

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

MARIANA WAGNER PAIM

**COMPORTAMENTO INTERNALIZANTE EM CRIANÇAS: A INFLUÊNCIA
DA SAÚDE MENTAL MATERNA E DA VARIABILIDADE GENÉTICA
RELACIONADA AO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL**

Pelotas
2018

MARIANA WAGNER PAIM

**COMPORTAMENTO INTERNALIZANTE EM CRIANÇAS: A INFLUÊNCIA
DA SAÚDE MENTAL MATERNA E DA VARIABILIDADE GENÉTICA
RELACIONADA AO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde e Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Tavares
Pinheiro

Pelotas
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P143c Paim, Mariana Wagner

Comportamento internalizante em crianças: a influência da saúde mental materna e da variabilidade genética relacionada ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. / Mariana Wagner Paim. – Pelotas: UCPEL, 2018.

73 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Católica de Pelotas, Mestrado em Saúde e Comportamento, Pelotas, BR-RS, 2018. Orientador: Ricardo Tavares Pinheiro.

1. depressão materna. 2. trauma na infância da mãe. 3. CRHRI. 4. Eixo HPA. 5. comportamento internalizante infantil. I. Pinheiro, Ricardo Tavares, or. II. Título.

CDD 616

**COMPORTAMENTO INTERNALIZANTE EM CRIANÇAS: A INFLUÊNCIA
DA SAÚDE MENTAL MATERNA E DA VARIABILIDADE GENÉTICA
RELACIONADA AO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL**

BANCA EXAMINADORA

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Ricardo Tavares Pinheiro

1ª Examinadora: Prof^a. Dr^a. Luciana de Ávila Quevedo

2º Examinador: Prof. Dr. Alfredo Cardoso Lhullier

Pelotas, 07 de Dezembro de 2018

RESUMO

Introdução: A história de trauma na infância materna e os transtornos depressivos no ciclo gravídico puerperal são os principais fatores de risco para as patologias internalizantes em crianças. Variações genéticas relacionadas ao sistema HPA também parecem influenciar essas associações. **Objetivo:** O objetivo desse estudo é caracterizar as vias que sustentam a associação entre trauma materno e comportamento internalizante na prole na idade pré-escolar. **Método:** Coorte composta por 229 gestantes adolescentes e seus filhos, que foram selecionadas para serem avaliadas no período pré-natal (T1) e pós-parto (T2) e 4 anos após o parto (T3). As mulheres foram avaliadas quanto a presença de episódios depressivos em T1 e T2 e à história de maus-tratos na infância (T1). As crianças foram avaliadas em T3 quanto a presença de comportamento internalizante. O DNA das mães foi extraído para genotipagem do SNP rs110402 do gene CRHR1. **Resultados:** As mulheres não caucasianas portadoras do alelo G apresentaram maiores prevalências de comportamento internalizante em seus filhos ($p < 0,05$) e de depressão pós-parto ($p < 0,05$). Houve associação entre trauma e depressão gestacional ($p < 0,05$) e pós-parto ($p < 0,001$) apenas nas portadoras do alelo G. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o histórico de trauma na infância da mãe é preditor de comportamento internalizante prole, enfatizando a genética materna como um potencial fator contribuinte.

Palavras-chave: Depressão Materna, Trauma na Infância da Mãe, CRHR1, Eixo HPA, Comportamento Internalizante Infantil

ABSTRACT

Introduction: Mother's childhood trauma history and depressive disorders in the puerperal period and pregnancy are major risk factors for internalizing behavior in children. Genetic variations related to HPA system seems to affect these association.

Objective: In the present study, the objective is to characterize the pathways that support the association between maternal trauma and internalizing behavior in preschooler age.

Method: Cohort composed by 229 adolescent pregnant women and their children, who were selected to be evaluated in the prenatal and postpartum (T1/T2) period, and 4 years after delivery (T3). Women were followed up in order to identify the occurrence of depressive episodes (T1/T2) and childhood trauma history (T1). Children were evaluated (T3) in order to identify the incidence of Internalizing Behavior. DNA from mothers were extracted for genotyping the rs110402 SNP of the CRHR1 gene.

Results: On caucasian women G allele carriers had higher prevalences of internalizing behavior in their children ($p < 0.05$) and postpartum depression ($p < 0.05$). There was association between trauma and gestational ($p < 0.05$) and postpartum ($p < 0.001$) depression only in G allele carriers.

Conclusion: Results suggest that mother's childhood trauma history can predict internalizing behavior in the offspring, focusing on maternal genetics as a potential contributing factor.

Keywords: Maternal Depression, Childhood Trauma, CRHR1, HPA Axis, Child Internalizing Behavior

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACTH	Adrenocorticotrópico
AMP cíclico	Monofosfato de Adenosina Cíclico
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CRH	Hormônio Liberador de Corticotropina
CRHR1	Receptor 1 do Hormônio Liberador de Corticotropina
CRHR2	Receptor 2 do Hormônio Liberador de Corticotropina
CTQ	<i>Childhood Trauma Questionnaire</i>
HPA	Hipotálamo- Pituitária- Adrenal
MAF	<i>Minor Allelic Frequency</i>
MINI	<i>Mini Internacional Neuropsychiatric Interview</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PPGSC	Programa de Pós Graduação em Saúde e Comportamento
PVN	Núcleo Paraventricular
PKA	Proteína kinase A
UCPel	Universidade Católica de Pelotas

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Mecanismo de Funcionamento do Eixo Hipotálamo Pituitária Adrenal 27

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Descritores Utilizados para a Busca Bibliográfica	20
Tabela 2 – Polimorfismo Analisado	32
Quadro 1 – Principais Estudos Seleccionados sobre o Tema	21
Quadro 2 – Cronograma	34
Quadro 3 – Orçamento	35

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	13
PROJETO.....	14
1 IDENTIFICAÇÃO.....	15
1.1 Título	15
1.2 Titulação em andamento que designa o autor do trabalho	15
1.3 Orientador	15
1.4 Instituição	15
1.5 Curso	15
1.6 Linha de pesquisa	15
1.7 Data	15
2 INTRODUÇÃO	16
3 OBJETIVOS	17
4 HIPÓTESES	18
5 REVISÃO DE LITERATURA	19
5.1 DESCRITORES	20
5.2 SELEÇÃO DOS ARTIGOS ENCONTRADOS.....	20
5.3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	23
5.3.1 Problemas Internalizantes na Infância.....	23
5.3.2 Fatores Maternos associados a Comportamento Internalizante na Infância.....	24
5.3.3 O Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal.....	26
5.3.4 Eixo HPA: Regulação do estresse e suas alterações.....	28
6 MÉTODO	29
6.1 DELINEAMENTO.....	29
6.2 PARTICIPANTES.....	30

6.2.1 Critérios de Inclusão.....	30
6.2.2 Critérios de Exclusão.....	30
6.3 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS.....	30
6.3.1 Desfecho Primário	31
6.3.3 Critérios Diagnósticos e Medidas Psicológicas.....	31
6.3.4 Coleta de Dados Sociodemográficos.....	32
6.3.5 Coleta de Material Biológico nas mães.....	32
6.3.6 Análise do Polimorfismo.....	32
6.4 ANÁLISE DOS DADOS.....	33
6.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	33
6.5.1 Riscos	33
6.5.2 Benefícios	33
6.6 CRONOGRAMA.....	34
6.7 Orçamento.....	35
7 REFERÊNCIAS.....	36
8 ARTIGO.....	41
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60

ANEXOS	62
Anexo A: Termo de consentimento Livre e Esclarecido das Mães	63
Anexo B: Termo de consentimento Livre e Esclarecido das Crianças	64
Anexo C: Carta de aprovação no comitê de ética	65
Anexo D: Entrevista diagnóstica Mini International Neuropsychiatric Interview	66
Anexo E: Child Behavior Checklist	69
Anexo F: Questionário Respondido pelas Mães	71
Anexo G: CTQ	73

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho será apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento (PPGSC). Esta dissertação está dividida em três partes: o projeto de pesquisa, intitulado “Comportamento Internalizante em Crianças: A Influência da Saúde Mental Materna e da Variabilidade Genética Relacionada ao Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal”, o artigo resultante do projeto, e as considerações finais. O artigo segue a formatação indicada pela revista *Acta Scandinavica Psychiatrica*.

O trabalho seguiu o modelo de dissertação indicado pelo PPGSC. A primeira parte do mesmo está subdividida em Identificação, Introdução, Objetivos, Hipóteses, Revisão de Literatura, Metodologia e Referências. A segunda parte consiste no artigo científico produzido, intitulado : “*Internalizing Behavior in Preschoolers as a result of maternal childhood trauma and maternal depression: is there a role for a CRHR1 polymorphism?*” no qual avaliamos o efeito indireto da depressão no ciclo gravídico puerperal na relação entre trauma na infância materna e comportamento internalizante nos filhos em idade pré-escolar, bem como a influência do genótipo materno do polimorfismo rs110402 do gene CRHR1 envolvido nessa associação.

Na terceira parte da dissertação estão as considerações finais, as quais buscam integrar os principais resultados do estudo, respondendo aos objetivos e hipóteses propostas.

PROJETO

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: Comportamento Internalizante em Crianças: A influência da Saúde Mental Materna e da Variabilidade Genética Relacionada ao Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

1.2 Mestranda: Mariana Wagner Paim

1.3 Orientador: Ricardo Tavares Pinheiro

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso: Mestrado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: Saúde Materno-Infantil

1.7 Data da Defesa: 7 de Dezembro de 2018

2. INTRODUÇÃO

Os problemas comportamentais na infância têm sido explorados na literatura a partir de dois grupos de sintomas: os problemas internalizantes e os problemas externalizantes. O comportamento internalizante é caracterizado por dificuldades de um sujeito referentes a si mesmo, enquanto o externalizante refere-se a dificuldades de um indivíduo em relação ao contexto externo. Na primeira infância, os problemas internalizantes são agrupados em quatro grupos de sintomas: reatividade emocional, ansiedade/depressão, queixas somáticas e retraimento (1,2,3,4,5).

Nas últimas décadas, o entendimento da etiologia dos transtornos mentais vem evoluindo, e hoje há a tendência em acreditar em uma visão mais integradora e multifatorial, entendendo a gênese desses transtornos como uma complexa interação entre genes e ambiente, em detrimento da compreensão de que fatores ambientais e constitucionais seriam agentes causais independentes (6,7). Sendo assim, os caminhos que levam às patologias durante a infância também têm sido compreendidos dessa forma, e acredita-se que tenham etiologia complexa, relacionada a múltiplos genes associados a fatores ambientais, como a psicopatologia materna.

Dentre os fatores mais associados a comportamento internalizante na infância, destaca-se a história de trauma na infância da mãe e a depressão no ciclo gravídico-puerperal. Há evidências de que a transmissão desses transtornos seja constituída de forma transgeracional, com uma elevação de 4-6 vezes do risco (8,9). Alguns fatores para isso têm sido discutidos na literatura: a adaptação da criança aos estados afetivos da mãe (10) genética (11) e a qualidade da interação da mãe com o filho (vínculo) (10). No entanto, apesar do assunto já ter sido extensamente estudado, algumas questões sobre essa associação ainda são desconhecidas, como, por exemplo, de que maneira variações genéticas da mãe e/ou da criança poderiam influenciar a psicopatologia materna no desenvolvimento de psicopatologia infantil.

Acredita-se que as patologias internalizantes estejam relacionadas ao funcionamento do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e às variações genéticas relacionadas a este, que é ativado pelo estresse e regula a liberação de cortisol (12). Esse sistema está envolvido na associação entre estresse precoce e o desenvolvimento de transtornos de humor e de ansiedade na vida adulta. (12,13). Acredita-se que esse processo esteja relacionado à plasticidade neuronal induzida pelo estresse (14).

Variações genéticas no gene CRH (liberador de corticotropina) associam-se a comportamento inibido na infância, traço que tem sido relacionado ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade na idade adulta (15). O gene do receptor para CRH do tipo 1 (CRHR1) está envolvido no papel ansiogênico do CRH (16), e alguns de seus polimorfismos parecem desempenhar um efeito de moderação entre maus-tratos/trauma durante a infância e depressão na idade adulta (17,18). No entanto, de que forma essa variação genética poderia influenciar o desenvolvimento da prole das mães que vivenciaram situações traumáticas durante a infância, ainda é algo desconhecido.

Diante desse contexto, esse estudo tem como objetivo explorar, em uma amostra de crianças pré-escolares e suas mães, se fatores maternos (História de trauma na infância da mãe e depressão no ciclo gravídico puerperal) e genéticos (genótipo do polimorfismo de troca única (SNP) rs110402 no gene CRHR1 das mães) estão associados a comportamento internalizante nessa faixa etária.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar em jovens mulheres a associação entre a presença de um polimorfismo do gene CRHR1 (rs 110402) e seu histórico de depressão no ciclo gravídico puerperal, história de trauma na sua infância, bem como a manifestação de comportamento internalizante em seus filhos.

3.2 Específicos

- 1) Investigar se a presença do alelo G do polimorfismo rs 110402 do gene CRHR1 nas mães estará associado a comportamento internalizante nas crianças aos 4/5 anos.
- 2) Investigar se as características sociodemográficas estarão associadas à história de trauma na infância da mãe, depressão no ciclo gravídico-puerperal e comportamento internalizante nas crianças aos 4-5 anos na amostra amostra geral e na amostra estratificada pelo genótipo materno do SNP 110402 do gene CRHR1.

- 3) Investigar se História de Trauma na Infância da mãe estará associada à Depressão no ciclo gravídico-puerperal na amostra geral e na amostra estratificada pelo genótipo materno do SNP 110402 do gene CRHR1.
- 4) Investigar se História de Trauma na infância da mãe estará associada a comportamento Internalizante nas crianças aos 4/5 anos na amostra geral e na amostra estratificada pelo genótipo materno do SNP 110402 do gene CRHR1.
- 5) Investigar se, nas mães que sofreram trauma na infância, a depressão no ciclo gravídico-puerperal exercerá efeito de mediação no desenvolvimento de comportamento internalizante nas crianças aos 4/5 anos na amostra estratificada pelo materno do SNP 110402 do gene CRHR1.

4. HIPÓTESES

- 1) As mães portadoras do alelo G do polimorfismo rs 110402 do gene CRHR1 terão filhos com maiores prevalências de comportamento internalizante aos 4/5 anos.
- 2) Não haverá associação entre as características sociodemográficas e história de trauma na infância da mãe, depressão no ciclo gravídico-puerperal e comportamento internalizante nas crianças aos 4-5 anos na amostra geral e na amostra estratificada pelo genótipo materno do SNP 110402 do gene CRHR1.
- 3) História de Trauma na Infância da mãe estará associada a maiores prevalências de Depressão no ciclo gravídico-puerperal na amostra geral. Na amostra estratificada pelo genótipo materno do SNP 110402 do gene CRHR1, apenas as mães que sofreram trauma na infância portadoras do alelo G terão maiores prevalências de depressão no ciclo gravídico-puerperal.
- 4) História de Trauma na infância da mãe estará associada a maiores prevalências de comportamento Internalizante nas crianças aos 4/5 anos na amostra geral. Na amostra estratificada pelo genótipo materno do SNP 110402 do gene CRHR1, apenas as mães que sofrerem trauma na infância portadoras do alelo G terão maiores prevalências de depressão no ciclo gravídico-puerperal.
- 5) Nas mães que sofrerem trauma na infância, a depressão no ciclo gravídico-puerperal exercerá efeito de mediação no desenvolvimento de comportamento internalizante nas crianças aos 4/5 na amostra estratificada pelo materno do SNP 110402 do gene CRHR1.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Descritores

A busca bibliográfica do presente trabalho foi realizada na base de dados do PubMed, onde foram utilizados os seguintes descritores: *Children; Maternal Stress, Maternal Depression, Maternal Trauma, CRHR polymorphisms, HPA axis, Corticotropin-Releasing Hormone Receptors (CRHR), CRHR1, Internalizing Behavior*

5.2 Seleção dos Artigos Encontrados

O total da busca através dos descritores utilizados foi de 156 artigos. Deste total, 32 foram incluídos no estudo após um refinamento na busca (Tabela 1). Além disso, alguns artigos utilizados neste projeto foram advindos das referências dos artigos selecionados e através de pesquisadores importantes na área.

Tabela 1. Descritores Utilizados na Busca Bibliográfica

Descritores	Busca PubMed	
	Artigos Encontrados	Artigos Selecionados
Children AND Internalizing Behavior AND Maternal Sress *Filtro: Últimos 5 anos	75	5
HPA axis AND CRHR1 AND polymorphism	41	10
Children AND Internalizing Behavior AND Maternal Depressive Disorder *Filtro: Últimos 5 anos	29	15
Children AND internalizing behavior AND maternal trauma *Filtro: Últimos 5 anos	11	2
TOTAL	156	32

A seguir serão feitas algumas considerações e referências aos principais resultados destes estudos, que serviram de base para a fundamentação teórica da presente pesquisa.

Quadro 1. Principais Estudos Seleccionados Sobre o Tema

Autor, Ano e Revista	Variáveis de Exposição	Desfecho	População Estudada	Objetivo	Principais Resultados
Bradley, R. G. et al. 2008 <i>Archives of General Psychiatry</i>	* CRHR1: rs7209436, rs110402, rs242924 *História de Trauma na Infância	Sintomas Depressivos na Idade adulta	*422 indivíduos Afro-americanos, de baixo nível socioeconômico * sub-amostra de 199 indivíduos caucasianos com melhores níveis socioeconômico	Examinar o efeito de mediação dos polimorfismos do CRHR1 entre história de abuso na infância e sintomas depressivos na idade adulta.	Os SNPs rs110402 e rs7209436 apresentaram efeito de mediação entre trauma na infância e depressão na vida adulta. O genótipo AA do rs110402 apresentou um efeito genético protetor nos indivíduos expostos ao abuso infantil.
Heim, C. 2009 <i>Frontiers in Neuroscience</i>	História de Trauma na infância	Depressão na idade adulta	1.063 indivíduos com idade entre 18-77 anos	Examinar a diferença entre os gêneros em relação ao efeito do rs110402 (CRHR1) na relação entre história de trauma na infância e depressão na vida adulta.	A presença do alelo A foi protetora para depressão na idade adulta nos indivíduos do gênero masculino com história de trauma na infância.
Betts, K.S. et al 2014 <i>Depression and Anxiety</i>	*Depressão e Ansiedade Maternas; *Sintomas de Estresse	Comportamento Internalizante aos 14 anos	3.925 díades	Identificar a trajetória da depressão materna, ansiedade e sintomas de estresse na gestação, até o quinto ano após o	Sintomas depressivos, ansiedade e estresse maternos durante a gestação foram preditores de comportamento internalizante nos filhos aos 14 anos.

	(3-5 dias após o parto, aos 6 meses e aos 5 anos pós parto)			parto, e avaliar se são preditores de problemas comportamentais nos filhos.	
Plant, T. Dominic et al 2017 <i>The British Journal of Psychiatry</i>	*História de trauma na infância da mãe; *Depressão Materna durante a gestação; *Depressão Materna Pós Parto *Estilo de parentalidade Desadaptativo; *Maus tratos infantis	Problemas Externalizantes e Internalizantes (Depressão) nas crianças aos 10 e aos 13 anos	9.397 díades	Caracterizar o efeito de mediação que apóia a associação entre história de maus tratos na infância da mãe e o desenvolvimento de comportamento internalizante nos filhos durante a pré-adolescência	Os filhos das mães que sofreram maus tratos na infância apresentaram maior risco de ter comportamento internalizante (Depressão foi mediadora/ efeito direto). (B 0,11 CI0,08—0,13)

5.3 Referencial Teórico

5.3.1 Problemas Internalizantes na Infância

A literatura relacionada a problemas emocionais e comportamentais na infância não oferece uma definição precisa para esses termos. Dessa forma, tem sido prática usual em pesquisas sobre essa temática utilizar definições baseadas no instrumento usado para aferir o construto.

Na década de 1960, Achenbach realizou um estudo com o objetivo de classificar sintomas psiquiátricos de crianças através de um método analítico fatorial. A análise revelou que os sintomas dividiam-se em dois grupos de alterações comportamentais sindrômicas: os problemas internalizantes e os problemas externalizantes.(1).

A Síndrome Internalizante é descrita como o conjunto das dificuldades de um sujeito referentes a si mesmo (2). De acordo com a classificação atual, os sintomas que a constituem, em crianças pré-escolares, são: ansiedade/depressão, queixas somáticas e retraimento (2). Acredita-se que o comportamento internalizante na infância apresente curso crônico (20), seja mais frequente no sexo feminino e tenha a tendência de aumentar com a idade (21,22). Em um estudo conduzido na cidade de Pelotas, considerando a faixa dos 11 aos 12 anos, identificou-se uma prevalência de 7,6% para esse grupo de patologias. (23)

As crianças que apresentam comportamento internalizante tendem a apresentar, a médio e longo prazo, prejuízo em vários âmbitos da sua vida: maior chance de ser vitimizado ou rejeitado por pares (24), apresentar déficit no desempenho acadêmico/escolar (25), desenvolver depressão ou transtornos de ansiedade (26), incapacitação laboral na idade adulta (27), ataques de pânico durante a adolescência (28) transtornos alimentares (29) e insucesso acadêmico no início da idade adulta (30), o que reforça a ideia de que é necessário identificar precocemente os fatores de risco para esse comportamento.

Alguns autores têm examinado quais fatores estariam associados à problemas internalizantes na infância. Há uma forte evidência de que os Transtornos Mentais maternos configurem os principais fatores de risco (7,10,22). Estudos que buscaram

essa compreensão indicam que a depressão e a ansiedade materna parecem ser, dentre esses, os preditores mais fortes de comportamento internalizante nos filhos. Nesse caso, o efeito tende a ser maior em crianças mais novas (1 a 6 anos) (31).

A herdabilidade dos problemas comportamentais na infância tem se mostrado variável. Para os comportamentos internalizantes varia de modesta (17-37%) a alta (77%), sugerindo a genética desempenhe um papel importante na gênese desses transtornos (9). As estimativas mais altas são em estudos com crianças de maior faixa etária, já que tal comportamento parece aumentar com a idade. (32)

5.3.2 Fatores Maternos Associados a Comportamento Internalizante na Infância

Alguns teóricos psicanalíticos foram precursores em valorizar a importância da mãe para o desenvolvimento do filho. Entre eles, Winnicott (33) introduziu a ideia da “preocupação materna primária” como um estado em que a mãe conseguiria empatizar com as necessidades primárias do bebê, e, assim, satisfazê-lo adequadamente. Atualmente, o conceito de que a função materna constitui um fator de fundamental importância no desenvolvimento da psicopatologia infantil segue sendo reforçada por vários estudos (22, 7,34).

Alguns fatores poderiam reduzir a capacidade da mãe em exercer de forma adequada sua função, aumentando o risco de problemas de comportamento infantil. A literatura têm encontrado que os fatores mais associados à comportamento internalizante na infância são os transtornos de humor maternos que ocorrem durante o ciclo gravídico puerperal (35,36).

Betts, K.S. (37) e colaboradores, em um estudo com 3.925 díades, encontraram que a Depressão e a Ansiedade Maternas durante a gestação foram preditores de comportamento internalizante nos filhos aos 14 anos. Esse estudo ressalta a importância de se levar em consideração o período gestacional e também reforça a ideia de que os fatores que influenciam a psicopatologia infantil não ocorrem de forma isolada (38).

Apesar da etiologia dos transtornos de humor no período gestacional e pós-parto ainda não ter sido totalmente compreendida, há uma crescente evidência de que, ter sido exposta a estresse precocemente, poderia promover uma desregulação crônica no eixo HPA nas mães, ocasionando uma resposta inadequada ao estresse (39). Essa desregulação, que tornaria as mulheres mais suscetíveis a esses transtornos nessa fase, ainda não é totalmente

compreendida, mas acredita-se que esteja associada à variabilidade genética dos genes relacionados ao eixo HPA (40).

Diante de tal contexto, a história de experiências estressoras na infância da mãe e sua associação com efeitos transgeracionais nos filhos tem sido estudada, sugerindo uma associação com comportamento internalizante das crianças (41,42,43,44). Plant e colaboradores (38), utilizando uma análise de mediação, observaram que os filhos das mulheres que sofreram maus tratos na infância apresentaram maior risco de apresentar comportamento internalizante na pré-adolescência (efeito direto, CI 0,03-0,08). A presença de depressão materna durante o período gestacional e no período pós-parto foi considerada mediadora dessa associação. Esse estudo reforça a hipótese de que a capacidade da mãe em regular o estresse está associada ao surgimento de sintomas afetivos no ciclo gravídico puerperal. No entanto, os autores não examinaram as variações genéticas maternas relacionadas ao eixo HPA que poderiam estar relacionados ao efeito entre trauma na infância e depressão no ciclo gravídico puerperal.

Conforme já exposto, a incapacidade da mãe em regular o estresse pode estar associada a manifestações de sintomas humor no ciclo gravídico puerperal e nos primeiros anos de vida da criança (40) o que poderia reduzir a sua capacidade de investimento no filho, afetando a sua sensibilidade em perceber as necessidades dos mesmos (34).

Observando esse aspecto, a criança poderia não receber suporte suficiente para sua regulação afetiva (10), levando a redução da sua capacidade de tolerar afetos negativos e de regular o estresse. Como consequência da falta de suporte emocional, o filho tenderia a expressar menos afetos positivos, menos atividade social (45), ser menos responsivo, e menos interativo nas relações pessoais (46).

O estado depressivo materno afetaria a interação da dupla, expressada pela criança através da pouca resposta emocional e social, ignorando as ofertas de investimento, respondendo de forma pouco entusiasmada, branda, por vezes tímida, chorosa, ansiosa, ou retraída. (47) Assim, associações entre a baixa resposta emocional da criança à mãe e comportamento internalizante têm sido reportadas (48).

5.3.3 O Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

O funcionamento do eixo que regula o estresse envolve a interação entre as três estruturas endócrinas: hipotálamo, pituitária (hipófise) e adrenal. Essas glândulas atuam na regulação da secreção hormonal e exercem um papel fundamental em resposta a estímulos internos e externos (49).

Diante de um estímulo, o hipotálamo controla a secreção da hipófise anterior que, por sua vez, estimula a secreção pelo córtex adrenal de hormônios glicocorticoides, principalmente o cortisol, em humanos. O estímulo hipotalâmico principal é o fator liberador de corticotropina (CRH), um peptídeo de 41 aminoácidos . (Figura 1) (49). A maior concentração de neurônios produtores de CRH é encontrada no núcleo paraventricular (PVN) (50).

A resposta ao estresse psicológico dispõe de 26 vias complexas que são polissinápticas, integradas com estruturas límbicas, sendo as mais importantes o córtex frontal medial, o hipocampo, a amígdala e a estria terminal (59). O núcleo central da amígdala, que expressa níveis elevados de CRH, é essencial para respostas relativas ao comportamento, especialmente o medo. Permite o gatilho da resposta autonômica após o estresse de cunho psicológico. As regiões basolateral e medial da amígdala modulam positivamente o eixo HPA, uma vez que as lesões dessas áreas reduzem a resposta a estressores psicogênicos. O hipocampo possui ação predominantemente inibitória sobre o eixo HPA e diminui a duração da sua resposta. São encontrados ligantes para CRH em vários tecidos periféricos, como medula adrenal, coração, próstata, intestinos, rins, fígado e testículos (50,51).

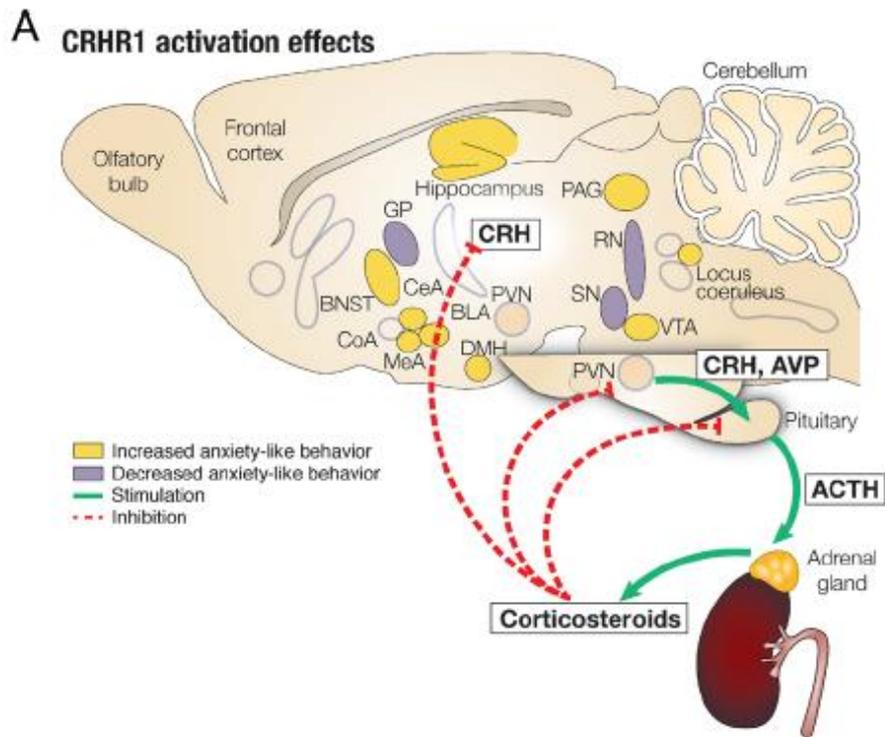


Figura 1: Mecanismo de Funcionamento do Eixo HPA. (50)

O CRH atua através da ligação aos seus receptores CRHR1 e CRHR2, que estimulam o acúmulo intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico). Esse processo desencadeia uma ativação de vias de sinalização intracelulares através da fosforilação da proteína quinase A (PKA), que culmina com a síntese de ACTH (52).

Dessa forma, a liberação hipofisária do ACTH estimula a produção de glicocorticóides pelo córtex da glândula adrenal. Ao ser liberado, o cortisol, através de um mecanismo de retroalimentação negativa, desempenhará a função de inibir a secreção do ACTH pela hipófise e do CRH pelo hipotálamo (50).

Como citado acima, a ação do CRH é mediada por dois subtipos de receptores, transcritos por diferentes genes: CRHR1 e CRHR2. Estes diferem quanto aos seus perfis farmacológicos, à afinidade de ligantes e à distribuição anatômica. (53)

Em termos de abundância de distribuição, o CRHR1 é o principal receptor do CRH no cérebro. Pode ser encontrado principalmente na pituitária, amígdala, hipocampo, cerebelo e córtex, enquanto o CRHR2 possui expressão mais restrita (54). Estudos farmacogenéticos têm atribuído os efeitos ansiogênicos do CRH à ativação do CRHR1 (55,56).

5.3.4 Eixo HPA: Regulação do Estresse e suas Alterações

O eixo HPA é o principal regulador fisiológico do estresse ambiental nos humanos. Ao depararmos com uma situação de estresse, a cascata neuroendócrina relatada acima é disparada. Nos humanos, esse processo termina no córtex da adrenal com a liberação de cortisol, que é considerado um marcador fisiológico da atividade do eixo HPA em mamíferos. (50).

Nos estados onde o eixo HPA regula o estresse de forma fisiológica, os efeitos do cortisol são adaptativos, já que ele prepara um indivíduo para responder a eventos estressores com características como: prontidão e vigilância a situações ameaçadoras. (57)

Por outro lado, muitas vezes a resposta ao estresse pode ser alterada de forma persistente. Exemplo disso é a exposição ao estresse crônico, como maus tratos durante a infância. Essa experiência poderia desregular o funcionamento fisiológico normal do HPA (57), associando-se a lesões estruturais no hipocampo e na amígdala, regiões importantes para a regulação do eixo. Esse processo levaria a uma inabilidade em regular o estresse e interromper uma resposta a um evento estressor, causando um desequilíbrio prejudicial ao indivíduo (58). Esse processo de desregulação predispõe a uma vulnerabilidade individual para doenças psiquiátricas mais tarde na vida: como: depressão (59) e transtornos depressivos no ciclo gravídico-puerperal (40).

Além do estresse crônico, estudos vêm sugerindo que o período gestacional também poderia estar associado à desregulação do Eixo HPA. Alguns autores (60,61) hipotetizaram que, nesse período, haveria uma mudança gradual no eixo HPA materno, devido a um aumento do CRH placentário. A queda abrupta desse hormônio no momento do parto resultaria em um reequilíbrio do eixo HPA materno nos dias pós-parto. As mulheres com Transtorno Depressivo no período gravídico puerperal parecem ter respostas anormais ao estresse. Dessa forma, o eixo falharia em retornar ao seu estado normal no período pós-parto e exibiria uma resposta atenuada do ACTH em relação às mudanças do CRH nas 6-12 semanas após o parto, sugerindo uma supressão prolongada no eixo. A sinalização prejudicada de moléculas chave do eixo, como o CRHR1, tem sido considerada nesse processo. (60,61)

Acredita-se que a variabilidade genética, relacionada a esse sistema influencie na resposta individual ao estresse e na habilidade regulatória, o que torna importante a investigação de associações entre os genes relacionados ao funcionamento do eixo.

Assim sendo, o gene do CRHR1 vem sendo candidato para estudos em humanos, já que em modelos animais, ele parece estar relacionado à reatividade dos hormônios glicocorticóides ao estresse. (62) O gene do CRHR1 está localizado no braço longo do cromossomo 17q21-31 e contém 13 Ions (17).

Há evidências de que variações desse gene estejam associadas ao transtorno Depressivo Maior. (25,59) Transtorno de pânico (59) e à Depressão Perinatal (40).

Dentre os polimorfismos de troca única (SNPs) no gene do CRHR1, o rs110402 é um dos que tem sido largamente estudado. Esse polimorfismo tem sido associado à presença de Transtorno Depressivo Maior (59, 63) e parece ter um efeito de moderação entre história de maus tratos na infância e o risco de desenvolver sintomas depressivos na idade adulta. (17, 18, 64, 65, 66).

A variabilidade genética dos genes relacionados ao HPA poderia exercer influência no processo de transmissão transgeracional das patologias internalizantes, através da possível modulação do efeito entre estresse precoce na vida da mãe, depressão no ciclo gravídico puerperal e problemas no comportamento infantil.

No entanto, apesar de haver associações entre o polimorfismo rs110402 e Depressão na idade adulta, não parece haver pesquisas que tenham examinado o perfil desse polimorfismo e da saúde mental materna e sua associação à comportamento internalizante na infância da prole.

6. METODOLOGIA

6.1 Delineamento

Estudo de coorte composto por gestantes adolescentes e seus filhos, avaliados entre os 4 e 5 anos de idade, com início no ano de 2009.

6.2 Participantes

Mães e seus filhos, aos 4-5 anos e 11 meses de idades provindos de um estudo de coorte de gestantes adolescentes. A amostra inicial foi composta por gestantes que realizaram seu pré-natal no Sistema Único de Saúde na cidade de Pelotas entre 2009 e 2011 e tinham entre 10 e 19 anos. Foram selecionadas todas as mães e crianças que foram avaliadas no quarto ano após o parto. Para o cálculo da amostra foi considerada a prevalência de transtorno de humor na população de gestantes adolescentes de 20% e uma proporção de atraso no desenvolvimento infantil no grupo de não expostas (mães sem transtorno de humor) de 14% com risco relativo igual a 2, em nível de confiança de 95% e poder estatístico de 80% %, resultando em 913 díades.

6.2.1 Critérios de inclusão

Crianças com 4 e 5 anos de idade e suas mães que concordaram em dar seu consentimento para participação no estudo.

6.2.2 Critérios de exclusão

Aqueles que forem incapazes de responder e/ou compreender os instrumentos da pesquisa.

6.3 Procedimentos e Instrumentos

Esse estudo faz parte de uma coorte de saúde materna e desenvolvimento infantil, que avaliou as mães e/ou as crianças nas seguintes etapas:

T1) Período Pré-natal (entre 20 e 22 semanas de gestação)

T2) Período Pós-parto (entre 60 e 90 dias após o parto)

T3) 24 e 36 meses após o parto

T4) Entre 48 e 71 meses após o parto

6.3.1 **Desfecho primário:** Perfil Clínico na Subscala do CBCL “perfil internalizante”

6.3.2 **CrITÉRIOS DIAGNÓSTICOS e Medidas Psicológicas:**

1) **MINI – PLUS** (Mini Internacional Neuropsychiatric Interview, versão Plus), entrevista destinada à utilização na prática clínica e de pesquisa, que visa à classificação diagnóstica dos entrevistados de forma compatível com os critérios do DSM-IV; contando com o julgamento clínico do entrevistador. Neste trabalho, foi utilizada para avaliar a presença de Episódio Depressivo Maior nas mães (dicotômica: sim/não) em 2 momentos: T1 e T2. A versão PLUS da MINI investiga os sintomas de maneira mais detalhada (Anexo D).

2) **CBCL (*Childhood Behavior Checklist*):** Avalia comportamentos desadaptativos e problemas emocionais em indivíduos pré-escolares com idades entre 2 e 5 anos ou em indivíduos com idades até 18 anos. Na idade pesquisada neste estudo, ele foi respondido por um dos pais, sendo a criança avaliada em relação a problemas comportamentais e emocionais. Avalia comportamentos de internalização (ansiedade/depressão, queixas somáticas, reatividade emocional e retraimento) e externalização (hiperatividade, comportamento agressivo). Neste trabalho, foi utilizada para aferir a variável Comportamento Internalizante, utilizada de forma dicotômica (Sim/Não) nas crianças em T4 (aos 4-5 anos e 11 meses.) (Anexo E).

4) **CTQ (*Childhood Trauma Questionnaire*.)** É uma escala de autorrelato que avalia a presença de histórico de situações de abuso ou negligência durante a infância do indivíduo. Essa escala está dividida em cinco subgrupos, sendo: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência física e negligência emocional. Esse instrumento foi utilizado para aferir a variável Experiências Traumáticas na infância da mãe, que será utilizada de forma dicotômica em T1. (Anexo G)

6.3.4 Coleta de dados sociodemográficos

As características da amostra foram determinadas através do questionário sociodemográfico, incluindo avaliação socioeconômica. (Anexo F).

6.3.5 Coleta de material biológico nas mães:

O material biológico para a genotipagem das mães foi obtido através de amostras do sangue periférico, realizado pela equipe de enfermeiros e bioquímicos em T3.

6.3.6 Análise do polimorfismo

Após a coleta do material biológico, o DNA total das mães foi extraído a partir de leucócitos do sangue periférico utilizando-se o método descrito por Lahiri e Nurnberger (67). Posteriormente o DNA total foi quantificado por espectrofotometria e armazenado a -20°C até a análise molecular. O polimorfismo rs110402 (tabela 2) foi genotipado utilizando-se ensaios de discriminação alélica por PCR em tempo real no termociclador *7500 Fast Real-Time PCR System* (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). *Primers* e sondas do tipo *TaqMan MGB* foram designados utilizando-se o software *Primer Express v3.0* e a sequência consenso do gene obtida a partir do *GeneBank* ([HTTP://www.ncbi.nlm.nih](http://www.ncbi.nlm.nih)). As reações de PCR foram realizadas utilizando-se o tampão *TaqMan Genotyping Master Mix* (Applied Biosystems), 900nmol/l de cada *primer*, 200nmol/l cada sonda (VIC e FAM) e 2ng de DNA, conforme determinações do 33 fabricante. Os resultados foram analisados no software *System Sequence Detection v.1.4* (Applied Biosystems).

Tabela 2: Polimorfismo analisado

Gene	Posição cromossômica	Alelos	SNP	MAF
CRHR1	17q21-31	C/T	110402	G=0.4389/2198

6.4 Análise dos dados

Após a codificação dos instrumentos foi realizada dupla entrada dos dados no programa EpiInfo para testes de inconsistências na digitação.

Para análise dos dados, será utilizado o programa STATA 15. A análise univariada será utilizada para verificar as características da amostra. Para a análise bivariada, será realizado o teste qui-quadrado. As frequências genotípicas e alélicas serão estimadas por contagem direta dos alelos e o equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, testado pelo teste de qui-quadrado. As distribuições alélicas e genotípicas entre os grupos de indivíduos serão avaliadas pelo teste qui-quadrado. Para estimar o efeito direto do trauma materno no comportamento internalizante da criança, e o efeito indireto mediado pela depressão materna pré-natal e pós-parto, será utilizado o teste *G Computation* (68).

6.5 Aspectos éticos

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Católica de Pelotas. As mães receberam informações sobre os objetivos da pesquisa e assinaram um “Termo de consentimento livre e esclarecido”. Além disso, assinaram também o termo de consentimento referente aos filhos, como responsáveis (Anexos A e B). As crianças e/ou as mães que foram diagnosticadas com algum transtorno mental foram encaminhadas para local adequado para atendimento especializado.

6.5.1 Riscos

O presente estudo apresentou riscos mínimos, inerentes à coleta de sangue nas mães, onde poderia ocorrer dor ou edema local.

6.5.2 Benefícios

O benefício desse estudo consiste na produção de conhecimento, que têm como objetivo contribuir com a comunidade científica e com a sociedade. Além disso, as mães e as crianças que foram identificadas, respectivamente, com Depressão e Comportamento Internalizante, foram encaminhadas para atendimento especializado.

6.6 Cronograma

	2017												2018										
	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maior	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maior	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro
Revisão de Literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Trabalho de Campo																							
Codificação dos Questionários																							
Digitação dos Dados																							
Análise dos Resultados																		X	X	X	X	X	
Elaboração do Artigo e Defesa do Mestrado																		X	X	X	X	X	X

6.7 Orçamento

Material	Quantidade	Valor Individual (R\$)	Valor Total (R\$)
Xerox dos questionários	527	4,50	2371,50
Folhas de resposta CBCL	700	1,32	923,10
Manual CBCL	1	129,90	129,90
Transporte		30,00	5550,00
Master Mix	1	2,300	2.300
<i>SNP Genotyping Assay</i>	1	1.270,00	1.270,00
TOTAL			12.544,5

O estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

7. REFERÊNCIAS

1. Achenbach, T. M. (1966). The classification of children's psychiatric symptoms: a factor-analytic study. *Psychol Monogr* 80(7): 1-37.
2. Achenbach, T. M. and T. M. Ruffle (2000). The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatr Rev* 21(8): 265-271.
3. Achenbach, T. M., M. Y. Ivanova, L. A. Rescorla, L. V. Turner and R. R. Althoff (2016). Internalizing/Externalizing Problems: Review and Recommendations for Clinical and Research Applications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55(8): 647-656.
4. Willner, C. J., L. M. Gatzke-Kopp and B. C. Bray (2016). The dynamics of internalizing and externalizing comorbidity across the early school years. *Dev Psychopathol* 28(4pt1): 1033-1052.
5. Achenbach, T. M. (2017). The need for evidence-based intake, progress, and outcomes assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26(1): 1-3.
6. Rutter M, Kim-Cohen J. (2006) Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *Maughan BJ Child Psychol Psychiatry*. 47(3-4):276-95.
7. Hopkins, J., J. V. Lavigne, K. R. Gouze, S. A. LeBailly and F. B. Bryant (2013). Multi-domain models of risk factors for depression and anxiety symptoms in preschoolers: evidence for common and specific factors. *J Abnorm Child Psychol* 41(5): 705-722.
8. Hettima JM, Neale MC, Kendler KS (2001): A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*; 158: 1568–1578.
9. Nomura Y, Warner V, Wickramaratne P (2001): Parents concordant for major depressive disorder and the effect of psychopathology in offspring. *Psychol Med*; 31: 1211–1222.
10. Tronick E, Reck C: (2009) Infants of depressed mothers. *Harv Rev Psychiatry*; 17: 147–56.
11. Pagliaccio, D., J. L. Luby, R. Bogdan, A. Agrawal, M. S. Gaffrey, A. C. Belden, K. N. Botteron, M. P. Harms and D. M. Barch (2015). Amygdala functional connectivity, HPA axis genetic variation, and life stress in children and relations to anxiety and emotion regulation. *J Abnorm Psychol* 124(4): 817-833.
12. Shea, A., C. Walsh, H. Macmillan and M. Steiner (2005). Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology* 30(2): 162-178.
13. Baes, C., C. M. Martins, S. M. Tofoli and M. F. Juruena (2014). Early Life Stress in Depressive Patients: HPA Axis Response to GR and MR Agonist. *Front Psychiatry* 5: 2.
14. Pawlak, R., A. M. Magarinos, J. Melchor, B. McEwen and S. Strickland (2003). Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior. *Nat Neurosci* 6(2): 168-174.

15. Smoller, J. W., J. F. Rosenbaum, J. Biederman, J. Kennedy, D. Dai, S. R. Racette, N. M. Laird, J. Kagan, N. Snidman, D. Hirshfeld-Becker, M. T. Tsuang, P. B. Sklar and S. A. Slaugenhaupt (2003). Association of a genetic marker at the corticotropin-releasing hormone locus with behavioral inhibition. *Biol Psychiatry* 54(12): 1376-1381.
16. Muller, M. B. and W. Wurst (2004). Getting closer to affective disorders: the role of CRH receptor systems. *Trends Mol Med* 10(8): 409-415
17. Bradley, R.G.; Binder, E.B.; Epstein, M.P.; Tang, Y.; Nair, H.P.; Liu, W. (2008) Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry*. v. 65, p. 190–200.
18. Heim C¹, Bradley B, Mletzko TC, Deveau TC, Musselman DL, Nemeroff CB, Ressler KJ, Binder. (2009) Effect of Childhood Trauma on Adult Depression and Neuroendocrine Function: Sex-Specific Moderation by CRH Receptor 1 Gene. *EBFront Behav Neurosci*. 6;3:41.
19. Grabe HJ, Schwahn C, Appel K, Mahler J, Schulz A, Spitzer C, Fenske K, Barnow S, Lucht M, Freyberger HJ, John U, Teumer A, Wallaschofski H, Nauck M, Völzke (2010) Childhood maltreatment, the corticotropin-releasing hormone receptor gene and adult depression in the general population. *Hum J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5;153B(8):1483-93.
20. Merikangas, K. R., H. Zhang, S. Avenevoli, S. Acharyya, M. Neuwander, J. Angst and S. Zurich Cohort (2003). Longitudinal trajectories of depression and anxiety in a prospective community study: the Zurich Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry* 60(10): 993-1000..
21. Kerr, D. C., E. S. Lunkenheimer and S. L. Olson (2007). Assessment of child problem behaviors by multiple informants: a longitudinal study from preschool to school entry. *J Child Psychol Psychiatry* 48(10): 967-975.
22. Weeks, M., J. Cairney, T. C. Wild, G. B. Ploubidis, K. Naicker and I. Colman (2014). Early-life predictors of internalizing symptom trajectories in Canadian children. *Depress Anxiety* 31(7): 608-616.
23. Anselmi L, Fleitlich-Bilyk B, Menezes AM, Araújo CL, Rohde LA. (2010). Prevalence of psychiatric disorders in a Brazilian birth cohort of 11-year-olds. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 45(1):135-42
24. Reijntjes A¹, Kamphuis JH, Prinzie P, Telch MJ. (2010) Peer victimization and internalizing problems in children: a meta-analysis of longitudinal studies. *Child Abuse Negl*. 34(4):244-52.
25. van Lier PA, Vitaro F, Barker ED, Brendgen M, Tremblay RE, Boivin M. (2012) Peer victimization, poor academic achievement, and the link between childhood externalizing and internalizing problems. *Child Dev*. 83(5):1775-88
26. O'Connor M¹, Sanson A, Hawkins MT, Olsson C, Frydenberg E, Toumbourou JW, Letcher P (2012) The relationship between positive development and psychopathology during the transition to adulthood: a person-centred approach *J Adolesc*. 35(3):701-12
27. Narusyte, J., A. Ropponen, K. Alexanderson and P. Svedberg (2017). Internalizing and externalizing problems in childhood and adolescence as predictors of work incapacity in young adulthood. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*.
28. Mathyssek, C. M., T. M. Olino, F. C. Verhulst and F. V. van Oort (2012). Childhood internalizing and externalizing problems predict the onset of clinical panic attacks over adolescence: the TRAILS study. *PLoS One* 7(12): e51564.

29. Adambegan, M., G. Wagner, I. W. Nader, F. Fernandez-Aranda, J. Treasure and A. Karwautz (2012). Internalizing and externalizing behaviour problems in childhood contribute to the development of anorexia and bulimia nervosa—a study comparing sister pairs. *Eur Eat Disord Rev* 20(2): 116-120.
30. Zbar, A., P. J. Surkan, E. Fombonne and M. Melchior (2016). Early emotional and behavioral difficulties and adult educational attainment: an 18-year follow-up of the TEMPO study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25(10): 1141-1143.
31. Connell AM, Goodman SH.(2002) The association between psychopathology in fathers versus mothers and children's internalizing and externalizing behavior problems: a meta-analysis. *Psychol Bull.*;128(5):746-73.
32. Yan, N., A. Benner, E. Tucker-Drob and K. P. Harden (2017). Mothers' Early Depressive Symptoms and Preschoolers' Behavioral Problems: The Moderating Role of Genetic Influences. *Child Psychiatry Hum Dev* 48(3): 434-443.
33. Winnicott D. Teoria do relacionamento paterno-infantil. (1988) O ambiente e os processos de maturação. Porto Alegre: Artes Médicas.
34. Reck,C. Nonnenbacher, N. Zietlow,A.L (2016).Intergenerational Transmission of Internalizing Behavior: The Role of Maternal Psychopathology, Child Responsiveness and Maternal Attachment Style Insecurity. *Psychopathology* 49 (4): 277-284
35. Sidor, A., C. Fischer and M. Cierpka (2017). The link between infant regulatory problems, temperament traits, maternal depressive symptoms and children's psychopathological symptoms at age three: a longitudinal study in a German at-risk sample. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 11: 10.
36. Fihrer I, McMahon CA, Taylor AJ.(2009) The impact of postnatal and concurrent maternal depression on child behaviour during the early school years. *J Affect Disord.* 119(1-3):116-23
37. Betts KS, Williams GM, Najman JM, Alati R. (2015) The relationship between maternal depressive, anxious, and stress symptoms during pregnancy and adult offspring behavioral and emotional problems. *Depress Anxiety.* (2):82-90.
38. Plant D.T; Jones F.W.; Pariente C.M.; Pawlby S. (2017) Association between maternal childhood trauma and offspring childhood psychopathology: mediation analysis from the ALSPAC cohort. *Br J Psychiatry.* (3):144-150.
39. Spijker AT, van Rossum EFC (2009). Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences* ;1179:199e21
40. Engineer N, Darwin L, Nishigandh D, Ngianga-Bakwin K, Smith SC, Grammatopoulos DK.(2013) Association of glucocorticoid and type 1 corticotropin-releasing hormone receptors gene variants and risk for depression during pregnancy and post-partum. *J Psychiatr Res.* (9):1166-73
41. Myhre M, Dyb G, Wentzel-Larsen T, Groggaard J, Thoresen S. (2014) Maternal childhood abuse predicts externalizing behaviour in toddlers: a prospective cohort study. *Scand J Public Health.* 42: 263–9.
42. Rijlaarsdam J, Stevens GWJM, Jansen PW, Ringoot AP, Jaddoe VW, Hofman A, et al. (2014) Maternal childhood maltreatment and offspring emotional and behavioral problems: maternal and paternal mechanisms of risk transmission. *Child Maltreat*; 19: 67–78.
43. Min MO, Singer LT, Minnes S, Kim H, Short E. Mediating links between maternal childhood trauma and preadolescent behavioral adjustment.(2013) *J Interpers Violence.* 28: 831–51.

44. Plant DT, Barker ED, Waters CS, Pawlby S, Pariante CM.(2013) Intergenerational transmission of maltreatment and psychopathology: the role of antenatal depression. *Psychol Med.* 43: 519–28.
45. Field T, Healy B, Goldstein S, et al. (1988) Infants of depressed mothers show ‘depressed’ behavior even with nondepressed adults. *Child Dev.* 59: 1569–1579
46. Martin SE, Clements ML, Crnic KA (2011): Internalizing and externalizing symptoms in twoyear-olds: links to mother-toddler emotion processes. *J Early Child Infant Psychol.* 7: 105–128.
47. Vliegen N, Luyten P, Biringen Z: A. (2009) Multimethod perspective on emotional availability in the postpartum period. *Parent Sci Pract ;* 9: 228–243.
48. Martin SE, Clements ML, Crnic KA: Internalizing and externalizing symptoms in twoyear-olds: links to mother-toddler emotion processes. *J Early Child Infant Psychol* 2011;7: 105–128.
49. de Kloet ER, Joels M & Holsboer F.(2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews: Neuroscience* 6 463–475
50. Inda C, Armando NG, Dos Santos Claro PA, Silberstein S. (2017) Endocrinology and the brain: corticotropin-releasing hormone signaling. *Endocr Connect.* (6):R99-R120
51. Turnbull AV, Rivier C.(1997) Corticotropin-releasing factor (CRF) and endocrine responses to stress: CRF receptors, binding protein and related peptides. *Proc Soc Exp Biol Med.* May;215(1):1-10.
52. Ayala, A. R (2002) Antagonistas do Hormônio Liberador da Corticotrofina: Atualização e Perspectivas. In: *Arq Bras Endocrinol Metab.* v. 46, p. 619-625.
53. Arzt E & Holsboer F. (2006) CRF signaling: molecular specificity for drug targeting in the CNS. *Trends in Pharmacological Sciences .*27 531–538.
54. Henckens MJ, Deussing JM & Chen A. (2016) Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress. *Nature Reviews: Neuroscience* 17 636–651
55. Timpl P, Spanagel R, Sillaber I, Kresse A, Reul JM, Stalla GK, Blanquet V, Steckler T, Holsboer F & Wurst W.(1998) Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. *Nature Genetics*
56. Zorrilla EP, Valdez GR, Nozulak J, Koob GF & Markou A.(2002) Effects of antalarmin, a CRF type 1 receptor antagonist, on anxiety-like behavior and motor activation in the rat. *Brain Research.* 952 188–199.
57. McCrory E, De Brito SA, Viding E. (2010) Research review: The neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry;* 51(10):1079–95.
58. Pagliaccio D Luby JL Bogdan R, Agrawal A, Gaffrey MS, Belden AC, Botteron KN, Harms MP, Barch DM. (2014) Stress-system genes and life stress predict cortisol levels and amygdala and hippocampal volumes in children. *Neuropsychopharmacology.*39(5):1245-53.
59. Ishitobi, Y.; Nakayama, S.; Yamaguchi, K.; Kanehisa, M.; Higuma, H.; Maruyama, Y.; Ninomiya, t.; Okamoto, S.; Tanaka, Y.; Tsuru, J.; Hanada, H.; Isogawa, K.; Akiyoshi, J.(2012) Association of CRHR1 and CRHR2 with Major Depressive Disorder and Panic Disorder in a Japanese Population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* v. 159B, p. 429-436. 2012.

60. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW.(1998) Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Annals of Internal Medicine*. 129:229e40.
61. Magiakou M, Mastorakos G, Rabin D, Dubbert B, Gold P.(1996) Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the post-partum period: implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 81:1912e7.
62. Schmitz S, Fulker DW, Mrazek DA (1995) Problem behavior in early and middle childhood: an initial behavior genetic analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 36(8):1443–1458.
63. Papiol, S.; Arias, B.; Gastó, C.; Guitiérrez, B.; Catalám, R.; Fananás.(2007) Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment. *J Affect Disord*. v. 104, p. 83-90.
64. Polanczyk, G.; Caspi, A.; Williams, B., Price, T. S.; Danese, A., Sugden, K.; Uher, R.; Poulton, R.; Moffitt, T. E. (2009) Protective effect of crhr1 Gene Variants on the Development of Adult Depression Following Childhood Maltreatment. In: *Arch Gen Psychiatry*. v. 66, p. 978-985. .
65. Grabe HJ, Schwahn C, Appel K, Mahler J, Schulz A, Spitzer C, Fenske K, Barnow S, Lucht M, Freyberger HJ, John U, Teumer A, Wallaschofski H, Nauck M, Völzke H *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. (2010). Childhood maltreatment, the corticotropin-releasing hormone receptor gene and adult depression in the general population. 5;153B (8):1483-93.
66. Kranzler, H. R.; Feinn, R.; Elson, E. C.; Covault, J.; Anton, R. F.; Farrer,; Gerlernter, J. (2011) A crhr1 haplotype moderates the effect of adverse childhood experiences on lifetime risk of major depressive episode in African-American women. In: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. v. 156, p. 960-968.
67. Lahiri, D.K.; Nurnberger, J.I. Jr. (1991) A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. In: *Nucleic Acids Res*. v. 19, p.5444.
68. Daniel, R.M. De Stavola, B.L. Cousen, S.N. (2011) gformula: estimating causal effects in the presence of time-varying confounding or mediation using the g-computation formula, *Stata J* 11:479-517.

ARTIGO

MS submitted as an Original Article to *Acta Scandinavica Psychiatrica*

Title: Internalizing Behavior in Preschoolers as a result of maternal childhood trauma and maternal depression: is there a role for a CRHR1 polymorphism?

Authors: Mariana Wagner Paim^a, Luciana de A. Quevedo^a, Karen Amaral T. Pinheiro^a, Andressa Jacondino Pires^a, Fábio M. da Cunha Coelho^a, Gabriele Ghisleni^a, Jéssica Puchalski Trettim^a, Janaína Vieira dos Santos Motta^a, Mariana Bonatti de Matos^a, Ricardo T. Pinheiro^a

Affiliations: ^aPostgraduate Programme in Health and Behavior, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Running Title: Trauma in G allele carriers is associated with depression.

Correspondence to: Ricardo Tavares Pinheiro (ricardop@terra.com.br)
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Centro de Ciências da Vida e da Saúde, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brasil.
Rua Gonçalves Chaves 373
96015560
Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.
Phone: +55 53 2128 8031
FAX: +55 53 2128 8229

Objective: Mother's childhood trauma history and depressive disorders in the puerperal period and pregnancy are major risk factors for internalizing behavior in children. Genetic variations related to HPA system seems to affect these association. In the present study, the objective is to characterize the pathways that support the association between maternal trauma and internalizing behavior in preschooler age. **Method:** Cohort composed by 229 adolescent pregnant women and their children, who were selected to be evaluated in the prenatal and postpartum (T1/T2) period, and 4 years after delivery (T3). Women were followed up in order to identify the occurrence of depressive episodes (T1/T2) and childhood trauma history (T1). Children were evaluated (T3) in order to identify the incidence of Internalizing Behavior. DNA from mothers were extracted for genotyping the rs110402 SNP of the CRHR1 gene. **Results:** On caucasian women G allele carriers had higher prevalences of internalizing behavior in their children ($p < 0.05$) and postpartum depression ($p < 0.05$). There was association between trauma and gestational ($p < 0.05$) and postpartum ($p < 0.001$) depression only in G allele carriers. **Conclusion:** Results suggest that mother's childhood trauma history can predict internalizing behavior in the offspring, focusing on maternal genetics as a potential contributing factor.

Key words: Maternal Depression, Maternal Childhood Maltreatment, CRHR1, HPA axis, Childhood internalizing behavior

Significant Outcomes:

- Maternal Ethnicity is associated with Internalizing Behavior, mainly in G allele carriers.
- Maternal Ethnicity is associated with postpartum depression only in G allele carriers.
- Maternal Childhood trauma is associated with maternal prenatal and postnatal depression, mainly in G allele carriers.

Limitations

- We didn't investigate the SNP as a moderator between maternal trauma and maternal depression or internalizing behavior.

Introduction

Behavioral problems in childhood have been divided in two groups according to the kind of symptoms: internalizing and externalizing problems. In early childhood, internalizing problems are grouped into four categories: emotional reactivity, anxiety / depression, somatic complaints, and withdrawal. (1, 2, 3, 4, 5)

In the last decades, the understanding of the etiology of mental disorders has evolved, and recently there has been a tendency to believe in a more integrative and multifactorial view, addressing the genesis of these disorders as a complex interaction between genes and environment, opposed to the concept that environmental and constitutional factors would be independent causal agents (6, 7). Thus, the pathways that lead to the pathologies during childhood have also been understood in this way. There is support for a complex etiology, related to multiple genes associated with environmental factors, such as maternal psychopathology (7).

Among the most associated factors with internalizing behavior in childhood, maternal depression must be highlighted. There is strong evidence for intergenerational transmission of these disorders, with a 4-6 increased risk (8,9), especially if the mother is the primary caregiver. Multiple reasons for this association have been discussed in the literature: the child's adaptation to the affective states of the mother (10), genetics (11) and the quality of the mother-infant interaction (10). However, although this issue has been extensively studied, some answers regarding this association are still unclear, such as how genetic variations of the mother and / or child could influence maternal psychopathology in the development of childhood psychopathology.

Some evidences have shown that the internalizing pathologies are related to the functioning of HPA Axis and their genetic variations, which is activated by stress and regulates the cortisol release (12). The axis is involved in mediating the association between early stress and the development of humor and anxiety disorders later in life. (12,13). This process seems to be related to stress-induced neuronal plasticity (14). Genetic variations in the CRH (corticotrophin releasing hormone) gene are associated to

inhibited behavior in children, which has been linked to the development of anxiety disorders in adulthood. (15) The receptor gene for CRH type 1 is involved in the antigenic action of CRH (16), and some of its polymorphisms seems to play a mediator role between maltreatment during childhood and depression later in life (17,18). However, the pathways that this genetic variation could influence in the development of the offspring of mothers who experienced traumatic situations during childhood are still unknown.

Aims of the study

The aim of the present study was to characterize the pathways that support the association between maternal child maltreatment and child internalizing behavior in preschooler age.

Material and methods

Sample and procedure

This is a cohort study on adolescent pregnant women and their children in the city of Pelotas, southern Brazil. Between October 2009 to March 2011 every pregnant adolescents aged 10 to 19 years that received prenatal care by the public health system in Pelotas (Southern Brazil), were invited to participate in the study. Pregnant teenagers who showed an inability to answer and/or understand the instruments and did not live in the urban area were excluded. These women were evaluated during pregnancy (between 20 and 22 weeks of gestation); postpartum (60 to 90-days-old child); 24 to 36-months-old child and 48 to 71 -months-old child (current stage).

The ethical and methodological aspects of this study were approved and all adults' participants provided informed consent in writing.

All mothers and children who were evaluated in the fourth year after delivery were selected.

Measures

Maternal experiences of physical abuse, sexual abuse, emotional abuse and neglect during childhood (<18 years) were rated from Child Trauma Questionnaire

(CTQ), collected at 20 and 22 weeks of gestation. Mothers were asked if they had been sexually abused as a child (yes/no), if they had experienced childhood physical abuse (yes/no) or childhood emotional abuse (yes/no). Binary variables of each type of historical abuse and neglect were rated. These were used to generate a binary variable of maternal child maltreatment: mothers who answered “yes” to any form of abuse or neglect were rated as having experienced child maltreatment, whereas mothers who reported no instances of abuse or neglect were rated as non maltreatment.

Expectant mothers answered the MINI –PLUS interview at 20 and 22 weeks of gestation. All mothers who met the threshold for "Depressive Episode" were rated as depressed during pregnancy, while those who didn't were considered non-depressed.

Mothers answered MINI Plus interview at 15 and 23 weeks after delivery. All mothers who met threshold for "Depressive Episode" were classified as depressed during the postpartum period, while those who didn't were considered non-depressed.

Maternal report of child internalizing behavior was assessed at 4-6 years using the Internalizing Problems Subscale Score of the Child behavior Checklist (CBCL). Scores were presented as T scores, with a mean of 50 and a standard deviation of 10. Scores two standard deviations above the mean were considered in the clinical average.

Total DNA was extracted from mothers peripheral blood leukocytes using a standardized salting-out procedure. CRHR1 rs110402 (G/A) SNP was genotyped using primers and probes contained in the 40x Human Custom Taman Genotyping Assay. Subjects were categorized based on the presence of alleles of the rs110402: G-allele carriers (GG or AG genotype) and non-carriers (AA genotype).

Statistical analysis

Univariate associations between study variables were analyzed to determine the relation between maternal trauma and measures of child psychopathology, as well as to identify potential mediators and confounders to this association.

Statistical analysis were conducted in Stata Version 15. χ^2 test was performed to assess the association between dichotomous variables. Allelic frequencies were determined by gene counting and departures from the Hardy - Weinberg equilibrium were verified using χ^2 -tests.

G-computation (19) to estimate the direct effect of trauma on children internalizing behavior, and the indirect effect that was mediated through Antenatal and Postnatal Depression was performed. In this model, base confounder included maternal

ethnicity. Children gender was considered as a post-confounder in the mediation analysis. We estimated the total direct and indirect effects using interactions between exposure (trauma) and mediators (maternal postnatal and antenatal depression).

Ethical Procedures

The Research Ethics Committee of the Catholic University of Pelotas-RS/Brazil approved this study. Participants were informed about the research aims and agreed to participate by providing their free and informed consent for anonymous publication of results, according to resolution 466/12 (CONEP). Mothers also signed, as responsible, the consent form related to their children, giving permission to their participation. Children and mothers who have been identified with any indication of mental disorder were referred to the Public Health System in the closest location to their homes.

Results

Between 2009-2011, 870 of the 913 participants enrolled to the study were interviewed. This number represented a follow-up rate of 5%. Full information on genetics, trauma, prenatal and postnatal depression and internalizing behavior on children was available for 229 members.

Statistical power was calculated *a posteriori* on www.openepi.com. For the association between post-partum maternal trauma and depression, considering a depression prevalence of 24.0% in exposed subjects and 7.0% in non-exposed, a 95.5% statistical power was found. The same calculation was performed to verify the power of association between maternal genotype and internalizing behavior in children. Considering the prevalence of 50.0% internalizing behavior in the AG/GG group and 25.6% in the AA genotype, an impact of 78.6% was found.

Table 1 shows general characteristics of the sample. Subjects were categorized based on the presence of alleles of the CRHR1 rs110402 polymorphism, resulting in: 190 G-allele carriers (GG or AG genotype) and 39 non-carriers (AA genotype) in mothers.

Overall, 29.3% of the mothers were classified as maltreated during their childhood. Mothers were also defined as “depressed” or “non-depressed”: 17.5% of the subjects met, respectively, the threshold for prenatal and 11.8% for postnatal

depression. In the AG/GG group, 14.7% of mothers were considered depressed in the antenatal period, and 11.6% in the postnatal.

When analysing the children internalizing behavior reported by their mothers, as defined by CBCL internalizing problems subscale, 45.9% of the children presented the clinical profile. In the AG/GG group, 50% of children presented internalizing behavior, while such frequency was 25.6% in the AA group.

There was an increase in the prevalence of internalizing behavior in children of non-Caucasian mothers compared to the Caucasian ones ($p < 0.05$). Non caucasian mothers with AG / GG genotypes had higher prevalences of postpartum depression ($p < 0.05$) and internalizing behavior in offspring ($p < 0.05$) than Caucasian mothers. There was no association between children gender and trauma, gestational or postpartum depression or internalizing behavior (Table 2).

Table 3 shows the prevalence of antenatal and postnatal depression and internalizing behavior, according to the traumas` history. Mothers with AG/GG genotypes who reported to have suffered trauma during their childhood had higher prevalences of gestational depression ($p < 0.05$) and postpartum depression ($p < 0.001$). In mothers with this genotype, there was no association between trauma and internalizing behavior in the offspring. In the AA genotype group, there was no association between trauma and gestational depression/postpartum or internalizing behavior.

In the AG/GG group, mediation analysis showed that antenatal (figure 1) and postpartum depression (figure 2) were responsible for, respectively, 7% and 23.4% of the effect of trauma on internalizing behavior.

On the other side, in the AA group, we noted that antenatal depression (figure 1) was responsible for 10.7% of the effect of trauma on internalizing behavior, while postnatal depression had no contribution on total effect.

Discussion

The present study used a longitudinal cohort design to investigate the impact of a mother`s history of childhood trauma on her child`s experience of internalizing behavior in preschooler age. The study reveals that maternal child maltreatment directly predicts preschoolers internalizing behavior, while at the same time highlight the crucial role of the maternal genetics as an important factor. Maternal depression during the antenatal

and postnatal period confers an increased risk for children to develop psychopathology. Results indicated that maternal antenatal depression and postnatal depression showed some level of independent mediation of the association between maternal child maltreatment and internalizing problems. These results corroborate existent findings in the literature that identify maternal psychological distress to be a key mechanism of vulnerability transmission from mother to child (20).

The CRHR1 SNP 110402 AG/GG genotype has been studied in the literature as a moderator between childhood maltreatment and depression later in life (17, 18, 21, 22, and 23). Our study reinforces the previous evidence, since association between trauma and maternal depression only in mothers carrying the G allele was found.

We also found a higher prevalence of internalizing behavior in the children of Non-caucasian mothers in the absence of maternal depression. In woman with G allele, this finding remained, accompanied by the association with Postnatal depression, which suggests that polymorphism has an indirect effect on the internalizing behavior in Non-caucasian Women.

Although there is no explanation for this finding, some hypotheses can be raised. The mechanism that maybe underlies this association is the higher levels of stress experienced by non-caucasian woman, especially mothers with AG/GG genotype - wich may be associated with genetic effects on the fetoplacental system, increasing the placental CRH, leading to a increased fetal exposure to stress hormones. One of the most consistent neurobehavioral findings is that fetal exposure to elevations in stress hormones is associated with subsequent increased risk for internalizing problems. (24)

Although the present study has several strengths, including the investigation of mediation pathways using a longitudinal design and validated instruments, there are methodological issues that warrant consideration. Measures of internalizing behavior were made only over the mother`s report. Second, maybe the findings may not be generalized because of small sample size.

Finally, our findings suggest a need for early identification and provision support to mothers with traumatic childhood as a means to protecting their own and their children`s psychological well-being.

REFERENCES

1. Achenbach, TM . The classification of children's psychiatric symptoms: a factor-analytic study. *Psychol Monogr* 1966; 80 (7): 1-37.
2. Achenbach, TM, Ruffle TM. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatr Rev* 2000; 21(8): 265-271.
3. Achenbach, TM, Ivanova MY, Rescorla LA, Turner LV, Althoff, RR. Internalizing/Externalizing Problems: Review and Recommendations for Clinical and Research Applications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55(8): 647-656.
4. CJ Willner, Gatzke-Kopp LM, Bray BC. The dynamics of internalizing and externalizing comorbidity across the early school years. *Dev Psychopathol* 2016; 28(4pt1): 1033-1052.
5. Achenbach, TM. The need for evidence-based intake, progress, and outcomes assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26(1): 1-3.
6. Rutter M, Kim-Cohen J. Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *Maughan BJ Child Psychol Psychiatry* 2006;.47(3-4):276-95.
7. Hopkins, J, Lavigne JV, Gouze KR, LeBailly SA, Bryant FB. Multi-domain models of risk factors for depression and anxiety symptoms in preschoolers: evidence for common and specific factors. *J Abnorm Child Psychol* 2013; 41(5): 705-722.
8. Hetttema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1568–1578.

9. Nomura Y, Warner V, Wickramaratne P. Parents concordant for major depressive disorder and the effect of psychopathology in offspring. *Psychol Med* 2001; 31: 1211–1222.
10. Tronick E, Reck C. Infants of depressed mothers. *Harv Rev Psychiatry* 2009; 17: 147–56.
11. Pagliaccio, D, Luby JL, Bogdan R, Agrawal A, Gaffrey MS, Belden AC, Botteron KN, Harms MP, Barch DM. Amygdala functional connectivity, HPA axis genetic variation, and life stress in children and relations to anxiety and emotion regulation. *J Abnorm Psychol* 2015; 124(4): 817-833.
12. Shea A, Walsh C, Macmillan H, Steiner M. Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30(2): 162-178.
13. Baes C, Martins CM, Tofoli SM, Juruena MF. Early Life Stress in Depressive Patients: HPA Axis Response to GR and MR Agonist. *Front Psychiatry* 2014; 5: 2.
14. Pawlak R., Magarinos AM, Melchor J, McEwen B, Strickland S. Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior. *Nat Neurosci* 2003; 6(2): 168-174.
15. Smoller JW, Rosenbaum JF, Biederman J, Kennedy J, Dai D, Racette SR, Laird NM, Kagan J, Snidman N, Hirshfeld-Becker D, Tsuang MT, Sklar PB, Slaugenhaupt SA. Association of a genetic marker at the corticotropin-releasing hormone locus with behavioral inhibition. *Biol Psychiatry* 2003; 54(12): 1376-1381.
16. Muller MB, Wurst W. Getting closer to affective disorders: the role of CRH receptor systems. *Trends Mol Med* 2004; 10(8): 409-415

17. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 190–200.
18. Heim C, Bradley B, Mletzko TC, Deveau TC, Musselman DL, Nemeroff CB, Ressler KJ, Binder. Effect of Childhood Trauma on Adult Depression and Neuroendocrine Function: Sex-Specific Moderation by CRH Receptor 1 Gene. *EB Front Behav Neurosci.*2009; 6;3:41.
19. Daniel RM, De Stavola BL, Cousen SN. gformula: estimating causal effects in the presence of time-varying confounding or mediation using the g-computation formula. *Stata J* 2011; 11:479-517
- . 20 Reck C, Nonnenbacher N, Zietlow AL. Intergenerational Transmission of Internalizing Behavior: The Role of Maternal Psychopathology, Child Responsiveness and Maternal Attachment Style Insecurity. *Psychopathology* 2016; 49 (4): 277-284
21. Polanczyk G, Caspi A, Williams B, Price TS, Danese A, Sugden K, Uher R, Poulton R, Moffitt TE. Protective effect of crhr1 Gene Variants on the Development of Adult Depression Following Childhood Maltreatment. In: *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 978-985.
22. Grabe HJ, Schwahn C, Appel K, Mahler J, Schulz A, Spitzer C, Fenske K, Barnow S, Lucht M, Freyberger HJ, John U, Teumer A, Wallaschofski H, Nauck M, Völzke. Childhood maltreatment, the corticotropin-releasing hormone receptor gene and adult depression in the general population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010; 153B(8):1483-93.
23. Kranzler HR., Feinn R, Elson EC, Covault J, Anton RF, Farrer L, Gelernter J. A crhr1 haplotype moderates the effect of adverse childhood experiences on lifetime risk of major depressive episode in African-American women. In: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156:960-968.

24. Davis EP, Sandman CA. Prenatal psychobiological predictors of anxiety risk in preadolescent children. *Psychoendocrinology* 2012; 37:1224-1233.

Table 1: Characteristics of participants

	Total N(%)	Maternal Genotype AG or GG [†] N(%)	Maternal Genotype AA [†] N(%)
Maternal ethnicity			
Caucasian	133 (58.1)	108 (56.8)	25 (64.1)
Not Caucasian	96 (41.9)	82 (43.2)	14 (35.9)
Child's Gender			
Male	122 (53.3)	105 (55.3)	17 (43.6)
Female	107 (46.7)	85 (44.7)	22 (56.4)
Trauma			
No	162 (70.7)	138 (72.3)	24 (61.5)
Yes	67 (29.3)	52 (27.4)	15 (38.5)
Prenatal Depression			
No	189 (82.5)	162 (85.3)	27 (69.2)
Yes	40 (17.5)	28 (14.7)	12 (30.8)
Postnatal Depression			
No	202 (88.2)	168 (88.4)	34 (87.2)
Yes	27 (11.8)	22 (11.6)	5 (12.8)
Internalizing Behavior			
No	124 (54.1)	95 (50.0)	29 (74.4)
Yes	105 (45.9)	95 (50.0)	10 (25.6)

[†]Maternal Genotype SNP 110402 CRHR1 gene

Table 2: Frequency of trauma, prenatal depression, postnatal depression and internalizing behavior according to confounding variables and stratified by maternal genotype of SNP 110402 of CRHR1 gene

Total	Trauma	Prenatal Depression	Postnatal Depression	Internalizing Behavior
Maternal Ethnicity				
Caucasian	27.8	18.8	8.3	39.8
Not caucasian	31.2	15.6	16.7	54.2
	p=0.573	p=0.533	p=0.052	p=0.032
Child`s Gender				
Male	27.9	17.2	12.3	48.4
Female	30.8	17.8	11.2	43.1
	p=0.622	p=0.914	p=0.800	p=0.416
Maternal Genotype AG ou GG				
Maternal Ethnicity				
Caucasian	24.1	16.7	6.5	43.5
Not Caucasian	31.7	12.2	18.3	58.5
	p=0.242	p=0.389	p=0.012	p=0.040
Child`s Gender				
Male	27.6	17.1	12.4	54.3
Female	27.1	11.8	10.6	44.7
	p=0.931	p=0.298	p=0.701	p=0.189
Maternal Genotype AA				
Maternal Ethnicity				
Caucasian	44.0	28.0	16.0	24.0
Not Caucasian	28.6	35.7	7.1	28.6
	p=0.342	p=0.617	p=0.427	p=0.754
Child`s Gender				
Male	29.4	17.6	11.8	11.8
Female	45.4	40.9	13.6	36.4
	p=0.307	p=0.119	p=0.862	p=0.081

Table 3: Frequency of prenatal depression, postnatal depression and internalizing behavior according to history of childhood trauma, stratified by maternal genotype of SNP 110402 of CRHR1 gene

Trauma	Prenatal Depression	Postnatal Depression	Internalizing Behavior
No	13.0	7.5	42.6
Yes	28.4	23.08	53.7
	p=0.005	p=0.002	p=0.124
Maternal Genotype			
AG or GG			
Trauma			
No	11.6	6.8	47.1
Yes	23.1	23.9	57.7
	p=0.047	p=0.000	p=0.193
Maternal Genotype			
AA			
Trauma			
No	20.8	4.17	16.7
Yes	46.7	26.7	40.0
	p=0.089	p=0.062*	p=0.104

*Fischer`s Test

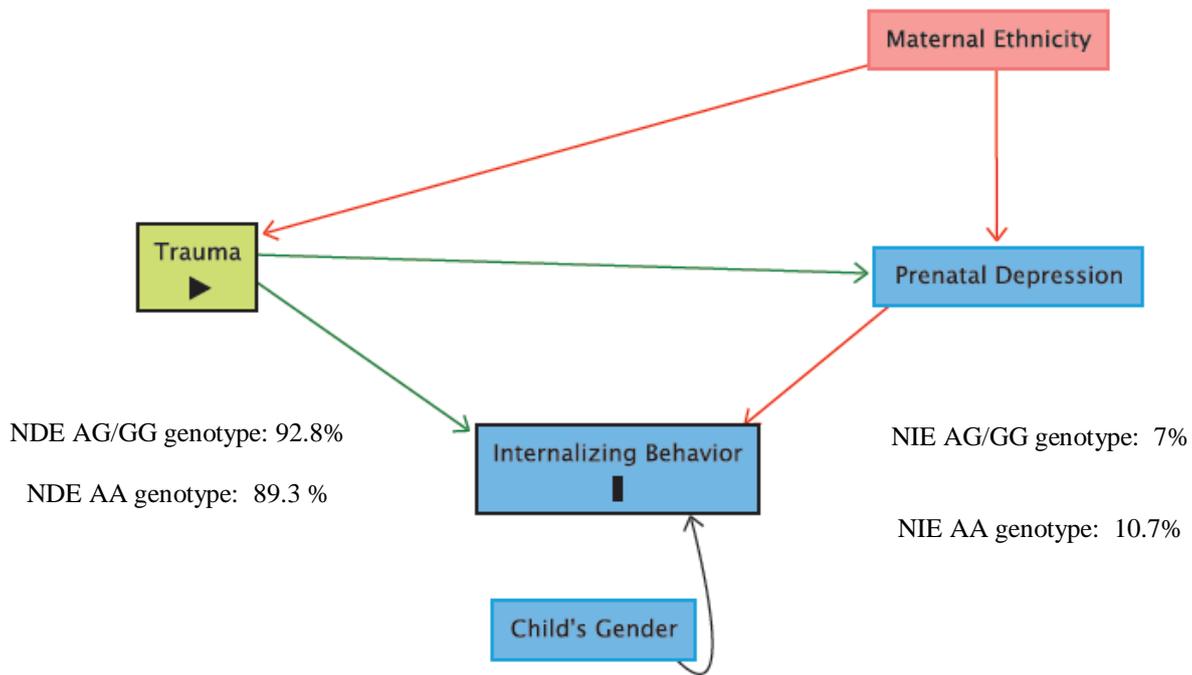


Figure 1: Effect of maternal trauma on offspring's internalizing behavior at preschool age.

In AG/GG group, NIE shows that only 7% of the total effect of trauma on internalizing behavior is mediated by prenatal depression and 92.8% by NDE.

In AA group, NIE shows that only 10.7% of the total effect of trauma on internalizing behavior is mediated by prenatal depression and 89.3% by NDE.

We adjusted estimates for base confounders – maternal ethnicity and child's gender. NIE= natural indirect effect. NDE= natural direct effect.

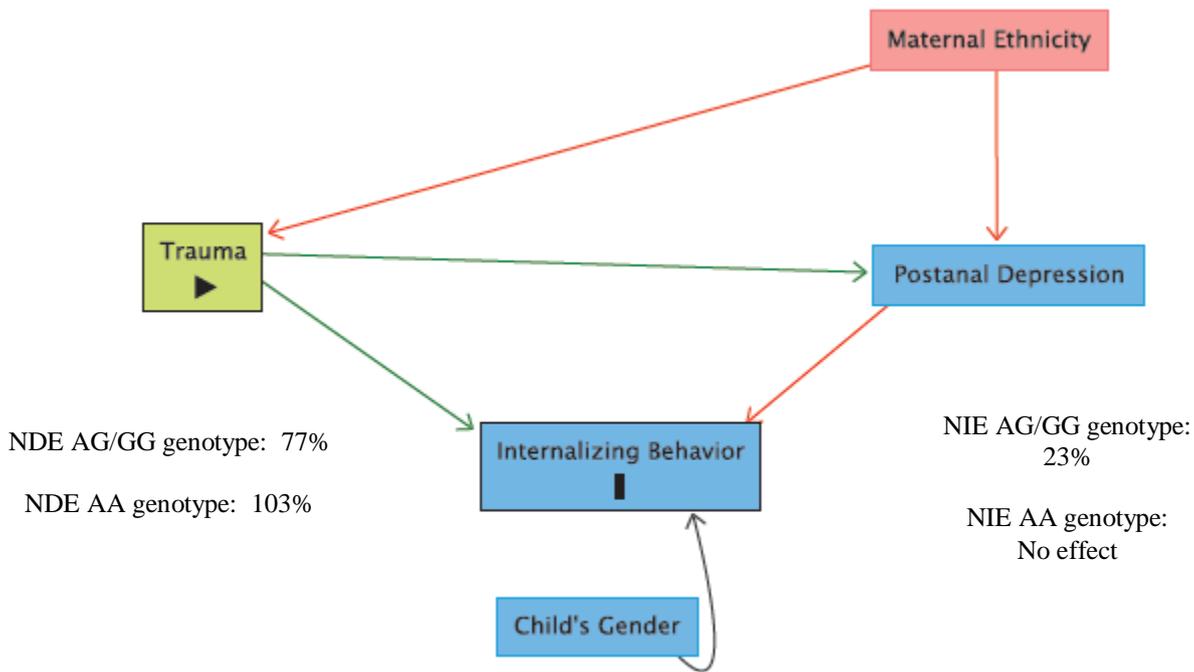


Figure 2: Effect of maternal trauma on offspring's internalizing behavior at preschool age.

In AG/GG group, NIE shows that only 23% of the total effect of trauma on internalizing behavior is mediated by postnatal depression and 77% by NDE.

In AA group, NIE shows no mediating effect by postnatal depression in effect of trauma on internalizing behavior. 103% of total effect is due to NDE.

We adjusted estimates for base confounders – maternal ethnicity and child's gender. NIE= natural indirect effect. NDE= natural direct effect.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo mostrou que as mães que sofreram trauma na infância e que eram portadoras do alelo G do SNP rs110402 no gene do CRHR1 apresentaram maiores prevalências de depressão gestacional e pós parto em comparação às mães sem história de maus tratos. Essa associação não ocorreu nas portadoras do genótipo AA. A análise de mediação encontrou um efeito direto do trauma materno no comportamento internalizante nas crianças maior do que o efeito indireto da depressão gestacional e pós parto.

Esse foi o primeiro estudo a investigar a associação entre trauma na infância da mãe e comportamento internalizante nos filhos em idade pré-escolar, analisando a depressão no ciclo gravídico puerperal como mediador dessa associação e demonstrando a diferença dessas relações nos diferentes genótipos do SNP rs110402 do gene do CRHR1.

Em relação aos objetivos específicos, algumas hipóteses sugeridas no início do projeto foram confirmadas por nossos resultados e outras refutadas.

Encontramos a associação entre a presença do alelo G no genótipo materno com comportamento internalizante nos filhos, como hipotetizamos *a priori*.

Ainda, como esperávamos, encontramos associação entre história de trauma na infância materna e depressão gestacional e pós-parto apenas na amostra geral e nas mães portadoras do alelo G.

Contrariando nossas hipóteses, houve associação entre etnia materna não caucasiana e comportamento internalizante na amostra geral, além de uma associação entre essa característica com depressão pós -parto e comportamento internalizante na prole na amostra das mães portadoras do alelo G.

Também acreditávamos que haveria associação entre trauma na infância da mãe e comportamento internalizante nas crianças na amostra geral e nas portadoras do alelo G. No entanto, nossos dados não confirmaram essa hipótese.

Através de uma análise de mediação, esperávamos encontrar um efeito indireto da depressão no ciclo gravídico puerperal na associação entre trauma materno e comportamento internalizante na amostra estratificada. Nossa hipótese foi confirmada nas mães portadoras do alelo G. Nas mães com genótipo AA, houve efeito indireto apenas da depressão gestacional no comportamento internalizante.

Infelizmente, durante o desenvolvimento do trabalho, tivemos perdas de seguimento de alguns participantes. Por esse motivo, não foi possível atingir o número amostral indicado pelo cálculo da amostra.

Investigações sobre o papel do estresse materno, associado a fatores genéticos no desenvolvimento de quadros depressivos no ciclo gravídico puerperal e seu consequente impacto na saúde mental da prole vem crescendo na última década, mostrando consistência das associações.

Concluindo, nosso estudo corrobora hipóteses já sustentadas na literatura e colabora para que pesquisas futuras investiguem o papel da variabilidade genética dos genes relacionados ao eixo HPA na associação entre estresse materno e comportamento internalizante nas crianças.

ANEXOS

Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da mãe
UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informações sobre o estudo:

Antes de sua participação e de seu(sua) filho(a) neste estudo, é preciso expor alguns detalhes importantes, para que possíveis dúvidas sejam esclarecidas. Havendo necessidade, o pesquisador pode ampliar as informações aqui contidas.

Qual é o objetivo da pesquisa?

Com este estudo buscamos avaliar a prevalência de problemas de saúde mental em crianças de 4 anos de idade, bem como a relação destes problemas com transtornos de ansiedade do cuidador.

Como o estudo será realizado?

Após aceitar participar do estudo, você responderá a perguntas referentes a sua saúde mental e à saúde mental de seu(sua) filho(a). Além disso, verificaremos o peso corporal e a altura de seu(sua) filho(a).

Quais são os riscos em participar?

Não existe risco algum em participar.

Itens importantes:

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito.

O que eu ganho com este estudo?

Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados a problemas de saúde mental em crianças de 4 anos, que poderão eventualmente beneficiar você, seu(sua) filho(a) e/ou outras pessoas.

Quais são os meus direitos?

Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de saúde competente, mas você e seu(sua) filho(a) não serão identificados por nome. Sua participação neste estudo é voluntária.

Declaração do Ciente

Eu, _____, declaro que após tomar conhecimento destas informações, aceito participar da presente pesquisa. Além disso, declaro ter recebido uma cópia deste consentimento e que uma cópia assinada por mim será mantida pela equipe de pesquisa.

Assinatura do(a) entrevistado(a): _____

Declaração de Responsabilidade do Entrevistador

Eu, _____, declaro ter explicado sobre a natureza deste estudo, assim como também me coloquei a disposição do(da) entrevistado(a) para esclarecer as suas dúvidas. O(a) entrevistado(a) compreendeu a explicação e deu consentimento para sua participação no estudo.

Assinatura do entrevistador: _____

Para maiores informações entre em contato com Andressa Jacondino Pires pelo telefone: 84189490 - 21288404

Coordenadora do projeto: Profa. Dra. Luciana de Avila Quevedo
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento
Universidade Católica de Pelotas
Fone: 21288404 - 81182197

Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da criança

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - Criança

Informações sobre o estudo:

Antes de sua participação e de seu(sua) filho(a) neste estudo, é preciso expor alguns detalhes importantes, para que possíveis dúvidas sejam esclarecidas. Havendo necessidade, o pesquisador pode ampliar as informações aqui contidas.

Qual é o objetivo da pesquisa?

Com este estudo buscamos avaliar a prevalência de problemas de saúde mental em crianças de 4 anos de idade, bem como a relação destes problemas com transtornos de ansiedade do cuidador.

Como o estudo será realizado?

Após aceitar participar do estudo, você responderá a perguntas referentes a sua saúde mental e à saúde mental de seu(sua) filho(a). Além disso, verificaremos o peso corporal e a altura de seu(sua) filho(a).

Quais são os riscos em participar?

Não existe risco algum em participar.

Itens importantes:

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito.

O que eu ganho com este estudo?

Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados a problemas de saúde mental em crianças de 4 anos, que poderão eventualmente beneficiar você, seu(sua) filho(a) e/ou outras pessoas.

Quais são os meus direitos?

Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de saúde competente, mas você e seu(sua) filho(a) não serão identificados por nome. Sua participação neste estudo é voluntária.

Declaração do Ciente

Eu, _____, declaro que após tomar conhecimento destas informações, autorizo a participação de _____ na presente pesquisa. Além disso, declaro ter recebido uma cópia deste consentimento e que uma cópia assinada por mim será mantida pela equipe de pesquisa.

Assinatura do responsável pela criança: _____

Declaração de Responsabilidade do Entrevistador

Eu, _____, declaro ter explicado sobre a natureza deste estudo, assim como também me coloquei a disposição do(da) entrevistado(a) para esclarecer as suas dúvidas. O(a) entrevistado(a) compreendeu a explicação e deu consentimento para participação de seu(sua) filho(a).

Assinatura do entrevistador: _____

Para maiores informações entre em contato com Andressa Jacondino Pires pelo telefone: 84189490 - 21288404

Coordenadora do projeto: Profa. Dra. Luciana de Avila Quevedo
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento
Universidade Católica de Pelotas
Fone: 21288404 - 81182197

Anexo C: Carta de aprovação no comitê de ética



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/UCPel

RESULTADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas analisou o projeto:

Número: 2011/19

Título do projeto: *Saúde Mental em adolescentes no período gravídico-puerperal: impacto no desenvolvimento e na saúde bucal de crianças entre 24 e 36 meses de vida.*

Adendo ao projeto: *Intervenção psicológica para prevenção da depressão gestacional e do pós-parto em adolescentes. Ensaio randomizado.*

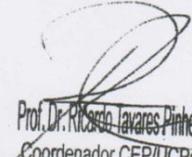
Investigador(a) principal: Ricardo Tavares Pinheiro

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UCPel, em reunião datada de 18 de agosto de 2011, ata n.º 06.

A avaliação foi realizada pelos membros do comitê, baseada na análise minuciosa do projeto, apresentada por um dos membros.

Outrossim, informamos que é **obrigatório** a entrega do relatório de conclusão pela coordenação do referido projeto ao Comitê de Ética – CEP/UCPel, na Secretaria da Pró-Reitoria Acadêmica da Universidade Católica de Pelotas.

Pelotas, 19 de agosto de 2011


Prof. Dr. Ricardo Tavares Pinheiro
Coordenador CEP/UCPel

M.I.N.I. PLUS

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

Brazilian Version 5.0.0

USA: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida - Tampa

FRANCE: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P.
Lépine
Hôpital de la Salpêtrière - Paris

Tradução para o português (Brasil) : P. Amorim

© 1994, 1998, 2000, Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem fotocopiar o M.I.N.I. para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

(SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

PARA ENTREVISTADOS COM APARÊNCIA PSICÓTICA ANTES DO INÍCIO DA ENTREVISTA, OU PARA AQUELES QUE SÃO SUSPEITOS DE APRESENTAR UMA ESQUIZOFRENIA, FAVOR ADOPTAR A SEGUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

- 1) PARTE 1 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M1-M18).
- 2) MÓDULOS A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR A EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO).
- 3) PARTE 2 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M19-M23).
- 4) OUTROS MÓDULOS NA SUA SEQUÊNCIA USUAL.

SE O MÓDULO "M" JÁ FOI EXPLORADO E SE SINTOMAS PSICÓTICOS FORAM IDENTIFICADOS (M1 A M10B), EXAMINAR, PARA CADA RESPOSTA POSITIVA ÀS QUESTÕES SEGUINTE, SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS DESCRITOS NÃO SÃO MELHOR EXPLICADOS PELA PRESENÇA DE UM TRANSTORNO PSICÓTICO E COTAR EM FUNÇÃO.

A1 a Alguma vez sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas ?

SE A1a = SIM:

b Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias, ?

A2 a Alguma vez teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo, durante pelo menos duas semanas ?

NÃO SIM 3

SE A1a = SIM:

b Nas duas últimas semanas, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo ?

NÃO SIM

A1a OU A2a SÃO COTADAS SIM ?

SE O(A) ENTREVISTADO(A) ESTÁ DEPRIMIDO(A) ATUALMENTE (A1b ou A2b = SIM): EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL.
SE NÃO: EXPLORAR O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.

A3 Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/ sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:

Episódio Passado

Episódio Atual

- | | | | |
|---|--|------------|------------|
| a | Seu apetite aumentou ou diminuiu, quase todos os dias ? O seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (VARIAÇÃO DE $\pm 5\%$ AO LONGO DE UM MÊS, ISTO É, $\pm 3,5$ KG, PARA UMA PESSOA DE 65 KG)
COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO | NÃO | SIM |
| b | Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais) ? | NÃO | SIM |
| c | Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias? | NÃO | SIM |
| d | Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias? | NÃO
NÃO | SIM
SIM |

	<u>Atual</u>	<u>Episódio Passado</u>	<u>Episódio</u>
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias? SIM		NÃO NÃO SIM
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ? SIM NÃO SIM 11		NÃO
A4	HÁ 3 OU MAIS RESPOSTAS “SIM” EM A3 (OU 4 RESPOSTAS POSITIVAS, SE A1a OU A2a É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO PASSADO OU SE A1b OU A2b É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL)? VERIFICAR SE OS SINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO DE DUAS SEMANAS. SE A4 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A3a - A3g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.		NÃO NÃO SIM
A5	Esses problemas de depressão lhe causaram sofrimento importante ou o(a) SIM pertubaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas? SE A5 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4 E A 5 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.		NÃO NÃO SIM 12
A6	Esses problemas de depressão foram inteiramente causados pela perda de uma pessoa querida (luto)? A gravidade desses problemas, sua duração e as dificuldades que eles provocaram foram iguais às que outros sofreriam se estivessem na mesma situação ? UM LUTO NÃO COMPLICADO FOI EXCLUÍDO ?		NÃO SIM
	SE A6 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 E A6 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.		
A7 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
	<i>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO:</i> O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA DEPRESSÃO ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO). A7 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA? NÃO SIM INCERTO NÃO SIM INCERTO 14 SE A7 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 A6 E A7 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.		

Anexo E – CBCL

			INVENTÁRIO DOS COMPORTAMENTOS DE CRIANÇAS ENTRE 1½ E 5 ANOS (CBCL/1½-5)		
NOME COMPLETO DA CRIANÇA: _____			Nº de Identificação _____		
SEXO DA CRIANÇA <input type="checkbox"/> MASCULINO <input type="checkbox"/> FEMININO		IDADE DA CRIANÇA _____	ETNIA E COR DE PELE _____		
DATA DE HOJE: _____		DATA DE NASCIMENTO: _____			
DIA _____	MÊS _____	ANO _____	DIA _____	MÊS _____	ANO _____
Favor preencher esse questionário de acordo com seu ponto de vista sobre o comportamento de seu filho(a), mesmo que outras pessoas não concordem. Comentários adicionais são bem vindos e podem ser anotados ao lado de cada item e no final do questionário. FAVOR RESPONDER TODOS OS ITENS.					
TIPO DE TRABALHO DOS PAIS (ocupação habitual), mesmo que não estejam trabalhando no momento. (Favor, especificar - por exemplo: mecânico de automóveis, professor(a) de ensino médio, dona de casa, operário, vendedor de sapato, sargento do exército). Tipo de trabalho do pai: _____ Tipo de trabalho da mãe: _____					
FORMULÁRIO PREENCHIDO POR (NOME COMPLETO): _____					
SUA RELAÇÃO COM A CRIANÇA: <input type="checkbox"/> MÃE <input type="checkbox"/> PAI <input type="checkbox"/> OUTRO (ESPECIFIQUE): _____					
Logo abaixo, você encontrará uma lista de afirmações que descrevem crianças. Para cada afirmação que descreva seu filho(a) neste momento ou nos últimos dois meses, circule 2 se for muito verdadeira ou frequentemente verdadeira. Circule 1 se a afirmação for um pouco verdadeira ou algumas vezes verdadeira em relação ao seu filho(a). Se a afirmação não for verdadeira em relação ao seu filho(a), circule 0. Por favor, responda a todas as afirmações o melhor que possa, mesmo que algumas não pareçam aplicáveis ao seu filho(a).					
0 = NÃO É VERDADEIRA (TANTO QUANTO SABE)		1 = UM POUCO VERDADEIRA OU ALGUMAS VEZES VERDADEIRA		2 = MUITO VERDADEIRA OU FREQUENTEMENTE VERDADEIRA	
0 1 2	1. Sente dores (sem causa médica, não incluir dor de estômago ou dor de cabeça)	0 1 2	25. Não se dá bem com outras crianças	0 1 2	26. Não sabe como se divertir; age como um(a) pequeno(a) adulto(a)
0 1 2	2. Comporta-se de maneira muito infantil para a sua idade	0 1 2	27. Não parece sentir-se culpado(a) depois de se comportar mal	0 1 2	28. Não quer sair de casa
0 1 2	3. Tem medo de experimentar coisas novas	0 1 2	28. Não quer sair de casa	0 1 2	29. Fica frustrado(a) com facilidade
0 1 2	4. Evita olhar os outros nos olhos	0 1 2	29. Fica frustrado(a) com facilidade	0 1 2	30. Sente ciúmes ou inveja com facilidade
0 1 2	5. Não consegue se concentrar, não consegue prestar atenção por muito tempo	0 1 2	30. Sente ciúmes ou inveja com facilidade	0 1 2	31. Come ou bebe coisas que não são alimentos – não incluir doces (descreva): _____
0 1 2	6. Não consegue parar sentado(a), não para quieto(a) ou é hiperativo(a)	0 1 2	31. Come ou bebe coisas que não são alimentos – não incluir doces (descreva): _____	0 1 2	32. Tem medo de certos animais, situações ou lugares (descreva): _____
0 1 2	7. Não suporta ter as coisas fora do lugar	0 1 2	32. Tem medo de certos animais, situações ou lugares (descreva): _____	0 1 2	33. Fica magoado(a) com facilidade
0 1 2	8. Não suporta esperar; quer tudo imediatamente	0 1 2	33. Fica magoado(a) com facilidade	0 1 2	34. Machuca-se com frequência, tem tendência a sofrer acidentes
0 1 2	9. Mastiga coisas que não se deve comer	0 1 2	34. Machuca-se com frequência, tem tendência a sofrer acidentes	0 1 2	35. Mete-se em muitas brigas
0 1 2	10. Fica grudado(a) nos adultos ou é muito dependente	0 1 2	35. Mete-se em muitas brigas	0 1 2	36. Mete-se em tudo
0 1 2	11. Procura ajuda constantemente	0 1 2	36. Mete-se em tudo	0 1 2	37. Fica muito nervoso(a) quando separado(a) dos pais
0 1 2	12. Tem prisão de ventre, intestino preso (mesmo quando não está doente)	0 1 2	37. Fica muito nervoso(a) quando separado(a) dos pais	0 1 2	38. Tem dificuldade para pegar no sono
0 1 2	13. Chora muito	0 1 2	38. Tem dificuldade para pegar no sono	0 1 2	39. Tem dores de cabeça (sem causa médica)
0 1 2	14. É cruel com animais	0 1 2	39. Tem dores de cabeça (sem causa médica)	0 1 2	40. Bate nos outros
0 1 2	15. É desafiador(a)	0 1 2	40. Bate nos outros	0 1 2	41. Prende a respiração
0 1 2	16. Quer ter suas vontades atendidas na hora	0 1 2	41. Prende a respiração	0 1 2	42. Machuca animais ou pessoas sem intenção
0 1 2	17. Destroi suas próprias coisas	0 1 2	42. Machuca animais ou pessoas sem intenção	0 1 2	43. Parece infeliz sem um bom motivo
0 1 2	18. Destroi coisas de sua família ou de outras crianças	0 1 2	43. Parece infeliz sem um bom motivo	0 1 2	44. É mal-humorado(a)
0 1 2	19. Tem diarreia ou intestino solto (mesmo quando não está doente)	0 1 2	44. É mal-humorado(a)	0 1 2	45. Tem náuseas, enjôo (sem causa médica)
0 1 2	20. É desobediente	0 1 2	45. Tem náuseas, enjôo (sem causa médica)	0 1 2	46. Tem movimentos repetitivos que não consegue parar (tiques) (descreva): _____
0 1 2	21. Fica perturbado(a) com qualquer mudança na rotina	0 1 2	46. Tem movimentos repetitivos que não consegue parar (tiques) (descreva): _____	0 1 2	47. É nervoso(a) ou tenso(a)
0 1 2	22. Não quer dormir sozinho(a)	0 1 2	47. É nervoso(a) ou tenso(a)		
0 1 2	23. Não responde quando pessoas falam com ele(a)				
0 1 2	24. Não come bem (descreva): _____				
FAVOR CONFERIR SUAS RESPOSTAS E VERIFICAR SE TODOS OS ITENS FORAM RESPONDIDOS.					
Copyright 2000 T Achenbach & L Rescorla ASEBA, University of Vermont 1 South Prospect St., Burlington, VT 05401-3456 www.ASEBA.org			Versão brasileira do "Child Behavior Checklist for ages 1½-5" traduzida por: MBM Linhares, MR Santa Maria-Mengel, EFM Silveiras & MM Rocha (2010) E-mail: asebabrasil@gmail.com		
REPRODUZIDA SOB LICENÇA Nº 207-12-04-06. PROIBIDA A REPRODUÇÃO NÃO AUTORIZADA.					
PÁGINA 1					

FAVOR RESPONDER TODOS OS ITENS.

0 = NÃO É VERDADEIRA (TANTO QUANTO SABE)		1 = UM POUCO VERDADEIRA OU ALGUMAS VEZES VERDADEIRA		2 = MUITO VERDADEIRA OU FREQUENTEMENTE VERDADEIRA			
0	1	2	48. Tem pesadelos	0	1	2	76. Tem problema de fala (descreva): _____
0	1	2	49. Come demais	0	1	2	77. Fica com o olhar parado ou parece preocupado(a)
0	1	2	50. Sente-se cansado demais	0	1	2	78. Tem dores de estômago ou cólicas (sem causa médica)
0	1	2	51. Entra em pânico sem um bom motivo	0	1	2	79. Muda rapidamente da tristeza para alegria
0	1	2	52. Sente dores na barriga (sem causa médica)	0	1	2	80. Tem comportamento estranho (descreva): _____
0	1	2	53. Ataca fisicamente as pessoas	0	1	2	81. É teimoso(a), mal-humorado(a) ou fácil de se irritar
0	1	2	54. Cutuca o nariz, a pele ou outras partes do corpo (descreva): _____	0	1	2	82. Tem mudanças repentinas de humor ou de sentimentos
0	1	2	55. Mexe demais nas partes íntimas do corpo	0	1	2	83. Fica emburrado(a) facilmente
0	1	2	56. É desajeitado(a), tem má coordenação motora)	0	1	2	84. Fala ou chora durante o sono
0	1	2	57. Tem problemas com os olhos (sem causa médica) (descreva): _____	0	1	2	85. Faz birra ou é esquentado(a)
0	1	2	58. Seu comportamento não muda com punição	0	1	2	86. É muito preocupado(a) com organização ou limpeza
0	1	2	59. Muda de uma atividade para outra rapidamente	0	1	2	87. É muito medroso(a) ou ansioso(a)
0	1	2	60. Tem assaduras ou outros problemas de pele (sem causa médica)	0	1	2	88. Não é cooperativo(a)
0	1	2	61. Recusa-se a comer	0	1	2	89. É pouco ativo(a), seus movimentos são lentos ou tem falta de energia
0	1	2	62. Recusa-se a brincar de jogos movimentados	0	1	2	90. É infeliz, triste ou deprimido(a)
0	1	2	63. Balança a cabeça ou o corpo repetidamente	0	1	2	91. É barulhento(a) demais
0	1	2	64. Resiste a ir para a cama à noite	0	1	2	92. Fica incomodado com pessoas ou situações novas (descreva): _____
0	1	2	65. Resiste ao treinamento para o uso do banheiro (descreva): _____	0	1	2	93. Vomita (sem causa médica)
0	1	2	66. Grita muito	0	1	2	94. Acorda frequentemente à noite
0	1	2	67. Parece não corresponder a afeto (carinho)	0	1	2	95. Foge
0	1	2	68. Fica sem jeito na frente das pessoas com facilidade, preocupado(a) com o que os outros vão pensar dele(a)	0	1	2	96. Exige que prestem muita atenção nele(a)
0	1	2	69. É egoísta ou não divide	0	1	2	97. Choramíngia
0	1	2	70. Mostra pouco afeto (carinho) pelas pessoas	0	1	2	98. Isola-se, não se relaciona com os outros
0	1	2	71. Mostra pouco interesse pelas coisas ao seu redor	0	1	2	99. É preocupado(a)
0	1	2	72. Mostra muito pouco medo de se machucar	0	1	2	100. Por favor, escreva outros problemas do seu/sua filho(a) que não tenham sido mencionados acima
0	1	2	73. É muito acanhado(a) ou tímido(a)	0	1	2	_____
0	1	2	74. Dorme menos do que a maioria das crianças durante o dia e/ou noite (descreva): _____	0	1	2	_____
0	1	2	75. Suja-se ou brinca com as fezes	0	1	2	_____

Seu filho(a) tem alguma doença ou deficiência (física ou mental)? Não Sim – Por favor, descreva:

Qual é a sua maior preocupação em relação a seu filho(a)?

Por favor, descreva as qualidades, os aspectos mais positivos do(a) seu/sua filho(a).

FAVOR CONFERIR SUAS RESPOSTAS E VERIFICAR SE TODOS OS ITENS FORAM RESPONDIDOS.

VERSÃO BRASILEIRA DO "CHILD BEHAVIOR CHECKLIST FOR AGES 1½ -5", TRADUZIDA POR: MBM Linhares, MR Santa Maria-Mengel, EFM Silveiras &, MM Rocha (2010). E-mail: asebabrasil@gmail.com – REPRODUZIDA SOB LICENÇA Nº 207-12-04-06. PROIBIDA A REPRODUÇÃO NÃO AUTORIZADA.

Anexo F
UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

QUESTIONÁRIO MÃE

Quest _____	Data de aplicação: ____ / ____ / _____
Nome: _____	
Telefone: _____ - _____	
Endereço: _____ Bairro: _____	
Existe algum ponto de referência por perto? Qual? _____	
Pretende se mudar? (0) Não (1) Sim Provável novo endereço: _____	
Bairro: _____	Cidade: _____

1. Qual a sua idade? __ __ anos

2. Qual o seu estado civil?

(0) Solteira (1) Casada/vive companheiro
Separada ou divorciada (3) Viúva

3. Qual a sua escolaridade?

(0) Analfabeto / Primário incompleto
(1) Primário completo / Ginásial incompleto
(2) Ginásial completo / Colegial incompleto
(4) Colegial completo / Superior incompleto
(8) Superior completo

4. Na tua casa tem:

	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4 ou +
Rádio	0	1	2	3	4 ou +
Banheiro	0	1	2	3	4 ou +
Automóvel	0	1	2	3	4 ou +
Empregada mensalista	0	1	2	3	4 ou +
Máquina de lavar	0	1	2	3	4 ou +
Vídeo cassete e/ou DVD	0	1	2	3	4 ou +
Geladeira	0	1	2	3	4 ou +

Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	2	3	4 ou +
--	---	---	---	---	--------

5. Qual a escolaridade do chefe da família? (Chefe da família = pessoa de maior renda)

- (0) Analfabeto / Primário incompleto
- (1) Primário completo / Ginásial incompleto
- (2) Ginásial completo / Colegial incompleto
- (4) Colegial completo / Superior incompleto
- (8) Superior completo

6. Você trabalha? (0) Não (1) Sim

7. Com relação a sua ocupação, você:

- (0) Trabalha formalmente / carteira assinada
- (1) Trabalha informalmente / bicos
- (2) É dona-de-casa
- (3) Está desempregada
- (4) É aposentada ou encostada
- (5) É estudante

8. Em média, qual a renda somada das pessoas que moram na sua casa por mês? R\$ ___ ___ ___

9. Além de você, quantas pessoas moram na sua casa? ___ ___ pessoas

Agora vou lhe fazer algumas perguntas sobre sua saúde e de seus familiares

10. Você faz ou fez tratamento psicológico ou psiquiátrico?

- (0) Não, nunca fiz (1) Fiz, mas não faço atualmente (2) Faço atualmente

11. Você toma ou tomou remédio para problemas psicológicos/psiquiátricos?

- (0) Não, nunca tomei (1) Tomei, mas atualmente não tomo (2) Tomo atualmente

12. Alguma vez você foi internada por problemas psicológicos/psiquiátricos?

- (0) Não (1) Sim

Em relação ao seu(sua) filho(a):

13. Qual a altura? ____, ____ cm

14. Qual o peso? ____ kg

15. Possui algum problema de pele?

Sim ()

Não ()

Anexo G

QUESI/CTQ – QUESTIONÁRIO SOBRE TRAUMA NA INFÂNCIA

Enquanto eu Crescia	Nunca	Poucas Vezes	Às Vezes	Muitas Vezes	Sempre
1. Eu não tive o suficiente para comer					
2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e para me proteger					
3. As pessoas da minha família de chamavam de coisas do tipo: “Estúpido (a)”, “preguiçoso(a)” ou “feio”(a).					
4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da minha família					
5. Houve alguém na minha família que me ajudou a me sentir especial ou importante					
6. Eu tive que usar roupas sujas.					
7. Eu me senti amado (a).					
8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.					
9. Eu apanhei tanto de alguém da família que tive que ir ao hospital ou consultar um médico					
10. Nunca houve nada que eu quisesse mudar na minha família.					
11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.					
12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que me machucaram					
13. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras					
14. Pessoas da minha família me disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam					
15. Eu acredito que fui maltratado fisicamente					
16. Eu tive uma ótima infância					
17. Eu apanhei tanto, que um professor, vizinho ou médico chegou a notar					
18. Eu senti que alguém da minha família me odiava					
19. As pessoas da minha família se sentiam unidas					
20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual					
21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual					
22. Eu tive a melhor família do mundo					
23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou a assistir coisas sobre sexo					
24. Alguém me molestou					
25. Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.					
26. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.					
27. Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.					
28. Minha família foi uma fonte de força e apoio.					