados fosforilados (TMP e TDP) ou (iv) concentrações plasmáticas de BDNF, TNF α , STNF R1, STNF R2 e adiponectina.

Na **tabela 10** estão apresentados os dados das análises de correlações entre as pontuações obtidas na escala BDI e o grau de inteligência (R1) ou os parâmetros biológicos para os indivíduos dos dois grupos separadamente (Controle e Gestante).

Tabela 10: Dados (r =coeficiente de correlação e valores de p) das análises de correlação entre as pontuações na escala BDI e grau de inteligência (R1) ou parâmetros biológicos (1ª coluna vertical) para os indivíduos dos grupos controle ou gestante.

Parâmetros	Pontuações na escala BDI			
	r	Valor de p	r	Valor de p
	Controle	Controle	Gestante	Gestante
R1	-0.39	0.01	-0.22	0.03
BDNF	0.00	0.97	0.05	0.59
Adiponectina	-0.47	0.003	-0.04	0.66
STNF R1	0.1	0.535	-0.02	0.82
STNF R2	-0.09	0.578	0.01	0.87
TNFα	-0.18	0.264	0.03	0.76
TMP	-0.78	0.000	-0.16	0.93
TDP	0.21	0.234	-0.36	0.73
B1	-0.26	0.126	0.01	0.86

Os dados apresentados na **tabela 10** mostram que a inteligência (R1) correlaciona-se inversa e significativamente com a pontuação do BDI dos indivíduos dos grupos Controle (valor de $p = 0.03$ e $r = -0.2$) e também Gestante (valor de $p = 0.03$ e $r = -0.2$). Quanto às variáveis biológicas, verificou-se correlação entre a pontuação na escala BDI e as concentrações de TMP (valor de $p = 0.003$ e $r = -0.78$) somente para os indivíduos do grupo Gestante.

6. DISCUSSÃO.

Seção 1: Perfil sociodemográfico, nutricional e dados relativos à gestação/gestantes e controles.

Considerando os resultados apresentados na tabela 1, a diferença significativa observada entre os grupos gestante e controle com relação ao estado civil já era esperado, uma vez que as gestantes apresentam uma maior tendência de estarem casadas ou morando junto.

Outra diferença significativa observada foi quanto ao número de beneficiários do programa bolsa-família. Por se tratar de um programa do governo com particularidades nos critérios para definir os beneficiários, como o número de filhos e de beneficiários de outros programas assistenciais, não podemos, baseando-se apenas nesse dado socioeconômico, considerar que os grupos apresentam características sociais diferentes (Banco Central do Brasil, 2011). No entanto, não se pode descartar a possibilidade de que pessoas que recebem apoio financeiro do governo possam apresentar uma maior carência socioeconômica. Ou seja, seguindo essa lógica, a hipótese seria de que o grupo controle teria pior condição socioeconômica. Por outro lado, se considerarmos a distribuição por classes econômicas, verificamos que o grupo gestante, comparado com o grupo controle, apresenta uma maior frequência de representantes da classe mais baixa (classe E). Portanto, os dados levantados indicam dois parâmetros, “bolsa família” e “distribuição de classe econômica”, apontando em direções opostas. Esta aparente contradição sugere que esses parâmetros não seriam suficientes para se concluir se existe ou não diferença no padrão socioeconômico quando se compara os dois grupos. A análise de outros fatores se torna necessário. Verificando outros parâmetros, também avaliados no presente estudo e apresentados na tabela 1, como “renda *per capita* do domicílio”, “Ocupação”, “Insegurança

alimentar”, “Classe Econômica/pontuação geral” e “Moradia própria”, observamos que a análise desses fatores indica que os grupos não se diferem socialmente e as diferenças estatísticas encontradas para fatores isolados não podem ser consideradas como representativas de um perfil social diferente entre as amostras. Dessa forma, os grupos gestante e controle apresentam características socioeconômicas semelhantes, o que permite uma comparação entre grupos para avaliação de parâmetros clínicos e biológicos, eliminando possíveis interferências de fatores sociais relacionados com o ambiente em que a comunidade avaliada está inserida. Os indivíduos dos dois grupos (gestante e controle), residentes na mesma região geográfica, vivem em condições sociais similares, sendo a principal diferença entre eles o estado gestacional.

Considerando os valores *de renda per capita do domicílio*, observamos altos valores de desvio padrão (tabela 1). Constatamos que alguns dos indivíduos apresentavam renda fora dos padrões (outliers), principalmente no grupo gestante, no qual 4 mulheres declaram uma renda acima de 5.000 reais. Todavia, ao retirar essas mulheres continuamos a não encontrar diferença estatística entre os grupos. Além disso, parte da variabilidade desse parâmetro pode ser devido ao fato de que alguns representantes dos dois grupos recebem e outros não a bolsa família, sendo que a diferença de proporção entre os indivíduos do mesmo grupo com relação à esse fator é maior no grupo das gestantes.

Os valores encontrados como média de *renda per capita do domicílio* indicam que os dois grupos estão abaixo da média de rendimento dos brasileiros, que seria, aproximadamente, de 527 reais em 2007 (Hoffman, 2009). Uma das consequências nefastas do baixo rendimento é o número de gestantes e controles na condição de insegurança alimentar, que representa 38,4% e 31,6% respectivamente. A renda configura-se como principal fator responsável pela falta de acesso à alimentação

integral, o que está condizente com o presente estudo (Nunes et al. 2010). Podemos, assim, definir a população alvo do presente estudo, como proveniente de uma região do interior, com características de zona rural e de baixa renda, o que é normalmente observado na organização da população brasileira (Barros et al. 2006).

Através dos dados apresentados na **tabela 2** é possível avaliar o acompanhamento pré-natal das gestantes no município de Conceição do Mato Dentro. Deparamos com uma dificuldade de formar três grupos com o mesmo tamanho amostral, sendo o grupo do primeiro trimestre menor do que os outros. Essa diferença, provavelmente, pode ser o reflexo da demora na busca de acompanhamento médico para o diagnóstico de gravidez. Este fato representa uma limitação do presente trabalho, pois para cálculos estatísticos de comparação entre grupos, a igualdade de tamanho das amostras dos subgrupos é a situação ideal. Uma possível e importante consequência / causa do atraso no acompanhamento pré-natal é a frequência maior de gestantes tabagistas e que mantêm o padrão de uso de álcool no primeiro trimestre. Com o acompanhamento pré-natal e as orientações oriundas, nota-se uma tendência de diminuição na frequência do uso dessas substâncias ao longo da gravidez. A exposição ao tabaco e ao álcool durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre, representa um agravo ao desenvolvimento normal do bebê e pode trazer complicações clínicas para as mães (Xu et al., 2010). Sendo assim, a precocidade do acompanhamento pré-natal e das orientações médicas configura-se como uma medida possível para melhorar a atenção da saúde materno-infantil da comunidade em estudo e de outras com o mesmo perfil. Importante destacar que a frequência de consumo de álcool e de outras drogas, considerando os dados apresentados na **tabela 2** e os resultados da avaliação do MINIPLUS, indicam que não existe diferença entre os grupos gestante e controle.

No presente estudo, no momento da coleta dos dados e amostras de sangue a gripe suína, causada pelo vírus H1N1, era uma pandemia (Tse et al., 2011). Como uma população de risco para a apresentação de complicações da gripe suína, as gestantes foram imunizadas através de medida de saúde pública do Ministério da Saúde (Brasil, 2010). Todavia, com as precárias condições do sistema de saúde local e a presença de falsas crenças sobre o risco que a imunização poderia trazer para a saúde dos bebês e das mães, a meta do Ministério de Saúde de cobrir todas as gestantes não foi alcançada na população avaliada pelo presente trabalho. Não houve diferença na percentagem de indivíduos, representantes dos dois grupos, que receberam a vacina, indicando que os grupos controle e gestante (e subgrupos dos três trimestres) poderiam ser considerados similares com relação a essa variável.

Observou-se, ainda, que a reposição de ácido fólico e de sulfato ferroso não contemplava a totalidade de gestantes. Considerando que para uma gestação saudável, o que é preconizado pelo Ministério da Saúde seria a reposição para todas as gestantes, esse resultado reforça a observação supracitada da precariedade do sistema de saúde local (Pena-Rosa e Viteri, 2011). Devido à alta demanda metabólica, alterações nos níveis de sais minerais e de vitaminas são umas das características que podem constituir o quadro gestacional em uma população de baixa renda. No presente estudo, infelizmente, não foi possível determinar o padrão de uma série de variáveis biológicas e, portanto, ao se detectar o efeito da gravidez sobre algum aspecto psiquiátrico ou neurobiológico é importante considerar não apenas a multiplicidade de alterações que compõem o estado gestacional, como também as intervenções medicamentosas que parte dessa população é submetida.

Seção 2: Prevalência e caracterização de transtornos e sintomas psiquiátricos.

Inicialmente, avaliando a pontuação encontrada no teste de inteligência (R1), observamos que os grupos gestantes e controles não se diferenciavam.

A pontuação no R1 está associada com a educação recebida, sendo este um índice mais confiável para avaliar nível educacional de uma população do que anos de estudo, pois esse último não considera a qualidade da educação proferida (Sisto et al., 2007). Em consonância com essa afirmação, o trabalho realizado por Bhargava e Fox-Kean no Kênia, confirmou que o estado nutricional das mães e bebês relacionava-se positivamente com a pontuação no teste de Raven, similar ao teste R1 (vide seção de métodos), porém não havia relação com anos de estudo (Bhargava e Fox-Kean, 2003). Sendo assim, investimentos para melhorar a qualidade na educação poderiam ser feitos, com a perspectiva melhora do perfil de segurança alimentar da comunidade avaliada no presente estudo (vide seção 1 da discussão) e consequentemente do grupo de gestantes.

Considerando os dados apresentados nas **tabelas 3 e 4**, verificamos que o desenvolvimento de sintomas depressivos e ansiosos, bem como a manifestação ou ocorrência de transtornos psiquiátricos estão relacionados com a gravidez. Essa afirmação é possível devido à diferença significativa observada quando comparamos os grupos gestante e controle, nos quais os indivíduos convivem com condições socioeconômicas similares. Portanto, a partir desses dados inferimos que a atenção à saúde mental de gestantes oriundas de populações rurais de baixa renda constitui medida preventiva capaz de evitar ou reduzir as consequências prejudiciais, descritas por outros autores, que sintomas e transtornos psiquiátricos representam para a saúde materno-infantil (Engel et al, 2007; Walker et al. 2007).

Não foi observado nenhuma relação entre um transtorno específico e a gravidez, quando comparamos os resultados obtidos através do MINI PLUS, dos grupos gestante e controle. Assim, na população rural estudada, a gravidez não se associa especificamente com nenhum transtorno, o que difere de estudo prévio que encontrou relação com a depressão maior em população rural (Chandran et al., 2004).

Na **tabela 4**, observamos que a frequência de sintomas depressivos e ansiosos nas gestantes se encontra aumentada desde o primeiro trimestre até o final da gestação, diferenciando, significativamente, do grupo controle. Ou seja, esses dados indicam que não existe um período da gravidez de maior ou menor propensão para apresentação de sintomas depressivos ou ansiosos. Uma das possibilidades, para explicar a alta frequência de sintomas depressivos e ansiosos ao longo da gestação, remete às características de organização do sistema de saúde local, no qual, por exemplo, a má assistência ao parto na comunidade, que não é realizado na localidade, favorece a ocorrência de sintomas por ser um importante fator estressor (Fischer et al., 2007).

Algumas considerações devem ser feitas sobre os instrumentos, HAMA e BDI, utilizados para quantificar sintomas ansiosos e depressivos na gestação, respectivamente. Apesar da validade da HAMA, para a mensuração de sintomas ansiosos, ser amplamente reconhecida, a utilização de escalas que avaliam especificamente sintomas relacionados com a gestação, como a *10 Pregnancy Anxiety Scale*, sem tradução para o português até o presente momento, parece ser mais adequada (Rini et al., 1999; Glynn et al. 2008). Essa escala, por exemplo, avalia o medo das gestantes em relação ao aborto ou ao momento do parto (Glynn et al. 2008). Não se encontrou estudos na literatura que comparassem as escalas HAMA e *10 Pregnancy Anxiety Scale*, quanto à sensibilidade e especificidade para o diagnóstico

de sintomas ansiosos na gravidez. Todavia, considerando a gravidez como uma fenomenologia particular de ansiedade, escalas específicas para esse estado fisiológico perfazem a melhor opção como instrumento diagnóstico. Logo, a não utilização de escalas de ansiedade específicas para a gravidez representa uma possível limitação do presente estudo.

Por outro lado, a escala BDI e, conjuntamente, a escala de Edinburgo de depressão pós-parto (EPDS) são os instrumentos mais apropriados para avaliação de sintomas depressivos em populações obstétricas, seja na gestação ou no período puerperal (Murray, et al. 1990; Holcomb et al. 1996; Marcus, et al. 2009). Entretanto, Kuan-Pin et al (2007) observaram que a BDI considera muitos sintomas somáticos (5 em 21 itens), o que prejudica a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de depressão maior durante a gestação. Em outras palavras, os sintomas considerados pela BDI como depressivos podem, na verdade, se tratar de alterações fisiológicas normais da gestação, como modificações no desejo sexual, do sono e da energia (Sahota et al., 2003; Parry et al., 2006).

Uma linha de investigação, que se abre, é compreender como as alterações fisiológicas da gravidez modificam o comportamento da mulher, especificamente o humor, o que permitiria avançar no entendimento sobre o funcionamento cerebral quando na ocorrência de transtornos psiquiátricos como a depressão maior (Altemus et al. 2004). Logo, as modificações de parâmetros biológicos envolvidos com transtornos psiquiátricos podem estar fisiologicamente alterados durante a gravidez, favorecendo a manifestação de fenômenos psíquicos semelhantes à depressão e ansiedade.

Os dados do presente trabalho, que encontram uma alta frequência de sintomas depressivos nas gestantes em relação aos controles, representam um primeiro passo

para estudos futuros, nos quais podem ser utilizados outros instrumentos de avaliação, como o EPDS. O emprego de instrumentos diferentes para avaliar o mesmo fenômeno representa uma importante estratégia para um maior detalhamento e compreensão dos significados das variáveis determinadas (Kuan-Pin et al., 2007).

Ao analisar os pontos de corte para o BDI na gestação e em seus diversos trimestres, obtidos pela curva ROC, a partir de valores que condizem com a maior sensibilidade e especificidade, verifica-se a necessidade de se considerar pontos de corte maiores para esta população (ponto de corte a 12) do que o proposto originalmente (ponto de corte 10) para o grupo controle (Gorestein, 1998). A observação de pontos de corte maior condiz com a possibilidade de que os sintomas identificados pelo BDI como sintomas depressivos, podem, na verdade, representar alterações psíquicas e somáticas comuns da gestação em resposta às modificações de parâmetros biológicos, como por exemplo, alterações hormonais.

Tando et al. (2011) em sua definição de pontos de cortes em uma população específica - descendentes de africanos que vivem nos Estados Unidos da América - encontrou pontos de corte menores do que 10 para o diagnóstico de depressão maior, indicando uma possível discordância do presente estudo e de outros prévios da literatura (Kuan-Pin, et al. 2007). Essa aparente discrepância de resultados indica uma característica que já havia sido aventada sobre a aplicação do BDI, a variabilidade de pontuações quando se considera culturas diferentes (Halbreich, et al. 2006). Portanto, como o presente estudo foi realizado em uma comunidade rural de baixa renda do interior do Brasil, uma população bastante peculiar, o encontro de pontos de corte maiores do que o preconizado revela a importância de estudos transculturais para se avaliar a validade de escalas diagnósticas em psiquiatria (Gorenstein, 1998).

Para o adequado uso da BDI como instrumento diagnóstico durante a gestação deve-se considerar pontos de corte diferenciados para os trimestres (Su, et al. 2007). As alterações fisiológicas e psicológicas da gravidez acontecem ao longo de todo processo, indicando características próprias para cada período, inclusive sobre a manifestação de sintomas depressivos (DaCosta et al. 1999; Gaynes et al. 2005). Logo, torna-se importante definir os diferentes pontos de corte dos três trimestres, pois permite avaliar qual o padrão de evolução dos sintomas, a relação com os fatores de risco ambientais, por exemplo, a proximidade do parto, e, também, a perspectiva de compreensão das modificações do funcionamento cerebral frente às modificações fisiológicas da gravidez. Até onde sabemos, esse foi o primeiro estudo apresentando dados que definem os pontos de corte dos três trimestres da gestação com tamanhos de amostras expressivas (Kuan-Pin, et al. 2007).

Seção 3: Efeitos da gestação sobre as concentrações de tiamina (B1) e seus derivados fosforilados (TMP e TDP).

A utilização do HPLC como instrumento para aferição da concentração de tiamina e seus derivados fosforilados representou um avanço na confiabilidade dos estudos para a compreensão do papel fisiológico dessa vitamina (Kawasaki, 1992). Entretanto, na maioria dos ensaios clínicos descritos na literatura, os autores utilizaram o ensaio da atividade da enzima transcetolase, um método de dosagem indireto (Basoglu, et al. 2006; Adamolekun, 2010). Provavelmente, a preferência pelo método indireto seja explicada pela complexidade que existe no manuseio do aparelho de HPLC, pelo relativo alto custo dos ensaios cromatográficos e pela recente padronização das dosagens para as determinações de todas as isoformas de tiamina

nos diversos tipos de amostras biológicas, como sangue total, plasma, fígado, cérebro. Portanto, a utilização de um método direto e que possibilita a determinação da tiamina e seus derivados em um mesmo cromatograma confere certo valor a esses ensaios realizados no presente estudo.

Em recente trabalho, Gangolf e colaboradores definiram as concentrações de tiamina e seus derivados fosforilados em diversas amostras biológicas, utilizando HPLC (Gangolf et al. 2010). Abaixo, apresentamos parte de uma tabela do trabalho citado, mostrando somente os dados de concentrações no sangue total.

Tabela 11: Concentrações de tiamina e seus derivados fosforilados no sangue total de humanos (parte dos dados de Gangolf et al. 2010).

nmol/L	Tiamina (B1)	TMP	TDP	Tiamina trifosfato
Média ± S.D	4 ± 3	10 ± 4	138 ± 33	13 ± 4

Gangolf et al. avaliaram 07 indivíduos entre voluntários, adultos saudáveis, de 25 até 49 anos. Os resultados encontrados são condizentes com trabalhos posteriores (Lu et al., 2008; Tallaksen et al., 1991).

Os valores obtidos, no presente estudo, para esses fatores (vide tabela 5 e 6) também estão de acordo com os dados descritos acima, exceto com relação às concentrações sanguíneas de TMP que foram maiores, tanto em controles como gestantes.

Uma das hipóteses que poderia ser levantada para explicar a relativamente alta concentração de TMP detectada nesse estudo, seria a instabilidade da tiamina e suas formas fosforiladas. Gangolf e colaboradores observaram que o armazenamento de amostras pode gerar uma imperceptível redução de TDP, porém, um aumento considerável da TMP, fruto da hidrólise da TDP (Gangolf et al. 2010; Bentterdorff et

al. 1996). No entanto, os níveis de TDP, encontrados no presente estudo, não estão diminuídos, mas sim ligeiramente aumentados e, além disto, os níveis de tiamina correspondem aos descritos na literatura. Dados obtidos de experimentos recentes (dados não apresentados) realizados no nosso laboratório mostraram que o armazenamento das amostras biológicas pode causar uma diminuição do TMP e não um aumento. Outra possibilidade que poderia explicar essa discrepância com relação à concentração de TMP aumentada poderia ser a variabilidade da amostra. De fato verificamos uma grande variabilidade individual.

Considerando que não se pode descartar a possibilidade de problemas com o armazenamento das amostras biológicas, bem como uma possível variabilidade alimentar, assim como as características nutricionais específicas da população avaliada, destacamos que as concentrações desses parâmetros, não representam valores padrões médios de concentração sanguínea da vitamina B1 e suas isoformas durante a gestação. Como o objetivo do presente estudo foi comparar os valores relativos obtidos das amostras biológicas – mantidas nas mesmas condições - de indivíduos controles e gestantes, os resultados foram discutidos analisando-se o envolvimento dessas variáveis com o estado gestacional em mulheres residentes nessa região.

Mesmo considerando um tamanho de amostra relativamente pequeno, conforme explicitado na seção de resultados, a forma fosforilada TMP foi a única que apresentou uma concentração sanguínea significativamente menor no grupo de gestante em relação aos controles.

Uma das hipóteses levantadas para explicar essa observação de uma diminuição da concentração sanguínea de TMP seria seu maior consumo durante a

gestação, sugerindo um papel metabólico fundamental, ainda não descrito, na formação fetal (Makarchikov et al., 2003).

De acordo com a função metabólica da TDP, bastante descrita na literatura, era de se esperar uma redução na sua concentração, como resultado de uma maior demanda metabólica durante a gravidez. Essa diminuição não ocorreu. Assim, outra possibilidade para explicar a redução isolada da TMP, seria para manter a concentração de TDP em níveis que possam atender a demanda da mãe e do feto. Considerando o TDP um produto direto do TMP, um aumento da atividade da enzima tiamina monofosfocinase responsável pela transformação de TMP em TDP poderia acontecer em condições de alta demanda de TDP (Ba, 2008).

Outra via metabólica a ser considerada é a produção de tiamina a partir de TMP catalisada pela tiamina fosfatase (Ba, 2005). A tiamina produzida a partir de TMP fornece substrato para a enzima tiamina pirofosforilase produzir TDP. Logo, a diminuição do TMP aconteceria para favorecer as duas vias de produção de TDP, mantendo os níveis sanguíneos estáveis, ou seja, em condições de alta demanda e baixo consumo de vitamina B1, as concentrações de TDP seria mantida à custa da degradação (TMP=>tiamina=>TDP) ou fosforilação (TMP =>TDP).

Ao final da gestação, principalmente no terceiro trimestre, existe um aumento na demanda energética e de micronutrientes (Drewett, et. al., 2000). Na **tabela 6**, observamos que existe um agravamento da diminuição da concentração da TMP nas gestantes, a partir do segundo trimestre, quando comparados com os controles. Além do mais, observamos que a concentração de TDP não se modificou em relação aos controles. Ou seja, a maior demanda energética dos últimos estágios da gravidez poderia induzir uma ativação das vias de reposição de TDP, com a consequente diminuição da TMP, corroborando a hipótese exposta anteriormente.

Outra possível hipótese para justificar os resultados encontrados, seria que as alterações neuro-hormonais que ocorrem na gestação pudessem interferir na fisiologia do SNC materno, repercutindo em alterações metabólicas com a diminuição na concentração cerebral e sanguínea de TMP. Apesar de não poder ser descartada, existe uma lacuna de estudos na literatura relacionados a essa questão, uma vez que o papel fisiológico isolado e específico da TMP no SNC é desconhecido. Estudos futuros, principalmente com modelos animais, que possam esclarecer possíveis mecanismos moleculares de ação do TMP em regiões do SNC, serão necessários para contribuir na elucidação das questões sobre a relação entre gestação e níveis diminuídos de TMP e sobre quais seriam as repercussões para saúde materna e fetal.

Além disto, os dados aqui obtidos em uma população específica, rural de baixa-renda, com hábitos alimentares regionais, podem ser ampliados através de avaliações em outras populações, como por exemplo, de alto padrão socioeconômico. Assim, além das determinações em modelos experimentais, estudos em diferentes populações de mulheres gestantes e controles poderão também contribuir para compreensão de aspectos importantes sobre as causas e consequências da deficiência de TMP, como: insegurança alimentar, alteração fisiológica da gravidez e repercussões possíveis para as mães e bebês.

Outra relevante perspectiva de estudo nesse campo do conhecimento se refere às repercussões da deficiência de vitamina B1 e/ou seus derivados no desenvolvimento do SNC da prole. As alterações nos níveis de TMP observadas nas gestantes somadas a outros dados da literatura indicam a importância de se dar continuidade nesse campo de estudo para uma melhor compreensão do papel desses fatores nos processos relacionados ao neurodesenvolvimento fetal.

Como descrito na introdução, a tiamina e suas isoformas apresentam um papel fundamental na fisiologia neuronal, desde o processo de crescimento e desenvolvimento até o envelhecimento (Zhang Q, et al. 2011). Portanto, o desenvolvimento do SNC em um ambiente em que falte tiamina e seus derivados fosforilados, provavelmente, será comprometido de forma significativa.

Utilizando a perspectiva da ciência translacional encontramos nos modelos animais dados importantes para a identificação das consequências de uma gestação deficiente em tiamina e suas isoformas. Pesquisas com modelos animais permitem um maior controle das variáveis e, portanto, a observação do desenvolvimento cerebral em condições controladas de restrição de tiamina, preservando outros fatores nutricionais fundamentais, o que em seres humanos trata-se de um fenômeno extremamente raro de acontecer. Fournier & Butterworth verificaram que a deficiência de tiamina durante a gestação induz alterações bioquímicas na prole (Fournier e Butterworth, 1990). As atividades das enzimas cerebrais participantes do metabolismo energético, como transcetolase, complexo piruvato desidrogenase e acetogluturato desidrogenase, sofreram uma redução significativa em relação à prole de mães controles. Estudos histológicos realizados no hipocampo de ratos submetidos à deficiência maternal de tiamina corroboram a importância desta vitamina para o desenvolvimento cerebral, pois sua carência ocasiona lesões teciduais que permanecem em épocas posteriores da vida (Bâ et al., 1999; Bâ et al., 2005). As avaliações morfométricas indicaram significativas atrofia e diminuição da densidade das células piramidais CA1, CA2 e CA3 e das células granulares do hipocampo nos animais provenientes de mães deficientes em tiamina.

Ao prejudicar o neurodesenvolvimento no nível funcional bioquímico, a deficiência de tiamina e suas isoformas podem repercutir no desenvolvimento

cognitivo da prole (Freitas-Silva et al., 2010). Evidentemente, crianças com o desenvolvimento cognitivo prejudicado demonstram dificuldade em modificar a sua realidade socioeconômica e da sua comunidade (Walker et al. 2007, Benton, 2008). Logo, considerando que comunidades pobres são mais susceptíveis de apresentar a deficiência de tiamina, especulativamente, sugerimos um ciclo vicioso de perpetuação da pobreza, no qual a deficiência maternal da vitamina poderia ter consequências socioeconômicas deletérias para o indivíduo e, também, para a sua comunidade (Grantham-McGregor, et al., 2007).

Finalizando essa sessão, os possíveis benefícios para a saúde materno-infantil e, também, sociais para as populações desprivilegiadas são que o presente estudo aponta e reforça a necessidade de aprofundamento do conhecimento sobre o papel neurofisiológico da tiamina e seus derivados fosforilados durante a gestação.

Seção 4: Efeitos da gestação sobre as concentrações plasmáticas de BDNF, TNF α , STNF R1, STNF R2 e adiponectina.

Os resultados apresentados nas **tabelas 7 e 8** revelam que os dois grupos, gestante e controle, não se diferenciam quanto aos níveis de BDNF. Esses resultados diferem do observado por outros autores que encontraram uma diminuição nesse componente durante a gestação (Fumagali, et al. 2004; Lommatzsh et al. 2007). Algumas hipóteses podem ser levantadas para explicar essa discrepância: (i) observamos uma alta variabilidade entre sujeitos tanto do grupo gestante quanto controle, o que pode refletir na ausência de diferença entre os dois grupos. Sabe-se que, amostras com características homogêneas, por exemplo, mulheres providas de um centro terciário, diminuem a possibilidade de fatores ambientais influenciarem nas

concentrações fisiológicas de neurotrofina (Maveur et al. 2011); (ii) diferenças no delineamento experimental. Lommatzsch et al (2007) fizeram medidas em gestantes que se encontravam na mesma semana de gravidez, o que pode ter aumentado a possibilidade de detecção de diferenças caso as variações dos níveis do BDNF flutuem rapidamente ao longo do processo gestacional. Essa flutuação poderia dificultar a detecção de efeitos da gestação, no caso das amostras serem provenientes de indivíduos que representam uma faixa maior do período gestacional, como por exemplo, três meses. Dessa forma, provavelmente o melhor desenho experimental para investigar os níveis de BDNF durante a gestação encontra-se em estudos prospectivos, que avaliem, semanalmente, as mulheres (iii) variações no consumo de micronutrientes e/ou prática de exercícios físicos, entre as gestantes do presente estudo e aquelas que constituíram as amostras dos estudos realizados por outros autores que detectaram efeito da gravidez sobre os níveis de BDNF. Por exemplo, existem evidências de que o ácido fólico administrado durante a gravidez (Sable et al, 2011) ou o exercício físico (Vega et al. 2011) podem alterar os níveis de neurotrofinas, como o BDNF. No primeiro estudo foi observado uma diminuição na concentração de BDNF, dependente da concentração de ácido fólico. Já no segundo exemplo, verificou-se um aumento no soro da neurotrofina, induzido pelo exercício físico.

Os níveis de TNF α se mantiveram estáveis durante a gestação quando comparados com os controles (**tabelas 7 e 8**). As citocinas, especificamente o TNF α , são fundamentais para manter a gravidez e para iniciar o parto, pois regulam a síntese hormonal, a arquitetura placentária e o desenvolvimento embriológico (Dalziel, et al. 2002). Por outro lado, um aumento dos níveis de TNF α indica-se a um mau prognóstico da gravidez (Azzieh et al., 2005). Como um dos critérios de exclusão do presente estudo foi a presença de comorbidades clínicas, selecionamos apenas

gestantes hígdas, reduzindo a possibilidade de verificarmos alterações no α TNF devido a um mau prognóstico da gravidez. Dessa maneira, os dados obtidos estão de acordo com Berman et al. (2005) que sugerem, que a gestação normal, sem complicação clínica, não se associa com modificação na concentração de TNF α .

Nas **tabelas 7 e 8**, observamos que as concentrações dos fatores STNF R1 e STNF R2 diferenciaram significativamente dos controles. Encontramos que os efeitos da gestação sobre os níveis de STNF R1 e STNFR2 foram opostos, resultando em um aumento e diminuição, respectivamente, quando comparados aos controles. Não encontramos na literatura nenhum estudos com resultados semelhantes ao descrito. Todavia, em estudo anterior, Peluffo et al. (2009) mostraram que, em diferentes fases do ciclo menstrual, existe uma diferença nos níveis plasmáticos de STNF R1 e STNFR2, de tal forma que, enquanto a concentração de STNFR1 aumentou, o de STNFR2 se manteve estável, indicando a possibilidade da existência de mecanismos regulatórios diferenciados. Desse modo, seria viável considerar que alterações hormonais, como acontece na gravidez e no período menstrual, possam repercutir de forma diferente sobre as concentrações de cada receptor solúvel. É importante mencionar a detecção de um valor “outlier” no grupo controle. Uma simulação, considerando a média sem esse valor, aponta para um efeito da gravidez sobre os fatores SNTF R1 e SNTFR2 na mesma direção, ou seja, desaparecem os efeitos em direção oposta, aumento e diminuição, respectivamente. No entanto, considerando ou não o valor “outlier”, os dados do presente estudo estão de acordo com a hipótese da existência de mecanismos regulatórios diferenciados para cada um dos receptores, pois, a gestação, no primeiro trimestre da gravidez, afeta apenas a concentração do SNTFR1.

O TNF α , conjuntamente com os receptores STNFR1 e STNFR2, compõem os dois tipos de resposta imune, TH1 e TH2. O TNF α representa uma ~~é~~ ^é ~~uma~~ ^{uma} ~~resposta~~ ^{resposta} pró - inflamatória e o aumento na concentração sérica corresponde a um processo inflamatório em curso. Vitoratos et al. (2006) mostraram que a expressão dos receptores STNFR1 e STNFR2 indica inflamação, pois corresponde ao aumento do TNF α . Sugere-se que o aumento da expressão dos receptores seria um indicador precoce de um processo inflamatório em curso (Barbosa et al. 2011). Além disto, existem evidencias de que a função dos receptores solúveis é neutralizar a atuação do TNF α (Robertson, et al. 2003). Os valores encontrados para a concentração de TNF α no presente estudo são maiores dos que os valores descritos na literatura. Por exemplo, Vitoratos et al. (2006) observaram um valor médio de 4,27 (1,56–22,12) pg/ml de soro de gestantes. Gucer et al (2001) descrevem valores médios (\pm SE) de TNF- α no soro de gestantes de 10,9 (\pm 0,8) pg/mL e não-gestantes de 13,9 (\pm 2,2) pg/mL ($p = 0,465$). Portanto, apesar de níveis mais baixos, comparados com os obtidos no presente estudo, esses autores também não observaram efeito significativo da gestação.

Ao comparar conjuntamente as concentrações de TNF- α , STNFR1 e STNFR2 com os indivíduos de duas populações avaliados por Mwatha et al. (1998), encontramos valores próximos aos verificados para a população africana e maiores em relação a população européia. Uma hipótese para explicar esse perfil, seria uma maior incidência de infecção subclínica na população considerada no presente estudo, como por exemplo, causada por esquistossomose, comparavelmente à população africana. Além disso, situações precárias socioeconômicas, como ausência de saneamento básico, correlacionaram-se com o aumento de STNFR1 e STNFR2

(Figueiredo et al. 2009), o que pode ser aventado semelhantemente para o presente estudo.

Durante a gravidez, as citocinas maternas influenciam a concentração de citocinas fetais, controlando o desenvolvimento (Buhmichi, et al. 2003). Assim, vemos que, principalmente, ao final da gestação, no terceiro trimestre, existe um aumento das concentrações de STNFR1 e STNFR2, indicando o estabelecimento de um perfil inflamatório. Essa hipótese está de acordo com Szarka et al. (2010) que encontraram uma diminuição de IL10 e um aumento do composto *Interferon-gama inducible protein* (IP-10). Sugerimos que o processo inflamatório em curso poderia desempenhar um papel na finalização da maturação fetal como um todo. Ressaltamos que o resultado do presente estudo é original, no sentido de que não existe na literatura nenhum outro trabalho que descreve o perfil dos níveis dos receptores solúveis durante a gestação. Sendo assim, estudar outras populações, considerando os níveis de STNFR1 e R2, constitui-se um passo importante que pode contribuir para a compreensão dos mecanismos moleculares de ação de citocinas durante a gravidez e no desenvolvimento fetal.

A observação, que a os níveis de adiponectina diminui com o decorrer da gestação, como mostram os dados apresentados nas **tabelas 7 e 8**, está de acordo com resultado de estudo prévio (Ategbro et al. 2006). Nien et al (2007) mostraram que a concentração de adiponectina plasmática diminui com o avanço da idade da gestante, somente em mulheres não obesas. Entretanto, existe a possibilidade que a diminuição não seja fisiológica e que seria um indicativo de diabetes gestacional (Xue-lian, 2008). Sabe-se que a adiponectina é um modulador chave na ação da insulina e do metabolismo de glicose (Mazaki-Tovi et al, 2005). Condições associadas ao aumento da resistência à insulina como a diabetes gestacional está relacionada com a

diminuição da adiponectina. Como houve diminuição da adiponectina nas gestantes avaliadas, existe a possibilidade de que houvesse perturbações glicêmicas no grupo. No presente trabalho as comorbidades foram critérios de exclusão e nenhuma gestante no momento da avaliação apresentava diabetes gestacional. No entanto, levantamos a possibilidade do subdiagnóstico do aumento da glicemia, guardadas as condições precárias de assistência à saúde naquela região ou, também, como foi aventado no estudo de Xue-Lian e colaboradores (2008), a alteração precoce na concentração de adiponectina poderia ser um sinal indicativo de uma perturbação futura dos níveis séricos de glicose. Embora pouco provável, a hipótese de que níveis de adiponectina alterados em gestantes possa significar a presença de diabetes gestacional ou a probabilidade do desenvolvimento desse distúrbio metabólico, não pode ser descartada. Essa questão configura-se como um fator de confusão do presente estudo e merece ser abordada em estudos futuros.

Apesar de não terem sido objetivos do presente estudo, a influência, ainda pouco conhecida, da adiponectina no neurodesenvolvimento, a possibilidade que gestantes desnutridas, com diminuição de tecido adiposo, apresentem uma produção de adiponectina alterada, com conseqüente prejuízo para a saúde fetal, é uma questão pertinente (Nanda et al. 2011) e que deve ser destacada e também focada em estudos posteriores.

Na **tabela 8**, observamos que as concentrações de adiponectina e STNFR1 e STNFR2 possuem padrões fisiológicos concorrentes ao longo dos trimestres da gravidez. Logo, existe uma sincronia entre o comportamento dos fatores imunes, considerando a natureza de cada um, o que corrobora com a hipótese de um perfil inflamatório progredir com o decorrer da gestação. Sabe-se que adiponectina exerce efeito antiinflamatório via macrófagos e uma diminuição de adiponectina poderia

interferir na produção de TNF α (Tsatsanis et al., 2005; Gao et al. 2008). Embora os dados observados no presente estudo com relação à concentração de TNF- α , não mostram alteração na concentração desse composto induzida pela gravidez, a hipótese de que ao final da gestação, se estabelece um perfil pró-inflamatório, condizente com a diminuição de adiponectina e aumento do STNFR1 e R2, deve ser considerada em estudos que visam entender melhor esse fenômeno.

Seção 5: Efeitos de fatores socioeconômicos; da inteligência; concentrações de tiamina (B1) e seus derivados fosforilados (TMP e TDP); das concentrações plasmáticas de BDNF, TNE, STNF R1, STNF R2 e adiponectina sobre as pontuações das escalas psicométricas de ansiedade (HAMA) e depressão (BDI) nas gestantes e controles.

Os fatores socioeconômicos relacionados de forma significativa com a apresentação de sintomas ansiosos (pontuações no HAMA) nas gestantes foram a *renda per capita mensal do domicílio* e a insegurança alimentar. Pelos resultados, observamos que quanto mais grave a situação social da gestante, maior a frequência de sintomas ansiosos. Esse dado está de acordo com os achados de outros autores que mostraram que a condição social pode afetar a expressão de sintomas ansiosos (Molarius et al. 2009). Como já descrito, sintomas ansiosos podem acarretar um comprometimento no neurodesenvolvimento fetal, com atrofia de áreas nobres (Buss et al. 2010). Baseado nos resultados obtidos no presente trabalho e nos dados da literatura mencionados acima, sugerimos que programas de distribuição de renda e de segurança alimentar representam medidas eficazes de melhoria da saúde materna e fetal.

Da mesma maneira, houve relação significativa entre sintomas depressivos (pontuações no BDI) com *renda per capita mensal do domicílio* e insegurança alimentar. Esse resultado confirma a interferência de fatores socioeconômicos na saúde mental da gestante. Interessante comentar que os dois fatores, *renda per capita do domicílio* e insegurança alimentar, estão relacionados, indicando que ao melhorar um fator, o outro, conseqüentemente, irá se modificar. (Bhargava e Fox-Kean 2003).

Além da *renda per capita do domicílio* e insegurança alimentar, a idade em que ocorreu a primeira gravidez também se relacionou de forma significativa com a frequência de sintomas depressivos. Esses dados estão de acordo com Freitas et al. (2002) que mostraram que quanto mais cedo a maternidade, maior a frequência de sintomas depressivos. Esse dado revela as dificuldades que as jovens mães enfrentam em várias dimensões da vida: no mercado de trabalho, na criação dos filhos ou para organizar uma estrutura familiar saudável (Pereira et al. 2005). Assim, acrescentamos que as políticas de planejamento familiar também contribuem para a saúde materno-infantil, uma vez que dificultam a ocorrência de gravidez não planejada na adolescência da mulher, protegendo-as de estressores ambientais.

Na **tabela 9**, observamos que a pontuação da inteligência se correlaciona de forma inversa com a pontuação do HAM A, somente no grupo das gestantes. A ausência de correlação entre esses fatores para os indivíduos controles pode ser devido ao fato de que os níveis de ansiedade detectados nas mulheres não gestantes não caracterizam um quadro de ansiedade e, portanto, provavelmente não requerem fatores cognitivos de proteção. No caso das gestantes, o desempenho no teste de inteligência indica que fatores cognitivos protegem contra o desenvolvimento de sintomas ansiosos durante a gestação. O citado controle cognitivo das emoções abrange, então, o poder regulador que esses princípios cognitivos exercem sobre as

emoções, na medida em que desempenham uma função mediadora entre as demandas externas e internas (Collis e Messick, 2001). O resultado dessa coordenação pressupõe uma ação cognitiva e um nível de emoção que propiciam um aprendizado eficaz e, portanto, adaptação (Flores-Mendoza e Colom, 2006). Assim, uma melhor capacidade cognitiva refletiu-se em uma melhor adaptação a fatores estressores específicos da gestação.

Avançando sobre o tema fatores estressores durante a gestação, na descrição do teste R1 (vide métodos), observamos que a pontuação obtida está parcialmente relacionada com a escolaridade. Como quanto maior a escolaridade, melhor a condição social, as gestantes com a maior pontuação no R1 teriam uma exposição menor a fatores estressantes, como dificuldade de acesso aos serviços de saúde, implicando, conseqüentemente, em uma menor manifestação de sintomas ansiosos (Bhargava e Fox-Kean, 2003).

A **tabela 10** apresenta os dados sobre o BDI, mostrando que a pontuação no R1 (teste de inteligência) relacionou-se de forma significativa e inversa com a frequência de sintomas depressivos. O controle cognitivo e a melhor condição social, da mesma maneira que para a relação com sintomas ansiosos, podem explicar esse resultado. Todavia, o BDI relacionou-se com a pontuação no R1 nos dois grupos gestantes e controles. Dessa maneira, esses dados sugerem que mesmos sintomas depressivos leves, como ocorridos nos controles, são capazes de prejudicar o desempenho nos testes de inteligência (R1) (Abbate-Daga et al. 2011). De outro modo, a influência dos sintomas ansiosos na pontuação do teste R1 só ocorre em níveis de ansiedade altos, observado em gestantes, alterando o desempenho cognitivo.

Os níveis de TMP das mulheres controles se correlacionam inversamente com o desempenho nos testes HAMA e BDI, quanto menor a concentração de TMP, maior

a frequência de sintomas ansiosos e depressivos. Trabalhos prévios observaram que a reposição de tiamina em mulheres saudáveis melhorava o humor das participantes, mesmo naquelas que não apresentavam deficiência (Benton and Buts, 1990; Benton and Cook, 1991; Benton et al., 1997; Benton et al. 2008). Ressalta-se que as avaliações do humor nos estudos citados foram feitas por instrumentos diversos, diferentes do HAMA e BDI. Além disso, o método para verificar a deficiência de tiamina foi o da transcetolose, o qual não permite mensurar a concentração das formas fosforiladas. Sendo assim, sugerimos que os benefícios citados no humor sejam oriundos do aumento da concentração sérica de TMP, considerando que os dados do presente estudo, mostram que os níveis sanguíneos dessa isoforma relacionaram-se com a ocorrência de sintomas depressivos e ansiosos. Importante destacar que esses “sintomas” – pontuações no BDI e HAMA – nos indivíduos controles não caracterizam distúrbios emocionais graves. Portanto, os dados obtidos no presente estudo, somados aos achados de Benton et al, indicam que as relações entre esses estados do humor e as concentrações de TMP, provavelmente se referem a um mecanismo fisiológico.

Sendo assim, o papel que a TMP exerce no SNC possivelmente encontra-se em atividades neurais associadas ao estado emocional. No entanto, não existe na literatura nenhum estudo mostrando evidência da função do TMP em circuitos neurais, como por exemplo, o sistema serotoninérgico. Portanto, estudos mais detalhados serão necessários para esclarecer essas questões. O que se sabe é que a tiamina está envolvida no mecanismo de regulação de uma proteína que se liga à serotonina (SBP: *serotonin binding protein*) no hipotálamo e no cerebelo (Plaitakis et al, 1981) e que, a SBP participa do processo de regulação da atividade serotoninérgica. Tanto o hipotálamo (Staub, 2002) quanto o cerebelo (Schmahmann, 2000) são regiões

que desempenham um papel no fenômeno da emoção. Além disto, existem evidências de um possível papel dos derivados de tiamina na regulação de canais iônicos no SNC (Bettendorff, 1996).

Curiosamente, não encontramos a mesma relação dos níveis de TMP com os sintomas depressivos e ansiosos nas gestantes. A dinâmica entre a tiamina e as suas isoformas representa processos biológicos complexos, os quais se desconhecem possíveis fatores capazes de interferência, como fatores hormonais (Gangolf et al. 2010). Observamos, como apresentado na **tabela 5**, que a concentração de TMP durante a gravidez é significativamente alterada e esta modificação parece romper com as relações entre níveis de ansiedade ou depressão e concentrações de TMP, encontradas nas mulheres não-grávidas. Logo, como a gestação induz uma diminuição dos níveis periféricos de TMP, as relações significativas com os sintomas de ansiedade e depressão poderiam deixar de existir. O conhecimento sobre os mecanismos moleculares responsáveis pela relação entre variações da concentração da TMP no Sistema Nervoso Central durante a gestação e diferentes estados emocionais podem ser esclarecidos com estudos realizados em modelos experimentais.

De forma similar ao observado para TMP, a adiponectina apresentou uma relação positiva com as pontuações no teste BDI, sintomas depressivos, somente no grupo controle, um perfil antiinflamatório quanto maior os sintomas depressivos, contradizendo a hipótese inflamatória do transtorno depressivo maior (Letho et al. 2010). Considerando que os indivíduos controles não apresentaram um quadro típico de depressão, pode-se levantar uma hipótese de um papel fisiológico da adiponectina no mecanismo de regulação do estado emocional. Não existe na literatura nenhuma evidencia nesse sentido e essa possibilidade deve ser pesquisada em estudos futuros

utilizando modelos experimentais. Existe evidência de que em doenças que envolvem distúrbios emocionais, como anorexia nervosa, existe alterações nos níveis plasmáticos de adiponectina (Kowalska et al, 2011).

A concentração plasmática de adiponectina está diminuída durante a gestação, o que indica uma modificação fisiológica dos seus níveis durante a gravidez. Como a adiponectina possui papel na função placentária (Kleibova et al., 2010), então, possivelmente, complexas alterações hormonais e imunológicas poderiam explicar a perda da relação significativa, observada no presente estudo, entre ocorrências de sintomas depressivos e diminuição dos níveis de adiponectina durante a gestação. Assim, a adiponectina pode seguir o comportamento de outros fatores imunes que não se relacionam com os sintomas depressivos durante a gravidez (Christian et al., 2009), mas que pode ter um papel nos mecanismos de regulação metabólica em condições fisiológicas, que são importantes para o funcionamento de substratos neurobiológicos da emoção. Um campo de pesquisa aberto para investigações.

7. CONCLUSÕES:

- 1) A gestação em mulheres de uma comunidade rural de baixa renda pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento de transtornos e sintomas psiquiátricos;
- 2) A TMP parece ter um papel em algum substrato neurobiológico envolvido com a regulação do estado emocional e as alterações fisiológicas após o 2º trimestre gestação podem interferir com esse processo;
- 3) A gestação em mulheres de comunidades rurais de baixa renda parece induzir o estabelecimento de um perfil pró-inflamatório e/ou distúrbios metabólicos que se acentuam com o decorrer da gestação;
- 4) A baixa renda per capita do domicílio e a insegurança alimentar associam-se ao aumento da frequência dos sintomas depressivos e ansiosos nas gestantes de uma comunidade com baixo perfil socioeconômico.
- 5) O maior grau de inteligência pode atuar como um fator protetor no enfrentamento de situações estressantes implicando em uma menor ocorrência de sintomas ansiosos e depressivos nas gestantes da comunidade avaliada.
- 6) De forma similar ao TMP, a adiponectina também parece participar como um componente molecular de sistemas envolvidos no equilíbrio emocional e nas alterações metabólicas induzidas pela gravidez interferem nesse equilíbrio.
- 7) Os resultados desse trabalho abrem perspectivas para uma série de estudos clínicos e em modelos experimentais que podem contribuir não apenas para compreensão de questões de interesse da psiquiatria, mas também da neurociência básica, que objetiva esclarecer os fundamentos neurobiológicos de fenômenos cognitivos e emocionais.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Em Geografia da Fome, Josué de Castro, interessado em combater a fome no Brasil, desenvolveu um estudo para avaliar as consequências nefastas desse mal para a sociedade brasileira. Sabidamente, o pesquisador proclamou o grande dilema brasileiro: pão ou aço (Castro, 2007). Com o olhar da qualidade de um cientista que recebeu duas indicações para o Prêmio Nobel da Paz, Josué de Castro inaugurou um campo investigativo que, infelizmente, não se esgotou em pleno século 21 no nosso país.

Conceição do Mato Dentro, trezentos anos de história, com diversos ciclos econômicos relacionados à mineração, está recebendo investimentos de uma multinacional para iniciar a exploração de minério de ferro no seu território. Novamente, agora contrastando com os resultados apresentados pelo presente trabalho, o dilema brasileiro torna-se contemporâneo na pequena região de Minas Gerais.

A ciência translacional permitiu que fenômenos observados em laboratório e ainda pouco investigados na realidade nos impulsionassem para realizar o trabalho aqui apresentado. Obviamente, somente os frutos deste trabalho não são suficientes para motivar medidas de saúde pública como a reposição de tiamina durante a gestação. Todavia e audaciosamente nos comparando com Josué de Castro, os métodos neurocientíficos utilizados iluminam, novamente, as consequências prejudiciais que a desigualdade social e endêmica no Brasil oferece para um desenvolvimento justo de toda população.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Abbate-Daga G, Buzzichelli S, Amianto F, Rocca G, Marzola E, McClintock SM, Fassino S. Cognitive flexibility in verbal and nonverbal domains and decision making in anorexia nervosa patients: a pilot study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:162.

Abdi, H. "Bonferroni and Sidak corrections for multiple comparisons". In N.J. Salkind (ed.). *Encyclopedia of Measurement and Statistics*. 2007.

Aberle N, Burd L, Zhao BH, Ren J. Acetaldehyde-induced cardiac contractile dysfunction may be alleviated by vitamin B1 but not vitamins B6 or B12. *Alcohol Alcohol*. 2004; 39: 450-454.

Adamolekun B. Etiology of Konzo, epidemic spastic paraparesis associated with cyanogenic glycosides in cassava: Role of thiamine deficiency? *Journal of the Neurological Sciences*. 2010: 30–33

Alessandri AL, Souza AL, Oliveira SC, Macedo GC, Teixeira MM, Teixeira AL. Concentrations of CXCL8, CXCL9 and sTNFr1 in plasma of patients with pulmonary tuberculosis undergoing treatment. *Inflam Res*. 2006; 55:528-33.

Altemus M, Fong J, Yang R, Damast S, Luine V, Ferguson, D. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during pregnancy. *Biological Psychiatry*. 2004; 56 (6): 386-392.

Alder J, Fink N, Bitzer J, Hösli I, Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007; 20(3):189-209.

Alves, I. Teste não verbal de inteligência: manual (Segunda edição, revista e ampliada). Ed: *Vetor*. São Paulo. 2002.

Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (Mini): validação d entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22: 106-115.

Asbahr FR. Escalas de avaliação de transtorno obsessivo compulsivo na infância e adolescência. *Rev Psiq Clin*. 1998; 25: 310-319.

Atalah, S. E.; Castillo, C. L.; Castro, R. S. Propuesta de un nuevo estandar de evaluacion nutricional em embarazadas. *Rev Med Chile*. 1997; 125; 1429-36

Ategbó JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4137-4143.

Azizieh F, Raghupathy R, Makhseed M: Maternal cytokine production patterns in women with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2005: 54;30-37.

Bâ A, Seri B, Han S. Thiamine administration during chronic alcohol intake in pregnant and lactating rats: effects on the offspring neurobehavioral development. *Alcohol.* 1996; 31: 27-40.

Bâ A. Functional Vulnerability of Developing Central Nervous System to Maternal Thiamine Deficiencies in the Rat. *Dev Psychobiol.* 2005: 47; 408–414.

Bâ A, Metabolic and Structural role of thiamine in Nervous tissue. *Cell Mol Neurobiol.* 2008, 923-931.

Banco Central do Brasil. *Boletim Regional do Banco Central do Brasil.* Controle Geral de Publicações. Brasília. 2011: 5; 1-116.

Barros, P., Carvalho, M., Franco S. Is the recent steady and sharp decline in income inequality in Brazil a sustainable process? Rio de Janeiro. *IPEA.* 2006.

Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, Teixeira AL. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011: 26; 139-43.

Bhargava A, Fox-Kean M. The effects of maternal education versus cognitive test scores on child nutrition in Kenya. *Economics and Human Biology* 1. 2003: 309–319

Baker H, DeAngelis B, Holland B, Gittens-Williams L & Barrett T Jr . Vitamin profile of 563 gravidas during trimesters of pregnancy. *J Am Coll Nutr,* 2002, 21, 33–37.

Basoglu M, Yetimallar Y, Gurgor N, et al. Neurological complications of prolonged hunger strike. *Eur J Neurol.* 2006;13:1089–1097.

Bennett, H.A Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004: 103; 698-709.

Benton, D. Micronutrients status, cognition and behavioral problems in childhood. *Eur J Nutr.* 2008: 47; 38-50.

Benton D, Buts J-P. Vitamin/mineral supplementation and intelligence. *Lancet.* 1990; 335:1158–1160.

Benton D, Cook R. Vitamin and mineral supplements improve the intelligence scores and concentration of six year old children. *Personal Indiv Di.* 1992;12:1151–1158.

Benton D, Griffiths R., Hallen J. Thiamine supplementation mood and cognitive functioning, *Psychopharmacology.* 1997; 129: 66-71.

Berg J, Tymoczko J, Stryer L. Biochemistry. 5 edition, *W. H. Freeman and Company:* New York. 2004.

Berman J., Girardi, G. Salmon J. TNF- α is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *J. Immunol.* 2005: 174, 485-490.

Bettendorff L. A non-cofactor role of thiamine derivatives in excitable cells? *Archives Of Physiology And Biochemistry.* 1996; 104 (6):745-751.

Bettendorff L., Mastrogiacomo F., Kish J., Grisar T. Thiamine, thiamine phosphates, and their metabolizing enzymes in human brain. *J Neurochem.* 1996: 66; 250–258.

Beversdorf, D.Q., Manning, S.E., Hillier, A., et al. Timing of prenatal stressors and autism. *J. Autism Dev. Disord.* 2005: 35, 471—478.

Bramham C. R. and Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol.* 2005: 76; 99–125.

Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria De Vigilância Em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Programa Nacional De Imunizações. Estratégia Nacional de Vacinação contra o vírus Influenza Pandêmico (H1N1).* 2009. Brasil, 2010

Brouwers, E.P., Van Baar, A.L., Pop, V.J. Maternal anxiety during pregnancy and

subsequent infant development. *Infant Behav Dev.* 2001; 24: 95—106.

Buhimschi I., Buhimschi C., Weiner C. Protective effect of N-acetylcysteine against fetal death and preterm labor induced by maternal inflammation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003: 188; 203-208.

Buss C, Davis EP, Muftuler LT, Head K, et al. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology.* 2010: 35, 141-153.

Butterworth RF. Effects of thiamine deficiency on brain metabolism: implications for the pathogenesis of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol.* 1989; 24(4): 271-279.

Butterworth FB. Maternal thiamine deficiency: still a problem in some world communities. *Am J Clin Nutr.* 2001: 74; 712–3.

Butterworth R. Thiamin deficiency and brain disorders. *Nutr Res Rev.* 2003: 16; 277-283.

Butterworth R. Thiamin malnutrition and brain development. In: Basis and Clinical Aspects of Nutrition and Brain Development. *Curr Top Nutr Dis.* Alan R. Liss Inc, New York. 1987; 16: 287-304.

Camacho R., Cantinelli F., Ribeiro C., et al. Transtornos psiquiátricos na gestação e no puerério: classificação, diagnóstico e tratamento. *Rev Psiq Clin.* 2006;33(2):92-102.

Castro, J. Geografia da Fome. O dilema brasileiro: pão ou aço. Ed. *Civilização Brasileira.* Rio de Janeiro. Brasil. 2007.

Cattel R. The prevalence of fluid and cristallized intelligence concepts to nature investigation. *The Making Quartely.* 1992. 23, 359-375.

Chandran M, Prathap T, Muliyl J, Abraham S. Post-partum depression in a cohort of women from a rural area of Tamil Nadu, India. *Br J Psychiatry.* 2002;181:491-504.

Chaouat G, Ledee-Bataille N, Dubanchet S, Zourbas S, Sandra O, Martal J. Reproductive immunology 2003: reassessing the Th1/Th2 paradigm? *Immunology*

Letters. 2004; 92; 207–214.

Chaudron L, Kitzman H, Peifer K, Morrow S, Perez L, Newman M. Prevalence of depressive symptoms in low – income Hispanic. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66; 418-23.

Cizza G., Nguyen T., Eskandari F., Duan Z., Wright C., Reynolds C., Ahima S., Blackman R. Low 24-hour adiponectin and high nocturnal leptin concentrations in a case-control study of community-dwelling premenopausal women with major depressive disorder: the Premenopausal, Osteopenia/Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression (POWER) study. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71; 1079-87.

Christian LM, Franco A, Glaser R, Iams JD. Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women. *Brain Behav Immun*. 2009; 23; 750-4.

Coelho FM, Reis HJ, Nicolato R, Romano-Silva MA, Teixeira MM, Bauer ME, Teixeira AL. Increased serum levels of inflammatory markers in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15;140-4.

Collis J., Messick S. Intelligence and Personality. Bridging the gap in theory and measurement. Ed. Mahwah. 2001.

Connors, SL., Levitt, P., Matthews, SG, et al. Fetal mechanisms in neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol*; 2008: 163-176.

Coupé B, Dutriez-Casteloot I, Breton C, Lefèvre F, Mairesse J, Dickes-Coopman A, Silhol M, Tapia-Arancibia L, Lesage J, Vieau D. Perinatal undernutrition modifies cell proliferation and brain-derived neurotrophic factor levels during critical time-windows for hypothalamic and hippocampal development in the male rat. *J Neuroendocrinol*. 2009; 21: 40-8.

Conover W, Practical Nonparametric statistics, Ed: *John Wiley & Sons*. 1980: 225–226.

Christian L, Franco A, Glaser R Iams J. Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women *Brain Behav Immun*. 2009; 23: 750–754.

Croen LA, Goines P, Braunschweig D, Yolken R, Yoshida CK, Grether JK, Fireman B, Kharrazi M, Hansen RL, Van de Water J. Brain-derived neurotrophic factor and autism: maternal and infant peripheral blood levels in the Early Markers for Autism (EMA) Study. *Autism Res.* 2008; 1; 130-7.

Czerniecki J, Chanas G, Verlaet M, Bettendorff L, Makarchikov AF, Leprince P, Wins P, Grisar T, Lakaye B. Neuronal localization of the 25- rodent brain. *Neuroscience.* 2004; 125; 833-840.

Dalziel, B., Gosby, A. K., Richman, R. M. et al. Association of the TNF-alpha -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity. *Obs. Res.* 2002; 10; 401-407.

Dandona, P., Weinstock, R., Thusu, K. et al. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83; 2907-2910.

Drewett R, Wolked D, Asefa M, Kaba M, Tessera F. Malnutrition and Mental Development: Is there a sensitive period? A Nested Case-Control Study. *J Child Psychol. Psychiat.* 2000; 42; 181-187.

Figueiredo C, Alcantara-Neves N, Veiga R, Amorim L, Dattoli V, et al. Spontaneous cytokine production in children according to biological characteristics and environmental exposures. *Environ Health Perspect* 2009; 117:845-849

Fisher J, Tran H, Tran T. Relative socioeconomic advantage and mood during advanced pregnancy in Vietnam. *Int J Ment Health Syst.* 2007; 1.

Flores-Mendoza C., Colom R. Introdução à psicologia das diferenças individuais. Ed. *Art Med.* Porto Alegre, Brasil. 2006.

Freitas-Silva D. M., Resende L. S., Pereira S. R. C., Franco G. C., Ribeiro A. M. Maternal thiamine restriction during lactation induces cognitive impairments and changes in glutamate and GABA concentrations in brain of rat offspring. *Behavioural Brain Research.* 2010; 33-40.

Freitas G, Botega N. Gravidez na adolescência: prevalência de depressão, ansiedade e ideação suicida. *Rev Assoc Med Bras.* 2002; 48:245-9.

Fumagalli F., Bedogni F., Perez J., Racagni G., Riva M. Corticostriatal brain-

derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress. *European Journal of Neuroscience*. 2004: 1348–1354.

Gangolf M., Czerniecki J., Radermecker M., Detry O., Nisolle M., et al. Thiamine Status in Humans and Content of Phosphorylated Thiamine Derivatives in Biopsies and Cultured Cells. *Plosone*. 2010: 10; e13616.

Gao X, Yang H, Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor- α , leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*. 2008; 121(8):701-705.

Gaynes B., Gavin N., Meltzer-Brody S., Lohr K., Swisson T., et al. Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005; 119:1- 8

Goldberg DJ, Begenisich TB, Cooper JR. Effects of thiamine antagonists on nerve conduction. II. Voltage clamp experiments with antimetabolites. *J Neurobiol*, 2004; 6; 453- 462.

Goodman K, Price L, Rasmussen S, Manure C, Fleischmann R, Hill C, Heninger G Charney D. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46;1006-11.

Gorenstein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clin*. 1998; 25; 245-50.

Grantham-McGregor S, Cheung Y, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*. 2007; 369; 60–70.

Grassi-Oliveira R, Brietzke E, Pezzi JC, Lopes RP, Teixeira AL, Bauer ME. Increased soluble tumor necrosis factor-alpha receptors in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 63(2); 202-8.

Gucer F, Balkanli-Kaplan P, Yusel M, Sayin N, et al. Maternal serum levels of tumor necrosis factor alpha and interleukin-2 receptor in threatened abortion: a comparison with normal and pathologic pregnancies. *Fertility and Sterility*. 2001; 76; 707-712.

Gwozdziejowiczová S, Lichnovská R, Hřebíček J. Cesk Fysiol. Tumor necrosis factor alfa (TNF alpha) and insulin resistance. *Cesk Fysiol*. 2004; 53(4); 167–75.

Hoffman R. Desigualdade da distribuição da renda no Brasil: a contribuição de aposentadorias e pensões e de outras parcelas do rendimento domiciliar per capita. *Economia e Sociedade*, 2009; 18: 213-231.

Huang, J., Reichardt, F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24; 677-736.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese dos Indicadores Sociais de 2007. www.ibge.gov.br.

IBGE, Estimativas da população para primeiro de julho de 2008. *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*. 2008.

Jaideep S, Bains S, Olie H. Glia: they make your memories stick! *Trends in Neurosciences*. 2007; 417-425.

Jefferson AL, Massaro JM, Beiser AS, Seshadri S, Larson MG, Wolf PA, Au R, Benjamin EJ. Inflammatory markers and neuropsychological functioning: the framingham heart study. *Neuroepidemiology*. 2011; 37 :21-30.

Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005; 26: 439-451.

Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*. 2002: 261-264.

Kawamura K, Kawamura N, Sato W, Fukuda J, Kumagai J, Tanaka T. Brain-derived neurotrophic factor promotes implantation and subsequent placental development by stimulating trophoblast cell growth and survival. *Endocrinology*. 2009; 16; 3374-82.

Kawasaki T. Vitamin B1: Thiamine. In: De Leenheer A, Lambert W, Nelis H, eds. *Modern Chromatographic Analysis of Vitamins*. 2nd ed. New York. Marcel Dekker, Inc. 1992: 319-354.

Kleiblova P, Dostalova I, Bartlova M, Lacinova Z, Ticha I, Krejci C, Springer D, Kleibl Z, Haluzik M. Expression of adipokines and estrogen receptors in adipose tissue and placenta of patients with gestational diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010; 150-156

Kowalska, I., Karczewska-Kupczewska, M., Strackowski, M. Adipocytokines, gut hormones and growth factors in anorexia nervosa. *Clinica Chimica Acta*. 2011; 412: 1702-1

Kramer, M.S., Lydon, J., Seguin L. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169, 1319—1326.

Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K, Ruotsalainen H, Herzig KH, Viinamäki H, Hintikka J. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2010; 121: 209-15.

Lu J., Frank E. Rapid HPLC Measurement of Thiamine and its Phosphate Esters in Whole Blood. *Clin Chem.* 2008; 54; 901–906.

Lima, M. G. Avaliação dos níveis de ansiedade através da Escala de Hamilton em pacientes submetidos a psicoterapia breve grupal dinâmica associada a medicação e sem associação medicamentosa. *J Bras Psiquiatr.* 1993; 42: 381-6.

Lommatzsch M, Hornych K, Zingle C, Schuff-Werner P, Höppne J, Virchow J. Maternal serum concentrations of BDNF and depression in the perinatal period. *Psychoneuroendocrinology.* 2006; 31(3):388-394.

Losa, R, Sierra M., Fernandez A., Blancob D, Buesa, J. Determination of thiamine and its phosphorylated forms in human plasma, erythrocytes and urine by HPLC and fluorescence detection: a preliminary study on cancer patients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2005, 37: 1025–1029.

Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The Role of Thiamine Deficiency in Alcoholic Brain Disease. *Alcohol Res Health.* 2003; 27: 134-142.

Makarchikov A, Lakaye B, Gulyai IE, Czerniecki J, Coumans B, et al. Thiamine triphosphate and thiamine triphosphatase activities: from bacteria to mammals. *Cell Mol Life Sci.* 2003 60; 1477–1488.

Marcus SM, Depression during pregnancy, rates, risks and consequences, *Can J Clin Pharmacology.* 2009; 16 (1); 15-22.

Marcus S, Lopez JF, McDonough S, Mackenzie MJ, Flynn H, Neal CR Jr, Gahagan S, Volling B, Kaciroti N, Vazquez DM. Depressive symptoms during pregnancy: impact on neuroendocrine and neonatal outcomes. *Infant Behav Dev.* 2011; 34; 26-34.

Mattson M, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosciences.* 2004; 589-594.

Mazaki-Tovi S, Kanety H, Sivan E. Adiponectin and human pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2005; 5(4):278-281.

Mayeur S, Lukaszewski M, Breton C, Storme L, Junien C, Vieau D, Lesage J. BDNF in feto-placental development. *Med Sci.* 2011; 27:251-2

McGready R, Simpson JA, Cho T, et al. Postpartum thiamine deficiency in a Karen displaced population. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:808–13.

Merikangas K, Akiskal H, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64; 543–552.

Molarius A, Berglund K, Eriksson C, Eriksson HG, Lindén-Boström M, Nordström E, Persson C, Sahlqvist L, Starrin B, and Ydreborg B. Mental health symptoms in relation to socio-economic conditions and lifestyle factors – a population-based study in Sweden. *BMC Public Health.* 2009; 9; 302.

Mufson E, Kroin S, Sendera J, Sobreviela T. Distribution and retrograde transport of trophic factors in the central nervous system: functional implications for the treatment of neurodegenerative diseases. *Prog. Neurobiol.* 1999; 57; 451–484.

Mulholland P. Susceptibility of the cerebellum to thiamine deficiency. *Cerebellum,* 2006; 5:55-63.

Mwatha J, Kimaki G, Kamau T, Mbugua G, Ouma J, et al. high levels ps TNF, soluble TNF receptors, soluble ICAM-1, and IFN- γ , but low levels of IL-5, are associated with hepatosplenic disease in Human Schistosomiasis Mansoni. *J Immunol.* 1998; 160: 1992-1999.

Najman J, Andersen M, Bor W, O'Callaghan M, Williams G. Postnatal depression-

myth and reality: maternal depression before and after the birth of a child. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2000; 35; 19-27.

Nanda S, Akolekar R, Sarquis R, Mosconi A, Nicolaides K. Maternal serum adiponectin at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of macrosomia. *Prenat Diagn.* 2011; 31: 479-83.

Navarro D, Zwingmann C, Butterworth R. Impaired oxidation of branched-chain amino acids in the medial thalamus of thiamine-deficient rats. *Metab Brain Dis.* 2008; 23; 445-455.

Neves-Pereira, M., Mundo, E., Muglia, P., King, N., Macciardi, F., Kennedy, J.L.. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71; 651–655.

Nien J, Mazaki-Tovi S, Romero R, Erez O, Kusanovi J, et al. Plasma adiponectin concentrations in non pregnant, normal pregnancy and overweight pregnant women. *J. Peri Med.* 2007; 35(6): 522 – 531.

Nunes M., Ferri C., Manzolli P., Soares R., Drehmer M. Nutrition, mental health and violence: from pregnancy to postpartum Cohort of women attending primary care units in Southern Brazil - ECCAGE study. *BMC Psychiatry.* 2010; 10:66

Oliveira F, Galan D, Ribeiro A, Santos Cruz J. Thiamine deficiency during pregnancy leads to cerebellar neuronal death in rat offspring: Role of voltage-dependent K⁺ channels. *Brain Res.* 2007; 1134(1): 79-86.

Oliveira R. R-1 forma B. Ed: *Vetor.* Cubatão, Brasil, 1998.

O'Mahony SM, Myint AM, van den Hove D, Desbonnet L, Steinbusch H, Leonard BE. Gestational stress leads to depressive-like behavioural and immunological changes in the rat. *Neuroimmunomodulation.* 2006;13; 82-8.

Pagano M, Gauvreau K. Princípios de Bioestatística. São Paulo. Ed. *Thomson.* 2000.

Pannunzio P, Hazell AS, Pannunzio M, Rao KV, Butterworth RF. Thiamine deficiency results in metabolic acidosis and energy failure in cerebellar granule cells: an in vitro model for the study of cell death mechanisms in Wernicke's encephalopathy. *J Neurosci Res.* 2000; 62: 286-292.

Patel V, Rodrigues M, DeSouza N. Gender, poverty, and postnatal depression: a study of mothers in Goa, India. *Am J Psychiatry*. 2002;159; 43-7.

Patrini C, Griziotti A, Ricciardi L. Obese individuals as thiamin storers. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(7):920-924.

Peluffo M., Young K., Hennebold J., Stouffer R. Expression and regulation of tumor necrosis factor TNF and TNF-receptor family members in the macaque corpus luteum during the menstrual cycle. *Molecular Reproduction and Development*. 2009; 76 (4): 367-378.

Pena-Rosa J., Viteri F. Effects and safety of preventive oral iron or iron, folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): 4736.

Pereira A, Canavarro M, Mendonca D, Cardoso M. Relational factors of vulnerability and protection for adolescent pregnancy: a cross-sectional comparative study between Portuguese pregnant and nonpregnant adolescents of low socioeconomic status. *Adolescence*. 2005; 40: 655-71.

Pinheiro S., Laprega M., Furtado E. Psychiatric morbidity and alcohol use by pregnant women in a public obstetric service. *Rev Saude Publica*. 2005; 39; 593-98.

Plaitakis A, Berl S, Tamir, H. Thiamine deficiency: Effect on serotonin binding protein in rat hypothalamus *Brain Research*. 1981; 217: 416-419.

PNUD, Ranking decrescente do IDH-M dos municípios do Brasil. Atlas do Desenvolvimento Humano. *Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento*. 2000.

Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*. 2006; 27; 24–31.

Rahman A., Iqbal Z., Bunn J. Impact of maternal depression on infant nutritional status and illness: a cohort study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004;61:946–952.

Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. *Frontiers in Bioscience*. 2008;13; 985–994.

Ramakrishnan U, Manjrekar R, River J, Gonzales-Cossio T, Martorell R. Micronutrients and pregnancy outcome: a review of the literature. *Nutrition Research*. 1999; 19: 103-159.

Ryan D, Milis, L, Misri, N. Depression during pregnancy. *Canadian Family Physician/Le Médecin de famille canadien*. 2005: 51; 1087-1093.

Rich-Edwards JW, Kleinman K, Abrams A, et al. Sociodemographic predictors of antenatal and postpartum depressive symptoms among women in a medical group practice. *J Epidemiol Community Health*. 2006: 60; 221-7.

Robertson M, Liversidge J, Forrester J, Dick A. Neutralizing tumor necrosis factor activity suppresses activation of infiltrating macrophages in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003: 44; 3034-3041

Romano E, Zoccolillo M, Paquette D. Histories of child maltreatment and psychiatric disorder in pregnant adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006: 45(3); 329-36.

Sable P, Dangat K, Kale A, Joshi S. Altered brain neurotrophins at birth: consequence of imbalance in maternal folic acid and vitamin B12 metabolism. *Neuroscience*. 2011: 190; 127-134.

Savino F, Petrucci E, Nanni G. Adiponectin: an intriguing hormone for paediatricians. *Acta Paediatr*. 2008: 97; 701-705.

Schmahmann J. The role of the cerebellum in affect and psychosis (2000) *Journal of Neurolinguistics* . 2000: 13 (2-3); 189-214

Segall-Corrêa A, Pérez-Escamilla R, Maranhã K, Sampaio MFA, Yuyama L, Alencar F, et al. *Projeto: acompanhamento e avaliação da segurança alimentar de famílias brasileiras: validação de metodologia e de instrumento de coleta de informação*. Campinas: Departamento de Medicina Preventiva e Social. Universidade Estadual de Campinas/Organização Pan-Americana da Saúde/ Ministério de Saúde. 2003.

Spearman C, The proof and measurement of association between two things. *Amer. J. Psychol*. 1904: 15; 72–101.

Sisto F, Santos A, Noronha A. Teste não verbal de inteligência. Manual. Psicologia

em Estudo. Ed. *Vetor*. São Paulo. 2007: 12; 185-193

Sousa L, Botoni FA, Britto RR, Rocha MOC, Teixeira AL Jr., Teixeira MM, Reis AM, Oliveira BM, Ribeiro AL. Six-minute walk test in chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008: 125;139 -41.

Su KP, Chiu TH, Huang CL, Ho M, et al. Different cutoff points for different trimesters? The use of Edinburgh Postnatal Depression Scale and Beck Depression Inventory to screen for depression in pregnant Taiwanese women. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007; 29 (5): 436-41.

Szarka A, Rigó J, Lázár L, Bekő G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunology*. 2010: 11; 59.

Staub, F., Bruggimann, L., Magistretti, P., Bogousslavsky, J. Anatomy of emotions. *Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie*. 2002; 153: 344-353.

Tallaksen C, Bohmer T, Bell H, Karlsen J. Concomitant determination of thiamin and its phosphate esters in human blood and serum by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. 1991: 564; 127-136.

Tenney NH, Schotte CK, Denys DA, van Megen Hj, Westenberg HG. Assesment of DSM-IV personality disorders in obsessive compulsive disorder: comparison of clinical diagnosis, self report questionnaire, and semi structured interview. *J Personal Disord*. 2003; 17: 550-61.

Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Minas V, Gravanis A, Margioris AN Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 7;335(4):1254-1263.

Tse H, To K, Wen X, Chen H, Chan K, Tsoi H, Li I, Yuen K. Clinical and Virological Factors Associated with Viremia in Pandemic Influenza A/H1N1/2009 Virus Infection. *PLoS One*. 2011: 6; e22534.

Uguz F, Gezginc K, Zeytinci IE, Karatayli S, Askin R, Guler O, Kir Sahin F, Emul HM, Ozbulut O, Gecici O. Obsessive-compulsive disorder in pregnant women during the third trimester of pregnancy. *Compr Psychiatry*. 2007; 48(5): 441-5.

Vaitsman J; Paes-Sousa R. Avaliação de políticas e programas do MDS: resultados: Bolsa Família e Assistência Social. / *Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome; Secretaria de Avaliação e Gestão da Informação* – Brasília, DF: MDS; SAGI, 2007.

Vesga-López O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant BF, Hasin DS. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2008, 65, 805-15.

Vitoratos, N, Papadias C, Economou E, Makrakis E, Panoulis C, Creatsas G. Elevated circulating IL-1 β and TNF-alpha, and unaltered IL-6 in first-trimester pregnancies complicated by threatened abortion with an adverse outcome. *Mediators Inflamm*. 2006; 30485: 1-6.

Xu X, Cook R, Ilacqua V, Kan H, Talbott E. Racial differences in the effects of postnatal environmental tobacco smoke on neurodevelopment. *Pediatrics*. 2010; 126: 705-11

Xue-lian, G, Hui-xia, Y, Yi A. Variations of tumor necrosis factor-2, leptin and adiponectin in mild trimester of gestational diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*. 2008; 121: 701-705.

Walker SP, Wachs TD, Meeks Gardner J, et al, the International Child Development Steering Group. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*. 2007; 369: 145–57.

Williams MA, Qiu C, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89; 2306-2611.

Yinghui H and Russek S. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. *J. Neurochem*. 2008; 105; 1–17

Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R, Rincón-Sánchez AR, Mora- Martínez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 80(1); 8–15.

Zweig M, and Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical chemistry*. 1993; (8); 561–577.

Zubaran C, Fernandes JG, Rodnight R. Wernicke-Korsakoff syndrome. *Postgrad Med J*. 1997; 73: 27-31.

10. ANEXOS

Anexo 1: Avaliação socioeconômica.

Identificação:

Nome:

Número:

Data da entrevista: ___/___/___ Horário: ___:___ Refeição:

() Desjejum () Almoço () Jantar

Local da entrevista: _____

Entrevistador: _____

Zona rural: S / N

1. CARACTERÍSTICAS DO ENTREVISTADO

Nome: _____			Data de nascimento: ___/___/___	
Sexo: () M () F	Idade: ___	Cor/Raça: () Branco () Pardo () Preto () Amarelo () Indígena	Idade Corrigida: ___	

Escolaridade do entrevistado:

Nenhuma	Fundamental	Médio	Superior	Pós-graduação
() Sabe ler () Não sabe ler	1º ciclo: () completo () incompleto 2º ciclo: () completo () incompleto	() completo () incompleto	() completo () incompleto	Especificar:

Estado conjugal:	() nunca casou	() casado/morando junto	() viúvo	() divorciado	() separado
Possui filhos: () S () N	___ filhos	___ filhas	Que idade tinha quando nasceu o primeiro filho? ___ anos	Nº de filhos vivos ___	

Moradia: O (a) Sr. (a) é proprietário (a), aluga, ou usa de graça a casa (apartamento) na qual o (a) Sr. (a) mora?

- Entrevistador: para cada uma das três categorias (propriedade, aluguel ou usa de graça) verifique em qual o entrevistador se enquadra. Especifique apenas uma alternativa.

() Moradia própria da pessoa entrevistada	() Moradia própria do cônjuge	() Moradia própria do casal
() Propriedade de alguém da família	() Alugado pelo entrevistado	() Alugado pelo cônjuge
() Alugado por alguém da família	() Morando com parentes sem custo para o entrevistado	
() Morando em residência cedida com custo para o entrevistado	() Morando em residência cedida sem custo para o entrevistado	
() Abrigo	() Pensão	() Sem moradia
	() Outro.	() NR

Quantas pessoas vivem na sua casa?				ANOTAR- _____		
() Esposo (a)	() Filhos	() Filhas	() Irmão ou irmã	() Sobrinho/sobrinha	() Outros parentes	() Não parentes

Destas pessoas quantas são menores de 18 anos ?	() Nenhuma	Se tem menores de 18 anos. Quantos ___ NS() NR()
Quantas destas pessoas são menores de 6 anos?	() Nenhuma	Se tem menores de 6 anos. Quantos ___ NS() NR()

Ocupação do entrevistado:

() Não trabalha	() Desempregado, a procura de emprego	() Trabalha com carteira assinada	() Profissional liberal
() Estudante	() Desempregado, não está a procura de emprego	() Trabalha sem carteira assinada	() Autônomo
() Militar	() Funcionário público	() Aposentado/pensionista	() Do lar
() Outra. Especificar _____		() NR	

2. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

QUANTIDADE DE ÍTENS	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

SOMA:

Grau de Instrução do chefe de família	
Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior completo	5

Renda familiar mensal informada:	Fonte:		
ANOTAR: _____	() Aposentadoria por tempo de serviço	() Aposentadoria por idade	() Aposentadoria por invalidez
() Outro tipo de pensão/aposentadoria	() Trabalho tempo integral	() Trabalho tempo parcial	() trabalho autônomo
() Seguro desemprego	() Investimento, aluguel, ..	() Dinheiro de familiares	() Do cônjuge
() Dinheiro de não familiares	() Instituição de caridade	() Outros. Especificar: _____	
Recebe algum benefício social do governo?	() Não	() Sim Qual(is)? _____	
Quantas pessoas vivem com estes rendimentos? ANOTAR: _____			
A sua presente situação permite que satisfaça suas necessidades básicas?			
() Muito precariamente	() Precariamente	() Moderadamente	() Bem bem () Muito bem () NS () NR

Anexo 3: Avaliação nutricional.

(IN)SEGURANÇA ALIMENTAR

Agora vou ler para a(o) senhora(sr) algumas perguntas sobre a alimentação em sua casa. Elas podem ser parecidas umas com as outras, mas é importante que a senhora(sr) responda todas elas.

(AS PERGUNTAS DE 1 A 6 DEVERÃO SER FEITAS EM TODOS OS DOMICÍLIOS. O ENTREVISTADOR DEVE NOMEAR OS ÚLTIMOS 3 MESES PARA SITUAR MELHOR O ENTREVISTADO).
1. Nos últimos 3 meses a(o) senhora (sr) teve preocupação que a comida na sua casa acabasse antes que a(o) senhora(sr) tivesse condição de comprar, receber ou produzir mais comida? 1 () Sim (siga 2) 2 () Não (passe ao 3) 9 () Não sabe (passe ao 3)
2. Com que frequência isto ocorreu? 1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe (siga 3)
3. Nos últimos 3 meses, a comida acabou antes que a(o) senhora(sr) tivesse produção ou dinheiro para comprar mais comida? 1 () Sim (siga 4) 2 () Não (passe ao 5) 9 () Não sabe (passe ao 5)
4. Com que frequência isto ocorreu? 1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe (siga 5)
5. Nos últimos 3 meses a(o) senhora(sr) ficou sem dinheiro (ou produção) para ter uma alimentação saudável e variada? 1 () Sim (siga 6) 2 () Não (passe ao 7) 9 () Não sabe (passe ao 7)
6. Com que frequência isto ocorreu? 1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe (siga 7)
7. (ESTA PERGUNTA DEVE SER FEITA APENAS EM DOMICÍLIOS COM MORADORES MENORES DE 20 ANOS (CRIANÇAS E/OU ADOLESCENTES). Nos últimos 3 meses a(o) senhora(sr) teve que se arranjar com apenas alguns alimentos para alimentar algum morador com menos de 20 anos (crianças e adolescentes) porque o dinheiro ou a produção acabou? 1 () Sim (siga 8) 2 () Não (Se em todas as perguntas 1, 3, 5 e 7 estiver assinalada a (5 Não sabe) quadrícula correspondente ao código NÃO ou NÃO SABE, ENCERRE A ENTREVISTA. Caso contrário, siga 9).
8. Com que frequência isto ocorreu? 1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe
As perguntas de 9 a 30 devem ser respondidas apenas por moradores que tenham respondido SIM em pelo menos uma das perguntas 1, 3, 5 ou 7.
9. ESTA PERGUNTA DEVE SER FEITA APENAS EM DOMICÍLIOS COM MORADORES MENORES DE 20 ANOS (CRIANÇAS E/OU ADOLESCENTES). Nos últimos 3 meses a(o) senhora(sr) não pode oferecer a algum morador com menos de 20 anos de idade uma alimentação saudável e variada porque não tinha dinheiro (ou produção)? 1 () Sim (siga 10) 2 () Não (passe ao 11) 9 () Não sabe (passe ao 11)

<p>10. Com que frequência isto ocorreu?</p> <p>1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe (siga 11)</p>
<p>11. ESTA PERGUNTA DEVE SER FEITA APENAS EM DOMICÍLIOS COM MORADORES MENORES DE 20 ANOS (CRIANÇAS E/OU ADOLESCENTES). Nos últimos 3 meses algum morador com menos de 20 anos de idade não comeu quantidade suficiente de comida porque não havia produção ou dinheiro para comprar mais comida?</p> <p>1 () Sim (siga 12) 2 () Não (passe ao 13) 9 () Não sabe (passe ao 13)</p>
<p>12. Com que frequência isto ocorreu?</p> <p>1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe</p>
<p>AS PERGUNTAS DE 13 A 21 DEVERÃO SER FEITAS EM TODOS OS DOMICÍLIOS</p>
<p>13. A(o) senhora(sr) ou algum adulto em sua casa diminuiu, alguma vez, a quantidade de alimentos nas refeições ou deixaram de fazer refeições, porque não havia produção ou dinheiro suficiente para comprar a comida?</p> <p>1 () Sim (siga 14) 2 () Não (passe ao 15) 9 () Não sabe (passe ao 15)</p>
<p>14. Com que frequência isto ocorreu?</p> <p>1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe (siga 15)</p>
<p>15. Nos últimos 3 meses, a(o) senhora(sr) alguma vez comeu menos do que achou que devia porque não havia produção ou dinheiro suficiente para comprar comida?</p> <p>1 () Sim (siga 16) 2 () Não (passe ao 17) 9 () Não sabe (passe ao 17)</p>
<p>16. Com que frequência isto ocorreu?</p> <p>1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe (siga 17)</p>
<p>17. Nos últimos 3 meses, a(o) senhora(sr) alguma vez sentiu fome mas não comeu porque não havia produção ou dinheiro suficiente para comprar comida?</p> <p>1 () Sim (siga 18) 2 () Não (passe ao 19) 9 () Não sabe (passe ao 19)</p>
<p>18. Com que frequência isto ocorreu?</p> <p>1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe (siga 19)</p>
<p>19. A(o) senhora(sr) perdeu peso porque não tinha produção ou dinheiro suficiente para comprar comida?</p> <p>1 () Sim (siga 20) 2 () Não (passe ao 21) 9 () Não sabe (passe ao 21)</p>
<p>20. A quantidade de peso que perdeu foi:</p> <p>1 () Pouca 2 () Média 3 () Muita 9 () Não sabe (siga 21)</p>
<p>21. Nos últimos 3 meses, a(o) senhora(sr) ou algum adulto em sua casa ficou, alguma vez, um dia inteiro sem comer ou, teve apenas uma refeição ao dia, porque não tinha produção ou dinheiro para comprar comida ?</p> <p>1 () Sim (siga 22) 2 () Não (passe ao 23) 9 () Não sabe (passe ao 23)</p>
<p>22. Com que frequência isto ocorreu?</p>

1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe (siga 23)	
23. ESTA PERGUNTA DEVE SER FEITA APENAS EM DOMICÍLIOS COM MORADORES MENORES DE 20 ANOS (CRIANÇAS E/OU ADOLESCENTES). Nos últimos 3 meses, a(o) senhora(sr) alguma vez diminuiu a quantidade de alimentos das refeições de algum morador com menos de 20 anos de idade), porque não havia produção ou dinheiro suficiente para comprar comida? 1 () Sim (siga 24) 2 () Não (passe ao 25) 9 () Não sabe (passe ao 25)	
24. Com que frequência isto ocorreu? 1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe (siga 25)	
25. ESTA PERGUNTA DEVE SER FEITA APENAS EM DOMICÍLIOS COM MORADORES MENORES DE 18 ANOS (CRIANÇAS E/OU ADOLESCENTES). Alguma vez a(o) senhora (sr) teve que deixar de fazer uma refeição para algum morador com menos de 20 anos de idade porque não havia produção ou dinheiro para comprar comida ? 1 () Sim (siga 26) 2 () Não (passe ao 27) 9 () Não sabe (passe ao 27)	
26. Com que frequência isto ocorreu? 1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe (siga 27)	
27. ESTA PERGUNTA DEVE SER FEITA APENAS EM DOMICÍLIOS COM MORADORES MENORES DE 20 ANOS (CRIANÇAS E/OU ADOLESCENTES). Nos últimos 3 meses, algum morador com menos de 20 anos de idade (criança ou adolescentes) teve fome mas a(o) senhora(sr) simplesmente não podia comprar mais comida? 1 () Sim (siga 28) 2 () Não (passe ao 29) 9 () Não sabe (passe ao 29)	
28. Com que frequência isto ocorreu? 1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe (siga 29)	
29. ESTA PERGUNTA DEVE SER FEITA APENAS EM DOMICÍLIOS COM MORADORES MENORES DE 20 ANOS (CRIANÇAS E/OU ADOLESCENTES). Nos últimos 3 meses, algum morador com menos de 20 anos de idade ficou sem comer por um dia inteiro porque não havia dinheiro para comprar a comida? 1 () Sim (siga 30) 2 () Não 9 () Não sabe	
30. Com que frequência isto ocorreu? 1 () Em quase todos os dias 2 () Em alguns dias 3 () Em apenas 1 ou 2 dias 9 () Não sabe	
Total _____ de pontos: _____	Classificação: _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Altura _____ (cm) ANOTAR: _____	Peso _____ (Kg) ANOTAR: _____	IMC _____ (Kg/m ²) ANOTAR: _____
------------------------------------	----------------------------------	---

Anexo 2: Classificação da classe econômica de acordo com pontuação obtida pela escala de consumo das famílias.

Classe	Pontos
A1	30-34
A2	25-29
B1	21-24
B2	17-20
C	11-16
D	6-10
E	0-5

Fonte: ANEP - Associação Nacional de Empresas de Pesquisa - Fone: (11) 3078.7744 – www.anep.org.br – anep@anep.org.br. Dados com base no Levantamento Sócio Econômico – 2000 – IBOPE

Anexo 3: Avaliação Psiquiátrica.

Inventário de depressão de Beck

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

<p>1. 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p>3. 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p>4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p>5. 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado às vezes. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.</p>	<p>7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p> <p>8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p>9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10. 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.</p> <p>11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo. 3 Absolutamente não me irrito com as coisas que costumavam irritar-me.</p>
--	---

<p>3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p>6. 0 Não acho que esteja sendo punido.</p> <p>1 Acho que posso ser punido.</p> <p>2 Creio que vou ser punido.</p> <p>3 Acho que estou sendo punido.</p>	
---	--

<p>12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.</p> <p>1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.</p> <p>2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.</p> <p>3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.</p> <p>13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.</p> <p>1 Adio minhas decisões mais do que costumava.</p> <p>2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.</p> <p>3 Não consigo mais tomar decisões.</p> <p>14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.</p> <p>1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.</p> <p>2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.</p> <p>3 Considero-me feio.</p> <p>15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.</p> <p>1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.</p> <p>2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.</p> <p>3 Não consigo fazer nenhum trabalho.</p> <p>16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.</p> <p>1 Não durmo tão bem quanto costumava.</p> <p>2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.</p>	<p>17. 0 Não fico mais cansado que de hábito.</p> <p>1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.</p> <p>2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.</p> <p>18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.</p> <p>2 Meu apetite está muito pior agora.</p> <p>3 Não tenho mais nenhum apetite.</p> <p>19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.</p> <p>1 Perdi mais de 2,5 Kg.</p> <p>2 Perdi mais de 5,0 Kg.</p> <p>3 Perdi mais de 7,5 Kg.</p> <p>Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()</p> <p>20. 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.</p> <p>1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.</p> <p>21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.</p>
---	---

<p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.</p>	<p>1 Estou menos interessado por sexo que costumava. 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente. 3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p> <p>OBSERVAÇÕES:</p>
---	--

Escala de Hamilton para Avaliação de Ansiedade (HAM-A)

INSTRUÇÕES: Escolha para cada item, segundo sua experiência, a nota que corresponde à intensidade do comportamento observado. As definições que acompanham o enunciado do item são exemplos para orientação.

Todos os itens devem ser cotados seguindo o esquema:

- 0 - ausência;
- 1 - intensidade ligeira;
- 2 - intensidade média;
- 3 - intensidade forte;
- 4 - intensidade máxima (incapacitante)

HUMOR ANSIOSO - inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao futuro ou presente, irritabilidade:	0	1	2	3	4
TENSÃO - sensação de tensão, fatigabilidade, tremores, choro fácil, incapacidade de relaxar, agitação, reações de sobressalto:	0	1	2	3	4
MEDO - de escuro, de desconhecidos, de multidão, de ser abandonado, de animais grandes, de trânsito :	0	1	2	3	4
INSÔNIA - dificuldade de adormecer, sonhos penosos, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, pesadelos, terrores noturnos:	0	1	2	3	4
DIFICULDADES INTELECTUAIS - dificuldade de concentração, distúrbios de memória;	0	1	2	3	4
HUMOR DEPRESSIVO - perda de interesse, humor variável, indiferença às atividades de rotina, despertar precoce, depressão;	0	1	2	3	4
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (MUSCULARES) - dores e lassidão muscular, rigidez muscular, mioclonias, ranger de dentes, voz insegura:	0	1	2	3	4
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (SENSORIAIS) - visão turva, ondas de calor ou frio, sensação de fraqueza, sensação de picada, zumbidos:	0	1	2	3	4
SINTOMAS CARDIOVASCULARES - taquicardia, palpitações, dores pré-cordiais, batidas, pulsações arteriais, sensação de desmaio:	0	1	2	3	4
SINTOMAS RESPIRATÓRIOS -sensação de opressão, dispnéia, constrição torácica, suspiro, bolo faríngeo:	0	1	2	3	4
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS - dificuldade de engolir, aerofagia, dispepsia, dor pré ou pós-prandial, queimações, empanzinamento, náuseas, vômitos, cólicas diarreias, constipação, perda de peso:	0	1	2	3	4
SINTOMAS GÊNITO-URINÁRIOS - micções frequentes, urgência de	0	1	2	3	4

micção, frigidez amenorréia, ejaculação precoce, ausência de ereção, impotência:					
SINTOMAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO - secura na boca, ruborização, palidez, tendência à sudação, vertigens, cefaléia de tensão:	0	1	2	3	4
COMPORTAMENTO NA ENTREVISTA - <u>Geral</u> : tenso, pouco à vontade, agitação das mãos, dos dedos tiques, inquietação, respiração suspirosa. <u>Fisiológico</u> : eructações, taquicardia em repouso, ritmo respiratório > 20 rpm, etc:	0	1	2	3	4
TOTAL :					

Anexo 4: Protocolo de processamento de amostras da Tiamina no sangue.

- 1) Em 1 mL de sangue congelado adicionar 1 mL de TCA.
- 2) Vortexar até homogeneizar (1 minuto).
- 3) Deixar no gelo por 15 minutos.
- 4) Vortexar novamente.
- 5) Centrifugar a 10.000 rpm por 15 minutos a 4 °C.
- 6) Retirar o sobrenadante colocando em um eppendorf.
- 7) Filtrar.
- 8) A cada 100 mL do sobrenadante acrescentar 500µL éter saturado.
- 9) Agitar e retirar a camada inferior
- 10) A cada 100 mL de amostra acrescentar 31 µL de metanol.

Solução de éter saturado:

- Em um béquer colocar 20 mL de éter e pingar H₂O miliq até o volume aproximado de 4 mL.
- Duas camadas serão formadas.
- Usar a camada superior.

Fase móvel:

Pesar:

- 9,85g de NaH₂PO₄. H₂O
- 19,14g de Na₂HPO₄. 7 H₂O

Colocar em um béquer com um pouco de H₂O miliq e homogeneizar, depois em um balão volumétrico completar para o volume de 1 litro de H₂O miliq.

- Filtrar.

OBS: essa solução pode ser armazenada em geladeira.

- Em um balão volumétrico de 500 mL, colocar 75 mL de metanol e 50µL de Trietilamida e completar para o volume final com a solução de tampão fosfato.

OBS: o pH deve estar em torno de 7,0.

Reação de derivatização:

- Em 200 µL de amostra adicionar 200 µL de solução derivatizante.
- Aguardar 1 minuto e injetar.

Solução derivatizante:

- Pesar 15 g de NaOH e diluir em 100mL de H₂O miliq.
OBS: essa solução pode ser estocada em geladeira.
- Pesar 0,05 g de ferrocianeto de potássio em alíquotas
- Adicionar 5 mL da solução estoque de NaOH em uma alíquota.
OBS: a mistura da sç de NaOH ao ferrocianeto de potássio só deverá ser feita no dia do uso.

Configurações do equipamento:

- Detector usado: Fluorescente.
- Excitação: 367 nm.
- Emissão: 435 nm.
- Response time: 1,5.
- Range: 1x
- Fluxo: 1 mL/ min.

Tempo de saída dos analitos:

- TDP: 2,8 minutos.
- TNP: 4,5 minutos.
- B1: 20 minutos.

OBS: Quando a TNP acabar de sair, aumentar o fluxo para 1,5 mL/ min, para acelerar o tempo de saída da B1, que passa ser de 15 minutos.

*11) ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS PARCIAIS.
PERÍODICO: NEUROPSYCHIATRIC DISEASE AND TREATMENT.*

Neuropsychiatric Disease and Treatment

Manuscript: Psychiatric symptoms during pregnancy: features of a low income countryside community of Brazil.

Journal: Neuropsychiatric Disease and Treatment

Status: 5a - Accepted for Publication

Sub ID: 26588

Submit 28/Sep/2011

Short Communication

Pregnancy is associated with psychiatric symptoms in a low income countryside community of Brazil.

Authors:

Fernando M. V. Dias ^{1, 2, 3}; Claudio S. D. Junior ⁴, Glauro C. Franco ⁵; Antônio L. Teixeira ³; Angela M. Ribeiro ².

¹Department of Medicine and Nursing, Federal University of Viçosa, Viçosa, Brazil.

² Graduate Program in Neurosciences, Laboratory of Molecular and Behavioral Neuroscience, LaNeC, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

³ Graduate Program in Neurosciences, Neuropsychiatric Branch Research, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

⁴Department of Sociology and Anthropology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

⁵Department of Statistics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

Author for correspondence:

Fernando Machado Vilhena Dias, Department of Medicine and Nursing, Federal University of Viçosa, Avenida P. H. Rolfs s/n, Campus Universitário, Viçosa, MG, Brazil, CEP 36571-000. Tel +55 3138993906; Fax +55 3138993906

Disclosure: F. M. V. Dias, None; Claudio S. D. Junior, None; Glaura C. Franco, None; Antonio L. Teixeira, None; Angela M. Ribeiro, None.

Abstract:

Background: Psychiatric symptoms during pregnancy induce an increase in morbidity and also in the mortality levels among women and children. However, the real association between pregnancy and psychiatric disorders and the peculiarities of the phenomenology of symptoms in underprivileged countryside communities remain uncertain.

Objectives: To verify the association between psychiatric disorder, symptoms and pregnancy among women from a low income countryside community and to determine the specific cut-off points for major depression diagnosis according to Beck Depression Inventory (BDI) for the different trimesters of pregnancy in this population.

Methods: Ninety-four pregnant women and thirty-eight healthy women from the Conceição do Mato Dentro health service, a rural low income community in Brazil, participated in the present study. Psychiatric examination included: a structured

clinical interview for psychiatric disorders according to *Diagnostic Statistical Manual, fourth edition* (MINI) and psychometric scales such as the Yale-Brown Obsessive Scale (YBOCS), the Beck Depression Inventory (BDI) and the Hamilton Anxiety Scale (HAS). The cut-off points of BDI were determined through the application of ROC curves considering the diagnoses of major depression according to Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).

Results: The pregnant women had a higher frequency of psychiatric disorders, depressive and anxious symptoms. All cut-off points of BDI were equal or higher than 12 with high sensitivity and specificity. Although the modified cut-off was selected based on both high sensitivity and high specificity, they were lower than when the cut-off was applied to non-pregnant women.

Conclusions: Pregnancy was associated with the occurrence of psychiatric disorders, depressive and anxious symptoms. Compared to the literature data, the present results indicate that there are different cut-off points in the BDI of pregnant women from different cultures and along the pregnancy trimesters.

Key words: Pregnancy, psychiatric symptoms, low income countryside communities.

Introduction:

Psychiatric symptoms during pregnancy induce an increase in morbidity and also in the mortality levels among women and children. Fetal mortality suffers an increase among mothers with mental disorders: stillbirths occur 1.1 times more in pregnant women with schizophrenia and twice more in those who present affective disease diagnoses, such as major depression and bipolar disorder.¹ Anxious symptoms experienced by the mother related to pregnancy may alter the child's

neurodevelopment, leading to important brain region atrophies such as the pre frontal cortex.²

The current literature results are not accurate as to whether (i) pregnancy itself creates a condition that raises the risk of mental disturbance development, such as the affective and psychotic ones, (ii) pregnant women show no difference when compared to the general population and (iii) pregnancy can represent a protective factor for the mental disturbances.^{3,4} Additionally, the exposure to other risk factors, such as an immigrant woman, could strongly increase the development of psychiatric disturbances.⁵

There is a gap in the literature about epidemic studies that systematically investigate the psychiatric symptoms in pregnant women from the countryside of developing countries.^{6,7} In one of the few studies found in the literature, it was observed that among the countryside population the prevalence rates of major depression may affect up to 25% of the pregnant women.⁸ Thus, the evidence that belonging to low income countryside communities increases the probability of developing psychiatric symptoms during pregnancy is still uncertain.

Therefore, the evaluation of pregnant women who belong to countryside communities can contribute to clarify the particularities of psychiatric manifestations in this group of people, as well as it can help to comprehend the relation between environmental risk factors and fetal brain function alterations.^{9,10}

In the present study, the aims were to verify the association between pregnancy and psychiatric disorders and symptoms in women from a low income countryside community and the determination of specific cut-off points of this population to major depression diagnosis according to Beck Depression Inventory (BDI).

Methods:

Ninety-four pregnant women and thirty-eight healthy women followed at the Conceição do Mato Dentro health service, a rural low-income community in Brazil, were included in the present study. Among the pregnant ones, 17 were going through the first trimester (0 -12 weeks), 39 were in the second trimester (12-24 weeks) and 38 in the third trimester.

Conceição do Mato Dentro's estimated population was of 18.558 inhabitants in 2008. Its territory measures approximately 1.7 thousand square meters. Most of the population live in the countryside and rely on low productivity agriculture, which reflects a medium human development index (HDI). The district does not have a proper medical service infrastructure and, very often, the pregnant women are sent to other health centers to give birth.

All the pregnant women who underwent prenatal exams in the district ambulatory between July and December of 2009 and agreed to take part in the research were included. Antipsychotics and antidepressant medication intake, mental retardation from a previous diagnosis, neurosurgery history, cranial traumas, antibiotics, corticoids and anti-inflammatory intake, infections, neurodegenerative disorders and autoimmune diseases within the last few weeks were taken as exclusion criteria.

The control group was formed by women who sought the local health care centers between July and December of 2009 and who had to undergo examination in order to prevent cervical cancer. This prevention policy, which advises women to take the medical examination once a year, is adopted all over the country. These women were invited to take part in the research. They had to be between 18 and 35 years old. The same exclusion criteria adopted for pregnant women was considered. Subjects

who met all inclusion criteria and accepted to participate, were included in the present work.

Written informed consent was obtained from all subjects. Besides, the study was approved by the local ethics committee (process number *ETIC 05950203000-09*).

The present study was sponsored by Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, Brazil). The Brazilian funding agency has no role in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report and in the decision to submit the article for publication.

Pregnant women and control subjects underwent psychiatric examinations, which included: a structured clinical interview for current psychiatric disorders according to *Diagnostic Statistical Manual, fourth edition (DSM-IV)* (MINI), and psychometric scales, such as the Yale-Brown Obsessive Scale (YBOCS), the Beck Depression Inventory (BDI) and the Hamilton Anxiety Scale (HAS).^{11,12,13}

The Kolmogorov–Smirnov test was used to verify the Gaussian assumption for the variables under study at a 0.05 significant level. The distribution for all variables was not normal, except for age and schooling period

Comparison between the pregnant and control groups was performed using the student two tail *t* test to continuous variables and with normal distribution. For continuous variables, with non-normal distribution, the Mann-Whitney *U* test was used. Comparisons for categorical variables between groups were performed by the *chi*-square test. The analyses were carried out using two-tailed test at the 0.05 significance level.

To identify the cut-off points of the BDI for the sample used in the present study, sensitivity and specificity measures were used to distinguish pregnant women and controls with or without major depressive disorder based on MINI. Receiver

operating characteristic (ROC) analysis was used to optimize the cut-off point. An ROC space is defined by the false-positive rate (FPR) and the true positive rate as x and y axes, respectively, depicting relative tradeoffs between true positives and false positives. As the x rate is equivalent to sensitivity and the y rate to specificity, the modified cut-off was selected based on both high sensitivity and high specificity. A value of the curve area over 0.7 was considered an adequate test.

Statistical analysis was performed using the SPSS v17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results:

Pregnant women and control did not differ in age, educational level, monthly income *per capita* or when pregnancy occurred for the first time. Despite the existence of two outliers in pregnant group, considering the monthly income per capita, there was no difference when the test was re-run without outliers. The group of pregnant women presented a higher frequency of marriage than the ones of the control group. ($p = 0.003$). (Table 1).

No pregnant woman was under psychiatric treatment with antidepressants or antipsychotics, and so, none of them was excluded for this reason.

In table 2, we observed that pregnant women presented more current psychiatric disorders according to MINI ($p = 0.04$). The most frequent psychiatric disorders in pregnant women were: present major depression 16%, general anxiety disorder 16% and alcohol and marijuana abuse 7.4%. In control group, the results were: past major depression 10.5%, present major depression 7.9% and general anxiety disorder 7.9%. However, none of the disorders reached statistical difference when compared singly.

The BDI and HAS confirmed a high prevalence of anxiety and depressive symptoms in pregnant women when compared to the subjects of the control group (p-value = 0.00 and 0.03, respectively). Regarding obsessive and compulsive symptoms, there was no statistically significant difference between controls and pregnant groups (frequencies: 1 (2.6%) control group, 5 (5.3%) pregnant group; p-value=0.7).

The following BDI cut-off points were found for the total sample of pregnant women group (Figure 1) and for the first, second and third trimester, respectively: (i) cut-off point of 12 (area under the curve =0.95, sensitivity = 95.2% and specificity = 85.6%); (ii) cut-off point of 13 (area under the curve =0.96, sensitivity = 100% and specificity = 93%); (iii) cut-off point of 12 (area under the curve =0.95, sensitivity = 93% and specificity = 83.4%) and (iv) cut-off point of 12 (area under the curve =0.97, sensitivity = 97% and specificity = 96%). The differences in ROC curve among trimesters were not statistically significant. For the control group, the BDI cut-off was 10 (area under the curve =0.99, sensitivity = 100% and specificity = 99.4%)

Discussion:

A higher frequency of psychiatric disorders, considering current diagnosis was observed among the pregnant women compared to the control in the present community. Fisher et al., studying the pregnancy effects on psychiatric symptoms in a similar population sample, found that the medical assistance conditions are related to the emotional disturbance observed.¹⁴ Some evidence of the poor quality of health care is that none of the pregnant women of this community was under psychiatric treatment. Even though no association was observed between the effects of pregnancy and specific demographic features of the population sample, the hypothesis that in low income countryside communities, pregnancy represents a higher risk of

psychiatric disorder occurrences can not be discarded. Other population features that were not assessed here, which represent a limitation of the present study, could also be a risk factor for the pregnancy effects on psychiatric symptom manifestation. For instance, in a study of an urban Brazilian sample, Pereira et al (2009) showed that violence against women during pregnancy, history of accidents and catastrophes, and emotional or physical abuse during their lives were associated with major depression.¹⁵ Further studies would be necessary to clarify that question. The findings of the current study are consistent with other authors and support the statement that an efficient approach towards pregnant women who belong to low income communities must be implemented in order to avoid maternal and childhood health damage.^{16,17} Moreover, as there is an association between neuropsychomotor development delay among children and transgenerational perpetuation of the poverty situation, the improvement of medical assistance to pregnant women could contribute to socially modify these low-income communities.⁹

Concerning psychiatric symptoms, it could be observed that among the pregnant women group there was a higher frequency of anxious and depression symptoms compared to the control group. These data are in accordance with the results about the prevalence of disorders obtained by using MINI assessment. According to the present results, pregnancy was not associated with compulsive obsessive symptoms for that particular population.¹⁸

However, some considerations concerning the methods applied to assess anxious and depressive symptoms must be made. In spite of the fact that HAS is a scale with a widely confirmed validity, other tools that evaluate anxious symptoms particularly related to pregnancy, such as the Pregnancy Anxiety Scale (PAS), a 10-item scale, may be more proper for such analyses.^{19,20} This scale includes issues such

as the fear of abortion and the feelings related to the delivery.²⁰ As far as we know, up to the present moment a comparison between HAS and the PAS has not been used to evaluate diagnostic sensitivity and specificity. Considering pregnancy as a special period in the phenomenology of anxiety, the lack of a specific scale represents a possible limitation of the present study.^{21,22,23}

Moreover, the use of the BDI scale to evaluate symptoms during pregnancy has been criticized by other authors.²⁴ However, The Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) and the BDI scale are the most used ones with validity among obstetric populations, either during pregnancy or after birth.^{25,26,27} Kuan-Pin and collaborators observed that BDI takes into consideration many somatic symptoms (5 of 21) and, therefore, lacks the sensitivity to diagnose depression during pregnancy.²⁸ In other words, the symptoms considered as depressive by the BDI may, in fact, be pregnancy physiological changes such as sexual desire, sleeping and energy alterations.^{29,30} In future studies, a line of inquiry can be opened to understand mechanisms by which pregnancy influences the mood of pregnant women, which may enable a better understanding of brain function in conditions such as major depression.³¹ In spite of the high frequency of depressive symptoms among pregnant women who belong to this community, other studies that use different scales as the EPDS must be applied in order to confront with the results found in the present study.

The same consideration about a specific scale for OCD diagnostic could be done, justifying the low frequency in this community.³²

Tando and co-authors, unlike previous studies, have found lower cut-off points in the BDI to major depression diagnosis in pregnant women when compared to cut-off points in the general population.³³ In their study, a specific group of pregnant women was assessed: African American. One of the possible explanations to

the literature disagreement is that the cut-off points of the BDI vary according to the culture they are applied to.³⁴ Our study, which was performed in a very peculiar community, presented a higher cut-off point of 12, whereas the one marked for the population in general is 10.³⁵ Sensitivity and specificity are even worse when the lower cut-off is used in non-pregnant women. The same result for population in general was observed in control group. The results obtained by the ROC curve during the three trimesters corroborate that to this pregnant population, the cut-off points with larger sensitivity and specificity were higher. We must emphasize that during the pregnancy evaluation physiological and psychological changes do happen, which may differ the trimesters towards depressive symptom manifestations.^{36,37} Thereby, the cut-off point evaluations in the different trimesters are of great importance for the best accuracy of the major depressive diagnosis.

Conclusion.

The present study confirms previous findings that pregnancy condition affects emotional aspects that can be detected as psychiatric symptoms. Pregnancy in low-income countryside populations seems to be associated with the occurrence of psychiatric disorders, such as anxious and depressive symptoms. Nevertheless, different cut-off points for the BDI must be considered for pregnant women from different cultures and along the pregnancy trimesters in order to achieve accurate diagnosis.

Table 1: Demographic features of pregnant women and controls.

	Controls (n=38)	Pregnant women (n =94)	p – value
Age, years ^a			
Mean ± S.D	25.84 ± 3.9	25.1 ± 6.7	0.45
(Median)	(26)	(25)	
Marital status, married ^b			
frequencies (%)	20 (52.6)	74 (78.7)	0.003
Educational level, years ^a			
Mean ± S.D	10.5 ± 3.22	9.03 ± 4.3	0.058
(Median)	(11)	(9)	
Monthly income per capita			
(Reais) ^{c,d}			0.72
Mean ± S.D	257.3 ± 141.3	417.4 ± 557.9	
(Median)	(236)	(205)	
Age when pregnancy occurs			
for the first time ^{c,e}			
Mean ± S.D	19.4 ± 3.12	20.8 ± 4.5	0.25
(Median)	(19)	(20)	

^a *t*-Student test; ^b Chi-square test ^c Mann-Whitney test; ^d 1.00 real is approximately

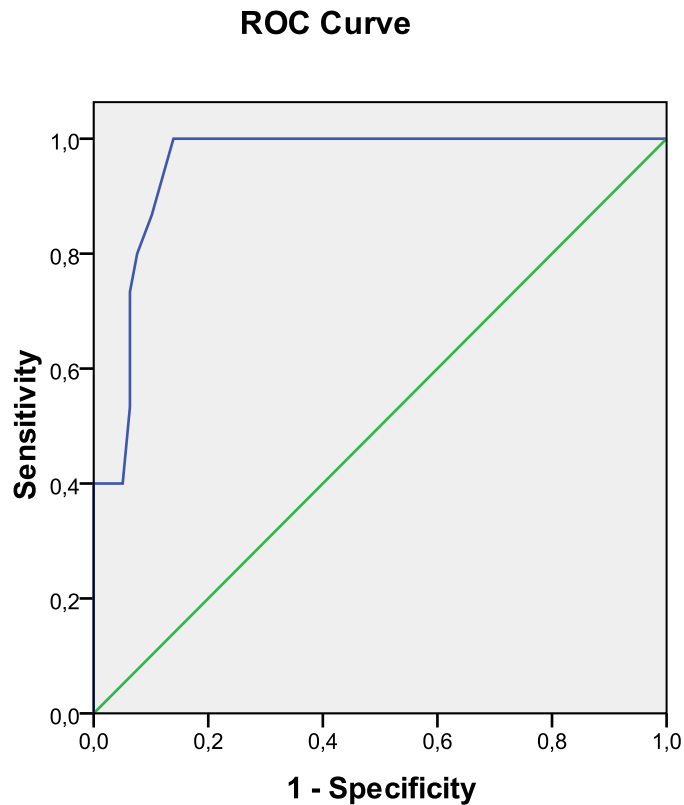
1.6 dolar; ^e Only women who had become pregnant in the control group were considered (n=29).

Table 2: Comparison of current psychiatric disorders according to Mini Plus, scores in psychometric scales from group of pregnant women and control.

	Control (n=38)	Pregnant women (n =94)	p - value
Mini Plus, Current psychiatric disorders. Frequencies (%)	9 (23.7%)	41 (43.6%)	0.04
BDI Mean \pm S.D, (Median)	2.58 \pm 7.02 (0)	8.05 \pm 7.56 (7)	0.00
HAS Mean \pm S.D, (Median)	3.39 \pm 6.18 (0)	6.11 \pm 6.83 (4)	0.03

HAS, Hamilton Anxiety Scale; BDI, Beck Depression Inventory.

Figure 1: ROC curve for determination of cutoff point of BDI in total pregnant sample.



Diagonal segments are produced by ties.

Knowledge

The authors thank Catherine Kelly Martins for revising the English editing.

References:

- 1) Brouwers E, Van Baar A, Pop V. Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behav Dev.* 2001; 24: 95-106.

- 2) Buss C, Davis EP, Muftuler LT, Head K, et al. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9 year-old

children. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35: 141-153.

3) Alder J, Fink N, Bitzer J, Hösli I, Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007;20(3):189-209.

4) Vesga-López O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant B, Hasin D. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 805-15.

5) Pinheiro S, Laprega M, Furtado E. Psychiatric morbidity and alcohol use by pregnant women in a public obstetric service. *Rev Saude Publica*. 2005; 39; 593-98.

6) Rahman A, Iqbal Z, Bunn J. Impact of maternal depression on infant nutritional status and illness: a cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 946-952.

7) Kheirabadi G, Maracy M. Perinatal depression in a cohort study on Iranian women. *J Res Med Sci*. 2010; 15: 41-9.

8) Chandran M, Prathap T, Muliylil J, Abraham S. Post-partum depression in a cohort of women from a rural area of Tamil Nadu, India. *Br J Psychiatry*. 2002;181: 491-504.

9) Grantham-McGregor S, Cheung Y, Cueto S, Glewwe P, Richter L, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries.

Lancet. 2007; 369; 60-70.

10) Marcus S, Lopez J, McDonough S, Mackenzie M, Flynn H, et al. Depressive symptoms during pregnancy: impact on neuroendocrine and neonatal outcomes.

Infant Behav Dev. 2011; 34: 26-34.

11) Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (Mini): validation of brief interview to diagnose mental disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22: 106-115.

12) Tenney N, Schotte C, Denys D, van Megen H, Westenberg H. Assessment of DSM-IV personality disorders in obsessive compulsive disorder: comparison of clinical diagnosis, self report questionnaire, and semi structured interview. *J Personal Disord*. 2003; 17: 550-61.

13) Lima M. Avaliação dos níveis de ansiedade através da Escala de Hamilton em pacientes submetidos a psicoterapia breve grupal dinâmica associada a medicação e sem associação medicamentosa. *J Bras Psiquiatr*. 1993; 42: 381-6.

14) Fisher J, Tran H, Tran T. Relative socioeconomic advantage and mood during advanced pregnancy in Vietnam. *Int J Ment Health Syst*. 2007; 1.

15) Pereira P, Lovisi G, Lima L, Legay L. Obstetric complications, stressful life events, violence and depression during pregnancy in adolescents at primary care setting. *Rev Psiq Clín.* 2010; 37 :216-22.

16) Engle P, Black M, Behrman JR, et al. The International Child Development Steering Group. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 million children in the developing world. *Lancet.* 2007; 369: 229-42.

17) Walker S, Wachs T, Meeks J, et al. The International Child Development Steering Group. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet.* 2007; 369: 145–57.

18) Forray A, Focseneanu M, Pittman B, McDougle C, Epperson C. Onset and exacerbation of obsessive-compulsive disorder in pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71(8): 1061-8.

19) Rini C, Dunkel-Schetter C, Wadhwa P, Sandman C. Psychological adaptation and birth outcomes: the role of personal resources, stress, and sociocultural context in pregnancy. *Health Psychol.* 1999; 18: 333-345.

20) Glynn M, Schetter D, Hobel J, Sandman C. Pattern of perceived stress and anxiety in pregnancy predicts preterm birth. *Health Psychol.* 2008; 27: 43-51.

21) Huizink A., Robles de Medina, P., Mulder, E., Visser, G, Buitelaar, J. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J Child*

Psychol. Psychiatry. 2003; 44: 810-818.

22) Dipietro J, Novak M, Costigan K, Atella L, Reusing, S. Maternal psychological distress during pregnancy in relation to child development at age two. *Child Dev.* 2006; 77: 573-587.

23) Kramer M, Lydon J, Seguin L, Goulet L, Kahn S, et al. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol.* 2009; 169: 1319-1326.

24) Ji S, Long Q, Newport D, Na H, Knight B, Zach E, Morris N, Kutner M, Stowe Z. Validity of depression rating scales during pregnancy and the postpartum period: impact of trimester and parity. *J Psychiatr Res.* 2011; 45(2): 213 -9.

25) Murray D, Cos J. Screening for depression during pregnancy with the Edinburgh Depression Scale (EPDS). *J Reprod Infant Psychol.* 1990: 99-107.

26) Holcomb W, Stone L, Lustman O, Gavard J, Mostello D. Screening for depression in pregnancy: characteristics of the Beck Depression Inventory. *Obster Gynecolog.* 1996; 88:1021-5.

27) Marcus S. Depression during pregnancy, rates, risks and consequences, *Can J Clin Pharmacology.* 2009; 16 (1): 15-22.

28) Kuan-Pin S, Tsan-Hung C, Chieh-Liang H, Ming H, Chieh-Chung L, et al.

Different cutoff points for different trimesters? The use of Edinburgh Postnatal Depression Scale and Beck Depression Inventory to screen for depression in pregnant Taiwanese women. *General Hospital Psychiatry*. 2007; 29: 436-441.

29) Sahota P, Jain S, Dhand R. Sleep disorders in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9: 477-83.

30) Parry B, Martinez L, Maurer E, Lopez A, Sorenson D, et al. Sleep, rhythms and women's mood: Part 1. Menstrual cycle, pregnancy and postpartum. *Sleep Med Rev*. 2006; 10:129-144.

31) Altemus M, Fong J, Yang R, Damast S, Luine V, et al. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during pregnancy. *Biological Psychiatry*. 2004; 56 (6): 386-392.

32) McGuinness M, Blissett J, Jones C. OCD in the perinatal period: is postpartum OCD (ppOCD) a distinct subtype? A review of the literature. *Behav Cogn Psychother*. 2011; 39: 285-310.

33) Tandon S, Cluxton-Keller F, Leis J, Le H, Perry D. A comparison of three screening tools to identify perinatal depression among low-income African American women. *J Affect Disord*. 2011; 22.

34) Halbreich U, Karkun S. Cross-cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2006; 91: 69-77.

- 35) Gorenstein C, Andrade L. Beck Depression Inventory: psychometric properties of the Portuguese version. *Rev Psiquiatr Clin*. 1998; 25: 245-50.
- 36) Da Costa D, Larouche J, Dritsa M, Brender W. Variations in stress levels over the course of pregnancy: factors associated with elevated hassles, state anxiety and pregnancy-specific stress. *J Psychosom Res*. 1999; 47: 609-621.
- 37) Gaynes B, Gavin N, Meltzer-Brody S, Lohr K, Swisson T, et al. Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005; 119:1- 8.