



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

Tese de Doutorado
Relação Mãe-Bebê: comportamento, cognição e inflamação

Marta Knijnik Lucion
Orientadora: Márcia Kauer-Sant'Anna
Coorientadora: Patrícia Pelufo Silveira

Porto Alegre, 2017

Marta Knijnik Lucion

Relação Mãe-Bebê: comportamento, cognição e inflamação

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Kauer-Sant'Anna
Coorientadora: Profa. Dra. Patrícia Pelufo Silveira

Porto Alegre, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Knijnik Lucion, Marta
Relação Mãe-Bebê: comportamento, cognição e
inflamação / Marta Knijnik Lucion. -- 2017.
97 f.
Orientador: Marcia Kauer-Sant'Anna.

Coorientador: Patricia Pelufo Silveira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento,
Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Maternal Behavior . 2. Cognition. 3.
Interleukins . 4. Income. I. Kauer-Sant'Anna, Marcia,
orient. II. Pelufo Silveira, Patricia, coorient.
III. Título.

AGRADECIMENTOS

Às mães e aos bebês por nos acolherem em suas casas e dividirem conosco suas histórias e momentos juntos.

Às minhas orientadoras, Patrícia e Márcia, pela orientação, apoio e incentivo contínuo a novas ideias e desafios.

A Fernanda, Bibiana, Bruna, Tatiana, Suzete, Juliana e Rodrigo por me acompanharem nos mais diversos locais da nossa cidade.

À Capes, Fapergs e FIPE pelo suporte financeiro.

Aos meus pais por me proporcionarem um ambiente sensível e amoroso desde o meu nascimento.

Ao meu irmão por ser quem ele é e por me presentear com uma cunhada e um afilhado mais que especiais. Ao Tiago por ser um guri tão querido, engraçado e perspicaz.

Ao Enzo por fazer parte da minha vida e torná-la ainda melhor.

Às minhas amigas pelos anos de amizade e apoio.

RESUMO

A relação mãe-bebê é uma complexa interação entre dois indivíduos que pode trazer consequências no desenvolvimento infantil a longo prazo e aumentar o risco de psicopatologias. Alguns comportamentos maternos parecem ser mais benéficos para o desenvolvimento infantil, como a habilidade materna de perceber e se adequar às demandas de seu bebê, ter afeto positivo em relação a ele e a forma como a mãe o olha, toca e fala com ele. A presente tese buscou analisar fatores que possivelmente influenciam a habilidade materna de se tornar sensível às necessidades de seu bebê, tendo como principais focos o processamento cognitivo e fatores inflamatórios maternos. Oitenta e duas mães foram visitadas em suas casas um mês após o parto a fim de analisarmos o comportamento materno através do manual *Coding Interactive Behavior* (CIB), verificarmos o processamento cognitivo materno através de uma tarefa *go/no-go* com faces de adultos e bebês expressando diferentes emoções como estímulo e realizarmos uma coleta de sangue para análise de interleucinas inflamatórias. Os três artigos produzidos para esta tese reforçam a importância do processamento cognitivo materno na interação mãe-bebê. O primeiro deles é um artigo de revisão sobre viés atencional para faces infantis, sugerindo que este viés atencional é influenciado por diversos fatores, incluindo a parentalidade. O segundo e terceiro artigos foram elaborados utilizando a pesquisa original realizada para a presente tese. No segundo artigo, é demonstrada uma correlação positiva entre maior engajamento do sistema atencional para faces de bebês em sofrimento e a habilidade materna de perceber, interpretar e responder adequadamente aos sinais emitidos pelo bebê. O terceiro artigo integra três diferentes aspectos maternos que parecem se relacionar com a sensibilidade materna: o tempo de reação materna na tarefa de processamento cognitivo, o nível sérico de interleucina 6 (Il-6) e o nível socioeconômico materno. A forma com que a mãe olha, toca, fala com seu bebê e seu afeto durante a interação se correlacionou com o maior engajamento para faces independentemente da emoção expressa. A Il-6 esteve correlacionada negativamente com o comportamento materno sensível e positivamente com o tempo de reação na tarefa de processamento cognitivo. Os níveis periféricos de Il-6 e o comportamento materno diferiram conforme o nível socioeconômico materno, sendo que um nível socioeconômico mais baixo apresentou níveis mais elevados de Il-6 e menos comportamento materno sensível.

Esta tese reforça a ideia de que múltiplos fatores, como o processamento cognitivo, inflamação e nível socioeconômico influenciam a delicada relação mãe-bebê desde o pós-parto, e podem ser marcadores da vulnerabilidade dessa relação, ou de um comportamento materno menos sensível.

Palavras-chave: relação mãe-bebê, sensibilidade materna, processamento cognitivo, interleucina 6, nível socioeconômico

ABSTRACT

The mother-infant relationship is a complex interaction that might have long-term impact on child development and risk for psychopathology. Some maternal behaviors seem to be essential to optimize infant development, such as the maternal ability to perceive and adjust to the demands of the newborn, a positive affect towards the child, and the way she looks, touches, and talks to her infant. The present thesis sought to analyze factors that influence the maternal ability to become sensitive to her child's needs, having as main focuses the maternal cognitive processing and maternal inflammatory factors. Eighty-two mother and infant dyads were visited at home one month after delivery. In this encounter, mother-infant interaction was recorded for posterior analyses using the Coding Interactive Behavior (CIB) manual. Mothers also performed a go/no-go task with adult and infant faces expressing different emotions as stimulus as a measure of cognitive processing, and maternal blood was collected to analyze interleukins. The three articles produced for this thesis reinforce the importance of maternal cognitive processing for mother-infant interaction. The first article is a systematic review on attention bias towards infant faces, suggesting that this behavior is influenced by many factors including the parental status. The second and third articles used data of the original research carried out for the present thesis. In the second article we demonstrate a positive correlation between attentional engagement for infant faces of distress and the maternal ability to perceive, interpret and respond adequately to the signals emitted by the baby. The third article integrates three different aspects related to maternal sensitivity: maternal reaction time in cognitive processing task, serum levels of interleukin 6 (Il-6) and maternal income. The way the mother looks, touches and talks to her child, as well as her affect during the interaction correlates with greater engagement to infant and adults faces, independently of the expressed emotion. Il-6 was negatively correlated with sensitive maternal behavior and positively correlated with the reaction time in the cognitive processing task. Il-6 and maternal behavior differed according to maternal income, with lower income mothers having higher Il-6 levels and decreased scores of maternal behavior. This thesis reinforces the idea that multiple factors, such as cognitive processing, inflammation, and socioeconomic

status, influence the delicate mother-infant relationship since the early postpartum period, highlighting markers of vulnerability to altered maternal sensitivity.

Key words: mother-infant relationship, maternal sensitivity, cognitive processing, interleukin 6, income

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIPEME: Critério Brasil de Classificação Econômica da Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado
CIB: *Coding Interactive Behavior*
CPC-HCPA: Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
CRP: proteína C reativa
EPDS: Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo
GHC: Grupo Hospitalar Conceição – Hospital Nossa Senhora da Conceição
GR: glicocorticoide
HAM-A: escala de Hamilton para ansiedade
HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPA: hipotálamo-hipófise-adrenal
Il-10: interleucina 10
Il-1Ra: antagonista do receptor da interleucina 1
Il-1 β : interleucina 1 beta
Il-6: interleucina 6
LPNeC: Laboratório de Psicologia Experimental, Neurociência e Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
MAB: *maternal affiliative behavior*
mRNA: ácido ribonucleico mensageiro
ms: milissegundos
PBI: *parental bonding instrument*
SCID: Entrevista Clínica Estruturada para o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais IV – Versão Clínica
SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
SUS: Sistema Único de Saúde
TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido
TLR4: *toll-like receptor 4*
TNF α : fator de necrose tumoral alfa
TR adulto: tempo de reação materno nos blocos de faces de adultos
TR bebê: tempo de reação materno nos blocos de faces de bebês
UAMP: Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas
UBS: Unidade Básica de Saúde
UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. Comportamento Materno.....	11
1.2. Processamento Cognitivo.....	14
1.3. Interleucinas Maternas.....	18
2. OBJETIVOS.....	20
3. MATERIAIS E MÉTODOS	21
3.1. Universo e Amostragem.....	21
3.2. Logística.....	22
3.3. Instrumentos e Medidas.....	23
4. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	30
4.1. Cálculo Amostral.....	30
4.2. Análise Estatística.....	30
5. ASPECTOS ÉTICOS.....	31
6. RESULTADOS.....	32
6.1. Artigo 1: “ <i>Attentional Bias Toward Infant Faces – Review of the Adaptive and Clinical Relevance</i> ”	32
6.2. Artigo 2: “ <i>Correlation between Automatic Attention Engagement to Infant Faces and Behavioral Components of Maternal Sensitivity</i> ”	41
6.3. Artigo 3: “ <i>Cognitive Processing, Inflammation, Environment and Maternal Behavior in Early Postpartum</i> ”	51
6.4. Resultados Complementares Não Submetidos à Publicação.....	79
7. DISCUSSÃO.....	81
8. CONCLUSÃO.....	91
9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	92

1. INTRODUÇÃO

A relação da mãe com o bebê na espécie humana e em outros mamíferos tem sido extensivamente estudada sob vários enfoques. Os estudos seminais de Ainsworth (1969), Bowlby (1979) e Winnicott (1975) lançam bases fundamentais na elaboração conceitual da relação mãe-bebê (1-3). No campo dos estudos observacional e experimental de várias outras espécies animais, Tinbergen e Lorenz (1961) desenvolvem conceitos básicos da relação parental e suas repercussões no desenvolvimento dos indivíduos da geração que se forma (4, 5). Os conhecimentos dos vários aspectos envolvidos na relação mãe-bebê, tais como psicológicos, cognitivos, além do desenvolvimento neural e fisiológicos, são essenciais. Podemos ressaltar três aspectos que tornam esses conhecimentos fundamentais: o recém-nascido não sobrevive sem o cuidado materno ou de um cuidador; seu desenvolvimento é influenciado pela interação mãe-filho; e a interação mãe-filho pode ter impacto transgeracional.

1.1. Comportamento Materno

A interação mãe-bebê é uma relação complexa e delicada, a qual servirá de padrão de relações interpessoais e de reações perante diversas situações ao longo da vida (2, 3, 6). O cuidado materno inicia-se ainda na gestação (com a adequada alimentação, abstinência de substâncias que possam ser teratogênicas, mudanças de hábitos e surgimento do vínculo) e prolonga-se ao longo da vida da prole, adaptando-se às diferentes fases. O repertório comportamental de cuidados maternos é vasto, englobando o suporte físico e emocional de sua prole. A mãe (ou cuidador) é responsável pela alimentação, higiene, afeto, acolhimento e entendimento das necessidades do bebê.

A relação que a mãe desenvolve com seu bebê nos primeiros anos de vida influencia o seu desenvolvimento neurobiológico, fisiológico e emocional (7-12). Estudos observacionais demonstram a associação positiva entre a responsividade materna a emoções de seu bebê com a formação de um apego seguro na relação mãe-bebê e também com o desenvolvimento cognitivo e emocional a longo prazo (11, 13-15). Na mesma linha, estudos descrevem a associação entre distúrbios na

interação mãe-bebê e sintomas de sofrimento psíquico e psicopatologias ao longo da vida (16, 17).

Há indicativos de que os primeiros meses após o parto são um período sensível no neurodesenvolvimento humano (18). Raby *et al.*, 2015 utilizam dados de um estudo prospectivo longitudinal que acompanhou indivíduos do nascimento até os 32 anos de vida para propor que a sensibilidade materna nos primeiros três anos prediz a capacidade de estabelecer relações positivas com os pares na infância e adolescência, de estabelecer relações amorosas e um bom cuidado parental na sua vida adulta. Para Raby *et al.*, 2015, esta é uma sequência que se alimenta progressivamente: quanto mais sensível o cuidado recebido, melhor será a relação com os pares; isso influenciará a capacidade de estabelecer vínculos amorosos estáveis, o que por sua vez afeta a qualidade do cuidado proporcionado à prole (7). Relações disfuncionais e transtornos psiquiátricos maternos durante a gestação e nos primeiros anos de vida da criança impactam negativamente o desenvolvimento infantil (16, 19-22). A revista *Lancet* em novembro de 2014 publicou três revisões a respeito da saúde mental materna no período perinatal (16, 23, 24). No artigo *Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child* são abordadas as consequências de transtornos psiquiátricos maternos durante a gestação e no puerpério para o feto e o bebê (16). Neste interessante artigo, Stein *et al.*, 2014 apontam para a relação dos transtornos mentais maternos, sendo depressão puerperal o mais estudado, com alterações no desenvolvimento da prole: dificuldades de sociabilização ao longo da infância, pior desenvolvimento cognitivo, mais sintomas e episódios depressivos na infância e adolescência. De grande importância, os autores ressaltam que o cuidado parental atua como mediador da relação entre transtornos psiquiátricos e o desenvolvimento infantil. E de especial interesse para o Brasil está o dado de que o baixo nível socioeconômico possa ser um agravante dessa relação entre os transtornos mentais maternos e o desenvolvimento da prole (16).

Transtornos psiquiátricos maternos podem ser relacionados a alterações dramáticas na interação entre mães e filhos, porém mesmo modificações mais sutis do comportamento materno parecem estar associadas a alterações persistentes no desenvolvimento das crianças. Com o avanço das pesquisas sobre relação mãe-bebê, a análise dessa interação pode ser refinada. Além de se pesquisar casos extremos, como comparar mães deprimidas a mães não deprimidas, passou-se a

avaliar também variações comportamentais maternas sutis que poderiam ser benéficas para a prole (18).

Estudos relacionam a influência de determinados fatores ambientais do início da vida com alterações no desenvolvimento e na expressão da carga genética do indivíduo, determinando um padrão de saúde-doença peculiar. Agravos ambientais ocorridos na vida fetal ou nas fases iniciais da vida extrauterina relacionam-se com o surgimento de doenças crônicas ao longo da vida (25). Vários estudos em roedores demonstram que o cuidado materno e o ambiente neonatal influenciam o desenvolvimento do filhote a longo prazo e a próxima geração através de alterações epigenéticas (18, 26-29). Déficits na qualidade do cuidado materno ofertado no início da vida estão associados à redução na expressão de receptores glicocorticoides no hipocampo, afetando a retroalimentação negativa do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e, portanto, modificando a resposta dos indivíduos a estímulos estressores na vida adulta (29).

Além disso, cada vez mais fica evidenciado que a qualidade dos cuidados oferecidos para a prole no início da vida se associa ao nível de cuidados que ela será capaz de promover para a sua própria prole (30). Existem evidências de transmissão transgeracional de traços afetivos, estilo parental e aspectos maternos como apego e vínculo (31, 32). Nesse sentido, os benefícios de programas de intervenção precoce podem ser ainda maiores do que os geralmente relatados, tendo em vista a transgeracionalidade do estilo parental e a possível transmissão do efeito da intervenção entre gerações (7, 10, 17). Ou seja, promovendo a saúde mental de uma díade possivelmente abre-se o caminho para proporcionar uma relação mais sensível e adaptada nas gerações futuras.

Dentro do espectro de cuidados maternos, alguns elementos da relação mãe-bebê parecem ser decisivos para o desenvolvimento do bebê (18). O termo “sensibilidade materna” aparece na literatura como sendo um comportamento materno positivo, relacionado à formação de vínculos seguros entre a mãe e o bebê e ao desenvolvimento infantil favorável como um todo. A sensibilidade materna é caracterizada pela habilidade da mãe de entrar em contato com o filho através da comunicação verbal e não verbal, de perceber, interpretar e responder de forma adequada aos sinais de seu bebê (33). Nos primeiros meses de vida, o afeto positivo, o olhar para a face do bebê, o toque afetivo (como, por exemplo, abraçar, beijar, fazer carinho) e o “mamanhês” (fala em tom mais agudo de uso frequente

quando se conversa com bebês) são comportamentos associados a uma melhor qualidade de cuidado materno. Esses comportamentos devem estar coordenados com sinais emitidos pelo bebê para o estabelecimento de uma maternagem sensível (18, 34-36).

O grupo da Professora Dra. Ruth Feldman (Bar-Ilan University, Israel) desenvolve trabalhos de pesquisa na área da relação mãe-bebê que contribuem de maneira expressiva para o conhecimento desta complexa relação, integrando medidas comportamentais, de neuroimagem e hormonais. Em 1998, Feldman estabelece um manual de codificação de interações pais/ filhos, o *Coding Interactive Behavior* (CIB). Este se baseia na pesquisa da autora e em outras fontes importantes como Bowlby, Stern, Winnicott, Mahler, entre outros. Esse manual é composto por 43 itens, sendo 22 referentes ao comportamento de adultos, 16 infantis e cinco itens referentes à dupla. Cada item é pontuado entre um e cinco conforme a frequência e a intensidade do comportamento avaliado. O manual inicialmente foi criado para ser utilizado na codificação da relação mãe/pai-bebê de dois a 36 meses e foi ampliado para versões de codificação da relação com recém-nascidos, adolescentes e codificação de interação familiar não diádica.

Através do uso do manual, criaram-se seis constructos de caráter interativo para o primeiro ano de vida (que focam na interação e momentos de sincronia da díade): sensibilidade parental (*parental sensitivity*), “invasão” parental (*parental intrusiveness*), envolvimento social da criança (*child social involvement*), estado emocional negativo da criança (*child negative emotionality*), reciprocidade diádica (*dyadic reciprocity*) e estados diádicos negativos (*dyadic negative states*). Através desse manual, o grupo da autora ampliou o conhecimento da relação mãe-bebê de forma consistente e significativa. Diversos estudos foram realizados e publicados utilizando o CIB, incluindo coortes que acompanham as famílias desde o nascimento do bebê. Esses estudos apontam a relação entre características do comportamento materno avaliado pelo CIB e o desenvolvimento infantil (18).

1.2 Processamento Cognitivo

Diversos autores já revisaram e enfatizaram a importância do processamento cognitivo para o desenvolvimento da sensibilidade materna (17, 37, 38). Em destaque está a capacidade materna de perceber diferentes sinais, por muitas vezes

sutis, emitidos pelo bebê e de priorizar estímulos e demandas do bebê em ambientes complexos com diferentes níveis de estimulação (17).

Sander *et al.*, 2003 propõem que a saliência de um estímulo não depende apenas de suas características de medo e ameaça. Eles sugerem que a amígdala tem um papel de detector de relevância do estímulo para priorizar seu processamento, a fim de desencadear o comportamento adequado para cada situação. O processamento cognitivo, principalmente a atenção, é modulado pela relevância biológica do estímulo para sobrevivência, pelo aprendizado prévio em relação ao estímulo e por sua capacidade de estimular o sistema de recompensa (39, 40). Nesse contexto, faces humanas parecem ser estímulos salientes a serem priorizados pelo sistema de atenção. Bindemann *et al.*, 2005 demonstraram a preferência do sistema de atenção de adultos por faces de outros adultos, conhecidos e desconhecidos, em relação a objetos e a grafia de nomes de pessoas conhecidas (41).

Tendo em vista a importância do sistema de atenção no comportamento materno, o primeiro artigo elaborado para esta tese visa analisar se faces de bebês podem ser consideradas um estímulo saliente o suficiente para serem priorizadas pelo sistema atencional de adultos (homens e mulheres) em relação a outros estímulos. O artigo de revisão sistemática "*Attentional Bias Toward Infant Faces – Review of the Adaptive and Clinical Relevance*", publicado na revista *International Journal of Psychophysiology* (página 31), reúne um conjunto de dados evidenciando que faces de bebês são um estímulo saliente para adultos, sendo que a intensidade da saliência é influenciada pela parentalidade e sexo do participante. Faces de crianças capturam mais a atenção de mulheres do que de homens e mais de mães e pais do que de pessoas sem filhos (42).

Em mulheres que são mães, a maior saliência de faces de bebês provavelmente tem relação com a importância que o cuidado materno desempenha na sobrevivência da espécie humana. A maior atenção para sinais infantis pode ter sido uma adaptação evolutiva, já que nos primeiros meses após o nascimento a comunicação do bebê é predominantemente não verbal (43). A visualização de faces humanas ativa regiões do sistema nervoso central relacionadas à atenção (região parietal, sulco intraparietal, pre-cúneo e córtex cingulado anterior), ao processamento de emoções (córtex orbitofrontal, córtices cingulado anterior e medial, ínsula) e de prazer (por exemplo: núcleo accumbens e amígdala), à empatia

(córtex cingulado anterior) e ao comportamento motor (por exemplo: giro frontal superior), sendo que estímulos envolvendo faces de crianças geram ativação de maior intensidade nessas regiões do que estímulos com faces de adultos (37, 44, 45). Desta forma, possivelmente o processamento cognitivo de faces infantis desencadeia o comportamento da mãe.

De fato, estudos de neuroimagem demonstram que mães com diferentes características de comportamento materno apresentam variações na ativação cerebral quando expostas a imagens e sons de crianças (46-49). Mães com comportamento mais sensível em relação ao bebê apresentam ativação mais sincrônica da rede da amígdala medial (a rede da amígdala medial é descrita pelos autores como conexão entre núcleo accumbens, amígdala medial, hipotálamo rostral, córtex pré-frontal ventromedial, córtex cingulado anterior subgenual e córtex cingulado posterior) do que mães menos sensíveis (50). Os mesmos autores em estudo anterior já haviam demonstrado que mães que apresentavam maior sensibilidade materna, avaliada por suas habilidades em perceber sinais emitidos pelo bebê e reagir de forma adequada a eles, apresentam diferenças no padrão de ativação neuronal quando comparadas a mães com comportamento invasivo. O comportamento materno invasivo neste estudo foi caracterizado por momentos em que a mãe interrompe, redireciona a atenção ou estimula de forma inapropriada o bebê sem respeitar os sinais emitidos por ele. Enquanto a sensibilidade é caracterizada por uma interação orientada pelos sinais do bebê, no comportamento invasivo o desejo da mãe direciona a interação mesmo que se oponha aos sinais emitidos pelo bebê. Um exemplo de comportamento invasivo é estimular fisicamente ou com aumento da intensidade da voz um bebê que está bocejando, emitindo sinais de que está com sono. Ao serem expostas a vídeos de seus filhos, mães com maior sensibilidade apresentam maior ativação do núcleo accumbens esquerdo e menor da amígdala direita do que mães invasivas (47). As mães com maior sensibilidade apresentam um padrão organizado e previsível de ativação dessa circuitaria límbica durante a visualização do comportamento materno com seu próprio filho; já as mães com comportamento invasivo apresentam um padrão não organizado de funcionamento desta mesma região (47). Ambos estudos reforçam a importância do sistema de recompensa e empatia para a sensibilidade materna, em especial a importância da organização da ativação dessas regiões para o comportamento materno.

Estudos que não utilizam neuroimagem também evidenciam a associação entre diferenças no processamento de estímulos com alterações do comportamento materno (51-54). A Dra. Rebecca Pearson (Bristol University) desenvolveu uma tarefa de processamento cognitivo do tipo *go/no-go* utilizando faces de bebês e adultos expressando emoções (52). A tarefa é composta por seis blocos (três representando faces infantis e três representando adultos), sendo que cada bloco possui faces expressando uma emoção diferente (alegre/neutro/sofrimento nos bebês, alegre/neutro/com medo nos adultos). A tarefa tem por objetivo avaliar o engajamento do sistema atencional por cada estímulo através do tempo de reação para cada bloco. Em uma sequência de artigos, Pearson demonstra que gestantes ao longo da gravidez apresentam viés atencional para faces de bebês em sofrimento. A autora argumenta que a maior saliência do sofrimento infantil para o sistema atencional materno pode ser adaptativo devido à importância de a mãe perceber o sofrimento do bebê de forma prioritária, tendo em vista que esse pode significar um maior risco para a integridade física ou emocional do bebê (51, 52, 55, 56).

No artigo *Depressive symptoms in early pregnancy disrupt attentional processing of infant emotion*, utilizando sua tarefa de processamento cognitivo, Pearson e seus colegas concluíram que gestantes com sintomas depressivos apresentam alteração do processamento cognitivo de faces infantis expressando sofrimento. Diferentemente de mães sem sintomas depressivos, mães com sintomas depressivos não apresentam viés atencional para faces de bebês em sofrimento (52). O viés atencional para faces de bebê em sofrimento foi calculado subtraindo a média do tempo de reação nos blocos com faces de bebês alegres e neutros do tempo médio de reação dos bebês em sofrimento. Seguindo as mesmas participantes ao longo da gestação e puerpério, a equipe de pesquisadores demonstrou que gestantes com maior viés atencional para faces de sofrimento infantil posteriormente descrevem ter melhor vínculo no pós-parto com seu bebê através de um questionário autoaplicável (51). A tarefa *go/no-go* utilizada pela Dra. Pearson nestes estudos parece ser uma interessante medida do processamento cognitivo materno de diferentes emoções infantis. Apesar dos resultados importantes descritos pela Dra. Pearson e seus colegas, não há dados que correlacionem o processamento cognitivo de faces infantis nessa tarefa com medidas comportamentais da relação mãe-bebê para podermos afirmar que o maior

engajamento do sistema atencional para faces de sofrimento está efetivamente relacionado à maior sensibilidade materna.

1.3. Interleucinas Maternas

Tanto aspectos ambientais como biológicos são capazes de influenciar o comportamento materno e também suas várias etapas do processamento cognitivo. O papel do sistema imune, em especial das interleucinas, no comportamento humano tem sido alvo de estudos nos últimos anos. O sistema imune interage com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e com os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico (57). Alguns estudos sugerem que estas interações sejam o motivo pelo qual a neuroinflamação está relacionada a transtornos psiquiátricos como depressão, transtorno de humor bipolar e esquizofrenia (57, 58).

As interleucinas inflamatórias são capazes de alterar a ativação do sistema de recompensa, o que por sua vez é fundamental para a expressão do comportamento materno e para o processamento de estímulos (50, 59-61). Um estudo que injetou endotoxinas em humanos observou que índices mais altos de Il-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF α) se correlacionam a um aumento na anedonia e a uma menor ativação do estriado ventral durante uma tarefa que estimulava antecipação de recompensa. Esse estudo sugere que o processo inflamatório influencia o sistema de recompensa diminuindo sua ativação (62). Interleucinas inflamatórias, em especial a Il-6, parecem influenciar o processamento cognitivo. Níveis mais altos de Il-6 estão correlacionados a prejuízo cognitivo em pacientes com doenças cardiovasculares, com cirrose, com transtorno de humor e em dependentes químicos (63-66).

O sistema imune é altamente permeável a estímulos ambientais. Por exemplo, baixo nível socioeconômico vem sendo consistentemente associado a maior nível de Il-6 periférico (67-70). Essa interferência inicia na infância, tendo efeito a longo prazo. Indivíduos criados em um ambiente socioeconômico desfavorável durante a infância apresentam níveis mais altos de Il-6 na vida adulta, sendo que o nível socioeconômico nos primeiros dois anos de vida parece ter um impacto ainda maior (67). Essa relação entre Il-6 e nível socioeconômico na infância é influenciada por eventos estressores e suporte social. Enquanto eventos negativos

favorecem o aumento do Il-6 (71), o suporte social parece atuar de forma a reduzir a reatividade do Il-6 em situações de estresse em pessoas que cresceram em ambiente de baixa renda (72).

Apesar da importância do assunto, ainda há poucos estudos que integrem os diversos aspectos que podem influenciar a interação mãe-bebê em amostras comunitárias. Uma análise multidimensional relacionando fatores comportamentais, cognitivos, ambientais e biológicos maternos que podem influenciar a relação mãe-bebê é relevante pela complexidade e abrangência do tema. A caracterização de elementos emocionais, cognitivos, fisiológicos e ambientais que influenciam a delicada relação mãe-bebê pode auxiliar na identificação de díades mais vulneráveis e de possíveis pontos de intervenção.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi analisar de forma integrada diferentes aspectos maternos que possam influenciar a relação mãe-bebê em amostra comunitária no primeiro mês após o parto. O trabalho desenvolveu-se através dos seguintes objetivos específicos:

- Revisar a literatura existente sobre viés atencional para faces infantis. Este objetivo resultou no artigo de revisão sistemática “*Attentional Bias Toward Infant Faces – Review Of The Adaptive And Clinical Relevance*”, publicado na revista *International Journal of Psychophysiology* em abril de 2017, aqui apresentado no item 6.1, página 31.
- Analisar a correlação entre sensibilidade materna e processamento cognitivo de faces de bebês e adultos expressando diferentes emoções em uma tarefa go/ no-go. Os resultados deste objetivo estão expressos no artigo “*Correlation between Automatic Attention Engagement to Infant Faces and Behavioral Components of Maternal Sensitivity*”, página 40, submetido à publicação na revista *Child Development*
- Avaliar a correlação de marcadores de neuroinflamação (interleucina 10 (IL-10), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e processamento cognitivo. Os resultados deste objetivo estão expressos no artigo “*Cognitive Processing, Inflammation, Environment and Maternal Behavior in Early Postpartum*”, página 50, submetido à publicação na revista *Biological Psychiatry* e página 78 item 6.4 dos resultados.
- Analisar a correlação entre marcadores de neuroinflamação e comportamento materno. Os resultados deste objetivo também estão expressos no artigo “*Cognitive Processing, Inflammation, Environment and Maternal Behavior in Early Postpartum*”, página 50 submetido à publicação na revista *Biological Psychiatry*.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Universo e Amostragem

As participantes deste projeto são provenientes de dois serviços públicos de atendimento à saúde da cidade de Porto Alegre: usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) que frequentavam a Unidade Básica de Saúde Santa Cecília (UBS Santa Cecília) para o seu pré-natal ou que realizaram o parto no Hospital Nossa Senhora da Conceição (GHC) e que preenchem os critérios de inclusão/exclusão para participar do projeto.

A UBS Santa Cecília fica localizada no bairro Santa Cecília, na região central de Porto Alegre. É vinculada ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e à Secretaria Municipal de Saúde. A UBS Santa Cecília é composta por quatro equipes de Saúde da Família. Seu atendimento abrange uma população estimada de 35 mil pessoas (73). Devido a sua localização geográfica, a população atendida apresenta nível socioeconômico heterogêneo, com famílias de classe média, baixa e alguns bolsões de extrema vulnerabilidade social.

O Hospital Nossa Senhora da Conceição é um hospital do SUS com nível de atendimento terciário localizado no bairro Cristo Redentor em Porto Alegre. Atende pacientes de diferentes regiões do Rio Grande do Sul, principalmente da capital. Sua maternidade está entre as maiores do estado, realizando mais de 4 mil partos ao ano.

Critérios de Inclusão

- idade igual ou superior a 18 anos;
- gestante ou puérpera no primeiro mês após o parto de nativo;
- bebê hígido com nascimento a termo (igual ou superior a 37 semanas gestacionais) que tenha tido alta hospitalar com a mãe após o nascimento;
- morar em Porto Alegre.

Critérios de Exclusão

- gemelaridade;
- malformações congênitas fetais, síndromes congênitas no recém-nascido;

- alterações auditivas, visuais e doenças crônicas no recém-nascido;
- mães com dependência química a substâncias ilícitas;
- ter tido cinco ou mais gestações.

3.2. Logística

O projeto tinha como objetivo realizar três encontros com as participantes: o primeiro para convite, apresentação e aceite do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e coleta de dados sociodemográficos; o segundo e terceiro a serem realizados no domicílio das participantes aproximadamente um e três meses após o parto. Esta tese pretende abordar resultados referentes aos dois primeiros encontros, portanto, apenas a metodologia destes será descrita.

Contato Inicial:

Para participantes provenientes do GHC, o contato inicial ocorria na maternidade até 72 horas após o parto. Já as participantes provenientes da UBS Santa Cecília eram convidadas em uma de suas consultas de rotina do pré-natal e do puerpério ou enquanto aguardavam para fazer o teste do pezinho de seus bebês.

Neste primeiro momento, os pesquisadores explicavam o projeto para a gestante e/ou puérpera (e possíveis acompanhantes) e a convidavam a participar do estudo, juntamente com seu filho. Havendo interesse, o TCLE era apresentado, possíveis dúvidas esclarecidas e, se de acordo, a puérpera assinava o Termo.

Após o aceite, era preenchida uma ficha com os contatos da participante, dados obstétricos e o Critério Brasil de Classificação Econômica (ABIPEME) versão 2014 (74).

Ao final, uma nova data era marcada com a puérpera para que a equipe realizasse uma visita domiciliar. A mesma era confirmada por telefone antes da data combinada. No caso das gestantes, era proposto para as mesmas que a equipe manteria contato telefônico para saber da evolução da gestação e data do parto e então marcar a data da visita domiciliar.

Originalmente foi proposto que os encontros fossem realizados no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CPC-HCPA). Após 31 mães terem aceitado participar do projeto e apenas cinco comparecerem ao

encontro do primeiro mês no CPC-HCPA, a estratégia de coleta foi modificada para visita domiciliar.

Encontro um mês após o parto:

O primeiro encontro domiciliar ocorria entre 25 e 40 dias após o parto no período da tarde (entre 14 e 18 horas). O encontro durava cerca de 1 hora e 30 minutos.

Ao chegar ao domicílio da participante, explicava-se como ocorreria o encontro. Tentava-se manter sempre a mesma ordem de acontecimentos, porém conforme a disponibilidade do bebê por vezes a rotina era modificada.

Iniciava-se com o preenchimento do questionário geral de quatro semanas após o parto. Este contém informações clínicas a respeito da mãe e do bebê.

Logo após, a puérpera realizava uma tarefa de processamento cognitivo com faces de adultos e bebês expressando diferentes emoções com duração de cerca de 15 minutos. A tarefa era realizada em computador portátil levado pela equipe de pesquisa.

Enquanto a puérpera realizava a tarefa de processamento cognitivo, o bebê era avaliado através do Roteiro de Avaliação do Comportamento Visuomotor do Lactente, para avaliação e qualificação das funções oculomotoras (fixação visual, contato ocular, exploração visual do ambiente, seguimento visual horizontal) e apendiculares (aumento da movimentação de membros superiores, estender o braço em direção ao objeto visualizado), com duração máxima de dez minutos (75).

Na sequência, mãe e filho eram filmados em interação livre por cinco minutos. A mãe era orientada a agir de forma mais natural possível com seu bebê. Após a filmagem da interação mãe-bebê, eram aplicadas a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica (SCID) e a escala de Hamilton para ansiedade (HAM-A) por psiquiatra treinada, e a participante respondia à Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS).

A visita terminava com a coleta da saliva materna e do bebê, leite e sangue materno. Coletadores treinados realizavam a retirada de sangue. A amostra de leite era coletada pela própria participante.

3.3. Instrumentos e Medidas

Tarefa de Processamento Cognitivo:

A tarefa de processamento cognitivo empregada no projeto foi desenvolvida pelo grupo do Laboratório de Psicologia Experimental, Neurociência e Comportamento (LPNeC/UFRGS). Este grupo baseou-se na tarefa de processamento cognitivo utilizada por Pearson (51, 52, 55, 56) fazendo uso dos mesmos parâmetros para elaborar o instrumento com imagens de faces validadas para a população brasileira (76).

A tarefa consiste em um teste do tipo *go/no-go*, composto por dois blocos de treino e seis blocos-testes. Cada bloco-teste apresenta 30 imagens de estímulo. Os estímulos de interesse são imagens de faces de adultos e crianças expressando diferentes emoções; no caso de adultos, medo, neutralidade e alegria, e nos bebês, sofrimento (expressão de choro), neutralidade e alegria (bebê sorrindo). Entre cada bloco existe uma tela de intervalo na qual a participante decide quando retornar à tarefa.

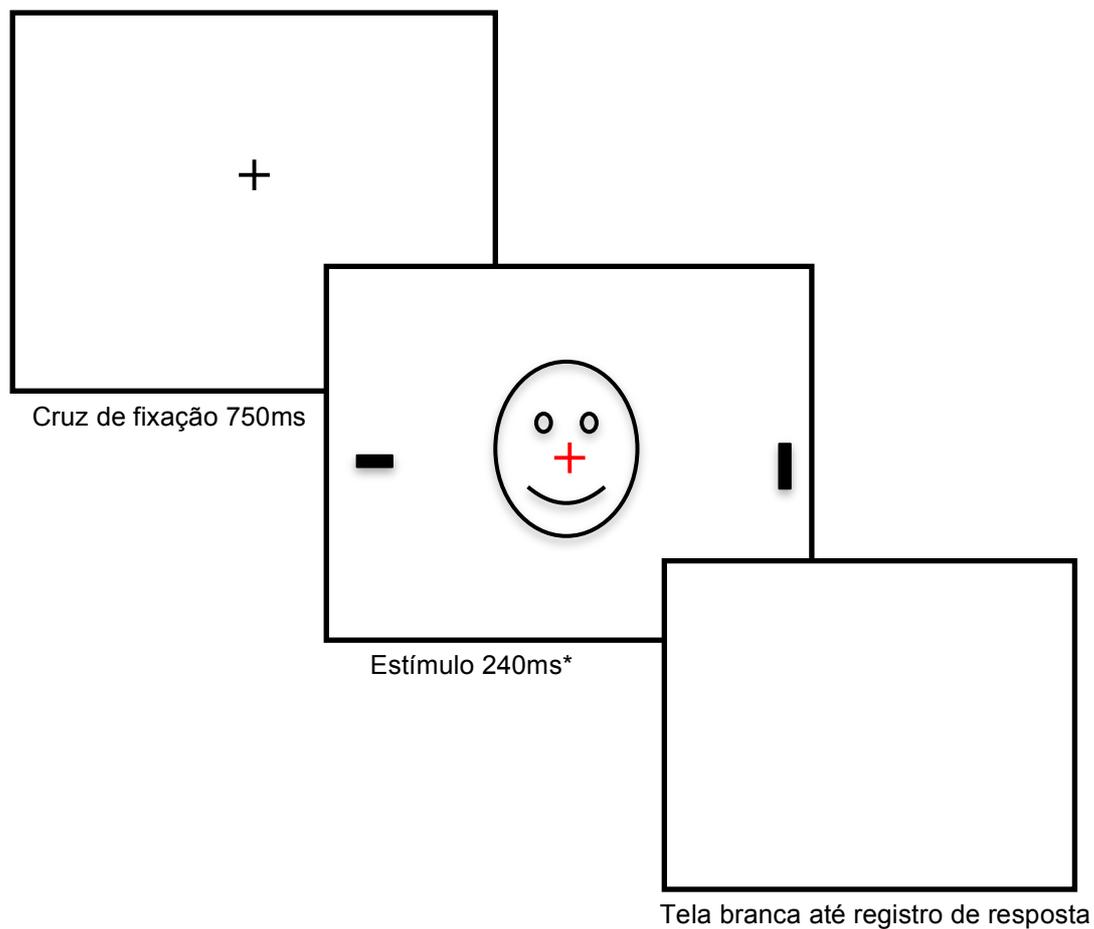
O teste inicia com o aparecimento de uma cruz preta no centro da tela. Logo em seguida, no fundo da tela aparece uma imagem de estímulo por vez, sobreposta por uma cruz vermelha ou verde centralizada na imagem. Após o aparecimento dessas imagens surgirá uma linha vertical e uma horizontal na periferia da tela. As participantes são instruídas a ignorar a imagem atrás da cruz e responder se a linha vertical está à esquerda ou à direita da tela quando a cruz for verde (*go trial*) e a apenas apertar a tecla de espaço quando a cruz for vermelha (*no-go trial*). A imagem com a cruz à frente e as linhas apareceram por 240 milissegundos (ms). A seguir, uma tela branca surgirá aguardando a resposta da participante. O tempo de reação para cada estímulo é computado em milissegundos. A Figura 1 representa um modelo gráfico da tarefa de processamento cognitivo. Na figura se utilizou o desenho de um rosto, enquanto na tarefa foram utilizadas fotos de faces.

Quanto maior a atenção voltada para o estímulo atrás da cruz, mais tempo a pessoa leva para deslocar sua atenção deste para as linhas na periferia, ou seja, haverá maior tempo de reação computado pelo programa. A tarefa visa avaliar atenção não propositalmente dirigida ao estímulo.

A tarefa experimental é apresentada em um notebook da marca Dell, com monitor de 15 polegadas, e respostas são dadas por meio de duas telas de uma caixa de resposta serial do E-prime (Psychology Software Tools, Inc., EUA). O

software E-prime é utilizado para o controle do tempo de exposição e registro das respostas. O software também controla a randomização das imagens.

Figura1. Modelo da Tarefa de Processamento Cognitivo



*Imagem de face meramente ilustrativa, a tarefa de processamento cognitivo utilizou fotos de adultos e bebês.

Relação Mãe-Bebê – Coding Interactive Behavior:

A avaliação da interação mãe-bebê é realizada através do *Coding Interactive Behavior* (CIB), utilizando a versão para recém-nascidos (77).

A codificação para recém-nascidos consiste em uma análise detalhada dos cinco minutos de interação livre entre a mãe e seu bebê. A cada dez segundos deve-se pontuar comportamentos maternos e do bebê que ocorreram naquele período.

São avaliados cinco comportamentos maternos, que podem ser categorizados da seguinte forma:

1. Olhar materno: olha para a face e o corpo do bebê, para o ambiente, para outra pessoa ou para um brinquedo, com atenção conjunta.
2. Afeto materno: positivo, neutro, negativo.
3. Vocalização materna: fala em “mamanhês” (voz frequentemente utilizada para se falar com bebês caracterizada pelo tom mais agudo), fala com o bebê como se falasse com um adulto, fala com outra pessoa, canta, permanece em silêncio.
4. Toque materno: toque afetuoso, manipulação das extremidades, toque proprioceptivo (por exemplo, trocar o bebê de posição), balançar, toque funcional (por exemplo, trocar fralda/roupa/limpar o bebê), toque com objeto, toque estimulatório, toque passivo, sem toque.
5. Posição mãe-bebê: embalando no colo, carregando contra o ombro, segurando no ar, no colo, sem ser segurado pela mãe (por exemplo, bebê está no berço).

E são pontuados três comportamentos do bebê:

1. Vocalização: choro/gemido, vocalizações neutras ou positivas, sem vocalização.
2. Estado de alerta: olha para a face da mãe, olha para o ambiente, olha para um brinquedo ou objeto, cansado/sonolento, dormindo.
3. Afeto: positivo, neutro ou negativo.

Ao final da codificação se tem a proporção de tempo que a mãe e o bebê realizaram cada comportamento. Em seus artigos referentes aos primeiros dois meses de vida, o grupo da Dra. Ruth Feldman frequentemente utiliza o termo *maternal affiliative behavior* como medida de sensibilidade materna. O *maternal*

affiliative behavior é obtido pela soma dos tempos em que a mãe toca de forma afetuosa seu bebê, utiliza o “mamanhês” em sua fala, tem afeto positivo durante a interação e olha para a face do bebê.

Além da codificação, a cada dez segundos, três itens da atitude materna são pontuados durante os cinco minutos de interação mãe-bebê: *parental acknowledging*, *parental intrusiveness* e *parental affect*. Esses itens não são avaliados a cada dez segundos e sim ao se considerar toda a interação. Seu escore varia de um a cinco, sendo que um sugere que o comportamento avaliado ocorre muito pouco e cinco que ocorre em sua máxima intensidade. O *parental acknowledging* reflete a habilidade materna de estar atenta e receptiva aos sinais emitidos pelo seu bebê e de responder de forma adequada aos mesmos. O *parental intrusiveness* é caracterizado pelo comportamento da mãe de interromper a atividade do bebê, redirecionar a atenção do bebê para ações de interesse materno ou propostas por ela. *Parental affect* representa o afeto expresso pela mãe durante a interação.

A aplicação do Manual do CIB exige treinamento teórico e prático com os autores do instrumento. O mesmo foi realizado, obtendo escore de reabilidade interna de 81% e autorização para o uso do manual.

Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica (SCID):

A SCID é uma escala baseada nos critérios diagnósticos do DSM-IV já amplamente validada para utilização em pesquisa como forma de aferir diagnósticos de transtornos psiquiátricos. A escala tem validação para uso no Brasil (78).

Escala de Depressão Pós-Natal de Edimburgo (EPDS):

A EPDS consiste em um instrumento de autorregistro composto de dez itens, referentes aos últimos sete dias, para avaliar a presença e a intensidade de sintomas depressivos.

Seus itens incluem sintomas psíquicos como humor depressivo (sensação de tristeza, autodesvalorização e sentimentos de culpa, ideias de morte ou suicídio), perda do prazer em atividades anteriormente consideradas agradáveis, fadiga, diminuição da capacidade de pensar, de concentrar-se ou de tomar decisões, além de sintomas fisiológicos (insônia ou aumento do sono) e alterações do comportamento (crises de choro). A somatória dos pontos perfaz escore de 30,

sendo considerado de sintomatologia depressiva valor igual ou superior a 12, como definido na validação da escala em uma amostra brasileira (79).

Escala de Hamilton para Ansiedade:

A Escala de Hamilton para Ansiedade tem como finalidade avaliar sintomas ansiosos. A Hamilton é uma das escalas mais utilizadas e tem validação para uso em português (80). A escala é composta por 14 itens, e cada pergunta é dividida em cinco respostas que variam de zero (não presente) até quatro (gravemente presente). Sua graduação varia de acordo com o somatório dos escores: soma até 17 indica ausência de ansiedade ou ansiedade leve; de 18 a 24, ansiedade leve a moderada; e de 25 a 56 de moderada a grave (81, 82).

Critério Brasil de Classificação Econômica – ABIPEME:

O questionário ABIPEME na sua versão 2014 foi utilizado para definir o nível socioeconômico das participantes (74). O ABIPEME avalia o nível socioeconômico através de perguntas referentes ao imóvel que a família reside, posse de eletrodomésticos, veículos automotivos e nível educacional de quem apresenta maior renda na família. O ABIPEME 2014 é dividido em seis classes sociais. A Tabela 3.3.1 abaixo apresenta as classes e o valor de renda média bruta mensal para a respectiva classe.

Tabela 3.3.1. Referência de Classe e Renda mensal

Classes	Renda média bruta mensal em reais
Classe A	11.037
Classe B1	6.006
Classe B2	3.118
Classe C1	1.865
Classe C2	1.277
Classe DE	895

Medidas de Interleucinas:

As amostras de sangue foram coletadas por punção da veia cubital entre as 14 e 18 horas do dia da visita domiciliar. As amostras eram guardadas em ambiente refrigerado até serem processadas e estocadas na Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas (UAMP). As amostras de sangue foram centrifugadas a -4°C por dez minutos. O soro foi alíquotado e congelado a -70°C até a data da análise.

As interleucinas foram analisadas utilizando o kit *Milliplex[®] Map Human High Sensitivity T Cell Magnetic Bead Panel*. O processamento do teste ocorreu conforme as instruções do kit e foi realizado em amostra nunca antes descongeladas. A sensibilidade mínima para cada interleucina é de: Il-6 = 0.11pg/ml; Il-10 = 0.56pg/ml; Il-1 β = 0.14pg/ml; TNF α = 0.16pg/ml. Foram excluídas três medidas de TNF α e nove de Il-6 por não terem atingido contagem suficiente de *beads* de acordo com o manual.

4. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

4.1. Cálculo Amostral

O tamanho da amostra foi calculado considerando a possibilidade de detecção de diferença no viés atencional descrito por Pearson *et al.*, 2011 em relação ao viés atencional frente a faces de sofrimento versus neutra de bebês em mães com diferentes níveis de cuidado materno. Foi adotado um nível de significância de 5% e poder de 95%, obtendo 84 pares mãe-filho (51).

4.2. Análise Estatística

O banco de dados foi elaborado no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Todos os dados passaram por dupla digitação e foram checados para detectar possíveis incongruências.

Para as análises, foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) e um intervalo de confiança de 95%. Os dados foram analisados com os programas estatísticos Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ou com o Software Stata 14.0 (StataCorp LP, TX, USA).

Variáveis quantitativas foram descritas como médias, e o desvio padrão da média e variáveis categóricas foram por sua frequência relativa (porcentagem %).

A normalidade das variáveis utilizadas nas análises foi conferida através do teste de Shapiro–Wilk. No caso de variáveis com distribuição não normal fez-se a transformação da mesma em normal, realizando transformação em logaritmo, ou utilizou-se de teste estatístico não paramétrico, como a correlação de Spearman.

A associação entre variáveis contínuas normais foi realizada através de correlação bivariável de Pearson, e o Teste *t* de Student foi utilizado para comparar médias entre grupos.

No artigo 1, os tamanhos de efeitos foram calculados de acordo com Cohen, 1977.

No artigo 3, foi utilizado um modelo de equação estrutural incluindo nível socioeconômico, II-6, tempo de reação na tarefa de processamento cognitivo e *maternal affiliative behavior* a fim de analisar essas variáveis em conjunto.

5. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do HCPA (número 13-0507) e do GHC (número CAAE: 24111113.3.0000.5327).

Foram garantidos o anonimato e a confidencialidade dos dados dos participantes, os quais foram utilizados apenas para os trabalhos relacionados ao projeto e serão guardados por no máximo cinco anos, sendo totalmente destruídos após esse prazo, conforme a Resolução 196/96 IX.2.

6. RESULTADOS

6.1. Artigo 1: “*Attentional Bias Toward Infant Faces – Review of the Adaptive and Clinical Relevance*”

Publicado na revista *International Journal of Psychophysiology* em abril de 2017
Fator de Impacto 2016: 2.582

DOI: [10.1016/j.ijpsycho.2017.01.008](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.01.008)

6.2. Artigo 2: “*Correlation between Automatic Attention Engagement to Infant Faces and Behavioral Components of Maternal Sensitivity*”

Submetido à revista *Child Development*

Fator de Impacto 2016: 4.195

6.3. Artigo 3: “*Cognitive Processing, Inflammation, Environment and Maternal Behavior in Early Postpartum*”

Submetido à revista *Biological Psychiatry*

Fator de Impacto 2015: 11.212

7. DISCUSSÃO

Nesta tese, observamos que a qualidade do comportamento maternal é influenciada por uma série de fatores, entre eles fatores intrínsecos como a cognição materna, seu estado de saúde mental e metabolismo, assim como fatores extrínsecos como o nível socioeconômico. A análise conjunta dos três artigos elaborados para esta tese reforça a ideia de que exista uma interação entre processamento cognitivo e comportamento materno.

O artigo de revisão “*Attentional Bias Toward Infant Faces – Review of the Adaptive and Clinical Relevance*” aponta a relevância de estímulos infantis para o sistema atencional materno e sugere que a parentalidade modifica o processamento cognitivo de estímulos infantis. Vimos que, aprofundando-se na análise do processamento cognitivo materno a estímulos infantis, a Dra. Rebecca Pearson realizou uma sequência de estudos que acompanhou mulheres ao longo da gestação. Nessas pesquisas, ela reforça a importância da priorização de faces infantis expressando sofrimento pelo sistema atencional materno em comparação a faces neutras e alegres. Em seus estudos ela demonstra que gestantes com sintomas depressivos não apresentam priorização do processamento cognitivo para faces de sofrimento infantil, e que gestantes que não apresentam essa priorização referem pior vínculo mãe-bebê no pós- parto (51, 52, 56).

Seguindo ideias levantadas na revisão, e principalmente pelos estudos da Dra. Pearson, esta tese se desenvolveu para aprofundar a análise da relação entre o processamento cognitivo de faces infantis expressando diferentes emoções e o comportamento materno. Diferentemente de estudos anteriores, nosso trabalho optou por avaliar o processamento cognitivo durante o puerpério e não durante o período gestacional. O puerpério, apesar de bruscamente iniciado após o parto, é um intenso período de transição em aspectos fisiológicos e socioemocionais femininos, sendo um momento caracterizado por maior vulnerabilidade para o surgimento de transtornos psiquiátricos (16, 24). Além disso, optamos por avaliar o comportamento materno através de filmagens da interação da mãe com seu bebê em vez de apenas aplicar questionários sobre o vínculo. Apesar de alguns questionários sobre vínculo mãe-bebê terem boa correlação com medidas comportamentais, preferimos utilizar filmagens a fim de ter uma análise ampla do

comportamento da díade, em especial sobre a sensibilidade materna, e minimizar o componente da percepção materna sobre a relação que ocorre quando a mãe responde a questionários (51).

É interessante perceber que diferentes componentes do constructo de sensibilidade materna estão relacionados a diferentes aspectos do processamento cognitivo. No artigo “*Correlation between Automatic Attention Engagement to Infant Faces and Behavior Components of Maternal Sensitivity*”, o tempo de reação das mães para faces de bebês expressando sofrimento teve correlação positiva com o *parental acknowledging*, um comportamento que exige reflexão e interpretação materna dos sinais emitidos do bebê. Por outro lado, no artigo “*Cognitive Processing, Inflammation, Environment and Maternal Behavior in Early Postpartum*”, quando utilizando o modelo de equação estrutural, os tempos de reação para faces de bebês e adultos expressando as três emoções propostas (sofrimento/medo, neutralidade e alegria) se correlacionavam com o *maternal affiliative behavior*. Este componente da sensibilidade materna pode ser descrito como um conjunto de comportamentos afetivos: o toque afetuoso (por exemplo, fazer carinho, abraçar), o modo de falar com o bebê em tom mais agudo e direcionado para ele, o afeto positivo expresso por faces de alegria e tranquilidade por parte da mãe e o olhar da mãe para o seu bebê. Tanto o *parental acknowledging* quanto o *maternal affiliative behavior* expressam características de comportamento materno sensível, segundo o modelo da Dra. Ruth Feldman, porém são comportamentos distintos e que se complementam. Não basta a mãe falar de forma afetuosa com seu bebê, acariciá-lo, olhá-lo se isso não é feito em sintonia com os sinais emitidos pelo bebê naquele momento. Vale destacar que também foi analisada a possível correlação entre o tempo de reação para faces de sofrimento infantil e o *maternal affiliative behavior*, sendo que não houve correlação. Essa constatação sugere que o processamento cognitivo do sofrimento infantil pela mãe durante o puerpério seja especificamente correlacionado ao *parental acknowledging* e não a vários componentes do comportamento materno.

Ainsworth (1985) não incluiu o afeto materno em sua definição de sensibilidade materna, porém autores posteriores passaram a considerar o afeto como mais um componente importante para uma maternagem sensível (83). De fato, talvez essas diferentes características de sensibilidade materna influenciem o desenvolvimento do bebê de maneira distinta. Por exemplo, Davidov *et al.*, 2006

sugerem que o maternal *warmth* (descrito nesse artigo como o prazer da mãe em interagir com seu filho, a admiração que tem por ele, o afeto expresso – como carinho e elogios) prediz a habilidade da criança de regular afetos positivos. A maneira como a mãe reage a momentos de frustração e sofrimento prediz a habilidade da criança de empatizar com o sofrimento de outros e de regular afetos negativos (84).

Conforme dito na Introdução, *parental acknowledging* consiste na habilidade materna de perceber os sinais emitidos por seu(ua) filho(a) e sinalizar esse entendimento de forma adequada para ele(a). É um comportamento fundamental para o desenvolvimento da sintonia entre a mãe e o bebê, e mesmo ao longo da vida dos indivíduos. O *parental acknowledging* é um dos componentes principais da sensibilidade materna no modelo da Dra. Ruth Feldman. Existem discussões sobre a definição de sensibilidade materna e como caracterizá-la (83, 85). O *Coding Interactive Behavior* é uma tentativa de objetivar tais medidas (77).

Além disso, a definição do *parental acknowledging* se aproxima do conceito de sensibilidade materna de Ainsworth (86) e do *mind mindeness* de Meins *et al.*, 2001 (85), já que nos três conceitos a ideia-chave é que a mãe consiga perceber o estado mental do bebê e responder de maneira apropriada; que possa perceber o bebê como um indivíduo separado dela, sendo capaz assim de se adaptar a suas demandas. Os três conceitos ressaltam a importância de que a demanda/necessidade do bebê norteie a interação.

A correlação positiva entre processamento cognitivo diferenciado para faces infantis expressando sofrimento com características favoráveis da relação mãe-bebê assemelha-se aos resultados da literatura em gestantes (51). No entanto, diferentemente desses estudos, em nossa análise utilizamos os tempos brutos de reação para cada expressão de emoção infantil (alegre, neutro e sofrimento). Pearson *et al.* utilizam um índice de viés atencional obtido através da subtração do tempo de reação para faces de não sofrimento (alegre e neutro) infantil pelo tempo de reação para faces expressando sofrimento. O uso de tempos brutos de reação, em vez de índices, permite que haja identificação de qual emoção está promovendo maior engajamento do sistema atencional. No caso de índices, como o de viés atencional para sofrimento infantil, não sabemos se para aquele participante houve uma diferença por ela apresentar um tempo de reação alto para faces de sofrimento

ou só por ter tempo de reação baixo para faces neutras ou alegres. Pearson e seus colaboradores citam o uso de índice de viés atencional como uma das limitações de seus resultados. Pearson *et al.*, 2011a relatam ter investigado a associação entre os tempos de reação bruto para sofrimento infantil e a qualidade da relação mãe-bebê sem achar correlação estaticamente significativa. O artigo 2 foi escrito em parceria com a Dra. Pearson, sendo recomendação da mesma o uso dos tempos brutos em vez do índice de viés atencional. Contudo, o uso de tempos brutos também traz limitações, já que outros fatores, além do engajamento atencional, podem alterar o tempo de reação na tarefa (51).

É interessante perceber que a forma como a mãe processa e reage a uma imagem apresentada por 240 milissegundos se correlaciona com a forma como ela interage com seu bebê. A tarefa utilizada no presente estudo e naqueles de Pearson envolve provavelmente o processamento automático dos estímulos apresentados, assim o tempo de exposição ao estímulo induz uma resposta que possivelmente não atinja nível consciente.

Uma das hipóteses para explicar a relação entre o tempo de reação a faces de sofrimento e o *parental acknowledging* se refere ao caráter adaptativo da comunicação do sofrimento pelo bebê, e no seu imediato reconhecimento pela mãe. Bebês com um mês apresentam um repertório restrito de expressão e comunicação. O sorriso social, por exemplo, é descrito por se estabelecer no segundo mês. Por outro lado, o choro/sofrimento é uma expressão primitiva, existente desde o nascimento. Durante os primeiros dias/meses após o parto, a mãe aprende a ler os sinais do bebê, e interpretar suas demandas. Com a evolução da relação, as mães passam a identificar e diferenciar os sinais específicos dos seus bebês (geralmente sabem qual choro significa fome, frio, dor, sono e outras angústias). Talvez a priorização do sofrimento pelo sistema atencional da mãe seja um facilitador na comunicação entre a mãe e o bebê, e a não aversão do sistema de recompensa materno a esse estímulo pode ser um componente importante na formação do vínculo materno-infantil nos primeiros meses. Assim, o maior engajamento do sistema atencional para faces de sofrimento pode ser essencial para o desenvolvimento do *parental acknowledging*.

Outro ponto desta tese consistiu em identificar potenciais fatores que influenciasssem o processamento cognitivo e o comportamento materno. No artigo "*Cognitive Processing, Inflammation, Environment and Maternal Behavior in Early*

Postpartum” utilizamos um modelo de equação estrutural que relacionava processamento cognitivo materno, níveis periféricos de Il-6, nível socioeconômico e comportamento materno. Nesse modelo, o grupo com baixo nível socioeconômico apresentou níveis séricos mais elevados de Il-6 e menos *maternal affiliative behavior* do que o grupo de alto nível socioeconômico. A Il-6 também se correlacionou positivamente com o tempo de reação das mães na tarefa de processamento cognitivo (tanto para faces de bebês quanto para faces de adultos independentemente da emoção expressa) e negativamente com o *maternal affiliative behavior*. O tempo de reação na tarefa de processamento cognitivo se correlacionou positivamente com o *maternal affiliative behavior* no modelo de equação estrutural, mas não quando as duas variáveis foram analisadas sem os demais fatores (correlação bivariável).

Ainda no artigo 3, os tempos de reação para cada bloco de faces infantis (bebê alegre, neutro e em sofrimento) foram considerados conjuntamente na análise, diferentemente do artigo 2, por dois motivos: 1) a correlação com o tempo de reação para cada emoção foi analisada com as outras variáveis de interesse (Il-6, nível socioeconômico, comportamento materno): Considerando que os tempos apresentaram a mesma correlação com as variáveis, se investigou se havia diferença estatística entre os tempos de reação de cada emoção. Na ausência de diferenças, se optou por utilizar a média de reação de todos os blocos em conjunto, conforme a idade do estímulo (adulto ou bebê); e 2) o comportamento materno avaliado é diverso entre os dois trabalhos: no artigo 2 utilizamos o *parental acknowledging*, e no artigo 3 o *maternal affiliative behavior*. Nos dois trabalhos testamos a correlação das variáveis com ambos os comportamentos, porém só houve correlação com o comportamento descrito em cada artigo. Vale apontar que a correlação entre *maternal affiliative behavior* e o *parental acknowledging* é significativa (0.530, $p < 0.001$), sugerindo que fazem parte de um mesmo constructo (a sensibilidade materna).

Avaliamos também (item 6.4) se outros marcadores inflamatórios estavam correlacionados ao comportamento materno, processamento cognitivo e nível socioeconômico. Diferentemente da Il-6, os níveis séricos de Il-1 β , Il-10, TNF α não apresentaram correlação com *maternal affiliative behavior*, com *parental acknowledging*, com tempos de reação na tarefa de processamento cognitivo ou

com nível socioeconômico. Esse achado fortalece a especificidade da correlação do Il-6 com as variáveis em estudo.

Trabalhos prévios já haviam correlacionado a Il-6 com alterações cognitivas e baixo nível socioeconômico (59, 63-66, 71, 72, 87), porém não no primeiro mês pós-parto.

Brydon *et al.*, 2008 também demonstraram associação entre aumento de Il-6 e maior tempo de reação em tarefa de processamento cognitivo. Nesse estudo, homens jovens e saudáveis receberam vacina para febre tifoide que induziu um quadro inflamatório leve. Posteriormente realizaram o *Color-Word Stroop Task* e os níveis sanguíneos de Il-6, TNF α e do antagonista do receptor da interleucina 1 (IL-1Ra) foram medidos. A tarefa de processamento cognitiva utilizada neste estudo avalia o processo atencional e controle executivo. Assim como em nosso estudo, apenas o Il-6 se correlacionou com o tempo de reação na tarefa de processamento cognitivo. Os participantes que tiveram maior aumento de Il-6 apresentaram maior tempo de reação na *Stroop Task*. Sintomas clínicos relacionados à vacina e sintomas de humor não se correlacionaram com o tempo de reação (59).

É interessante pontuar que os valores de Il-6 pós-indução inflamatória no estudo acima (Il-6 = 1.66 ± 0.86 pg/ml) são próximos aos valores de Il-6 do nosso grupo de baixo nível socioeconômico (Il-6 = 1.83 ± 0.69 pg/ml). Os valores de Il-6 pré-vacinação no estudo de Brydon *et al.*, 2008 (Il-6 = 0.66 ± 0.38 pg/ml) são mais baixos que valores de Il-6 no nosso grupo de alto nível socioeconômico (Il-6 = 1.11 ± 0.42 pg/ml). Assim, os altos níveis de Il-6 observados devido ao processo inflamatório induzido pela vacinação são semelhantes aos observados nas mães de baixo nível socioeconômico durante o puerpério. Analisando de forma conjunta, os resultados aqui descritos e aqueles dados da literatura permitem sugerir que a adversidade socioeconômica atuaria como indutor de inflamação durante o puerpério.

A relação entre Il-6 e adversidade socioeconômica tem sido relatada em diferentes populações (idosos, homens, mulheres, de países diferentes) e por diferentes grupos de pesquisa (68, 69, 71, 88). A adversidade econômica não parece apenas aumentar o Il-6 momentaneamente. Estudos têm sugerido que a adversidade socioeconômica durante a infância atue na modulação do sistema imune (89, 90). Miller *et al.*, 2007 evidenciou que o nível socioeconômico entre o segundo e terceiro ano de vida prediz a expressão leucocitária de mRNA do receptor

de glicocorticoide (GR) e do *toll-like receptor 4* (TLR4) em adolescentes canadenses, sendo que ambos os genes estão envolvidos na regulação inflamatória de forma oposta: os glicocorticoides tem ação anti-inflamatória (91), enquanto a atividade nos *toll-like receptors* está relacionada à ativação da cadeia inflamatória na presença de produtos microbianos (92). Desta forma, o estudo acima sugere que o baixo nível socioeconômico cria um ambiente pró-inflamatório por diminuir a expressão do mRNA de GR e aumentar a expressão de TLR4 (93).

Carroll *et al.*, 2011 também ressaltam os primeiros anos de vida como período crítico para a modulação do sistema imune por condições econômicas da infância. Neste estudo, o nível sérico de Il-6 de homens e mulheres de meia-idade se correlaciona com o nível socioeconômico destas ao longo da infância, independentemente do nível socioeconômico atual, sendo que a correlação foi mais forte com as condições existentes nos primeiros anos de vida, propondo que o nível socioeconômico nos dois primeiros anos de vida se correlaciona ao nível de Il-6 na meia-idade (67).

Assim, a demonstração que o baixo nível socioeconômico está associado ao aumento de uma citocina inflamatória durante o puerpério e a um comportamento materno menos afetivo reforça a importância de ações sociais na primeira infância. Nesse sentido, é relevante ressaltar a permeabilidade de reações inflamatórias ao suporte social (71, 72). Mais do que isso, Chen *et al.*, 2011 sugerem que o afeto materno (*maternal warmth*) reduz a ação pró-inflamatória do baixo nível social. Uma amostra de adultos que teve baixo nível socioeconômico na infância foi dividida em grupo de alto e baixo *maternal warmth* avaliado pelo *Parental Bonding Instrument* (PBI). O grupo que recebeu menos afeto materno na infância apresentou perfil de expressão gênica pró-inflamatória, e suas células mononucleares sanguíneas, ao serem estimuladas com ligantes para *toll-like receptors* (TLR), produziram mais Il-6 do que o grupo que recebeu mais afeto materno na infância. Não houve diferença entre os grupos quanto aos valores de proteína C reativa (CRP). O cuidado materno foi capaz de induzir diferenças de expressão gênica e responsividade inflamatória celular em indivíduos que tiveram baixo nível socioeconômico na infância (94).

De forma extrapolativa, podemos pensar que os achados desta tese, principalmente a correlação negativa entre o componente de comportamento afetivo materno (*maternal affiliative behavior*) e o processo pró-inflamatório, complementam os de Chen *et al.*, 2011, já que ambos sugerem interação entre o

comportamento afetuoso materno e o sistema inflamatório. Inclusive alguns itens do PBI que avaliam o *maternal warmth* se assemelham ao conceito de *maternal affiliative behavior*, por exemplo, os itens: “Falava comigo com uma voz meiga e amigável”; “Parecia emocionalmente frio(a) comigo”; “Era carinhoso(a) comigo”; “Frequentemente sorria para mim”; “Não conversava comigo”.

Não temos dados sobre o nível socioeconômico das participantes da pesquisa durante a infância. Esses dados seriam importantes para analisar a origem da alteração imune e o impacto do nível socioeconômico e do cuidado materno que essas mães teriam recebido durante seu período neonatal. Porém, com base na literatura e em nossos resultados podemos supor que os bebês das díades de nível socioeconômico mais baixo apresentam maior vulnerabilidade em seu desenvolvimento, tanto pelo risco social como pelo risco de receber um cuidado materno menos sensível. Esses fatores podem ser perpetuados para gerações seguintes. Em nossa amostra, potencialmente esses dois fatores podem interferir na modulação do sistema imune dessas crianças: o nível socioeconômico e o baixo suporte pela sensibilidade materna. De fato, na literatura há evidências de que o nível socioeconômico influencia o cuidado materno (95-99).

A pesquisadora Pilyoung Kim vem propondo em alguns de seus artigos que a dificuldade socioeconômica prejudica a adaptação ao puerpério das redes neurais relacionadas à regulação emocional e motivação materna, assim influenciando o comportamento materno sensível. Mais especificamente, a autora ressalta alterações de ativação em amígdala e áreas do córtex pré-frontal (por exemplo, giros médio, medial e temporal superior) para estímulos de sofrimento infantil (choro e faces de sofrimento) (98, 100, 101). Assim como nós, Kim *et al.*, 2017 tentam integrar padrão de processamento de estímulos infantis por parte da mãe (através de ressonância magnética), nível socioeconômico e comportamento materno com resultados próximos aos nossos. Os autores correlacionam nível socioeconômico materno a padrões distintos de ativação amigdaliana durante a visualização de imagens infantis expressando alegria e sofrimento. O nível socioeconômico mais baixo esteve correlacionado a menor atividade amigdaliana ao visualizar fotos de bebês alegres e maior atividade para faces expressando sofrimento. No puerpério é esperado que haja uma diminuição da ativação amigdaliana a estímulos aversivos (como faces de sofrimento ou choro) a fim de facilitar a aproximação materna a esses estímulos por diminuir a reatividade ao estresse e facilitar a regulação

emocional (38, 98). De fato, em Kim *et al.*, 2017, a maior atividade amigdaliana durante a visualização de faces de bebê em sofrimento esteve correlacionada a comportamento materno mais intrusivo, portanto menos sensível durante a interação mãe-bebê. Porém, não houve correlação direta entre nível socioeconômico analisado de forma contínua e o comportamento materno, diferentemente do nosso estudo que mostra esta correlação direta. Outra diferença entre os estudos é o fato de Kim *et al.*, 2017 terem identificado que grupos de menor nível socioeconômico apresentavam maior atividade amigdaliana ao visualizar faces de sofrimento, e menor ao visualizar faces alegres, enquanto em nossa amostra não houve diferença entre tempos de reação dos grupos de baixo e alto nível socioeconômico. Existem vários fatores que podem gerar a diferença entre os dois estudos, em destaque diversidades do método para avaliar o processamento do estímulo (tarefa de processamento cognitivo apresentando a imagem por 240ms versus exame de imagem com visualização passiva do estímulo por 2000ms) e a diferença da avaliação da relação mãe-bebê. Kim *et al.*, 2017 também avaliaram sensibilidade materna, mas apenas obteve resultados significativos com a medida de intrusão (100). Um ponto de destaque de nossos resultados é serem fruto de uma pesquisa feita em um país em desenvolvimento, diferentemente de muitos dos estudos que avaliam impacto da pobreza no comportamento maternal em locais com menor privação ou menor desigualdade social em relação ao Brasil.

A identificação de fatores que influenciam a relação mãe-bebê é importante para a proposta de medidas preventivas que possam beneficiar o desenvolvimento do bebê a longo prazo. Estudos sugerem que intervenções durante a gestação e nos primeiros três anos após o parto são mais efetivas e de menor custo do que intervenções aplicadas quando a criança atinge idade escolar (102-104). O efeito benéfico parece ser ainda maior em populações de risco como mães adolescentes, sem parceiros, baixo nível socioeconômico e para crianças com baixo peso ao nascer (102).

Limitações

Apesar desta tese ter gerado informações interessantes que auxiliam na construção de hipóteses sobre o desenvolvimento da relação mãe-bebê, não é livre de limitações. Os dados apresentados aqui são transversais, representando apenas

correlações sem identificar causalidade. Além disso, grande parte dos estudos de neuroimagem e processamento cognitivo comparam fotos, vídeo e/ou som do próprio bebê da díade com estímulos de bebês desconhecidos. O fato de termos utilizado fotos de bebês desconhecidos, e não do próprio bebê, na tarefa de processamento cognitivo talvez seja um dos motivos pelos quais não encontramos diferenças entre tempos de reação para faces infantis e faces de adulto no artigo "*Cognitive Processing, Inflammation, Environment and Maternal Behavior in Early Postpartum*".

Outra limitação referente à tarefa de processamento cognitivo consiste na falta de controle de possíveis distratores do ambiente (como ruídos da rua) durante a execução da tarefa, tendo em vista que essa era realizada na residência das participantes. No entanto, é compreensível que mães de bebês com um mês de vida tenham dificuldade de locomoção com seus bebês, e a opção pelas visitas domiciliares foi decisiva para a realização desta tese.

8. CONCLUSÃO

Esta tese destaca a complexidade do comportamento materno, reforçando a ideia de que múltiplos fatores interagem para o desenvolvimento de uma maternagem sensível. Identificou-se que faces infantis são um estímulo importante para o sistema atencional materno, assim como foi observado que o maior engajamento atencional em faces de sofrimento infantil se correlaciona diretamente ao *parental acknowledging*, uma característica de maternagem sensível.

Resultados dessa tese também permitem sugerir que os diferentes componentes da sensibilidade materna exigem processamentos cognitivos distintos, um sendo guiado por identificar sofrimento infantil, enquanto o outro por um maior engajamento atencional para estímulos de face humanas independente da emoção expressa. Sugere-se o Il-6 como um possível marcador de alterações do processamento cognitivo e menor sensibilidade materna, associados a um ambiente adverso como o baixo nível socioeconômico.

9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Ainsworth MD. Object relations, dependency, and attachment: a theoretical review of the infant-mother relationship. *Child Dev.* 1969;40(4):969-1025.
2. Bowlby J. The making and breaking of affectional bonds. London: Tavistock; 1979.
3. Winnicott D. O Papel da Mãe e da Família no Desenvolvimento Infantil. . O Brincar & a Realidade. Rio de Janeiro: Imago Editora Ltda.; 1975. p. 153 a 62.
4. Tinbergen N. The study of instinct. New York, NY, US: Clarendon Press/Oxford University Press; 1951. xii, 237 p.
5. Lorenz K. *King Solomon's Ring*. London: Methuen; 1961. 202 p.
6. Brazelton TB, Cramer BG. As primeiras relações. São Paulo: Martins Fontes; 1992.
7. Raby KL, Lawler JM, Shlafer RJ, Hesemeyer PS, Collins WA, Sroufe LA. The interpersonal antecedents of supportive parenting: a prospective, longitudinal study from infancy to adulthood. *Dev Psychol.* 2015;51(1):115-23.
8. Feldman R, Masalha S. Parent-child and triadic antecedents of children's social competence: cultural specificity, shared process. *Dev Psychol.* 2010;46(2):455-67.
9. Feldman R. The relational basis of adolescent adjustment: trajectories of mother-child interactive behaviors from infancy to adolescence shape adolescents' adaptation. *Attach Hum Dev.* 2010;12(1-2):173-92.
10. Feldman R, Gordon I, Influss M, Gutbir T, Ebstein RP. Parental oxytocin and early caregiving jointly shape children's oxytocin response and social reciprocity. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(7):1154-62.
11. Murray L, Hipwell A, Hooper R, Stein A, Cooper P. The cognitive development of 5-year-old children of postnatally depressed mothers. *J Child Psychol Psychiatry.* 1996;37(8):927-35.
12. Murray L, Halligan SL, Adams G, Patterson P, Goodyer IM. Socioemotional development in adolescents at risk for depression: the role of maternal depression and attachment style. *Dev Psychopathol.* 2006;18(2):489-516.
13. Bigelow AE, MacLean K, Proctor J, Myatt T, Gillis R, Power M. Maternal sensitivity throughout infancy: continuity and relation to attachment security. *Infant Behav Dev.* 2010;33(1):50-60.
14. Landry SH, Smith KE, Swank PR. Responsive parenting: establishing early foundations for social, communication, and independent problem-solving skills. *Dev Psychol.* 2006;42(4):627-42.
15. Murray L, Fiori-Cowley A, Hooper R, Cooper P. The impact of postnatal depression and associated adversity on early mother-infant interactions and later infant outcome. *Child Dev.* 1996;67(5):2512-26.
16. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet.* 2014;384(9956):1800-19.
17. Barrett J, Fleming AS. Annual Research Review: All mothers are not created equal: neural and psychobiological perspectives on mothering and the importance of individual differences. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011;52(4):368-97.
18. Feldman R. Sensitive periods in human social development: New insights from research on oxytocin, synchrony, and high-risk parenting. *Dev Psychopathol.* 2015;27(2):369-95.
19. Mäntymaa M, Puura K, Luoma I, Latva R, Salmelin RK, Tamminen T. Predicting internalizing and externalizing problems at five years by child and parental factors in infancy and toddlerhood. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2012;43(2):153-70.

20. van der Waerden J, Galéra C, Larroque B, Saurel-Cubizolles MJ, Sutter-Dallay AL, Melchior M, et al. Maternal Depression Trajectories and Children's Behavior at Age 5 Years. *J Pediatr*. 2015.
21. Santos IS, Matijasevich A, Barros AJ, Barros FC. Antenatal and postnatal maternal mood symptoms and psychiatric disorders in pre-school children from the 2004 Pelotas Birth Cohort. *J Affect Disord*. 2014;164:112-7.
22. Apter-Levy Y, Feldman M, Vakart A, Ebstein RP, Feldman R. Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: The moderating role of oxytocin. *Am J Psychiatry*. 2013;170(10):1161-8.
23. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet*. 2014;384(9956):1789-99.
24. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet*. 2014;384(9956):1775-88.
25. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):494-504.
26. Curley JP, Champagne FA. Influence of maternal care on the developing brain: Mechanisms, temporal dynamics and sensitive periods. *Front Neuroendocrinol*. 2016;40:52-66.
27. Champagne FA, Weaver IC, Diorio J, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology*. 2006;147(6):2909-15.
28. Peña CJ, Neugut YD, Champagne FA. Developmental timing of the effects of maternal care on gene expression and epigenetic regulation of hormone receptor levels in female rats. *Endocrinology*. 2013;154(11):4340-51.
29. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004;7(8):847-54.
30. Champagne F, Meaney MJ. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Prog Brain Res*. 2001;133:287-302.
31. Neppl TK, Conger RD, Scaramella LV, Ontai LL. Intergenerational continuity in parenting behavior: mediating pathways and child effects. *Dev Psychol*. 2009;45(5):1241-56.
32. Miller WB, Feldman SS, Pasta DJ. The effect of the nurturant bonding system on child security of attachment and dependency. *Soc Biol*. 2002;49(3-4):125-59.
33. Feldman R. Parent-Infant Synchrony : Biological Foundations and Developmental Outcomes 2007;16(6):340-5.
34. Granat A, Gadassi R, Gilboa-Schechtman E, Feldman R. Maternal Depression and Anxiety, Social Synchrony, and Infant Regulation of Negative and Positive Emotions. *Emotion*. 2016.
35. Feldman R, Eidelman AI, Sirota L, Weller A. Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):16-26.
36. Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychol Sci*. 2007;18(11):965-70.

37. Pereira M, Ferreira A. Neuroanatomical and neurochemical basis of parenting: Dynamic coordination of motivational, affective and cognitive processes. *Horm Behav.* 2016;77:72-85.
38. Kim P, Strathearn L, Swain JE. The maternal brain and its plasticity in humans. *Horm Behav.* 2016;77:113-23.
39. Anderson BA, Laurent PA, Yantis S. Value-driven attentional capture. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(25):10367-71.
40. Anderson BA. A value-driven mechanism of attentional selection. *J Vis.* 2013;13(3).
41. Bindemann M, Burton AM, Hooge IT, Jenkins R, de Haan EH. Faces retain attention. *Psychon Bull Rev.* 2005;12(6):1048-53.
42. Lucion MK, Oliveira V, Bizarro L, Bischoff AR, Silveira PP, Kauer-Sant'Anna M. Attentional bias toward infant faces - Review of the adaptive and clinical relevance. *Int J Psychophysiol.* 2017.
43. Parsons CE, Young KS, Murray L, Stein A, Kringelbach ML. The functional neuroanatomy of the evolving parent-infant relationship. *Prog Neurobiol.* 2010;91(3):220-41.
44. Luo L, Ma X, Zheng X, Zhao W, Xu L, Becker B, et al. Neural systems and hormones mediating attraction to infant and child faces. *Front Psychol.* 2015;6:970.
45. Strathearn L, Li J, Fonagy P, Montague PR. What's in a smile? Maternal brain responses to infant facial cues. *Pediatrics.* 2008;122(1):40-51.
46. Kim P, Feldman R, Mayes LC, Eicher V, Thompson N, Leckman JF, et al. Breastfeeding, brain activation to own infant cry, and maternal sensitivity. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011;52(8):907-15.
47. Atzil S, Hendler T, Feldman R. Specifying the neurobiological basis of human attachment: brain, hormones, and behavior in synchronous and intrusive mothers. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(13):2603-15.
48. Elmadih A, Wan MW, Downey D, Elliott R, Swain JE, Abel KM. Natural variation in maternal sensitivity is reflected in maternal brain responses to infant stimuli. *Behav Neurosci.* 2016;130(5):500-10.
49. Strathearn L, Fonagy P, Amico J, Montague PR. Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(13):2655-66.
50. Atzil S, Touroutoglou A, Rudy T, Salcedo S, Feldman R, Hooker JM, et al. Dopamine in the medial amygdala network mediates human bonding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(9):2361-6.
51. Pearson RM, Lightman SL, Evans J. Attentional processing of infant emotion during late pregnancy and mother-infant relations after birth. *Arch Womens Ment Health.* 2011;14(1):23-31.
52. Pearson RM, Cooper RM, Penton-Voak IS, Lightman SL, Evans J. Depressive symptoms in early pregnancy disrupt attentional processing of infant emotion. *Psychol Med.* 2010;40(4):621-31.
53. Leon I, Rodrigo MJ, Quinones I, Hernandez JA, Lage A, Padron I, et al. Electrophysiological Responses to Affective Stimuli in Neglectful Mothers. *Plos One.* 2014;9(1).
54. Rodrigo MJ, Leon I, Quinones I, Lage A, Byrne S, Bobes MA. Brain and personality bases of insensitivity to infant cues in neglectful mothers: An event-related potential study. *Development and Psychopathology.* 2011;23(1):163-76.

55. Pearson RM, Lightman SL, Evans J. The impact of breastfeeding on mothers' attentional sensitivity towards infant distress. *Infant Behav Dev.* 2011;34(1):200-5.
56. Pearson RM, O'Mahen H, Burns A, Bennert K, Shepherd C, Baxter H, et al. The normalisation of disrupted attentional processing of infant distress in depressed pregnant women following Cognitive Behavioural Therapy. *J Affect Disord.* 2013;145(2):208-13.
57. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation.* 2013;10:43.
58. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2017.
59. Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry.* 2008;63(11):1022-9.
60. Song C, Merali Z, Anisman H. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience.* 1999;88(3):823-36.
61. Pourtois G, Schettino A, Vuilleumier P. Brain mechanisms for emotional influences on perception and attention: what is magic and what is not. *Biol Psychol.* 2013;92(3):492-512.
62. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry.* 2010;68(8):748-54.
63. Trapero I, Cauli O. Interleukin 6 and cognitive dysfunction. *Metab Brain Dis.* 2014;29(3):593-608.
64. Levandowski ML, Hess AR, Grassi-Oliveira R, de Almeida RM. Plasma interleukin-6 and executive function in crack cocaine-dependent women. *Neurosci Lett.* 2016;628:85-90.
65. Athilingam P, Moynihan J, Chen L, D'Aoust R, Groer M, Kip K. Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein associated with cognitive impairment in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2013;19(2):92-8.
66. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med.* 2009;39(3):413-23.
67. Carroll JE, Cohen S, Marsland AL. Early childhood socioeconomic status is associated with circulating interleukin-6 among mid-life adults. *Brain Behav Immun.* 2011;25(7):1468-74.
68. Morozink JA, Friedman EM, Coe CL, Ryff CD. Socioeconomic and psychosocial predictors of interleukin-6 in the MIDUS national sample. *Health Psychol.* 2010;29(6):626-35.
69. Fraga S, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Guessous I, Paccaud F, et al. Association of socioeconomic status with inflammatory markers: a two cohort comparison. *Prev Med.* 2015;71:12-9.
70. de Britto Rosa NM, de Queiroz BZ, Pereira DS, di Sabatino Santos ML, Oliveira DM, Narciso FM, et al. Interleukin-6 plasma levels and socioeconomic status in Brazilian elderly community-dwelling women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(2):196-9.
71. John-Henderson NA, Marsland AL, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Childhood Socioeconomic Status and the Occurrence of Recent Negative Life Events as

- Predictors of Circulating and Stimulated Levels of Interleukin-6. *Psychosom Med.* 2016;78(1):91-101.
72. John-Henderson NA, Stellar JE, Mendoza-Denton R, Francis DD. Socioeconomic Status and Social Support: Social Support Reduces Inflammatory Reactivity for Individuals Whose Early-Life Socioeconomic Status Was Low. *Psychol Sci.* 2015;26(10):1620-9.
73. Nunes CCA, Tânia Alves Heineck, Isabela. O medicamento na rotina de trabalho dos agentes comunitários de saúde da unidade básica de saúde Santa Cecília, em Porto Alegre, RS, Brasil. *Saude e Sociedade.* 2008;17(1):85-94.
74. ABEP ABdEdP-. O Novo Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil – Critério Brasil de Classificação Econômica. 2014. <http://www.abep.org/criterio-brasil> [Available from: <http://www.abep.org>.
75. Gagliardo HG, Gonçalves VM, Lima MC. [A method to evaluate visual ability in infants]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(2A):300-6.
76. Oliveira V, Goulart M, Nobre J, Lucion M, Silveira P, Bizarro L. Emotional interference of baby and adult faces on the automatic attention in parenthood. *Psychology & Neuroscience.* 2017;10(2):144-53.
77. Feldman R. Mother–newborn coding system manual. Tel Aviv, Israel: Bar-Ilan University University Press1998.
78. Del-Ben C, Vilela J, Crippa J, Hallak J, Labate C, Zuardi A. Test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV – Clinical Version (SCID-CV) translated into portuguese. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2001;23:156-9.
79. Santos IS, Matijasevich A, Tavares BF, Barros AJ, Botelho IP, Lapolli C, et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. *Cad Saude Publica.* 2007;23(11):2577-88.
80. Moreno R, Moreno D. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D) *Revista Psiquiatria Clínica* 1998.
81. Gorenstein C, Andrade L, Zuardi A. Escalas de avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia. Lemos, editor. São Paulo2000.
82. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
83. Mesman J, Emmen RA. Mary Ainsworth's legacy: a systematic review of observational instruments measuring parental sensitivity. *Attach Hum Dev.* 2013;15(5-6):485-506.
84. Davidov M, Grusec JE. Untangling the links of parental responsiveness to distress and warmth to child outcomes. *Child Dev.* 2006;77(1):44-58.
85. Meins E, Fernyhough C, Fradley E, Tuckey M. Rethinking maternal sensitivity: mothers' comments on infants' mental processes predict security of attachment at 12 months. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001;42(5):637-48.
86. Ainsworth MD. Attachments across the life span. *Bull N Y Acad Med.* 1985;61(9):792-812.
87. Kim YS, Lee KJ, Kim H. Serum tumour necrosis factor- α and interleukin-6 levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics.* 2017.
88. Petersen KL, Marsland AL, Flory J, Votruba-Drzal E, Muldoon MF, Manuck SB. Community socioeconomic status is associated with circulating interleukin-6 and C-reactive protein. *Psychosom Med.* 2008;70(6):646-52.
89. Fagundes CP, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain Behav Immun.* 2013;27(1):8-12.

90. Miller GE, Chen E, Parker KJ. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull.* 2011;137(6):959-97.
91. Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun.* 2007;21(3):259-72.
92. O'Neill LA. TLRs: Professor Mechnikov, sit on your hat. *Trends Immunol.* 2004;25(12):687-93.
93. Miller G, Chen E. Unfavorable socioeconomic conditions in early life presage expression of proinflammatory phenotype in adolescence. *Psychosom Med.* 2007;69(5):402-9.
94. Chen E, Miller GE, Kobor MS, Cole SW. Maternal warmth buffers the effects of low early-life socioeconomic status on pro-inflammatory signaling in adulthood. *Mol Psychiatry.* 2011;16(7):729-37.
95. Sigveland T, Smith L, Moe V. The impact of optimality on maternal sensitivity in mothers with substance abuse and psychiatric problems and their infants at 3 months. *Infant Behav Dev.* 2012;35(1):60-70.
96. Evans GW, Kim P. Multiple risk exposure as a potential explanatory mechanism for the socioeconomic status-health gradient. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1186:174-89.
97. Meins E, Centifanti LC, Fernyhough C, Fishburn S. Maternal mind-mindedness and children's behavioral difficulties: mitigating the impact of low socioeconomic status. *J Abnorm Child Psychol.* 2013;41(4):543-53.
98. Kim P, Bianco H. How Motherhood and Poverty Change the Brain. *ZERO TO THREE.* 2014;34(4):29-36.
99. Sturge-Apple ML, Jones HR, Suor JH. When stress gets into your head: Socioeconomic risk, executive functions, and maternal sensitivity across childrearing contexts. *J Fam Psychol.* 2017;31(2):160-9.
100. Kim P, Capistrano CG, Erhart A, Gray-Schiff R, Xu N. Socioeconomic disadvantage, neural responses to infant emotions, and emotional availability among first-time new mothers. *Behav Brain Res.* 2017.
101. Kim P, Capistrano C, Congleton C. Socioeconomic disadvantages and neural sensitivity to infant cry: role of maternal distress. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2016;11(10):1597-607.
102. Doyle O, Harmon CP, Heckman JJ, Tremblay RE. Investing in early human development: timing and economic efficiency. *Econ Hum Biol.* 2009;7(1):1-6.
103. Campbell F, Conti G, Heckman JJ, Moon SH, Pinto R, Pungello E, et al. Early childhood investments substantially boost adult health. *Science.* 2014;343(6178):1478-85.
104. Heckman JJ. Schools, Skills, and Synapses. *Econ Inq.* 2008;46(3):289.