



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica

BEATRIZ DE CARVALHO LARANJEIRA

A relação entre ansiedade e estresse na gravidez e puerpério

Araraquara, SP

2022

BEATRIZ DE CARVALHO LARANJEIRA

A relação entre ansiedade e estresse na gravidez e puerpério

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica).

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Luiz Nunes de Souza

Araraquara, SP

2022

L237a Laranjeira, Beatriz de Carvalho.
A relação entre ansiedade e estresse na gravidez e puerpério /
Beatriz de Carvalho Laranjeira. – Araraquara: [S.n.], 2022.
42 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Cursos (Graduação – Farmácia Bioquímica)
– Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de
Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Ricardo Luiz Nunes de Souza.

1. Neurobiologia da ansiedade. 2. Transtorno de ansiedade. 3.
Estresse. 4. Gravidez. 5. Pós-parto. I. Souza, Ricardo Luiz Nunes de,
orient. II. Título.

Agradecimento

Gostaria de agradecer aos meus pais que tiveram demasiada paciência durante toda minha jornada e não me deixaram desistir quando eu cogitei isso, à minha filha Elena que vivenciou toda aflição do processo de terminar o curso, tendo a mãe longe das brincadeiras, ao meu irmão e às orações e ajuda das minhas avós. Agradeço também ao Professor Ricardo pelo voto de confiança e paciência nesse longo processo e também a benevolência da equipe da Graduação para comigo.

Resumo

Mediante a sociedade moderna é possível observar o elevado número de doenças mentais, entre elas a prevalência acaba sendo dos transtornos de ansiedade, em que a maior incidência recai sobre as mulheres. Quando uma mulher engravida, ocorre a ruptura entre o mundo que conhecia e o de como será após o nascimento daquele bebê. Muitas mulheres podem levar essa situação de forma tranquila, no entanto, é plausível que o estresse e a pesada carga emocional ocasionados pelo processo afetem o equilíbrio emocional e o bem-estar mental dessas mulheres. Mediante isso, observa-se um grande número de gestantes que possuem quadros de ansiedade na gravidez, sendo possível observar a relação entre ansiedade não diagnosticada, ou tratada na gestação, com episódios de *baby blues* e depressão pós-parto. Desta forma, o trabalho “ A relação entre ansiedade e estresse na gravidez e puerpério” correlacionam diferenças variáveis e fundamentos neurobiológicos dos múltiplos estudos e publicações, tendo em vista elucidar esse período caótico, vivenciados pelas gestantes. Os resultados obtidos permitem enxergar o papel do sistema límbico na resposta da ansiedade e estresse, além da atividade dos neurotransmissores norepinefrina, serotonina e o ácido γ -aminobutírico, ocorrendo participação direta na resposta desse ou daquele em gestantes e puérperas, possibilitando correlacionarem-se e manifestarem seus efeitos nas vidas delas.

Palavras – chave: Neurobiologia da ansiedade. Transtorno de ansiedade. Estresse. Gravidez. Pós-parto.

Abstract

In contemporary times, there is an elevated number of mental illnesses, among which anxiety disorders stand out, which notably have a higher incidence among women. Pregnancy invariably causes a disruption in the pregnant woman's previous lifestyle and can cause, in many women, problems with emotional balance and mental well-being, as evidenced by the high incidence of anxiety cases during pregnancy. Here are analyzed the neurobiological foundations and the correlation between undiagnosed or untreated anxiety during pregnancy and the subsequent occurrence of episodes of “baby blues” and postpartum depression. The results obtained allow us to see the role of the limbic system in the anxiety and stress response, in addition to the activity of the neurotransmitters norepinephrine, serotonin and γ -aminobutyric acid, which have a direct participation in the anxiety or stress response in pregnant and postpartum women, making it possible to correlate continuous stress with anxiety disorder and its effects on women's lives.

Key words: Anxiety Neurobiology. Anxiety disorder. Stress. Pregnancy. Postpartum.

Lista de ilustrações e figuras

Figura 1- Classificação dos Transtornos de Ansiedade segundo DSM-5.	14
Figura 2- O sistema límbico: vista lateral do córtex e vista sagital do córtex, pela linha média. NAc, núcleo accumbens; COF, córtex frontal orbital; PAG, cinza periaquedutal, VTA, área tegmental ventral.	17
Figura 3-A fisiopatologia da Ansiedade.	18
Figura 4- Metabolismo da serotonina	20

Lista de Abreviaturas e Siglas

Acido γ -aminobutírico (GABA)

Colecisticinina (CCK)

Córtex orbitofrontal (OFC)

Córtex pré-frontal (PFC)

Corticotropina (CRF)

Depressão pós-parto (DPP)

Dopamina (DA)

Fator de Liberação de Corticotropina (CRF)

Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA)

Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH)

Hormônio liberador de Corticotrofina (CRH)

Locus Ceruleus (LC)

Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-5)

Matéria Cinzenta Periaquedutal (MCP)

Noradrenalina (NE)

Organização Mundial da Saúde (OMS)

Serotonina (5-HT)

Sistema Nervoso Central SNC

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

Sumário

Agradecimento	4
Resumo	5
Abstract	6
Lista de ilustrações e figuras	7
Lista de Abreviaturas e Siglas	8
Sumário	9
1. Introdução	10
2. Ansiedade	11
3. Neurobiologia da ansiedade	16
4. Ansiedade e Estresse	23
5. Ansiedade e Gravidez	27
6. O Puerpério	31
7. Conclusão	34
Referências	37

1. Introdução

A ansiedade é um fator presente na vida das pessoas, seja nos jovens, idosos ou até em crianças, em suas primeiras impressões do mundo. Por ser um tema tão presente e persistente no cotidiano, seu impacto não deve ser negligenciado. Apesar de se tratar de uma condição evolutiva e inerente, ela pode se tornar muito presente na vida das pessoas e excedendo o limite suportável para um ser humano.

“Apesar de me considerar uma pessoa bastante inquieta e ansiosa, minha relação com a ansiedade era amistosa. Geralmente manifestava-se nas apresentações de seminários, provas, dirigir ou em algum evento que fugisse da minha rotina. No entanto, houve uma ocasião, não sei bem dizer qual, ela ocupou grande parte da minha vida e fui diagnosticada com transtorno de ansiedade, necessitando uso de medicações e psicoterapia. Foi então nesse interim que engravidei, sendo necessário suspender a medicação, e continuar apenas a terapia. Não foi uma gravidez tranquila, estava cursando as matérias do último ano da faculdade, sentia náuseas durante as aulas, sofri uma queda preocupante, suspeita de caxumba, a translucência nugal (exame que identifica anomalias cromossômicas, doenças gênicas e/ou cardiopatias congênitas no feto) estava alterada, sofri com problemas renais e pessoais que envolviam meu futuro, e a vida daquele ser que crescia dentro de mim. Lembro-me de sentir sufocada, inerte pela ansiedade, como se o ar não fosse suficiente, tentando sentir toda a magia proporcionada pela gestação e censurada constantemente pelas pessoas me dizendo que não deveria pensar nesses problemas, pois eles “passariam” para o bebê. Quando Elena nasceu, disseram-me que tudo melhoraria, no entanto, foi início de um pesadelo, pois foi um momento em que não tinha controle sobre minhas emoções. Um puerpério que, desde a sala de recuperação da cesárea, foi repleto de ansiedades, dando origem ao baby blues, evoluindo para depressão pós-parto e, posteriormente, depressão. Pude lidar com essas situações graças à terapia, medicação e uma rede de apoio. No entanto, não é a realidade de diversas gestantes e puérperas, raramente ouvidas em suas queixas sobre sua saúde emocional. Muitas vezes, o fator saúde mental é colocado em segundo plano, e geralmente, considerado como supérfluo. Sendo assim, este trabalho além de ser um conjunto dos mais diversos influentes autores sobre o tema, trata-se também de um relato pessoal, que poderá servir de suporte científico para casos semelhantes.” (autorrelato).

2. Ansiedade

A ansiedade é um estado comumente caracterizado como uma sensação difusa, desagradável e vaga de apreensão, acompanhada, diversas vezes, por sintomas fisiológicos como cefaleia, perspiração, palpitações, aperto no peito, leve desconforto estomacal e inquietação. Tem se mostrada cada vez mais presente na vida das pessoas devido à urgência de respostas e resultados, obtidos pelo acesso à informação. No entanto, não se trata de um problema atual, como observado em ‘*The History of mental Symptoms. Descriptive psychopathology since the nineteenth century*’ de German E. Berrios (1996) é possível encontrar diversos textos e mitos gregos que envolvem o deus Pã: o deus grego responsável por causar ansiedade e medo aos viajantes que precisavam passar pelas florestas. Em alguns textos, ele é descrito como causador de sustos, medos e agonia aos viajantes. Foi então que se deu origem ao termo “pânico”. O medo de encontrar Pã era suficiente para que os viajantes evitassem florestas, estradas, espaços abertos, desenvolvendo agorafobia (em grego “agora”). Apesar de muitos autores usarem ansiedade e angústia como termos sinônimos, suas características são diferentes. Batista *et al.* (2005) afirma que Cícero (106-43 a.C.), filósofo estoico romano, definiu que *ānxiētās* (origem da palavra ansiedade em latim) como um estado ininterrupto de ansiedade e *angor* (origem da palavra angústia em latim) como ansiedade efêmera. Naquela época, a ansiedade era vista como uma característica moral da pessoa, como um defeito, e não como um transtorno ou condição mental patológica. Frota *et al.* (2022) descreve que durante a Idade Média, a condição mental ansiosa de uma pessoa era assistida do ponto de vista religioso e só foi ter descrição científica nos séculos XVII e XIX, sendo incluída dentro de outras categorias, como sintoma. Em 1869, George Miller Beard usou o termo neurastenia (uma condição que tinha como sintomas fadiga de origem nervosa, fraqueza, histeria, inapetência, neuralgias, hipocondria e ansiedade), que foi diferenciada por Freud em 1895 de uma nova síndrome: a neurose de ansiedade ou de angústia (*Angstneurose*). Sendo a primeira vez que a ansiedade foi descrita como independente das demais síndromes, servindo de precursor para a atual classificação dos transtornos de ansiedade (Ribeiro, 2009).

O indivíduo com ansiedade, geralmente, apresenta incapacidade de ficar sentado ou em pé por muito tempo. Indicada como um sinal de alerta, ela permite ao ser humano a capacidade de lidar com situações de perigo ou ameaça. Segundo Kaplan e Sadock (2017, p. 387), o medo, apesar de ser um sinal de alerta semelhante, deve ser

devidamente diferenciado da ansiedade, tratando-se de uma resposta a uma ameaça definida, externa, enquanto a ansiedade é a resposta a uma ameaça vaga, difusa, não determinada. Em suas palavras “A diferença psicológica principal entre as duas respostas emocionais é a condição súbita do medo e o caráter insidioso da ansiedade”. Ambos, medo e ansiedade, são respostas adaptativas, que garantiram e ainda garantem ao ser humano a sobrevivência, permitindo que o indivíduo responda às ameaças de dano corporal, dor, impotência, possível punição ou frustração de necessidades sociais ou corporais; separação de entes queridos; ameaça ao sucesso ou à posição individual; sobre ameaças à unidade ou integridade. Pode-se compreender em *A Expressão das Emoções no Homem e nos Animais* de Charles Darwin (1872), que a ansiedade e o medo são intrínsecos nas respostas de defesa dos animais e homens quando ameaçados ou em perigo: “A expressão, portanto, de pesar e ansiedade é eminentemente humana” (Darwin, 1972, p. 361, tradução nossa). Nos seres humanos, os fatores cognitivos têm fundamental importância no processamento e resposta que incluem mudanças fisiológicas e emocionais.

Ainda que seja uma resposta evolutiva para situações de alerta e perigo do organismo humano, de acordo com Etkin (2010), a ansiedade, quando desencadeada em momentos inapropriados ou por períodos prolongados, é considerada transtorno de ansiedade. O transtorno de ansiedade é uma condição neuropsiquiátrica e tem sido a mais prevalente entre a população, afetando consideravelmente o bem-estar humano. Possui alta taxa de prevalência na população global, podendo ser multifatorial, mas principalmente genética, ambiental ou neurobiológica. O quadro de ansiedade acaba sendo desencadeado quando o paciente é confrontado com uma situação, evento ou um simples pensamento e não ser capaz de responder as demandas que esses exigem, sentindo sua existência ameaçada. Apesar de ainda ser uma questão bastante negligenciada, de acordo com Costa *et al.*, (2019) o número de pessoas diagnosticadas com algum transtorno de saúde mental é bem elevado. Estima-se que mais de 450 milhões de indivíduos sofram algum tipo de patologia mental, prevalecendo os transtornos de ansiedade. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os transtornos de ansiedade ocupam o 6º lugar no ranking global com taxa de incidência de 3,4%, e o Brasil possui a maior taxa entre os países (9,3%). Quando analisada mais de perto, observar-se que a taxa de transtornos de ansiedade nas regiões sul e sudeste é de 19,9%. No panorama mundial, pelos dados de 2017 da OMS, é visto que os transtornos

de ansiedade têm maior incidência entre mulheres, atingindo 4,6%, enquanto em homens são apenas 2,6%. Segundo Almeida-Filho et al., (1997) a maioria dos casos tem início na segunda ou terceira década de vida e possui taxa de remissão inferior a 50%. A ansiedade é o transtorno psíquico mais comumente encontrado na atenção básica de saúde brasileira, atingindo 9,3% da população, possuindo incidência nas capitais de 34,1% em Brasília, 33,7% em Porto Alegre, e 19% em São Paulo. É possível observar que alguns fatores são associados ao transtorno de ansiedade, como outros transtornos mentais, principalmente depressão, comorbidades físicas e doenças crônicas. Contudo, observa-se Mangolini *et al.* (2019) que apesar da alta prevalência uma pequena parcela recebe algum tipo de assistência ou tratamento, geralmente indivíduos que apresentam transtorno do pânico.

Os sintomas do transtorno de ansiedade, segundo Hyde, Ryan e Waters (2019), incluem apreensão, preocupação, nervosismo continuado e, em alguns casos, desencadeia a procrastinação sobre uma situação em que o indivíduo não sabe como terminará. De acordo com a quinta versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), os transtornos de ansiedade que possuem como características o medo e a ansiedade, sobrepõem-se. Apesar dos sintomas sobreporem, o medo é associado a surtos de excitação necessários para lutar ou fugir, enquanto o estado de ansiedade é frequentemente associado à tensão muscular e estado de alerta. Ataques de pânico são frequentemente relacionados a transtornos de ansiedade. Os transtornos de ansiedade diferem do medo ou ansiedade normal ou induzida por estresse por se caracterizarem em respostas exacerbadas e/ou persistentes a um determinado estímulo. Trata-se, portanto, de uma superestimação do perigo em situações temidas ou evitadas. Rang e Dale (2012) dividem as desordens de ansiedade em dois tipos: as que envolvem o medo (ataques de pânico e fobias) e as que envolvem a sensação geral de ansiedade, geralmente caracterizado com transtorno de ansiedade generalizada. Os transtornos de ansiedade podem ser classificados segundo o DSM-5 (2013), conforme visto na figura 1, em transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico, agorafobia, fobia específica e transtorno de ansiedade generalizada. O indivíduo diagnosticado com transtorno de ansiedade social possui medo ou ansiedade a respeito de situações que envolvem interações sociais, principalmente se inclui pessoas estranhas, seja a interação propriamente dita, ou comer ou beber em público, ou apenas o fato de poder ser observado por outras pessoas. A pessoa com transtorno de ansiedade social teme se

embaraçar em situações sociais, de ser avaliado negativamente, ser constrangido, rejeitado ou humilhado publicamente. O medo é do embaraço e desconforto que pode ocorrer naquela situação, não da situação em si. O indivíduo acaba evitando situações sociais relevantes, ou quando vividas são feitas com intensa ansiedade e pavor. De acordo com Frota *et al.* (2022), pode surgir após uma experiência estressante ou humilhante ou desenvolver-se lentamente. Nos quadros de transtornos de pânico, o indivíduo possui ataques agudos e intensos de ansiedade atado ao sentimento de desgraça iminente. Esses ataques são repentinos e recorrentes, podendo ocorrer vários durante o mesmo dia ou apenas alguns durante um ano todo, são caracterizados por um medo e desconforto intensos que atinge o ápice em poucos minutos, acompanhados de sintomas físicos e cognitivos, ocorrendo inesperadamente. Os pacientes com o transtorno de pânico geralmente possuem outra condição mórbida, comumente associada com agorafobia. Ataques de pânico acabam funcionando como um marcador de gravidade de diagnóstico, porém não ocorrendo exclusivamente em transtornos de ansiedade.

Figura 1- Classificação dos Transtornos de Ansiedade, segundo DSM-5.

DSM-5 (2013)	DSM-IV-TR (2000)
Transtorno de pânico	Transtorno de pânico com ou sem agorafobia
Agorafobia	Agorafobia sem história de transtorno de pânico
Transtorno de ansiedade social (fobia social)	Fobia social (transtorno de ansiedade social)
Fobia específica	Fobia específica (fobia simples)
Transtorno de ansiedade generalizada	Transtorno de ansiedade generalizada
*	Transtorno obsessivo-compulsivo
*	Transtorno de estresse pós-traumático
*	Transtorno de estresse agudo

Fonte: Frota *et al.*, 2022.

Os indivíduos diagnosticados com agorafobia possuem ansiedade ou medo com relação a lugares dos quais a fuga pode ser complicada. Possivelmente pode se tratar de uma das fobias que mais impedem o paciente, porque interfere diretamente na sua habilidade de trabalhar e nas suas relações sociais. De acordo com Kaplan e Sadock (2017), indivíduos são ansiosos e apreensivos com duas ou mais situações, tais como:

usar transporte público; estar em espaços abertos; estar em locais fechados; ficar na fila ou estar na multidão; ou estar fora de casa sozinho em outras situações. Eles temem não conseguir escapar ou não obter ajuda necessária, caso precisem. Por isso, quando submetidos a algumas situações como ruas movimentadas, lojas lotadas, espaços fechados, veículos fechados, eles preferem estar junto de um amigo de confiança ou um familiar. Segundo Frota *et al.* (2022), a ausência de diagnóstico pode causar conflitos nas relações pessoais do paciente devido a constante e insistente recusa de sair de casa, além de ficar assustado por achar que está enlouquecendo. Na tentativa de automedicação, os pacientes acabam abusando de álcool e sedativos. A fobia específica é um medo intenso e persistente de um objeto ou de uma situação. Ela se caracteriza pelo temor e ansiedade excessivos que acontecem quando os indivíduos são expostos a um objeto, coisa ou situação específicas, ou também decorrerem da antecipação da exposição, como fobia de certos animais, viajar de avião, alturas, espaços fechados, sangue ou ferimentos. O temor é muito maior do que o perigo real que este oferece ao indivíduo, podendo evoluir à intensidade de um ataque de pânico. O paciente acaba evitando situações ou objetos que causam a fobia, e quando vivenciados o fazem com intenso medo, respondendo hiperativamente à antecipação da exposição ou exposição do causador da fobia.

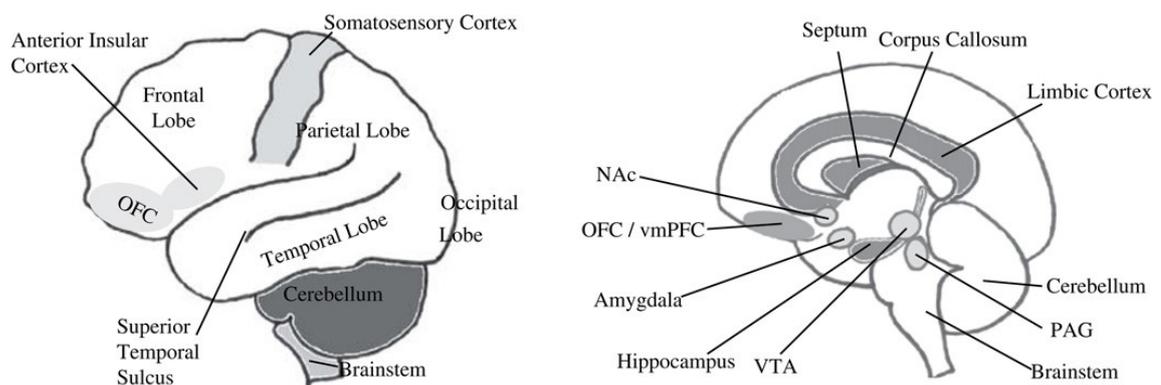
O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) caracteriza-se por uma ansiedade persistente e excessiva, o indivíduo se preocupa excessivamente com diversas áreas e questões diárias como trabalho, escola, no qual se sente com dificuldade ao autocontrole. Há também a presença de sintomas físicos, como inquietação, nervosismo, fadiga, cefaleia, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular, sudorese, náuseas, diarreia, respostas exageradas e sobressalto a estímulos que geralmente não são nocivos, além de distúrbios do sono. De acordo com Kaplan e Sadock (2017), pessoas que parecem sempre ansiosas com tudo, possui uma probabilidade maior de serem diagnosticadas com TAG. Para ocorrer o diagnóstico, o paciente precisa ter os sintomas diários ou frequentes por pelo menos seis meses. Algumas condições médicas podem estar associadas com a ansiedade e, incluir em seu repertório sintomas como ataques de pânico, ansiedade generalizada e outros sinais de sofrimento. Nesses casos, os sinais e sintomas serão devidos aos efeitos fisiológicos diretos da condição médica. Alguns medicamentos ou substâncias, lícitas ou não, podem induzir ao transtorno de ansiedade, no caso de intoxicação ou privação desta substância ou tratamento medicamentoso.

3. Neurobiologia da ansiedade

Os distúrbios de ansiedade podem ter origem multifatorial, mas devem-se destacar os fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais. De acordo com Kaplan e Sadock (2017), há evidências de que existam componentes genéticos associados ao quadro de transtorno de ansiedade, sendo a hereditariedade um fator de propensão, ocorrendo em frequência mais alta em pessoas cujos parentes de primeiro grau possuem o transtorno quando comparado a pessoas que não o possuem parentes com o transtorno. Dentre os fatores neurobiológicos que culminam no transtorno de ansiedade podemos inicialmente destacar as alterações neuroanatômicas funcionais nas regiões cerebrais. Qualquer alteração na estrutura ou função cerebral ou até mesmo na sinalização do neurotransmissor pode aumentar o risco à psicopatologia. Estudos das estruturas cerebrais realizados através de tomografia computadorizada e ressonância magnética revelaram que alguns tipos de assimetrias cerebrais podem ser importantes para o desenvolvimento de sintomas de transtorno de ansiedade, como aumento de ventrículos cerebrais ou algum defeito específico no lado direito nas amígdalas, onde ocorrem o condicionamento e resposta do medo, no hipocampo, o processamento do contexto, e córtex pré-frontal, a modulação do medo e a resposta. Conforme visto em Martin *et al.* (2009), acredita-se que os sintomas de transtornos de ansiedade sejam resultados da interrupção no equilíbrio da atividade nos centros emocionais do cérebro, e não nos centros cognitivos superiores, que ficam localizados no lobo frontal. Dentre eles, têm o córtex pré-frontal (PFC), que é responsável por planejamento e tomada de decisão, previsão de consequências para comportamentos e compreensão e moderação do comportamento social; o córtex orbitofrontal (OFC) que codifica informações e controla impulsos, regulador do humor; o córtex pré-frontal ventromedial, que está envolvido no processamento de recompensa e na resposta visceral às emoções. Em um cérebro saudável, essas regiões regulam impulsos, emoções e comportamento através do controle inibitório das estruturas de processamento emocional. A parte que processa as informações emocionais é denominada sistema límbico, visto na figura 2. Este sistema é composto pelo córtex límbico, que é responsável por integrar os componentes sensoriais, afetivos e cognitivos da dor e analisa informações sobre o estado corporal; pelo hipocampo, que possui controle inibitório sobre o sistema hipotalâmico de resposta ao estresse e desempenha um papel no *feedback* negativo para o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA); a amígdala, a qual é responsável pelo processamento de estímulos externos relevantes emocionalmente e instaura uma resposta comportamental

apropriada, além da expressão do medo e da agressão, resposta de defesa e também desempenha um papel na formação de memórias emocionais; entre outras. Nos transtornos de ansiedade incluem hiperatividade funcional em regiões límbicas, particularmente a amígdala, e incapacidade das áreas executivas corticais superiores de normalizar a resposta límbica. Essa hiperatividade da amígdala é vista em situação de repouso, sem estímulos. Outro fator neurobiológico deveras significativo é o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, que é importante na resposta ao estresse psicológico, aumentando a síntese e liberação de cortisol, que, por sua vez, mobiliza o corpo para o estado de alerta, deixando o indivíduo em vigilância. Sua liberação excessiva e contínua causa sérios prejuízos à saúde.

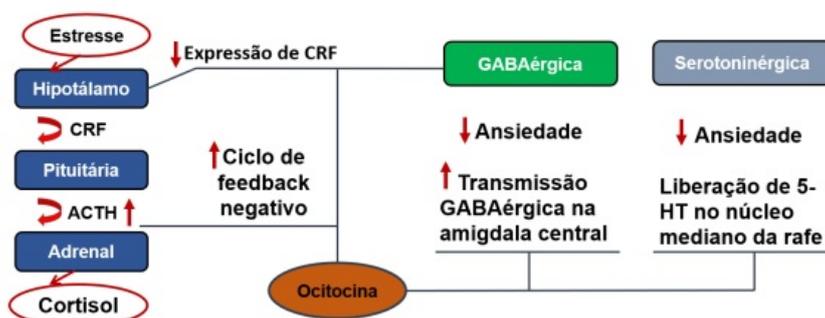
Figura 2- O sistema límbico: vista lateral do córtex e vista sagital do córtex, pela linha média. NAc, núcleo *accumbens*; COF, córtex frontal orbital; PAG, cinza periaquedutal, VTA, área tegmental ventral.



Fonte: Martin *et al.* 2009.

Outro ponto a salientar é o papel dos neurotransmissores no transtorno de ansiedade. A fisiopatologia dos transtornos de ansiedade é deveras multiforme, pois envolve a participação de vários sistemas e neurotransmissores. Os principais neurotransmissores associados são a norepinefrina (ou noradrenalina), serotonina e ácido γ -aminobutírico (GABA), através do sistema límbico.

Figura 3-A fisiopatologia da Ansiedade.



Fonte: Lacerda, 2021.

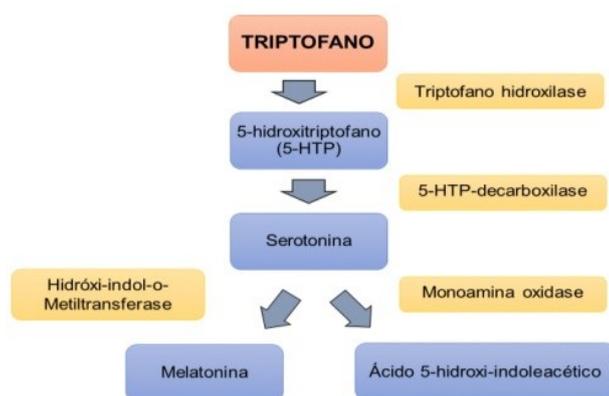
De acordo com Koob, Arendes & Le Moral (2014), a noradrenalina ou norepinefrina (NE) é um neurotransmissor da classe das catecolaminas responsável pela excitação, memória, estresse, ansiedade e transtornos de humor. Ela é produzida no Sistema Nervoso Central, nas regiões bulbar, pontina e no *lócus ceruleus* (LC). O *lócus ceruleus*, conforme afirma Sadock (2010), é o responsável pela maior produção de NE e possui os axônios projetados para o córtex cerebral, o sistema límbico, o tronco cerebral e a medula espinal. Apesar do seu pequeno tamanho (possui uma quantidade bem pequena de células) o LC exerce diversas funções, incluindo homeostase, processamento sensorial, comportamento motor e cognição, e está associado a distúrbios neurodegenerativos e neuropsiquiátricos, como a doença de Parkinson, descrito em Bari, Chokshi & Schmidt, (2020). Essas células localizadas no *lócus ceruleus*, quando acionada por estímulos estressantes ou de ameaça, produzem uma reação comportamental tipicamente associada ao medo, garantindo função de atenção, monitoramento contínuo do ambiente e preparando o organismo para situações de emergência (Ribeiro & Kapczinsk, 2000). A NE tem ação nos receptores do tipo α e β -adrenérgicos. Conforme descrito por Kapczinski *et al.* (2011), os receptores α 1-adrenérgicos possui ação excitatória e pós-sináptica e são encontrados em neurônios e em células gliais, estão envolvidos no controle motor, memória e medo. O grupo de receptores α 2- adrenérgicos inclui os subtipos α 2A, α 2B e α 2C, são localizados nas terminações pré-sinápticas e pós-sinápticas. O subtipo α 2A está associado a efeitos diversificados como analgesia, hipotermia, sedação e controle da atividade noradrenérgica. Os receptores α 2B- adrenérgicos são mediadores da contração muscular e os receptores α 2C-adrenérgicos contribuem no comportamento motor, humor e em processos de memorização. A classe dos receptores β - adrenérgicos abrange os subtipos

β_1 , β_2 , e β_3 e estão acoplados à adenilato ciclase, via proteína G. Quando estimulados, os receptores β_1 -adrenérgicos aumentam a frequência e a contratilidade cardíaca, os receptores β_2 -adrenérgicos, localizados em musculatura lisa, provocam a vasodilatação e relaxamento brônquico. A estimulação excessiva desses receptores sucede a uma gama de sintomas comumente observados nos transtornos de ansiedade.

A serotonina, também chamada de 5-hidroxitriptamina (5-HT), é um neurotransmissor de monoamina que atua em receptores de membrana do Sistema Nervoso Central, Sistema Nervoso Periférico e em tecidos não neuronais como gastrointestinal, endócrino, cardiovascular, sistema sensorial e sangue. Conforme Kapczinski *et al.* (2011), a serotonina realiza uma função importante no funcionamento cerebral normal, participando de diversas funções, incluindo a modulação dos estados de humor, fome, sexo, sono, memória, emoção, ansiedade e efeitos endócrinos. Ela é produzida no encéfalo nos terminais axonais e armazenada em vesículas. Conforme Rang e Dale (2017), o processo ocorre a partir do aminoácido essencial triptofano, através da enzima triptofano-hidroxilase, que realiza a hidroxilação do anel aromático. Então ocorre a decarboxilação da cadeia lateral pela enzima decarboxilase de aminoácido aromático. Ela é então liberada pelo neurônio na fenda sináptica, pelo processo de exocitose. Após a liberação, a maior parte da serotonina é recuperada pela captação neuronal, através de um transportador semelhante, porém não idêntico ao que carrega a norepinefrina e dopamina. A captura neuronal pode ser interrompida pelos Inibidores Seletivos de Recaptura de Serotonina (ISRS), classe farmacologia a qual pertencem a sertralina, fluoxetina, citalopram, etc. O fim de sua ação ocorre pela reabsorção da serotonina que foi liberada na fenda sináptica através dos neurônios serotoninérgicos e degradada pela enzima monoamino-oxidase (MAO), geralmente pelo subtipo A, que é encontrado em células neuronais e não neuronais, como astrócitos e células endoteliais. A degradação da serotonina pela MAO-A ocorre pela desaminação da cadeia lateral, resultando em ácido 5-hidróxi-indol acético (5-HIAA), como pode ser observado na figura 4. Por possuir uma distribuição bem ampla de receptores de serotonina pelo corpo humano, é possível observar a influência desse neurotransmissor nos mais variados sistemas. Em Rang e Dale (2017), eles são agrupados em sete principais famílias classificados de 5-HT₁ a 5-HT₇, de acordo com sua estrutura, via de sinalização e farmacologia, algumas possuem diversos subtipos e estão presentes no encéfalo. Os receptores 5-HT₁ estão localizados em neurônios serotoninérgicos pré-

sinápticos e também em neurônios não serotonérgicos pós-sinápticos em diferentes áreas limbocorticais, e possuem efeito predominantemente inibitório. São subdivididos nos subtipos 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E e 5-HT1F. Os receptores do subtipo 5-HT1A são os que estão intimamente envolvidos na ansiedade, estando amplamente presente no sistema límbico, regulando ativação. A família 5-HT2 é subdividida em 5-HT2A, 5-HT2B e 5-HT2C. Os receptores 5-HT2B estão localizados majoritariamente no coração e no fundo do estômago, já os receptores 5-HT2C aparecem mais amplamente no SNC, no qual se encarrega de uma função significativa na regulação da excitabilidade neuronal. Os receptores 5-HT3 são encontrados no sistema gastrointestinal (colo e intestino) e SNC, enquanto os receptores 5-HT4 são encontrados predominantemente no trato gastrintestinal. Há dois subtipos de receptores 5-HT5, o 5-HT5A e 5-HT5B, o primeiro subtipo é encontrado com exclusividade no SNC, no córtex, no hipocampo e no cerebelo, já o receptor 5-HT5B não codifica uma proteína funcional em humanos, acredita-se que estejam envolvidos no controle motor e na ansiedade. Os receptores 5-HT6 aparecem em várias áreas do encéfalo humano, sobretudo no núcleo caudado. Eles exercem funções na cognição, no aprendizado e no controle do apetite.

Figura 4- Metabolismo da serotonina: O triptofano é a molécula precursora para formação do neurotransmissor serotonina e também do hormônio melatonina.



Fonte: Carvalho *et al.* 2017.

O ácido γ -aminobutírico, também conhecido como GABA, é o principal inibidor do Sistema Nervoso Central em vertebrados (Petroff, 2002). O corpo humano produz GABA por meio do aminoácido essencial glutamato através enzima ácido L-glutâmicodecarboxilase, utilizando fosfato piroxidial como cofator. Esse processo

transforma o glutamato, um dos principais neurotransmissores excitatórios, no GABA, o principal neurotransmissor inibitório. Ele tem sua ação em três principais locais: receptores GABA A, GABA B e GABA C. Conforme Zhang *et al.* (2001), o receptor GABA A é do tipo ionotrópico, sua ativação permite a entrada de cloreto na célula. A ativação destes receptores pelo GABA gera um fluxo de íons de cloreto para dentro da célula que resulta em uma alteração de carga negativa no potencial da membrana, causando hiperpolarização e, conseqüente, redução da sua excitabilidade. Esses receptores são compostos por cinco subunidades: α , β e γ , dispostas em anel formando uma abertura central por onde permeia o cloreto. Os receptores GABA B são metabotrópicos e são acoplados a proteína G, ficam localizados na região central e periférica do sistema nervoso autônomo, quando ativados acabam estimulando a abertura dos canais de potássio. Os receptores GABA C, assim como os GABA A, são ionotrópicos, possuem um sítio de ligação para o GABA que possibilita a permeabilidade do cloreto nas células, diferentemente dos receptores GABA A, estes possuem a condutibilidade mais lenta e são encontrados no cerebelo, hipocampo e proeminentemente na retina. Seu papel nos transtornos de ansiedade é embasado na eficácia indiscutível dos benzodiazepínicos que elevam a atividade do receptor GABA tipo A durante o tratamento de alguns tipos de transtornos de ansiedade.

Segundo Kaplan e Sadock (2017), os benzodiazepínicos de baixa potência apresentam mais eficiência para os sintomas de transtorno de ansiedade generalizada, enquanto os de alta potência (alprazolam, clonazepam) são efetivos no tratamento do transtorno de pânico. Estudos com primatas verificaram que os sintomas no sistema nervoso autônomo dos transtornos de ansiedade são induzidos quando se administra um agonista inverso dos benzodiazepínicos, o ácido-carbolino-3-carboxílico (BCCE). Este também causa ansiedade em voluntários sadios. Um antagonista dos benzodiazepínicos, o flumazenil, causa ataques de pânico frequentes e graves em pacientes com o transtorno. Esses dados levaram pesquisadores a cogitar a hipótese de que alguns pacientes com transtornos de ansiedade apresentam funcionamento anormal de seus receptores GABA A. De acordo com Jacob e colaboradores (2008), os receptores GABA A são encontrados em 20-50% das sinapses do cérebro e estão intimamente envolvidos nos transtornos de ansiedade. A disfunção desses canais resulta em transtornos de ansiedade, epilepsia e transtornos do neurodesenvolvimento.

Segundo Kaplan e Sadock (2017), alguns pacientes podem ter desregulação do sistema noradrenérgico, com surtos ocasionais de atividade, resultando em sintomas crônicos associados ao transtorno de ansiedade como ataques de pânico, insônia, sobressalto e hiperexcitação autonômica. Estudos sobre a influência da serotonina no transtorno de ansiedade começaram quando foi observado que o uso de antidepressivos serotoninérgicos auxiliava no quadro de ansiedade. O papel do GABA é sustentado pela efetividade dos benzodiazepínicos que aumentam sua atividade no receptor tipo A de GABA, no tratamento de alguns tipos de transtornos de ansiedade. Petroff *et al.* (2002) revela que outros medicamentos que atuam como agonistas dos receptores GABA, também denominados GABAérgicos, ou que aumentam a quantidade de GABA disponível, normalmente possuem efeito relaxantes, ansiolíticos e anticonvulsivos no indivíduo. Ademais esses receptores também são alvos de outras substâncias como álcool, barbitúricos, neuroesteroides e anestésicos voláteis e intravenosos, que agem aumentando a função dos receptores GABA A, causando anestesia, sedação, hipnose e ansiólise. Conforme Martin *et al.* (2009), o aumento da atividade nas regiões cerebrais de processamento de emoções em pacientes com transtorno de ansiedade pode resultar da diminuição da sinalização inibitória pelo ácido γ -amino-butírico (GABA) ou do aumento da neurotransmissão excitatória pelo glutamato.

Segundo Martin *et al.*(2009), os reguladores monoaminérgicos, que envolvem as monoaminas norepinefrina (NE), serotonina (5-HT) e dopamina (DA), incluem: receptores transmissores; transportador de monoamina vesicular, que responsável por empacotar esses neurotransmissores em vesículas; e transportadores de recaptação específicos do transmissor, transportador de serotonina (SERT) e transportador de dopamina; a enzima monoamina oxidase, que degrada serotonina, dopamina e norepinefrina; e a enzima catecolamina-O-metiltransferase (COMT), que degrada dopamina e norepinefrina. Também afirma que os neuropeptídeos mais ligados aos transtornos de ansiedade são a colecistocinina, a galanina, o neuropeptídeo Y, a vasopressina, a ocitocina e o fator de liberação de corticotropina. A colecistocinina é encontrada no sistema gastrointestinal e no nervo vago e em várias regiões límbicas. Já a galanina fica junto com as monoaminas nos núcleos do tronco cerebral, age influenciando o processamento da dor e o comportamento alimentar, além de regular os sistemas neuroendócrino e cardiovascular. O neuropeptídeo Y é conhecido por causar apetite e é expresso abundantemente no sistema nervoso central, ficando junto com a

norepinefrina no hipotálamo, hipocampo e amígdala. A oxitocina auxilia na regulação do comportamento reprodutivo, materno, enquanto a vasopressina tem ação regulatória da homeostase. A corticotropina é um secretador primário no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) frente a um estímulo causador de ansiedade, ele age com a vasopressina ativando o eixo. No HPA, age nos receptores da hipófise estimulando a produção e liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que tem ação sistêmica e inicia a produção e liberação de glicocorticoides do córtex adrenal: o cortisol. A atividade do eixo HPA é regulada por várias outras estruturas do sistema límbico, incluindo a amígdala, que aumenta a atividade do eixo HPA, e o hipocampo, que suprime a ativação do eixo HPA.

4. Ansiedade e Estresse

O termo estresse designa um estado causado pela assimilação de estímulos que causam excitação emocional, perturbando a homeostasia com o aumento da secreção de adrenalina, provocando inúmeras manifestações sistêmicas como distúrbios fisiológicos e psicológicos. Conforme Margis *et al.* (2003), o termo foi usado pela primeira vez na área da saúde em 1936, pelo fisiologista canadense Hans Selye, que o utilizou para denominar uma reação geral e inespecífica de um organismo a um estressor ou situação estressante. Posteriormente o termo se popularizou e passou a ser utilizado para corresponder tanto à resposta obtida quanto ao agente causador. De acordo com Benneton *et al.* (2021), a maneira como cada organismo responde ao estresse é consequência da interação entre as características pessoais e o meio, culminando em uma resposta que abrange aspectos cognitivos, comportamentais e fisiológicos que repercutem em causar tensão, irritabilidade, agitação, tristeza, dificuldade em relaxar, impaciência, entre outros sintomas. A resposta do indivíduo ao estresse depende muito de como ele seleciona e processa todo estímulo e informação recebidos, assim como sua avaliação sobre serem relevantes ou não, agradáveis ou aborrecedores. Sendo assim colocado, no componente cognitivo da resposta ao estresse, observam-se quatro principais etapas, sendo esta avaliação inicial e automática da situação de estresse, a primeira acontecer. Caso o resultado dessa avaliação seja dado como ameaçador, uma resposta de defesa é ativada, do contrário, o indivíduo se prepara pra obter mais informação, provocando respostas fisiológicas distintas. Posteriormente, acontece a avaliação do que a situação exige ao indivíduo, levando em consideração todo o histórico pessoal e experiências anteriores, seguindo para a avaliação da capacidade

deste de lidar com a situação e recursos para manejá-la. E após todas essas etapas, é feita então a organização da ação ou escolha da resposta, a partir destas avaliações anteriores. As respostas comportamentais do estresse são descritas como enfrentamento, fuga e passividade. A resposta adequada depende genuinamente de aprendizado prévio sobre como lidar com aquela situação, sendo essa resposta modulada por suas consequências. A resposta de enfrentamento da situação determina a forma como o organismo irá reagir fisiologicamente e os possíveis transtornos psicofisiológicos que podem suceder.

No nível fisiológico, tanto a ansiedade quanto o estresse e o medo possuem a mesma origem na resposta de defesa nos animais. Quando ameaçada a sobrevivência, as respostas comportamentais e neurovegetativas são semelhantes à reação de medo e devem-se ao fato de que diferentes estruturas cerebrais estão envolvidas em diferentes respostas. De acordo com Graeff (2007), a resposta ao estresse inclui a ativação do Hipotálamo - Pituitária – Adrenal, ocorrendo ativação do hipotálamo, produção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), liberando na corrente sanguínea o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o cortisol. Uma vez na corrente sanguínea, o CRH estimula a glândula pituitária que produz e libera o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Este por sua vez, ativa as glândulas adrenais para liberar glicocorticoides na corrente sanguínea, controlando o metabolismo de glicose (aumentando os níveis de glicose) e alterando o ciclo do sono, garantindo ao organismo energia aos tecidos musculares e sistema nervoso. Outra via de ação descrita é a conexão com o *locus ceruleus* que age como um circuito neural com as áreas produtoras de ACTH e o sistema nervoso autônomo, controlando respiração, pressão, digestão. Experiências com modelos animais evidenciam que situações de perigo, as estruturas envolvidas seriam o sistema septo-hipocampal e a amígdala. Essas estruturas recebem as informações coletadas pelos sistemas sensoriais e as organizam. O sistema septo-hipocampal age conferindo e comparando os dados sensoriais obtidos, levando em conta memórias armazenadas no SNC e as estratégias de ação geradas pelo córtex pré-frontal. Quando há coesão entre as partes, o sistema septo-hipocampal continua sua tarefa de conferência, porém quando ocorre desacordo entre o que se espera e o que aconteceu, o sistema começa a trabalhar de modo a gerar a inibição do comportamento e aumento da vigilância para prováveis situações de periculosidade, avaliando o risco. Quando há perigo evidente, porém distante, a reação natural é de imobilidade tensa, através da

inibição comportamental ou congelamento, provocado pela porção ventral da matéria cinzenta periaquedutal do mesencéfalo. Graeff (1997) defende que a matéria cinzenta periaquedutal é a principal estrutura responsável para situações de luta e fuga, sendo análoga aos ataques de pânico, e que concomitantemente com o hipotálamo, planeja as respostas comportamentais, hormonais e neurovegetativas das reações de defesa. Além do mais, ocorre ativação da via serotoninérgica que designa a inibição comportamental típica da defesa. Visto assim, a ansiedade e o estresse possuem como protagonistas de suas respostas diversos neurotransmissores em comum como a noradrenalina, a dopamina e a serotonina. Atuam também nesse processo aminoácidos, como o ácido gama-aminobutírico, a glicina e o glutamato, alguns peptídeos, como o fator de liberação de corticotropina (CRF), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e a colecistocinina (CCK) e esteroides, como a corticosterona.

Assim como já foi discutido outrora, o *locus ceruleus* (LC) abriga o maior número de neurônios produtores de noradrenalina, ainda que estes também se encontrem na região bulbar e pontínea. Ele inerva o hipocampo, amígdala e o neocórtex temporal, área capaz de administrar funções superiores do cérebro como a percepção sensorial, emoção e cognição. Quando ativadas, seja por estresse ou ansiedade, produzem uma resposta comportamental cardiovascular típica do medo. O LC acaba exercendo função de monitoramento e atenção contínuos, preparando o organismo para situações de emergência. Durante a resposta aguda ao estresse, ocorre um considerável aumento de noradrenalina na fenda sináptica, assim como observado nos casos de transtorno de ansiedade, mais evidentemente observado nos quadros de transtorno do pânico e do estresse pós-traumático devido às anomalias no sistema noradrenérgico.

A serotonina desempenha dois papéis deveras importante no comportamento de defesa do indivíduo. Como visto em Spiacci Junior (2012), os sinais de perigo estimulam a amígdala e também ativam os neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe, a principal fonte de projeções serotoninérgicas que inervam o sistema límbico. Através destas diferentes vias, inervam a matéria cinzenta periaquedutal e amígdala, a serotonina por sua vez age provocando reações de defesa ativas através da amígdala e a inibição pela matéria cinzenta periaquedutal. Por conseguinte, as respostas mediadas pela serotonina poderiam ser classificadas como adaptativas, uma vez que a ameaça estando distante, um perigo potencial, é apropriado que as respostas de luta e fuga sejam interrompidas e outras táticas sejam adotadas, como exploração cautelosa e inibição

comportamental. Quando o estímulo não cessa, o quadro pode se agravar para o nível patológico. Dito isso, pode-se dizer que a serotonina age aumentando a ansiedade através da amígdala e inibindo o pânico pela matéria cinzenta paraquedutal.

Conforme Margis *et al.* (2003), o ácido gama-aminobutírico (GABA) realiza sua função como principal inibidor do SNC, atua no núcleo dorsal da rafe e na matéria cinzenta paraquedutal, inibindo os neurônios serotoninérgicos e fazendo o controle inibitório, controlando o comportamento de fuga. Os receptores de GABA e benzodiazepínicos estão em todo SNC, afetando de maneira geral, vários sistemas funcionais do organismo. No entanto, há evidências que particularmente os núcleos laterais e baso-lateral da amígdala são responsáveis pela regulação da ansiedade e também afetados em situação de estresse.

De maneira sucinta, quando ameaçado por um perigo próximo, o indivíduo reagirá com comportamentos de luta e fuga. Para que isso ocorra, são fundamentais variações cardiovasculares como elevação da pressão arterial, vasoconstrição na pele e vísceras, taquicardia, vasodilatação dos músculos estriados e hiperventilação. Os ocasionadores dessas manifestações da defesa ativa são a matéria cinzenta paraquedutal e hipotálamo. Uma vez estimulado, o hipotálamo libera o fator liberador de corticotrofina, vasopressina e outros reguladores. Quando liberada, a corticotrofina possibilita a secreção do hormônio adrenocorticotrófico, que culmina na liberação do cortisol na corrente sanguínea pelas adrenais (eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal). Níveis elevados de cortisol podem realizar mudanças de memória e cognição. Observa-se que situação de estresse gera um aumento da ativação do organismo para que o indivíduo possa reagir, distinguindo três principais eixos de atuação, definidos por Labrador e colaboradores (1994): neural, neuroendócrino e endócrino. O primeiro, eixo neural, é ativado imediatamente diante da situação de estresse, envolve o sistema nervoso autônomo, especificamente feixe sináptico, e o sistema nervoso periférico. O primeiro causa aumento do ritmo cardíaco, aumento da pressão arterial, boca seca, sudorese intensa e o comumente dito “nó” na garganta, enquanto o sistema nervoso autônomo proporciona formigamento nos membros, dilatação das pupilas e dificuldade de respirar. O eixo neuroendócrino possui ativação mais tardia e carece de um estímulo mais duradouro, denominado eixo de luta e fuga, dado que prepara o corpo para intensa atividade muscular. Sua ativação começa na medula das suprarrenais que ocasiona na secreção das catecolaminas adrenalina e noradrenalina, que fortalece a atividade

adrenérgica somática e causa efeitos semelhantes à ativação simpática descrita no eixo neural. Seus efeitos incluem: aumento da pressão arterial, do aporte sanguíneo para o cérebro, do ritmo cardíaco, da estimulação dos músculos estriados, de ácidos graxos, triglicerídeos e colesterol no sangue; secreção de opióides endógenos e diminuição do fluxo sanguíneo nos rins, no trato gastrointestinal e na pele. De acordo com Margis *et al.* (2003), esse tipo de resposta aumenta o risco de hipertensão, de formação de trombos, de angina do peito, em pessoas propensas, e também aumenta o risco de arritmias, aumentando a possibilidade de morte súbita.

O eixo endócrino, descrito por Labrador (1994), trata-se de uma ativação mais lenta, bastante tardia, provocada por uma situação ou agente que se manteve por mais tempo, como uma forma de estresse contínuo. Ele ocorre quando o indivíduo não tem estratégias de enfrentamento, causando aumento na glicogênese, produção de corpos cetônicos, exacerbação de lesão gástrica, aumento da produção de ureia, aumento da liberação de ácidos graxos livres no sistema circulatório, aumento da suscetibilidade a processos ateroscleróticos, aumento da suscetibilidade à necrose miocárdica, supressão de mecanismos imunológicos, diminuição do apetite.

Mediante uma situação de estresse, a resposta que o indivíduo terá varia não somente da frequência ou tamanho do evento, mas também da capacidade deste de interpretar e avaliar, além de preparar estratégias de enfrentamento. Caso o indivíduo consiga eliminar ou resolver a situação estressora, acarretará em uma diminuição da cascata fisiológica ativada. Por outro lado, se a ativação fisiológica for frequente, pode provocar o aparecimento de transtornos psicofisiológicos, como transtornos de ansiedade. Isso está relacionado com a frequência e duração da resposta do indivíduo.

5. Ansiedade e Gravidez

A gravidez é um acontecimento biologicamente natural, todavia trata-se de um período de demasiadas mudanças fisiológicas, psíquicas, hormonais e sociais que acabam impondo aos envolvidos diversas mudanças de identidade, familiares, de papéis sociais, socioeconômicas e profissionais que podem aumentar o risco de sofrimento emocional e morbidades psiquiátricas, conforme Din Zu *et al.* (2016). Muitas mulheres enfrentam esse processo com extrema felicidade e como uma realização pessoal, mas para outras se trata de um período extremamente confuso e conflituoso. Sendo assim, a mulher pode se tornar sensível e vulnerável emocionalmente, uma vez que vivencia

diferentes transformações em seu corpo, que podem culminar em uma regressão emocional, onde a gestante pode se tornar introspectiva, voltar sua atenção só para si e para aquilo que acontece diretamente na sua vida. De acordo com Kliemann *et al* (2017), essas mudanças se iniciam no momento da descoberta da gravidez e podem se prolongar até um tempo após o puerpério, variando conforme a experiência vivida por cada mulher. Maldonado *et al.* (2005) consideram o período gestacional como uma grande crise devido a tensão e desequilíbrio que proporcionam oportunidades para amadurecimento e crescimento. É esperado então que a gestante sofra momentos de estresse, ansiedade e tristeza durante o período gestacional, no entanto, em algumas mulheres esses sintomas mostram-se mais acentuados. De qualquer modo que se possa definir, fica evidente que essas alterações na saúde mental, nessa fase de demasiada fragilidade, tornam propício o desenvolvimento de ansiedade e depressão que podem culminar em complicações na gravidez, no parto e puerpério. Algumas mulheres descrevem passar por um sentimento predominante, uma espécie de “luto”, sobre a pessoa que ela foi e que nunca mais vai ser e pelas mudanças permanentes que ocorreram em sua vida. Essa etapa de se assumir um papel nunca exercido antes, no caso das primigestas, causa um aumento significativo de ansiedade nas gestantes, geralmente acompanhado por culpa e insegurança do medo de não conseguir corresponder ao ideal de maternidade difundido pela sociedade. No entanto, Simas *et al.* (2013) defendem que primigestas e multigestas apresentam índices de ansiedade semelhantes, porém por motivos diferentes, enquanto primigestas geralmente apresentam níveis elevados de ansiedade pela falta de experiência, medo de abortar ou não saber o que espera, já as multigestas são, devido à vulnerabilidade econômica, por estarem sobrecarregadas, viverem violência social que não as permitem cometer erros, sentir raiva e tristeza.

Chemello, Levandowski, & Donelli (2021), revelam que uma em cada quatro gestantes pode apresentar ansiedade e depressão durante a gravidez. Segundo Silva *et al.* (2010), a probabilidade da ocorrência de ansiedade gestacional aumenta em casos de comorbidade psiquiátrica, eventos estressantes, desvantagem social, histórico de aborto espontâneo, morte fetal, parto prematuro ou morte neonatal precoce, histórico prévio de doença mental e uma história de tratamento psiquiátrico durante uma gravidez anterior ou em qualquer momento da vida. Apesar do grande impacto que a saúde mental da gestante tem na sua gestação e no pós-parto, pouca atenção é dada ao tema durante o

pré-natal, focando, em sua grande maioria das vezes, apenas no estado fisiológico da mãe e do feto. De acordo com Kliemann *et al* (2017), isso ocorre principalmente devido ao atendimento pré-natal ser influenciado pelo conceito biomédico de que a saúde é considerada como a ausência de doença e a assistência é baseada na ciência tradicional, focando em questões fisiológicas e desconsiderando questões psicológicas, relacionais, dados e história do paciente. Giardinelli *et al.* (2012) afirmam que níveis elevados de ansiedade durante a gestação podem causar complicações como a ocorrência de sangramento vaginal e risco de aborto. Também tem se associado a casos de parto pré-termo, baixo peso do recém-nascido (Ding XX *et al.*, 2014), escores de Apgar inferiores, déficit no desenvolvimento fetal, além de efeitos duradouros sobre o desenvolvimento físico e psicológico dos filhos (Betts *et al.* 2015), como regulação da atenção, desenvolvimento cognitivo e motor, temperamento e regulação emocional nos primeiros anos de vida da criança, nutrindo assim a antiga crença de que o estado emocional da gestante influencia diretamente na saúde do feto. De acordo com Hoyer e colaboradores (2020), quando a gestante apresenta algum quadro de transtorno de ansiedade, ou é também exposta continuamente a situações de estresse, pode ocorrer a liberação prejudicial do hormônio corticotrofina placentária, que em situação natural é um dos hormônios responsáveis pela liberação de estriol, forma do estrogênio presente na gestação, que age inibindo a progesterona, iniciando o trabalho de parto quando o bebê está pronto para o nascimento, mas fora deste contexto pode causar abortos e sangramentos vaginais.

Sabe-se que a ansiedade e a depressão são os transtornos de saúde mental mais abundantemente diagnosticados no Brasil, principalmente entre as gestantes, tendo um índice de prevalência bastante alto. Dentre os fatores mais associados à ansiedade durante o período gestacional, Klieman *et al.* (2017) defendem que estão os atributos pessoais como idade, nível educacional, aspectos cognitivos e *coping*, isso é, o conjunto de estratégias que uma pessoa utiliza para se adaptar a uma situação adversa ou estressante; os fatores fisiológicos que incluem as complicações obstétricas; histórico de saúde, onde entra o histórico de saúde mental e o uso de substâncias psicoativas; os aspectos relacionais, que abrangem a estrutura familiar da gestante, o relacionamento conjugal (se há ou não), o relacionamento familiar, a ausência de rede de apoio ou caso de violência; os aspectos contextuais compreendem o planejamento ou não da gestação, assim como a presença de eventos estressores; e aspectos socioeconômicos,

evidenciando assim que o quadro de ansiedade em gestantes pode ser em muitos casos, multifatorial. No que diz respeito à gestante ter ou não uma relação conjugal, a resposta não é tão impactante no contexto da ansiedade, quanto à qualidade da relação. Isso porque relações instáveis ou de baixo valor qualitativo, casos de violência ou abuso, estão mais associadas a quadros de ansiedade e depressão. Assim, mesmo que o casal não esteja efetivamente junto, mas tenha uma relação não conflituosa, sem violência doméstica, é mais saudável para saúde mental da gestante. Segundo Hertling-Schaal *et al.*, (2001), outro ponto a ser considerado no aumento da ansiedade gestacional é o diagnóstico de malformação fetal, ou mesmo o risco para alguma anomalia levando o quadro de ansiedade a se prolongar até o período pós-parto. Nessa condição, seja risco de malformação para o feto ou risco para a saúde da mãe, ou ainda para ambos, reproduz maior adversidade emocional e social. Isso acontece devido ao aparecimento de uma ameaça real para si própria e para seu filho que desencadeia resposta de ansiedade e estresse continuamente. Dito isso, uma gravidez de risco, definida como “aquela na qual a vida ou a saúde da mãe e do feto tem maiores chances de serem atingidas que as da média da população” (Brasil, 2000, p.13) incluem critérios como mãe com idade avançada, diabetes mellitus, hipertensão arterial gestacional, entre outras, podendo evoluir com malformação fetal. Essas condições contribuem, direta ou indiretamente, para ansiedade gestacional, e transtornos de ansiedade não diagnosticados em gestantes e podem estar intimamente relacionados ao ganho de peso da mãe, alimentação inadequada ou compulsão alimentar, consumo de álcool ou tabagismo, influência na demora da gestante pela busca de serviços de saúde, realização de consultas e exames do pré-natal.

Se por um lado o medo de abortar leva ao aumento significativo de ansiedade em gestantes, no estudo de Schiavo *et al.* (2018), pode-se ver que o apego e desejo do filho se associa a menor chance de apresentarem sintomas de alta ansiedade, isso por que, na maioria das vezes mesmo sem planejamento da gravidez ou a gestante acreditar que engravidou no momento errado, muitas vezes, após a ansiedade inicial, as gestantes passam por adaptação, aceitação e desejo do filho e os níveis de ansiedade tendem a cair, passando a ser uma experiência satisfatória. Quando o parceiro deseja o bebê, os níveis de ansiedade também tendem a cair, sejam nas mães de primeira viagem ou não, devido ao possível envolvimento paterno durante a gestação, podendo diminuir as incertezas quanto aos cuidados. Simas e colaboradores (2013) afirmam que quando o

parceiro aceita a gravidez e deseja ser pai, ele acaba se envolvendo mais nos processos gestacionais, consultas e preparativos para o nascimento do bebê, oferecendo também apoio emocional à gestante, constituindo uma importante rede de apoio.

Naturalmente, estar gestante gera na mãe certa ansiedade esperada, no entanto quando exacerbada, podendo acarretar em transtornos de ansiedade e culminando em um parto prematuro. A consequência deste nascimento prematuro pode deixar a mãe mais suscetível a morbidades pós-parto, transtornos de ansiedade e *baby blues* e depressão pós-parto devidos aos cuidados, incertezas e demandas que o bebê exige. O sentimento de culpa por não conseguir manter a gestação até o fim pode comprometer a relação entre a mãe e o bebê, influenciando negativamente no seu desenvolvimento. Em Schiavo *et al.* (2018), a ansiedade gestacional não diagnosticada está associada a menor tempo de aleitamento exclusivo e pode trazer consequências não benéficas para a relação mãe e bebê, isso devido ao fato de que a tranquilidade e segurança ajudam no aleitamento.

6. O Puerpério

O puerpério é um período deveras relevante na vida da mulher visto as mais variadas e significativas mudanças físicas, psicológicas e sociais que ocorre na vida da nova mãe, sendo necessário o acompanhamento da saúde mental da nova mãe mas diversas vezes deixado de lado. Chemello *et al.* (2021), revelam que 48% das gestantes que manifestaram sintomas de ansiedade durante a gestação poderiam permanecer em sofrimento psíquico no puerpério e nos primeiros anos de vida dos filhos. De acordo com Camacho *et al.* (2006), quando não tratados durante a gestação, estão associados diretamente com a prematuridade fetal, além de influenciarem nos casos de depressão e ansiedade pós-parto. A nova mãe acaba indo ao médico para se recuperar do parto, sentindo-se mais ansiosa ou deprimida, comunicando suas queixas, apresentando mudanças comportamentais e de humor, a esse profissional, o devido acompanhamento não é feito de maneira adequada, necessitando, portanto, de um profissional especializado, o que raramente acontece. Apesar de ser bastante frequente, a ansiedade puerperal é pouco estudada se comparada à depressão. Por se tratar de um período propício para a manifestação e piora de distúrbios ansiosos, acaba sendo mais frequente que quadros depressivos, porém mais negligenciados, variando sua prevalência entre 4,9 e 16,8% (Faisal-Cury *et al.*, 2006). Acredita-se que as bases biológicas para a alta

ocorrência dos transtornos ansiosos do puerpério sejam as alterações na concentração de alguns mediadores da resposta imune, como a interleucina 6, 1 e prolilendopeptidade, que estão envolvidos em quadros de transtornos de ansiedade.

Melo *et al.*(2021) retratam que a ansiedade no período do puerpério pode ser apontada como preocupante, pois afeta negativamente o vínculo afetivo entre a mãe e seu filho, o que faz com que reduza a capacidade da mulher no enfrentamento das transformações inerentes ao período, podendo agravar durante todo o crescimento da criança. É descrito que mães que demonstram sintomas de ansiedade possuem maior complexidade no entendimento de suas próprias emoções, podendo interferir direta e negativamente nos cuidados à criança. Além do mais, o autor defende que elevados índices de ansiedade no puerpério estão relacionados a maiores chances de o aleitamento materno não ser iniciado e perdurar, e até mesmo fazer complementação, utilizando leites artificiais, revelando uma relação significativa entre a ansiedade e a diminuição do tempo de lactação. Neste caso, mesmo os níveis baixos de ansiedade não devem ser ignorados, pois podem culminar no desmame precoce. Logo, é irrevogável para a saúde do bebê, a saúde mental da mãe, dado que a literatura relaciona a autoeficácia materna com ansiedade, sendo determinantes para a lactação. A autoeficácia materna para a amamentação é delineada como a confiança da mulher a respeito da sua capacidade de conduzir o aleitamento materno de forma vitoriosa. Dito isso, mulheres que possuem confiança em suas habilidades acabam amamentando por mais tempo quando comparadas a mulheres que não possuem esse entendimento. Outro ponto enfatizado por Moraes e colaboradores (2017), é de que mães com ansiedade e depressão durante a gestação e no pós-parto sofrem representações mais negativas de si mesmas e seus filhos, e podem desenvolver um vínculo mãe e filho mais fraco, o que pode resultar em problemas de desenvolvimento cognitivo e comportamental no bebê devido às interações menos frequentes e interações com menos reciprocidade e desprovidas de afetividade. Esse mesmo estudo nos mostra que o apoio social ou familiar está relacionado positivamente ao vínculo afetivo entre a mãe e o bebê, e negativamente, à ansiedade e depressão. Essa desvantagem de desenvolvimento nos bebês de mães ansiosas e com depressão ocorre porque, mesmo após o nascimento, o bebê está em formação. Sobre este tema, o antropólogo inglês, Ashley Montagu, descreveu o processo como *exterogestação*. Isso em razão da total dependência de um bebê em relação a cuidados e por suas estruturas cerebrais estarem ainda sendo

formadas. Knickmeyer *et al.* (2008) estimam que o volume total do cérebro aumente cerca de 101% no primeiro de ano de vida do bebê e cerca de 15% no segundo ano. Estruturas cerebrais deves importantes como hipocampo, o córtex temporal, pré-frontal e cíngulo anterior são imaturos no nascimento e irão se desenvolver sinapses importantes para que esse nível de evolução ocorra nos primeiros anos de vida de um bebê. As pesquisas de Hanson *et al.* (2010) e De Brito *et al.* (2013) evidenciam que o vínculo afetivo criado entre a mãe e o bebê afeta diretamente nas áreas do cérebro citadas e na ligação importante entre a amígdala e o córtex pré-frontal. Quando não ocorre esse vínculo e/ou são negligenciados, o volume dessa área tende a ser menor, e uma ligação fraca entre a amígdala e o córtex pré-frontal faz com que o papel do circuito na regulação do medo não seja tão eficiente e esse indivíduo pode ser mais propenso a medos e ansiedade. Arrais *et al.* (2019) revelam que a escassez do vínculo mãe-filho pode gerar o atraso no desenvolvimento de crianças de até 18 meses de idade e mais 4,7% de chance desta de apresentar depressão na adolescência quando comparadas.

Entres as razões que levam o surgimento dos quadros ansiosos durante o puerpério, Melo *et al.* (2021) revelam que mulheres que não possuem um companheiro ou rede de apoio, ou possuem menor escolaridade que pode estar relacionado à falta de informações sobre os cuidados com o recém-nascido e pode impactar no desenvolvimento adequado deste, ou não realização de um trabalho remunerado, ou com a renda familiar é baixa, demonstram níveis de ansiedade mais elevados quando comparadas ao grupo de mulheres que não vivenciam um histórico com as mesmas características. Esse estado ansioso ou até mesmo quadro de transtorno de ansiedade não diagnosticado pode acabar evoluindo para um quadro mais sério de depressão pós-parto (DPP), devido ao surgimento de sentimentos carregados pela mãe após o nascimento do filho, juntamente com a ansiedade, como a sensação de despreparo, incapacidade acabam desencadeando sentimentos de angústia e fracasso, que culminam na incapacidade de cuidar dos filhos, levando a impactar na vida profissional, social e financeira desta mulher. Silva *et al.* (2022) diferenciam os transtornos mentais que podem ocorrer durante o puerpério em três: *baby blues* ou blues puerperal, depressão pós-parto e psicose pós-parto, que se trata de um transtorno psiquiátrico mais grave e menos frequente que pode acometer a mãe após o nascimento do bebê, geralmente nos três primeiros dias após o parto. Todos eles podem ter como a raiz inicial a ansiedade

não tratada que acaba por se tornar um facilitador para esses quadros. O *baby blues* é a forma mais comum e leve dos três, afetando até 70% das mães durante os primeiros dez dias após o parto, caracterizando-se pela sensibilidade excessiva e facilidade de choro. Passados quinze dias do parto, esse quadro passa a ser considerado de depressão pós-parto, mostrando sintomas de transtorno mental moderado a severo, afetando a rotina e elo entre mãe e filho. Silva *et al.* (2022) elencam que os primeiros sintomas surgem com a ocorrência da diminuição do interesse por coisas que anteriormente despertavam entusiasmo, podendo ocorrer mudanças bruscas no peso e apetite, cansaço intenso, perda da concentração, insônia ou sono em excesso, agitação ou lentidão dos movimentos, sensação de desvalorização ou culpa e ideação suicida em alguns casos. Arrais *et al.* (2019) afirmam que mulheres que apresentam sintomas ansiosos e depressivos durante a gravidez têm mais chances de apresentar sintomas de DPP, principalmente quando não há alguma intervenção psicológica ou medicamentosa durante a gestação, e defende que um programa de pré-natal psicológico é fundamental para minimizar os quadros ansiosos e prevenir a instauração da DPP.

7. Conclusão

Este trabalho teve como principal objetivo elencar a importância do diagnóstico dos transtornos de ansiedade em gestantes e puérperas e as suas potenciais consequências na vida dessas mulheres e filhos. Trata-se de um tema ainda bastante negligenciado, visto que os estudos são bastante escassos, o que acaba sendo reflexo da falta de amparo que muitas mulheres vivem em uma das fases mais delicadas de suas vidas. Quando engravidada, a mulher pode vivenciar um ciclo ansioso que pode se retroalimentar. A gestante é submetida ao estresse extremo pelas incertezas e inseguranças; a gestante apresenta quadro de ansiedade; que pode permanecer por diferentes fatores ambientais, sociais ou pelo histórico de transtorno de ansiedade; o transtorno de ansiedade não diagnosticado pode provocar efeitos nocivos ao feto; o risco à saúde do feto causa mais ansiedade na mãe e pode perdurar até o nascimento do bebê. No entanto, muitas vezes esse ciclo não se rompe com o parto, a ansiedade perdura após o nascimento, deixando propício para o desenvolvimento de um episódio de *baby blues* e até depressão pós-parto.

Graças à literatura selecionada, foi possível elucidar a íntima relação entre o estresse e ansiedade, fatores deveras presentes na vida de uma gestante e também puérpera. As

respostas de ansiedade podem ser ativadas por diversos caminhos e por diferentes mediadores, seja pela via serotoninérgica, noradrenérgica ou do ácido γ -aminobutírico (via GABA), seja o estímulo o estresse ou a ansiedade propriamente dita. A serotonina realiza uma função importante no funcionamento cerebral normal, possui seus receptores de membrana no Sistema Nervoso Central, Sistema Nervoso Periférico e em tecidos não neuronais, modulando sono, humor, ansiedade, etc. Os receptores 5-HT_{1A}, abundantemente presentes no sistema límbico, regula sua atividade. Quando as células do *locus ceruleos* são ativadas em situação de estresse ou ansiedade, aumenta a produção de norepinefrina que age ativando em seus receptores distribuídos pelo organismo provocando os sintomas comumente conhecidos da ansiedade. Quando há alguma alteração neuroanatômica, ocorre a hiperestimulação a temos a ação ininterrupta da norepinefrina nos receptores causando sintomas fisiológicos dos transtornos de ansiedade. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório e seus receptores do tipo GABA A, estão presentes em boa parte das sinapses cerebrais e está envolvida nos quadros de transtornos de ansiedade. O GABA age nas regiões em que seus receptores estão presentes regulando e inibindo. Em transtornos de ansiedade pode-se observar diminuição da sinalização inibitória pelo GABA e o aumento da neurotransmissão excitatória pelo glutamato. A amígdala pode ser vista protagonista na resposta da ansiedade e do estresse, sua hiperestimulação é vista nos quadros de transtornos de ansiedade correlacionando uma relação de causalidade entre os dois quadros. Alterações neuroanatômicas estão relacionadas a transtornos de ansiedade. No pós-parto, o vínculo mãe-bebê tem influência na formação da amígdala e córtex pré-frontal do bebê, deixando evidente a importância da saúde mental no puerpério para o bem estar da criança.

Um dos motivos de tantas mulheres possuírem histórias e quadros de ansiedade semelhantes na gestação e puerpério, é que erroneamente se propagou na ideia da população que a gravidez é um momento perfeito e que todos os sentimentos e comportamentos que se distanciam disto devem ser silenciados e não ouvidos. Mesmo quando se queixa, quando se pede ajuda, a mulher é silenciada, porque o foco é o bebê, o que acaba deixando a saúde mental em segundo plano. Neste período deveras delicado, a mulher é exposta a inúmeros novos estressores, fatores de ansiedade e medos, que podem contribuir para um transtorno de ansiedade. Os transtornos de ansiedade em gestantes estão relacionados a uma gravidez conturbada com problemas

de saúde no feto (risco de aborto, casos de parto pré-termo, baixo peso do recém-nascido) e a possibilidade de quadros de *baby blues* e depressão pós-parto na mãe. Muito mais que a somatória de autores e texto relevantes, este trabalho faz um significativo elo entre as experiências de maternidade com a ciência, trazendo muito mais leveza, porque o conhecimento exime a culpa que sobrecarrega ainda mais a maternidade.

Referências

- ALMEIDA-FILHO, N. et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*, e. 171, p.524-9, 1997.
- AMES, Joice; WAZLAWICK, Aline. Sintomas ansiosos em gestantes: análise temática. *Rev. Psicol Saúde e Debate*, v. 8, n. 1, p.308-332, Abril 2022.
- ARRAIS, Alessandra da Rocha; ARAUJO, Tereza Cristina Cavalcanti Ferreira de; SCHIAVO, Rafaela de Almeida. Depressão e ansiedade gestacionais relacionadas à depressão pós-parto e o papel preventivo do pré-natal psicológico. *Rev. Psicol. Saúde, Campo Grande*, v. 11, n. 2, p. 23-34, 2019. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2177-093X2019000200003&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 23 de outubro de 2022.
- BARI, B. A.; CHOKSHI, V.; SCHMIDT, K. Locus coeruleus-norepinephrine: basic functions and insights into Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, v. 15, n. 6, p. 1006- 1013, 2020.
- BATISTA, M. A.; SISTO, F. F. Estudo para a construção de uma escala de ansiedade para adolescentes. *Estud. psicol. (Campinas)*, v. 22, n. 4, p. 347-354, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/estpsi/a/hRjFZv87LPq4ZvcTXhpyKTC/?lang=pt>. Acesso em: 16 de Julho de 2022.
- BERRIOS, German.Elias. *The History of mental Symptoms. Descriptive psychopathology since the nineteenth century* Cambridge: University Press; 1996.
- BENETON, E; SCHIMIT, M; ANDRETTA, I. Sintomas de depressão, ansiedade e estresse e uso de drogas em universitários da área da saúde. *Revista SPAGESP*, v.22, n.1, p. 145-159, jun. 2021.
- BETTS, K.S; WILLIAMS, G.M; NAJMAN, J.M; ALATI, R. The relationship between maternal depressive, anxious, and stress symptoms during pregnancy and adult offspring behavioral and emotional problems. *Depress Anxiety*, v. 32, n. 2, p.82-90, 2015.

BRAAT, R; KOOY, F. The GABAA Receptor as a Therapeutic Target for Neurodevelopmental Disorders, *Neuron*, v. 86, n. 5, p. 1119-1130, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.042>. Acesso em: 13 de julho de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Gestação de alto risco: manual técnico*. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.

CARVALHO, M.S. *et al.* Metabolismo do triptofano em transtornos mentais: Um enfoque na esquizofrenia. *Vittale: Revista de Ciências da Saúde*, v. 29 n. 2, p. 44-56, 2017.

CHEMELLO, M.R; LEVANDOWSKI, D.C; DONELLI, T. M. S. Ansiedade materna e relação mãe-bebê: um estudo qualitativo. *Rev. SPAGESP*, v. 22, n. 1, p. 39-53, 2021. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-29702021000100004&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 23 de outubro de 2022.

COSTA, C.O. *et al.* Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria [online]*, v. 68, n. 2, p. 92-100, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000232>. Acesso em: 9 de Junho de 2022.

DARWIN, C. *The Expression of Emotion in Man and in Animals [1872]*. London: Fontana Press; 1999.

DIN, Z.U. *et al.* Determinants of antenatal psychological distress in Pakistani women. *Noro Psikiyatr Ars [Internet]*, v. 53, n. 2, p.152-7, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5353020/>. Acesso em: 20 de julho de 2022.

DING, X.X. *et al.* Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord [Internet]*, v. 159, p.103-10, 2014. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032714000731>. Acesso em: 26 de Julho de 2022.

ETKIN, A. Functional neuroanatomy of anxiety: a neural circuit perspective. *Curr Top Behav Neurosci*, v. 2, p. 251-77, 2010.

FAISAL-CURY, Alexandre; MENEZES, Paulo Rossi. Ansiedade no puerpério: prevalência e fatores de risco. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 28, n. 3, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/tLfzKPXjNxF7v5j3QV3cprQ/?lang=pt>. Acesso em: 23 de outubro de 2022.

FROTA, I. J. *et al.* Transtornos de ansiedade: histórico, clínica e classificações atuais. *J. Health Biol. Sci.*, v. 10, n. 1, p.1-8, 2022. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/03/1361739/3971.pdf>. Acesso em: 27 de outubro de 2022.

GIARDINELLI, L. *et al.* Depression and anxiety in perinatal period: prevalence and risk factors in an Italian sample. *Arch Womens Ment Health*, v. 15, n. 1, p. 21-30, 2012.

GRAEFF, FG. BRANDÃO, M.L. *Neurobiologia das Doenças Mentais*. São Paulo: Lemos; 1997. p. 109-144.

HANSON, J.L. *et al.* Early Stress Is Associated with Alterations in the Orbitofrontal Cortex: A Tensor-Based Morphometry Investigation of Brain Structure and Behavioral Risk. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. v. 30. p. 7466-72, 2010.

HOYER, J. *et al.* Do lifetime anxiety disorders (anxiety liability) and pregnancy-related anxiety predict complications during pregnancy and delivery? *Early human development*, v. 144, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105022>. Acesso em: 21 de outubro de 2022.

HYDE, J; RYAN, K. M; WATERS, A. M. Psychophysiological Markers of fear and anxiety. *Current Psychiatry Reports*, v. 21, n. 7, p. 56, 2019.

JACOB, T; MOSS, S; JURD, R. GABA_A receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci*, v. 9, p. 331–343, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn2370>. Acesso em: 28 de julho de 2022.

KAPEZINSKI, I. F; QUEVEDO, J; IZQUIERDO, I. *Bases biológicas de transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional*. Porto Alegre: Editora Artmed, 2011.

KLIEMANN, A; BOING, E; CREPALDI, M. A. Fatores de risco para ansiedade e depressão na gestação: Revisão sistemática de artigos empíricos. *Revista Mudanças – Psicologia da Saúde*, v.25, n.2, p. 69-76, Jul.-Dez 2017.

KNICKMEYER, R. C. et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 28, n. 47, p. 12176–12182, 2008.

KOOB, G. F; ARENDS, M. A; LE MOAL, M. Introduction to the Neuropsychopharmacology of Drug Addiction. In: *Drugs, Addiction, and the Brain*, 2014.

LACERDA, Diego de Caldas. Avaliação comportamental da atividade-símile do 2-alilfenol. Orientador: Mirian Graciela da Silva S.Salvadori. 2021.51p. TCC (Graduação). Curso de farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/22785/1/DCL10122021.pdf>. Acesso em: 25 de outubro de 2022.

MANGOLINI, V. I.; ANDRADE, L. H.; WANG, Y.-P. Epidemiologia dos transtornos de ansiedade em regiões do Brasil: uma revisão de literatura. *Revista de Medicina*, v. 98, n. 6, p. 415-422, 2019. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v98i6p415-422. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/144226>. Acesso em: 9 jun. 2022.

MARGIS, Regina; PICON, Patrícia; COSNERI, Annelise; SILVEIRA, Ricardo. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, n. 25, Suplemento 1, p. 65-74, 18 abr. 2003.

MARTIN, E. I. et al. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clinics*, v. 32, n. 3, p. 549-575, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684250/>. Acesso em: 17 de junho de 2022.

MELO, L.C.O. *et al.* Anxiety and its influence on maternal breastfeeding self-efficacy. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 29, e. 3485, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/Zk5VLDXmb3wmjhJzxPPKZmG/?lang=en> . acesso em: 22 de outubro de 2022.

PETROFF, O. A. Book review: GABA and glutamate in the human brain. *The Neuroscientist*, v.8, n. 6, p. 562-573, 2002.

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. *Farmacologia*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RIBEIRO, Maria Mazzarello Cotta. Neurose de angústia e transtorno de pânico. *Reverso*, Belo Horizonte, v. 31, n. 58, p. 43-51, 2009. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-73952009000200005&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 25 de Agosto de 2022.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; & RUIZ, P. *Compêndio de Psiquiatria-: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. Artmed Editora, 2010.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; & RUIZ, P. *Compêndio de Psiquiatria-: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. Artmed Editora, 2017.

SCHIAVO, R. A. *et al.* Variáveis Associadas à Ansiedade Gestacional em Primigestas e Multigestas. *Trends Psychol.*, Ribeirão Preto, vol. 26, nº 4, p. 2091-2104 , 2018.

SILVA, M. da M. *et al.* Female autobiographic narratives about postpartum depression on youtube ®: A qualitative study. *SciELO Preprints*, 2022. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/4098>. Acesso em: 23 oct. 2022.

SILVA, M.M.J.*et al.* Anxiety in pregnancy: prevalence and associated factors. *Rev Esc Enferm. USP*, e. 51, 2017. Disponível em: [http:// dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2016048003253](http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2016048003253). Acesso em 23 de setembro de 2022.

SIMAS, F. B. *et al.*. Significados da gravidez e da maternidade: Discursos de primíparas e múltiparas. *Revista Psicologia: Teoria e Prática*, v. 15, n. 1, p.19-34, 2013. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/pdf/ ptp/v15n1/02.pdf](http://pepsic.bvsalud.org/pdf/ptp/v15n1/02.pdf)>. Acesso em: 22de outubro de 2022.

SPIACCI JUNIOR, Ailton. Envolvimento de diferentes sub-regiões do núcleo dorsal da rafe de ratos na mediação de respostas defensivas associadas à ansiedade e ao medo. 2012. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,

Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012. Disponível em:<10.11606/T.17.2012.tde-14082013-181401>. Acesso em: 08 de outubro de 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017.

ZHANG, D.; *et al.* Structure and function of GABA C receptors: a comparison of native versus recombinant receptors. Trends in Pharmacological Sciences, v. 22, n. 3, p.121-132, 2001. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0165-6147\(00\)01625-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-6147(00)01625-4). Acesso em: 21 de setembro de 2022.

ZHU, S. *et al.* Structure of a human synaptic GABA A receptor. Nature, v. 559, e. 7712, p. 67-72, 2018.