Universidade do Minho
Escola de Psicologia

Maria de Araújo Cunha

Relação entre Psicopatologia Materna e Comportamentos de Internalização e Externalização das Crianças: Contributos da Interleucina-6

junho de 2025

Relação entre Psicopatologia Materna e Comportamentos de Internalização e Externalização das Crianças: Contributos da Interleucina-6
Maria Cunha
UMinho | 2025

Universidade do Minho
Escola de Psicologia

Maria de Araújo Cunha

Relação entre Psicopatologia Materna e Comportamentos de Internalização e Externalização das Crianças: Contributos da Interleucina-6

Dissertação de Mestrado
Mestrado em Psicologia Clínica na Infância e Adolescência

Trabalho efetuado sob a orientação da
Professora Doutora Isabel Soares
e da **Doutora Natividade S. Couto Pereira**

junho de 2025

DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho.

Licença concedida aos utilizadores deste trabalho



Atribuição-NãoComercial-SemDerivações
CC BY-NC-ND

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Agradecimentos

À Professora Doutora Isabel Soares, pela orientação atenta e exigente, pelo vasto conhecimento partilhado e pelo apoio imprescindível ao longo de todo o processo. À Doutora Natividade Pereira, pela disponibilidade constante, pela ajuda atenta em cada etapa e pelo contributo valioso para a construção e evolução desta dissertação. Ao Grupo de Investigação Vinculação e Parentalidade, pela entreajuda, pelas valiosas trocas de ideias e pelo ambiente estimulante que contribuiu de forma decisiva para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais, por acreditarem incondicionalmente em mim, pelo colo constante e pelo apoio incansável. Por se entregarem de corpo e alma, dia após dia e sem limites, para que eu pudesse ser tudo o que sou hoje. São, e sempre serão, o meu pilar.

Ao meu irmão, pela cumplicidade que nos une e pelo lugar que ocupa em tudo o que sou e faço. És, sem saberes, a minha maior força e inspiração.

Aos meus avós, aos meus tios e aos meus primos, pelo amor incondicional, pela presença e por tudo o que somos juntos.

Ao Ricardo, por tudo e por tanto. Por acreditares incansavelmente em mim, por me fazeres sentir que sou capaz de tudo, por tornares o impossível possível. Por seres a minha pessoa preferida, a minha calma e a minha casa. Fazes parte de todos os meus sonhos. És tu, todos os dias e para sempre.

À Ana, à Cardi, à Clara e à Rita, por me mostrarem, todos os dias, o que é uma amizade verdadeira. Por serem as de sempre, as minhas primeiras amigas, e a certeza firme de algo que é eterno. É um privilégio crescer convosco, lado a lado, e ver-nos tornar, juntas, em tudo o que somos hoje.

À Mariana, pela reciprocidade, pelo cuidado e pela presença constante. Por seres muito mais do que aquilo que as palavras conseguem expressar. A sorte é toda minha. Sou nada sem ti.

À Ana e à Kikas, pelas palavras bonitas e certas, pelo companheirismo e apoio inquestionável, por serem luz e amor. Obrigada por estarem sempre, de forma simples e verdadeira.

A todos os que sentiram o laranja comigo, por tudo o que vivemos juntos, por cada riso, choro e pedaço de caminho partilhado, e por tornarem estes anos verdadeiramente inesquecíveis. À Angie, à Carol, à Rita e à Xana, por se tornarem parte essencial deste percurso. Por estarem, por serem, por acolherem. À amizade sincera que levo comigo para a vida. À Pipa, por aceitar partilhar este caminho comigo, pela entrega genuína e pelo abraço-casa que ampara. Por seres, desde o primeiro dia, a escolha certa.

Nada disto seria possível sem cada um de vós. Por fazerem parte desta história, do fundo do meu coração, obrigada.

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

Universidade do Minho, 16 de junho de 2025

Assinado por: **Maria de Araújo Cunha**
Num. de Identificação: 14383755
Data: 2025.06.16 20:03:40+01'00'

CHAVE MÓVEL

Relação entre Psicopatologia Materna e Comportamentos de Internalização e Externalização das Crianças: Contributos da Interleucina-6

Resumo

Crescer num ambiente emocionalmente adverso afeta globalmente o desenvolvimento da criança. A exposição à psicopatologia materna, como a depressão ou a ansiedade, tem sido identificada como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de problemas emocionais e comportamentais nas crianças. Estas experiências podem alterar a resposta do corpo ao stress, impactando o sistema imunitário. Um dos mecanismos através dos quais esta adversidade se expressa biologicamente é a inflamação crónica de baixo grau, frequentemente medida por marcadores inflamatórios como a Interleucina-6 (IL-6). A literatura revela que níveis elevados de IL-6 estão associados a históricos de adversidade precoce e a uma maior vulnerabilidade para a psicopatologia. Com o objetivo de compreender qual o papel da IL-6 na relação entre psicopatologia materna e comportamentos de internalização e externalização das crianças, os dados foram recolhidos através da *Child Behavior Checklist 1½ – 5,* do *Brief Symptom Inventory* e do *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*. A amostra contava com 54 díades mãe-criança. Os principais resultados sugerem que a IL-6 atua como mediador parcial da relação estudada, evidenciando o papel da IL-6, e possivelmente de outros componentes do sistema imunitário, na relação entre a exposição à psicopatologia materna, durante a infância, e o desenvolvimento emocional das crianças.

Palavras-chave: adversidade; interleucina-6; problemas emocionais e comportamentais na infância; psicopatologia materna; resposta inflamatória

Relationship between Maternal Psychopathology and Children's Internalizing and Externalizing Behaviors: Contributions of Interleukin-6

Abstract

Growing up in an emotionally adverse environment globally affects a child's development. Exposure to maternal psychopathology, such as depression or anxiety, has been identified as one of the main risk factors for the development of emotional and behavioral problems in children. These early experiences can alter the body's stress response, impacting the immune system. One of the mechanisms through which this adversity is biologically expressed is low-grade chronic inflammation, often measured by inflammatory markers such as Interleukin-6 (IL-6). The literature shows that elevated IL-6 levels are associated with early adversity and increased vulnerability to psychopathology. To better understand the role of IL-6 in the relationship between maternal psychopathology and children's internalizing and externalizing behaviors, data were collected using the Child Behavior Checklist 1½–5, the Brief Symptom Inventory, and the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. The sample included 54 mother–child dyads. The main findings suggest that IL-6 partially mediates the studied association, highlighting the role of IL-6, and possibly other components of the immune system, in the relationship between exposure to maternal psychopathology during childhood and children's emotional development.

Keywords: adversity; emotional and behavioral problems in childhood; inflammatory response; interleukin-6; maternal psychopathology

Índice

Revisão de Literatura 10

Objetivos 14

Metodologia 15

Participantes 15

Medidas 17

Procedimentos 19

Estratégia de análise de dados 19

Resultados 21

Discussão 30

Limitações e direções futuras 33

Conclusão 34

Referências Bibliográficas 35

Índice de Tabelas

Tabela 1. Estatísticas descritivas para as características demográficas das crianças 16
Tabela 2. Estatísticas descritivas para as características sociodemográficas e de saúde das mães 16
Tabela 3. Categorias que compõem o compósito de fatores de risco 20
Tabela 4. Distribuição dos scores do compósito de fatores de risco pela amostra 21
Tabela 5. Análises descritivas das subescalas da CBCL 1½ – 5 22
Tabela 6. Análises descritivas das Dimensões de Psicopatologia e dos Índices Globais do BSI 23
Tabela 7. Análises descritivas dos níveis salivares de IL-6 (pg/mL) 24
Tabela 8. Matriz de Correlação BSI e CBCL 1½ – 5 e BSI e IL-6 (pg/mL) 24
Tabela 9. Matriz de Correlação IL-6 (pg/mL) e CBCL 1½ – 5 25
Tabela 10. Estimativas (intervalo de confiança 95%) e índices de ajustamento dos Modelos de Mediação IL-6: Depressão Materna e Internalização e Externalização Crianças, derivados da Análise de Equações Estruturais 26
Tabela 11. Estimativas (intervalo de confiança 95%) e índices de ajustamento dos Modelos de Mediação IL-6: Ansiedade Materna e Internalização e Externalização Crianças, derivados da Análise de Equações Estruturais 28

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama representativo do Modelo de Mediação 1: Depressão Materna e Internalização Crianças, **p <.01, ***p <.001 27
Figura 2. Diagrama representativo do Modelo de Mediação 2: Depressão Materna e Externalização Crianças, *p <.05, ***p <.001 27
Figura 3. Diagrama representativo do Modelo de Mediação 3: Ansiedade Materna e Internalização Crianças, *p <.05, **p <.01, ***p <.001 29
Figura 4. Diagrama representativo do Modelo de Mediação 4: Ansiedade Materna e Externalização Crianças, *p <.05, **p <.01, ***p <.001 29

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACTH	Hormona Adrenocorticotrópica
ASEBA	*Achenbach System of Empirically Based Assessment*
BSI	*Brief Symptom Inventory*
CBCL 1$^{1/2}$ – 5	*Child Behavior Checklist 1$^{1/2}$ – 5*
CEB	Ciclo do Ensino Básico
CFI	*Comparative Fit Index*
CRF	Fator de Libertação de Corticotropina
DNA	*Deoxyribonucleic Acid*
DSM-5	*Diagnostic and Statistical Manual–5*
ELISA	*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
HPA	Eixo Hipotálamo–Hipófise–Adrenal
IGS	Índice Geral de Sintomas
IL–10	Interleucina–10
IL–6	Interleucina–6
ISP	Índice de Sintomas Positivos
PCR	Proteína C–Reativa
PDM	Perturbação Depressiva Major
RMSEA	*Root Mean Square Error of Approximation*
RPM	Rotação Por Minuto
SEM	*Structural Equation Modeling*
SRMR	*Standardized Root Mean Square Residual*
TLI	*Tucker-Lewis Index*
TNF–α	Fator de Necrose Tumoral–α
TSP	Total de Sintomas Positivos

Revisão de Literatura

A exposição à psicopatologia materna, durante a infância, caracteriza-se como um sólido preditor de resultados comportamentais e emocionais adversos nas crianças (Goodman et al., 2011; Pelham et al., 2021). Estudos indicam que a presença de depressão, ansiedade e angústia nas figuras maternas aumenta significativamente o risco de emergência de numerosas psicopatologias, incluindo depressão, ansiedade e problemas associados ao comportamento, nas crianças, adolescentes e jovens adultos (Christensen et al., 2017; D'Souza et al., 2019; Franzoi et al., 2024; Hayatbakhsh et al., 2012; Hyland et al., 2016; Shaw et al., 2016). A exposição à depressão materna, em particular, tem sido extensivamente reconhecida como um dos principais fatores de risco em termos de saúde mental dos descendentes (Goodman et al., 2011). Embora se associe o período pré-natal e perinatal a um maior risco de emergência de perturbações depressivas nas mães, a literatura relata que os primeiros anos após o parto apresentam um nível de risco comparável e tão, ou mais, significativo (Guild et al., 2021). A literatura evidencia que, durante a infância, incluindo os primeiros meses de vida, crianças cujas mães se encontram deprimidas apresentam maior prevalência de perturbações associadas ao humor, problemas de internalização e externalização e dificuldades no desenvolvimento emocional, comparativamente às crianças cujas mães não se encontram deprimidas (Goodman et al., 2011; Kingston et al., 2018). Adicionalmente, o impacto da depressão materna está associado a uma ampla gama de psicopatologias e comportamentos desafiantes nas crianças, incluindo um aumento de problemáticas relacionadas com a ansiedade, de problemas académicos e de conduta, bem como uma reduzida autoestima, menor competência social e diminuição dos afetos positivos (Davis & Qi, 2020; Goodman et al., 2011). Deste modo, a depressão materna não se associa apenas ao desenvolvimento de uma perturbação psicológica, mas tem sido caracterizada como um fator de risco não específico para a psicopatologia de um modo geral (Swales et al., 2020).

A psicopatologia materna caracteriza-se como potencialmente prejudicial para as crianças ao influenciar uma diversidade de fatores que moldam o ambiente das mesmas (Muzik et al., 2017; Wang et al., 2024). A título de exemplo, mães com quadros depressivos apresentam maior risco de dificuldades na prestação de cuidados, demonstrando menor sensibilidade e responsividade no exercício das competências parentais, além de um maior distanciamento emocional em relação à maternidade (Guild et al., 2021). A literatura evidencia que filhos de mães deprimidas apresentam maior probabilidade de sofrer maus-tratos na infância (Sawyer et al., 2019), contribuindo para uma maior predisposição a problemas físicos e de saúde mental persistentes (Herba et al., 2013). Consequentemente, filhos de mães deprimidas estão mais suscetíveis a um funcionamento cognitivo inferior, dificuldades na

adaptação socioemocional e limitações na regulação emocional (Maughan et al., 2007; Urizar & Muñoz, 2022). Adicionalmente, pesquisas relatam que a ansiedade materna está relacionada com a redução do envolvimento produtivo dos pais, do afeto e da autonomia, assim como com o aumento da catastrofização (Moore et al., 2004; Woodruff-Borden et al., 2002). As evidências indicam que mães ansiosas tendem a ser mais retraídas e, consequentemente, menos sensíveis ao estádio de desenvolvimento dos filhos, além de apresentarem menor capacidade de ajustar os seus comportamentos de forma adequada, o que poderá influenciar os comportamentos de internalização das crianças (Shih et al., 2023; Woodruff-Borden et al., 2002). A psicopatologia materna pode, ainda, comprometer a qualidade da vinculação mãe-criança. A indisponibilidade física e emocional das mães pode prejudicar a formação de uma vinculação segura, aumentando o risco de relações de vinculação insegura e de consequências negativas no desenvolvimento, como dificuldades na autorregulação, comportamentos de internalização e externalização, e menor competência social (Fearon et al., 2010; Guild et al., 2021; Groh et al., 2014).

A literatura tem explorado os possíveis mecanismos mediadores da associação entre a exposição à adversidade, durante a infância, e a emergência de psicopatologias, incluindo os problemas de internalização e externalização, recebendo a fisiologia do stress grande parte desta atenção (O'Connor et al., 2014). Alterações no sistema imunitário, nomeadamente ao nível da resposta inflamatória, representam um dos modos através dos quais a adversidade é biologicamente incorporada, influenciando o funcionamento físico e psicológico posterior (Gill et al., 2020). As evidências sugerem que a adversidade psicossocial precoce constitui um risco biológico para psicopatologias, ao impactar a regulação do sistema imunitário (Danese & Lewis, 2017; Nusslock & Miller, 2016). A inflamação surge, assim, como um mecanismo mediador alternativo de especial relevância. Pesquisas relatam que a alteração da metilação do DNA, resultante da exposição a experiências adversas, pode, por sua vez, alterar a expressão genética, influenciando o risco de atividade pró-inflamatória (Reid & Danese, 2020). Deste modo, as implicações das experiências adversas no sistema imunitário traduzem-se em efeitos a longo prazo, que conduzem a uma inflamação crónica de baixo grau ao longo da vida, e subsequente propensão para o desenvolvimento de psicopatologia, através do impacto no desenvolvimento do cérebro e na resposta a fatores de stress (Shin & Kim, 2023).

O sistema imunitário é composto por diversas células, como é o exemplo das células T e da microglia (as últimas exclusivas do Sistema Nervoso Central), assim como por diferentes proteínas, como é o caso das citocinas, envolvidas na comunicação intercelular. Conjuntamente, estas biomoléculas revelam-se cruciais na deteção e eliminação de agentes patogénicos que representem uma ameaça ao normal funcionamento do indivíduo, além de contribuírem para a plasticidade cerebral (Reid & Danese,

2020). Em estado de repouso, a microglia monitoriza o espaço extracelular circundante, com o objetivo de detetar infeções e eliminar resíduos celulares, assim como eliminar as estruturas sinápticas inativas ou disfuncionais e promover a neurogénese. Por sua vez, durante um estado inflamatório, a microglia produz citocinas pró-inflamatórias e antigénios para ativar outras células imunitárias, além de eliminar agentes patogénicos, através da fagocitose, de modo a proteger e defender o cérebro contra possíveis infeções e lesões. Também, durante o estado pró-inflamatório, ocorre a libertação de citocinas por parte das células T, com o objetivo de estimular a atividade inflamatória nas células e induzir uma resposta imunitária protetora (Shin & Kim, 2023). Em contrapartida, se os processos reguladores de imunidade falharem, poderá originar-se uma resposta inflamatória prolongada, crónica e não resolutiva, o que resultará em prejuízos ao nível das células e dos tecidos, bem como défices na saúde física e mental dos indivíduos (Calcia et al., 2016; Nusslock & Miller, 2016).

Aquando de um estado de ativação imunitária, estas células encontram-se preparadas para produzir abundantes quantidades de citocinas pró-inflamatórias quando estimuladas, por exemplo, por fatores de stress psicológico (Bush & Aschbacher, 2020). A resposta inflamatória caracteriza-se como parte da resposta complexa do sistema imunitário do indivíduo a estímulos nocivos, com efeitos locais e sistémicos. Em consonância com a literatura animal, adultos expostos a experiências adversas apresentam um maior risco de aumento dos níveis de biomarcadores inflamatórios e maiores respostas pró-inflamatórias, em resposta a stressores subsequentes (Baumeister et al., 2016; Reid & Danese, 2020). A literatura relata a presença de alterações a longo prazo na resposta inflamatória humana, associada aos maus tratos infantis, nomeadamente na programação da sensibilidade da microglia e outras células imunitárias em resposta ao stress (Reid & Danese, 2020), levando ao aumento de produção da proteína C-reativa (PCR) e de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF)-α (Coelho et al., 2014; Baumeister et al., 2016). Por este motivo, a inflamação crónica de baixo grau é, frequentemente, avaliada com recurso à IL-6 (Reid & Danese, 2020). Foi observado, ainda durante o período de desenvolvimento, níveis séricos aumentados de IL-6 em crianças e adolescentes expostos a maus-tratos e psicopatologia familiar (Hakamata et al., 2022). Assim, e embora alguns estudos não tenham identificado resultados relativos à IL-6 ou associações com igual clareza e significância (Bucker et al., 2015; Kuhlman et al., 2020), a literatura revela que indivíduos expostos a experiências adversas detêm níveis mais elevados de IL-6, em comparação com indivíduos não expostos, evidenciando uma associação significativa entre a exposição à adversidade e a citocina pró-inflamatória IL-6 (Shin & Kim, 2023).

Um dos mecanismos fisiopatológicos que explica a alteração do funcionamento do sistema imunitário, em indivíduos expostos a experiências adversas, envolve o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), eixo cuja principal função se prende com a regulação da resposta do corpo ao stress. Neste sentido, a literatura evidencia alterações no funcionamento do eixo HPA em adultos que vivenciaram experiências precoces de abuso ou negligência (Coelho et al., 2014). Estes indivíduos apresentam, por vezes, alterações na atividade do cortisol, a hormona responsável pela cadeia de respostas fisiológicas ao stress, assim como um aumento da atividade do fator central de libertação de corticotropina (CRF), hormona que estimula a produção e libertação de cortisol, através da ação da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (Reid & Danese, 2020). A exposição a experiências adversas pode levar, também, a uma menor sensibilidade ao cortisol no hipocampo e no córtex pré-frontal, através de alterações epigenéticas do gene do recetor de glicocorticóides, podendo perturbar o sistema de controlo negativo do eixo HPA e levar a aumentos sustentados da ativação do mesmo frente a eventos stressores (Reid & Danese, 2020). Ademais, estudos indicam que os níveis de cortisol de mães com depressão pré-natal correlacionam-se com a resposta subsequente da criança ao stress (Sawyer et al., 2019).

A presença de situações de adversidade, nos primeiros anos de vida, parece potencialmente reforçar um fenótipo onde a psicopatologia e a inflamação ocorrem em simultâneo (Shin & Kim, 2023). A relação entre psicopatologia e resposta inflamatória, especialmente no que concerne à IL-6, tem sido extensivamente explorada em adultos, revelando uma relação complexa e interdependente. Em consonância com os resultados obtidos em estudos com animais, determinadas investigações em humanos relatam evidências de uma ligação entre a inflamação e o desenvolvimento de psicopatologia, nomeadamente ao nível das perturbações depressivas, perturbações bipolares, perturbação de stress pós-traumático e esquizofrenia, apesar da associação entre inflamação e psicopatologia ser melhor caracterizada no caso das perturbações depressivas (Reid & Danese, 2020). A literatura existente tem evidenciado níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente da IL-6, em indivíduos com diagnóstico de Perturbação Depressiva Major (PDM) (Gill et al., 2020). Estes sujeitos apresentavam perfis de células imunitárias caracterizados por uma inflamação sistémica de baixo grau, sendo a depressão caracterizada por ligeiras elevações de vários biomarcadores inflamatórios (Reid & Danese, 2020; Shin & Kim, 2023). Assim, e apesar da associação entre psicopatologia e resposta inflamatória nem sempre estar claramente definida ou suficientemente documentada, vários são os estudos longitudinais que relatam uma relação entre níveis aumentados de IL-6 e o desenvolvimento de psicopatologia (Shin & Kim, 2023). Ademais, níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias na infância têm sido associados a um risco acrescido de psicose na adolescência e na idade adulta (Reid &

Danese, 2020). Os resultados provenientes de uma pesquisa recente indicaram que o stress materno pré-natal está associado à inflamação na infância, nomeadamente níveis aumentados de IL-6, e a sintomas depressivos, bem como a sintomatologia ansiosa na adolescência (Clayborne et al., 2024). Em várias investigações são relatadas as evidências da associação significativa entre os níveis séricos de IL-6 e o diagnóstico de PDM, nomeadamente naqueles indivíduos que apresentavam um histórico de adversidades precoces (Gill et al., 2020). Ainda, os resultados de um estudo de risco ambiental indicam que os níveis de inflamação já se encontravam aumentados em crianças expostas a situações adversas, que desenvolveram sintomas depressivos aos 12 anos de idade, comparativamente aos grupos de controlo (Shin & Kim, 2023).

A relação entre a exposição à psicopatologia materna e os resultados adversos das crianças, embora amplamente documentada, carece ainda de uma compreensão mais profunda acerca da sua especificidade e dos mecanismos transdiagnósticos envolvidos (Swales et al., 2020). Aspetos como a força da associação, a variabilidade ou especificidade dos desfechos, bem como o papel de possíveis mediadores, ainda permanecem incertos (Goodman et al., 2011). Compreender estes fatores revela-se crucial, não apenas para aprimorar modelos de risco, mas também para desenvolver intervenções preventivas mais eficazes, com a identificação de subgrupos particularmente vulneráveis. Por conseguinte, os problemas de internalização e externalização das crianças, associados a múltiplos domínios do desenvolvimento, requerem a identificação de fatores de risco e de proteção que possam melhorar as estratégias de prevenção, promovendo o bem-estar infantil e reduzindo o risco de problemas de saúde mental futuros (Chiang & Bai, 2023; Forbes et al., 2019). Deste modo, compreender de que forma a IL-6 poderá contribuir para a relação entre a psicopatologia materna e os comportamentos de internalização e externalização das crianças poderá colmatar as dificuldades encontradas ao nível da compreensão da força, mecanismos e especificidades desta associação, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias de prevenção de risco personalizadas e baseadas em evidências científicas.

Objetivos

Tendo por base a relevância clínica e científica dos tópicos analisados, o presente estudo, pretende: 1) verificar a associação entre psicopatologia materna e problemas emocionais e comportamentais em crianças em idade pré-escolar; 2) examinar a associação entre os níveis de IL-6 salivar e os problemas emocionais e comportamentais em crianças em idade pré-escolar; e 3) averiguar o possível papel mediador dos níveis de IL-6 salivar na associação entre psicopatologia materna e problemas emocionais e comportamentais em crianças em idade pré-escolar.

Com base na revisão da literatura, pretende-se testar as seguintes hipóteses: a) a exposição à psicopatologia materna está associada aos problemas emocionais e comportamentais apresentados pelas crianças; b) níveis elevados de IL-6 salivar estão associados a problemas emocionais em crianças em idade pré-escolar; e c) níveis aumentados de IL-6 salivar medeiam a associação entre psicopatologia materna e problemas emocionais e comportamentais em crianças em idade pré-escolar.

Metodologia

Participantes

O presente estudo insere-se no âmbito do projeto financiado pela FCT PTDC/PSI-PCL/116897/2010, com início em 2012, intitulado "*Interaction between immune genes and quality of caregiver's behaviours for child's attachment outcomes*", cujo objetivo principal se prendia com a identificação dos mecanismos neuroinflamatórios que podem relacionar a exposição precoce a contextos de adversidade à saúde mental das crianças, durante a infância. Este projeto foi aprovado pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (2496/2012) e pela Comissão de Ética para a Investigação em Ciências Sociais e Humanas (CEICSH) da Universidade do Minho (SECVS 027/2016). Consequentemente, o presente estudo recorreu a dados previamente recolhidos.

A amostra referente ao presente estudo contava com 54 crianças, em idade pré-escolar, bem como respetivas mães. Estes participantes foram selecionados a partir de um total de 113 crianças, incluídas no projeto de investigação inicial. A redução da amostra ocorreu após se ter verificado, no decurso das análises estatísticas, que 59 crianças apresentavam níveis salivares de IL-6 abaixo do limite de deteção do procedimento laboratorial utilizado. Por não ser possível obter uma quantificação fiável destes níveis, estes casos foram excluídos das análises. Esta decisão metodológica será posteriormente aprofundada. O recrutamento dos participantes foi realizado em estabelecimentos de educação pré-escolar da zona geográfica do Norte de Portugal. É de notar que todas as crianças viviam com as respetivas famílias biológicas. Na Tabela 1, encontram-se descritas as características demográficas referentes às crianças em estudo. As características sociodemográficas e de saúde das mães estão descritas na Tabela 2.

Tabela 1

Estatísticas descritivas para as características demográficas das crianças

	n	*%*	*Min.*	*Max.*	*M*	*DP*
Idade (em meses)	54		40	71	57.04	7.07
Género						
Masculino	30	55.56				
Feminino	24	44.44				
Nacionalidade						
Portuguesa	54	100				
Etnia						
Caucasiana	54	100				

Tabela 2

Estatísticas descritivas para as características sociodemográficas e de saúde das mães

	n	*%*	*Min.*	*Max.*	*M*	*DP*
Idade (em anos)	54		20	48	32.37	6.06
Nacionalidade						
Portuguesa	54	100				
Grau de Escolaridade						
1º CEB	2	3.70				
2º CEB	14	25.93				
3º CEB	19	35.19				
Ensino Secundário	10	18.52				
Licenciatura	9	16.67				
Estatuto Profissional						
Empregada	34	62.96				
Desempregada	19	35.19				
Estudante	1	1.85				

	n	*%*	*Min.*	*Max.*	*M*	*DP*
Estado Civil						
Solteira	11	20.37				
Casada / União de facto	36	66.67				
Divorciada	5	9.26				
Viúva	2	3.70				
Gravidez de Risco						
Gravidez não foi de risco	39	72.22				
Gravidez foi de risco	15	27.78				
Problemas de Saúde Gravidez						
Sem problemas de saúde	41	75.93				
Presença problemas de saúde	13	24.07				

Medidas

Child Behavior Checklist 1½ – 5 (CBCL 1½ – 5). Os problemas emocionais e comportamentais das crianças foram analisados com recurso à CBCL 1½ – 5 (Achenbach & Rescorla, 2001), tendo as mães preenchido a versão portuguesa do presente questionário (Achenbach et al., 2014). A CBCL 1½ – 5 integra o sistema de avaliação ASEBA e o seu preenchimento é destinado a mães, pais ou cuidadores de crianças em idade pré-escolar. Este instrumento de autorrelato é composto por 99 itens de escolha múltipla e três questões abertas, que permitem avaliar a perceção dos pais ou cuidadores relativamente aos comportamentos, problemas e competências da criança. Estes classificam o comportamento da criança, em cada um dos 99 itens, numa escala de *Likert* de três pontos, onde 0 = "Não é verdadeira", 1 = "De alguma forma ou algumas vezes verdadeira" e 2 = "Muito verdadeira ou muitas vezes verdadeira". Relativamente às questões abertas, estas requerem informação acerca da existência de doenças, dificuldades apresentadas e sobre o que mais preocupa o informador em relação àquela criança, assim como o que melhor a descreve. Os itens do questionário agrupam-se em diversos grupos que, após o processo de cotação, originam as escalas orientadas para o *Diagnostic and Statistical Manual-5* (DSM-5) e as escalas de síndromes. As escalas orientadas para o DSM-5 (Problemas Depressivos, Problemas de Ansiedade, Problemas do Espectro do Autismo, Problemas de Défice de Atenção/Hiperatividade e Problemas de Oposição) incluem problemas considerados consistentes com as categorias de diagnóstico do DSM-5 e, uma vez que estas escalas são obtidas quantitativamente, podem ser utilizadas para avaliar o grau de severidade dos problemas. A partir dos diferentes somatórios

das diversas escalas de síndromes surgem as escalas de Internalização e Externalização. A escala de Internalização é obtida através do somatório das escalas de síndromes Reatividade Emocional, Ansiedade/Depressão, Queixas Somáticas e Isolamento. Em contrapartida, a escala de Externalização surge após o somatório das escalas de síndromes Problemas de Atenção e Comportamento Agressivo. O *score* total da CBCL $1^{1/2}$ – 5 calcula-se com recurso ao somatório da escala de Internalização, escala de Externalização, escalas de síndromes Problemas de Sono e Outros Problemas, o que corresponde ao somatório dos 99 itens do questionário.

Brief Symptom Inventory (BSI). A presença de sintomas psicopatológicos nas mães foi avaliada com recurso ao BSI (Derogatis, 1982), tendo as mães preenchido a versão portuguesa deste instrumento (Canavarro, 1999). Este inventário de autorrelato avalia a presença de sintomas psicopatológicos em torno de nove dimensões de psicopatologia, ou construtos de sintomas primários, (Somatização, Obsessões-Compulsões, Sensibilidade Interpessoal, Depressão, Ansiedade, Hostilidade, Ansiedade Fóbica, Ideação Paranóide e Psicoticismo) e três índices globais [Índice Geral de Sintomas (IGS), Total de Sintomas Positivos (TSP) e Índice de Sintomas Positivos (ISP)], destinado a adultos e jovens a partir dos treze anos de idade. A análise das pontuações obtidas nas nove dimensões fornece informação acerca do tipo de sintomatologia predominante no indivíduo. Os índices globais desempenham um papel fundamental ao sintetizar o grau de angústia sintomática atualmente experienciado pelo indivíduo. Entre estes, o IGS destaca-se como o indicador mais representativo dos níveis atuais de angústia e é, por isso, preferencialmente utilizado em situações onde se requer uma avaliação sumária. Este índice integra tanto o número de sintomas reportados como a intensidade subjetiva da angústia percecionada. Por sua vez, o ISP representa uma medida específica de intensidade, ajustada ao número de sintomas, que reflete o estilo de resposta do indivíduo, permitindo identificar se existe uma tendência para amplificar ou minimizar a angústia, ao relatar os sintomas. Ainda, este é o índice que melhor nos indica se estamos perante uma amostra clínica. Já o TSP limita-se a contabilizar os sintomas que o indivíduo admite experienciar, independentemente do grau de intensidade. A análise conjunta do ISP e do TSP com o IGS proporciona uma compreensão mais abrangente e detalhada do quadro clínico do indivíduo. O BSI conta com 53 itens, que foram preenchidos pelas mães de todas as crianças pertencentes à amostra, com base numa escala de *Likert* de cinco pontos, avaliados de 0 ("Nada") a 4 ("Muitíssimas vezes"), no que se refere à presença de diversos sintomas sentidos na última semana.

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). A quantidade de IL-6 presente na saliva das crianças foi determinada com recurso ao ELISA, de acordo com as instruções do fabricante (eBioscience, Human IL-6 Uncoated ELISA, #88-7066). O teste imunoenzimático ELISA é extensivamente utilizado em

diversos contextos laboratoriais clínicos e de investigação, apresentando uma vasta gama de aplicações e diferentes tipos. Esta técnica tem por objetivo a identificação e medição da quantidade de uma proteína específica (ou seja, o antigénio ou biomarcador), presente na amostra ou numa matriz biológica. A metodologia do ELISA baseia-se no princípio da interação de ligação específica entre o antigénio de interesse e o respetivo anticorpo, interação detetável através de reações enzimáticas, que gera a emissão de quimioluminescência, ou fluorescência, de forma proporcional à quantidade de antigénio (Hayrapetyan, 2023).

Procedimentos

A recolha dos dados foi realizada de forma presencial, nos estabelecimentos de educação pré-escolar, após a assinatura do Termo de Consentimento Informado e do esclarecimento de todas as questões relativas à confidencialidade. As mães foram convidadas a preencher um questionário sociodemográfico, tendo como finalidade a caracterização da amostra (dados sociodemográficos e dados relacionados à saúde), assim como a CBCL $1^{1/2}$ – 5 e o BSI.

Após o preenchimento dos questionários, foram recolhidas amostras de saliva de todas as crianças em estudo, através de salivetes (Sarstedt, Rommelsdorft, Germany). Cada salivete contém um pequeno bloco de algodão, especialmente concebido para absorver saliva. As crianças foram instruídas a mastigar o bloco de algodão durante um minuto, permitindo que a amostra de saliva fosse recolhida. Os salivetes foram mantidos em refrigeração (4°C) até serem centrifugados, a 3200 rpm, durante dez minutos, a 4°C. O sobrenadante das amostras de saliva foi recolhido e armazenado a -80°C até à realização das análises.

Estratégia de análise de dados

A análise dos dados foi efetuada com recurso ao programa *RStudio* (versão 2024.09.1+394; R Core Team, 2024), um ambiente integrado para a programação em R, e em todas as análises foi considerado, como nível de significância, $p < .05$.

Em primeiro lugar, e após a observação detalhada das características sociodemográficas e de saúde das mães (Tabela 2), optou-se pela construção de um compósito de fatores de risco, com o objetivo de aprofundar a análise em relação a eventuais subgrupos de risco socioeconómico presentes na amostra. Aquando da criação deste compósito, foram consideradas cinco variáveis como potenciais fatores de risco, nomeadamente, (1) gravidez na adolescência; (2) grau de escolaridade; (3) estatuto profissional; (4) estado civil; e (5) presença de problemas de saúde durante a gravidez. As variáveis foram codificadas de forma dicotómica, onde o valor "0" correspondia à ausência de risco e o valor "1" à

presença de risco. A Tabela 3 apresenta, para cada variável incluída no compósito, as categorias consideradas indicativas de risco e de ausência de risco.

Tabela 3

Categorias que compõem o compósito de fatores de risco

Variável	Ausência de Risco ("0")	Presença de Risco ("1")
Gravidez na Adolescência	>18 anos	<18 anos
Grau de Escolaridade	Ensino Secundário Licenciatura	1º CEB 2º CEB 3º CEB
Estatuto Profissional	Empregada Estudante	Desempregada
Estado Civil	Casada União de Facto	Solteira Divorciada Viúva
Presença de Problemas de Saúde durante a Gravidez	Sem Problemas de Saúde	Presença de Problemas de Saúde

Foram realizadas análises descritivas dos resultados provenientes da CBCL 1½ – 5 e do BSI, de modo a caracterizar, respetivamente, os problemas emocionais e comportamentais das crianças e a presença de sintomas psicopatológicos nas mães, bem como dos níveis salivares de IL-6. A normalidade dos dados foi testada através do teste de *Shapiro-Wilk*. Posteriormente, foi realizado o teste do Qui-Quadrado, devido à elevada proporção de crianças com níveis salivares de IL-6 indetectáveis, com o objetivo de verificar se estes casos se associavam a indicadores de menor vulnerabilidade psicopatológica. Em seguida, e dada a distribuição não normal dos dados, foram efetuadas análises de correlação de *Spearman* entre as variáveis em estudo, ou seja, entre 1) a sintomatologia materna; 2) os problemas emocionais e comportamentais das crianças; e 3) os níveis salivares de IL-6. Por fim, e uma vez verificados os pressupostos, foi testado o possível papel mediador dos níveis salivares de IL-6 na associação entre sintomas psicopatológicos maternos e comportamentos de internalização e

externalização das crianças, através de Modelos de Equações Estruturadas (SEM), com recurso à biblioteca R *lavaan* (Rosseel, 2012).

Resultados

A observação das características sociodemográficas e de saúde das mães revelou a presença significativa de situações potencialmente desfavoráveis, pelo que se construiu um compósito de fatores de risco, com o objetivo de melhor caracterizar a dispersão destes pela amostra. A Tabela 4 apresenta a distribuição dos *scores* do compósito, refletindo o número de fatores de risco identificados em cada mãe. Como é possível verificar, os fatores de risco encontravam-se distribuídos heterogeneamente pela amostra. Na sua maioria, as mães apresentaram entre um e dois fatores de risco (*Med* = 2; *IQR* = 1), o que sugere uma tendência para níveis de risco relativamente baixos na amostra, embora existam casos de maior vulnerabilidade.

Tabela 4

Distribuição dos scores do compósito de fatores de risco pela amostra

Score do Compósito de Risco	*n*	*%*	*Med.*	*IQR*
0	8	14.81		
1	17	31.48		
2	18	33.33		
3	8	14.81		
4	3	5.56		
5	0	0.00		
Total (n)	**54**	**100**	**2.00**	**1.00**

As Tabelas 5, 6 e 7 sintetizam os resultados das análises descritivas realizadas, com base nos dados recolhidos através dos questionários CBCL 1½ – 5 e BSI, bem como da análise quantitativa dos níveis salivares de IL-6. Na Tabela 5, é possível observar que todas as escalas de síndromes da CBCL 1½ – 5 se encontravam em níveis normativos, de acordo com os critérios estabelecidos pelo manual do instrumento (Achenbach & Rescorla, 2001; Achenbach et al., 2014). Relativamente à pontuação da escala de Internalização, é possível verificar que a mesma (*M* = 15.39; *DP* = 9.71) se situou no nível

borderline (*score* >=14, nível borderline; *score* >=18, nível clínico). Em contrapartida, a pontuação da escala de Externalização (*M* = 16.28; *DP* = 7.84) encontrou-se no nível normativo (*score* =<20, nível normativo), tal como acontece com o *Score* Total (*M* = 48.06; *DP* = 24.84), que também se posicionou no nível normativo (*score* =<51, nível normativo) (Achenbach & Rescorla, 2001; Achenbach et al., 2014).

Tabela 5

Análises descritivas das subescalas da CBCL 1½ – 5

	M	*DP*
Escalas de Síndromes		
Reatividade Emocional	5.11	3.75
Ansiedade/Depressão	4.78	3.03
Queixas Somáticas	3.24	2.94
Isolamento	2.26	2.09
Problemas de Sono	4.26	2.97
Problemas de Atenção	3.32	2.09
Comportamento Agressivo	12.96	6.57
Escala de Internalização	15.39	9.71
Escala de Externalização	16.28	7.84
***Score* Total**	48.06	24.84
Tamanho da amostra (n)	**54**	

Através da análise da Tabela 6, é possível concluir que todas as dimensões de psicopatologia apresentaram valores superiores aos valores médios para a população geral, mas valores inferiores aos valores médios para a população clínica. Em contrapartida, o IGS e o TSP apresentaram valores inferiores aos valores médios para a população geral. Por fim, o ISP apresentou valores superiores aos valores médios para a população geral, mas valores inferiores aos valores médios para a população clínica (Canavarro, 2007). Ainda, a pontuação média do ISP (*M* = 1.64; *DP* = .52) foi ligeiramente inferior ao ponto de corte de 1.7, definido pelo manual do instrumento (Canavarro, 1999; Derogatis, 1982).

Tabela 6

Análises descritivas das Dimensões de Psicopatologia e dos Índices Globais do BSI

	M	*DP*
Dimensões de Psicopatologia		
Somatização	4.32	5.02
Obsessões-Compulsões	4.85	4.00
Sensibilidade Interpessoal	3.04	3.36
Depressão	4.56	5.06
Ansiedade	4.56	3.35
Hostilidade	3.67	3.60
Ansiedade Fóbica	1.39	2.83
Ideação Paranóide	5.32	4.21
Psicoticismo	2.54	3.59
Índices Globais		
IGS	.71	.60
TSP	21.00	13.23
ISP	1.64	.52
Tamanho da amostra (n)	**54**	

Relativamente aos níveis salivares de IL-6, após a recolha e análise das amostras de saliva, 59 crianças apresentaram valores indetectáveis de IL-6, provavelmente pelos seus níveis se encontrarem abaixo do limite de deteção do teste utilizado (2 pg/mL). Deste modo, estas crianças foram excluídas das análises, sendo a amostra final composta por 54 crianças, cujos dados foram considerados válidos e utilizados nas análises estatísticas realizadas. Com o objetivo de verificar se estas crianças se associavam a indicadores de menor vulnerabilidade psicopatológica, foram realizados testes de Qui-Quadrado. Os resultados não revelaram associações estatisticamente significativas, tanto com o compósito de fatores de risco ($\chi^2(4) = 4.12$, $p = .390$) como com a idade das crianças ($\chi^2(2) = 2.29$, p=.319). Estes dados sugerem que a ausência de deteção de IL-6 não variou significativamente em função dos indicadores de risco analisados. Como é possível verificar através da Tabela 7, os níveis salivares de IL-6 variaram entre 2.08 pg/mL e 30 pg/mL (Med = 4.90 pg/mL; IQR = 6.51 pg/mL). Conclui-se, ainda, que a maioria das crianças apresentou níveis salivares de IL-6 baixos, embora se observem casos com níveis elevados, sugerindo elevada variabilidade interindividual.

Tabela 7

Análises descritivas dos níveis salivares de IL-6 (pg/mL)

	n	*Min.*	*Max.*	*Med.*	*IQR*
IL-6 (pg/mL)	54	2.08	30.00	4.90	6.51

Tendo em conta que os dados não apresentaram uma distribuição normal, foram realizadas correlações de Spearman entre as variáveis em estudo. A Tabela 8 apresenta a matriz de correlação entre as dimensões de psicopatologia e o ISP, referentes ao BSI, e as escalas de Internalização e Externalização da CBCL 1½ – 5, bem como entre os níveis salivares de IL-6. Verifica-se que a maioria das correlações é estatisticamente significativa ($p < .05$), com exceção de cinco associações. De um modo geral, a escala de Internalização apresentou correlações ligeiramente mais robustas do que a escala de Externalização. Ainda assim, a maioria das correlações obtidas revelaram-se moderadas a fortes, indicando associações consistentes entre as variáveis examinadas.

Tabela 8

Matriz de Correlação BSI e CBCL 1½ – 5 e BSI e IL-6 (pg/mL)

	Escalas CBCL 1½ – 5				**IL-6 (pg/mL)**	
	Internalização		**Externalização**			
	rho	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*
Dimensões de Psicopatologia						
Depressão	.556	<.001	.553	<.001	.324	.017
Ansiedade	.400	.003	.387	.004	.265	.053
Somatização	.431	.001	.402	.003	.292	.032
Obsessões - Compulsões	.515	<.001	.513	<.001	.297	.029
Sensibilidade interpessoal	.487	<.001	.490	<.001	.358	.008
Hostilidade	.418	.002	.481	<.001	.338	.012
Ansiedade Fóbica	.285	.285	.342	.011	.109	.432
Ideação Paranóide	.501	<.001	.434	.001	.176	.202
Psicoticismo	.422	.001	.415	.002	.438	<.001

	rho	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*
Índices Globais						
ISP	.379	.005	.370	.006	.122	.380
Tamanho da amostra (n)				**54**		

A Tabela 9 apresenta a matriz de correlação entre os níveis salivares de IL-6 e as escalas de Internalização e Externalização, referentes à CBCL $1^{1/2}$ – 5. Todas as correlações revelaram-se estatisticamente significativas, sendo as correlações ligeiramente mais robustas no caso da internalização.

Tabela 9

Matriz de Correlação IL-6 (pg/mL) e CBCL $1^{1/2}$ – 5

	Escalas CBCL $1^{1/2}$ – 5			
	Internalização		Externalização	
	rho	*p*	*rho*	*p*
IL-6 (pg/mL)	.385	.004	.342	.011
Tamanho da amostra (n)		**54**		

Derivados da Análise de Equações Estruturais, foram desenvolvidos quatro modelos de mediação, com o objetivo de compreender a forma como diferentes variáveis se relacionam entre si e se essas relações ocorrem de forma direta ou indireta, através da influência de uma variável mediadora. Os modelos desenvolvidos no presente estudo examinaram o possível papel mediador da IL-6 na relação entre psicopatologia materna e comportamentos de internalização e externalização das crianças. Especificamente, o Modelo 1 e o Modelo 2 avaliaram a relação entre depressão materna e comportamentos de internalização e externalização das crianças, respetivamente. O Modelo 3 e o Modelo 4 avaliaram a relação entre ansiedade materna e comportamentos de internalização e externalização das crianças, respetivamente. De forma a garantir que os efeitos observados não fossem influenciados por fatores externos, considerou-se o sexo, a idade e o compósito de fatores de risco como variáveis de controlo. Através da análise dos índices de ajustamento dos modelos, é possível concluir que os quatro modelos testados apresentaram um ótimo ajustamento.

A Tabela 10 e as Figuras 1 e 2 sintetizam os resultados dos Modelos 1 e 2. No que é referente ao Modelo 1, verifica-se que a depressão materna se associou significativamente à internalização e aos níveis salivares de IL-6, existindo também uma relação significativa entre a IL-6 e a internalização. Através da análise dos valores referentes ao efeito total e ao efeito indireto, é possível concluir que ambos são estatisticamente significativos, apresentando o efeito indireto um valor inferior ao efeito total. Relativamente ao Modelo 2, observa-se que a depressão materna se relacionou significativamente com a externalização e com a IL-6, existindo também uma relação significativa entre a IL-6 e a externalização. Com base nos valores do efeito total e indireto, verifica-se que o efeito total foi estatisticamente significativo, mas o mesmo não acontece com o efeito indireto, apesar de este se revelar marginalmente significativo (p = .06).

Tabela 10

Estimativas (intervalo de confiança 95%) e índices de ajustamento dos Modelos de Mediação IL-6: Depressão Materna e Internalização e Externalização Crianças, derivados da Análise de Equações Estruturais

	Modelo 1	**Modelo 2**
Sexo[a] → IL-6	2.406 (-1.182; 5.995)	2.406 (-1.182; 5.995)
Idade → IL-6	1.595 (-1.790; 4.979)	1.595 (-1.790; 4.979)
Compósito de Risco → IL-6	.531 (-1.175; 2.237)	.531 (-1.175; 2.237)
Sexo[a] → Internalização	-.534 (-3.885; 2.816)	-
Sexo[a] → Externalização	-	2.761 (-.340; 5.862)
Idade → Internalização	2.563 (-.573; 5.698)	-
Idade → Externalização	-	1.307 (-1.595; 4.208)
Compósito de Risco → Internalização	2.330 (.757; 3.903) **	-
Compósito de Risco → Externalização	-	.917 (-.540; 2.373)
Compósito de Risco → Depressão	-.055 (-1.299; 1.189)	-.055 (-1.299; 1.189)
Depressão → Internalização	**.937 (.579; 1.295) *** **	**-**
Depressão → Externalização	**-**	**.782 (.451; 1.114) *** **
Depressão → IL-6	**.598 (.243; .954) *** **	**.598 (.243; .954) *** **
IL-6 → Internalização	**.508 (.263; .753) *** **	**-**
IL-6 → Externalização	**-**	**.265 (.038; .491) * **
Efeito Indireto	**.304 (.071; .537) ** **	**.158 (-.007; .323)**
Efeito Total	**1.241 (.867; 1.614) *** **	**.940 (.624; 1.257) *** **
CFI	1.000	1.000
TLI	1.059	1.084
Estatística do Teste Qui-Quadrado (χ^2)	1.513	1.513
RMSEA	<.001; 90% IC = .000; .248	<.001; 90% IC = .000; .248
SRMR	.047	.045

[a]Categoria de referência: sexo feminino; *p <.05, **p <.01, ***p <.001; n = 54

Figura 1

*Diagrama representativo do Modelo de Mediação 1: Depressão Materna e Internalização Crianças, **p <.01, ***p <.001*

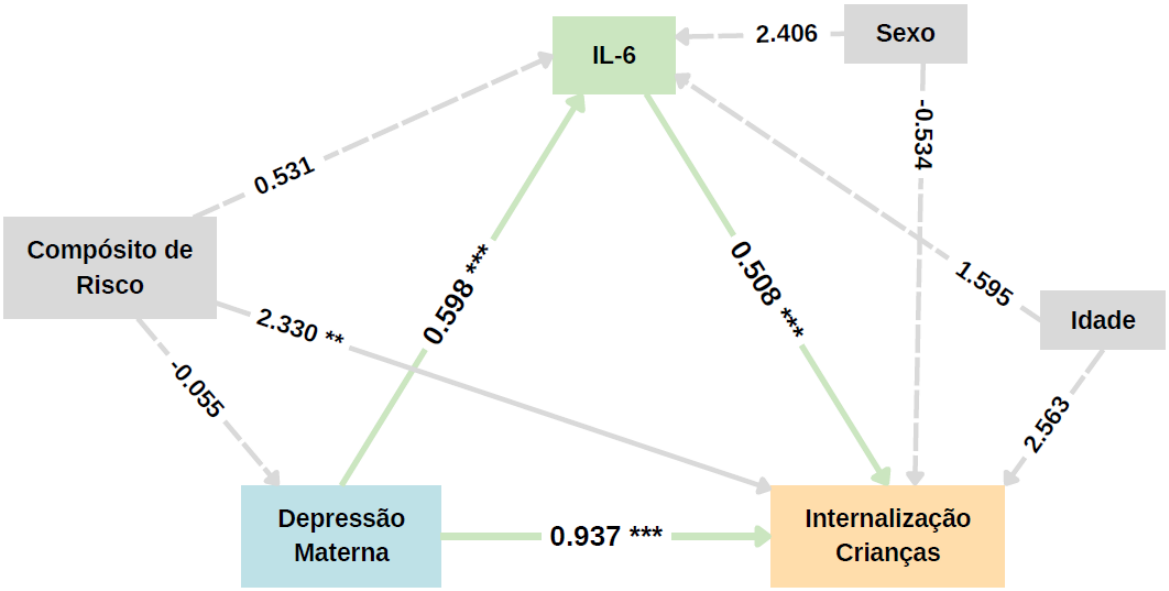
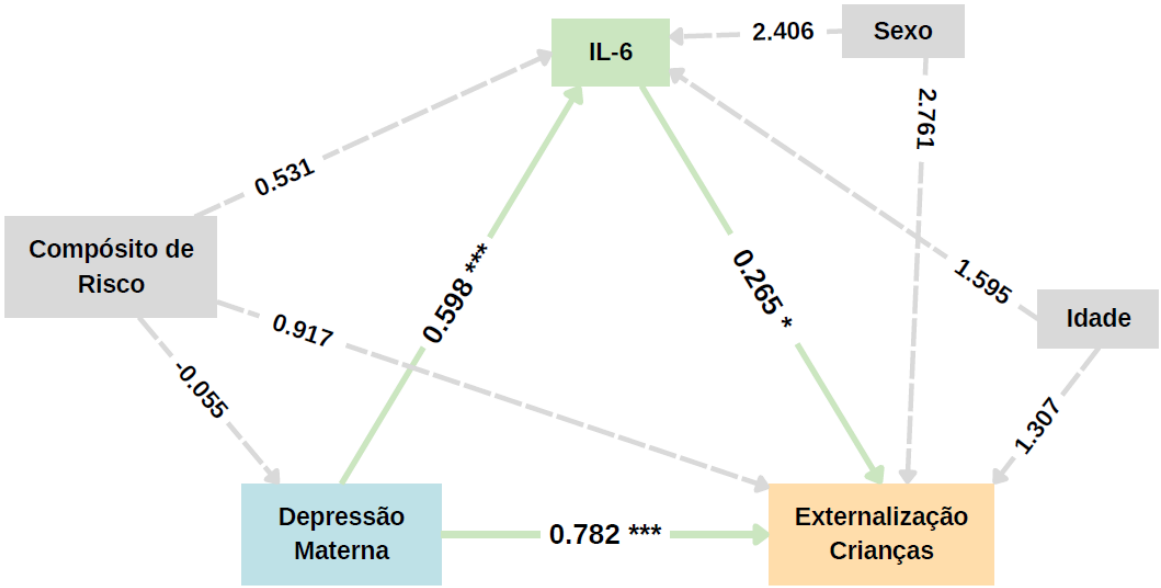


Figura 2

*Diagrama representativo do Modelo de Mediação 2: Depressão Materna e Externalização Crianças, *p <.05, ***p <.001*



A Tabela 11 e as Figuras 3 e 4 sintetizam os resultados dos Modelos 3 e 4. Verifica-se que a ansiedade materna se associou significativamente à internalização, à externalização e aos níveis salivares de IL-6, existindo também uma relação significativa entre a IL-6 e os comportamentos de internalização e externalização. Em ambos os modelos, é possível concluir que tanto o efeito indireto quanto o efeito total foram estatisticamente significativos, apresentando o efeito indireto um valor inferior ao efeito total.

Tabela 11

Estimativas (intervalo de confiança 95%) e índices de ajustamento dos Modelos de Mediação IL-6: Ansiedade Materna e Internalização e Externalização Crianças, derivados da Análise de Equações Estruturais

	Modelo 3	**Modelo 4**
Sexo[a] → IL-6	1.753 (-1.892; 5.398)	1.753 (-1.892; 5.398)
Idade → IL-6	.893 (-2.545; 4.331)	.893 (-2.545; 4.331)
Compósito de Risco → IL-6	.587 (-1.150; 2.324)	.587 (-1.150; 2.324)
Sexo[a] → Internalização	-1.492 (-5.319; 2.335)	-
Sexo[a] → Externalização	-	1.978 (-1.508; 5.465)
Idade → Internalização	1.234 (-2.355; 4.823)	-
Idade → Externalização	-	.176 (-3.094; 3.446)
Compósito de Risco → Internalização	2.245 (.429; 4.061) *	-
Compósito de Risco → Externalização	-	.829 (-.826; 2.483)
Compósito de Risco → Ansiedade	-.216 (-1.037; .605)	-.216 (-1.037; .605)
Ansiedade → Internalização	**.781 (.167; 1.395) ***	**-**
Ansiedade → Externalização	**-**	**.599 (.039; 1.158) ***
Ansiedade → IL-6	**.823 (.276; 1.370) ****	**.823 (.276; 1.370) ****
IL-6 → Internalização	**.634 (.357; .912) *****	**-**
IL-6 → Externalização	**-**	**.379 (.126; .632) ****
Efeito Indireto	**.522 (.107; .938) ***	**.312 (.018; .606) ***
Efeito Total	**1.303 (.636; 1.970) *****	**.911 (.352; 1.469) *****
CFI	1.000	1.000
TLI	1.243	1.411
Estatística do Teste Qui-Quadrado (χ^2)	.705	.705
RMSEA	<.001; 90% IC = .000; .198	<.001; 90% IC = .000; .198
SRMR	.028	.028

[a]Categoria de referência: sexo feminino; *p <.05, **p <.01, ***p <.001; n = 54

Figura 3

*Diagrama representativo do Modelo de Mediação 3: Ansiedade Materna e Internalização Crianças, *p <.05, **p <.01, ***p <.001*

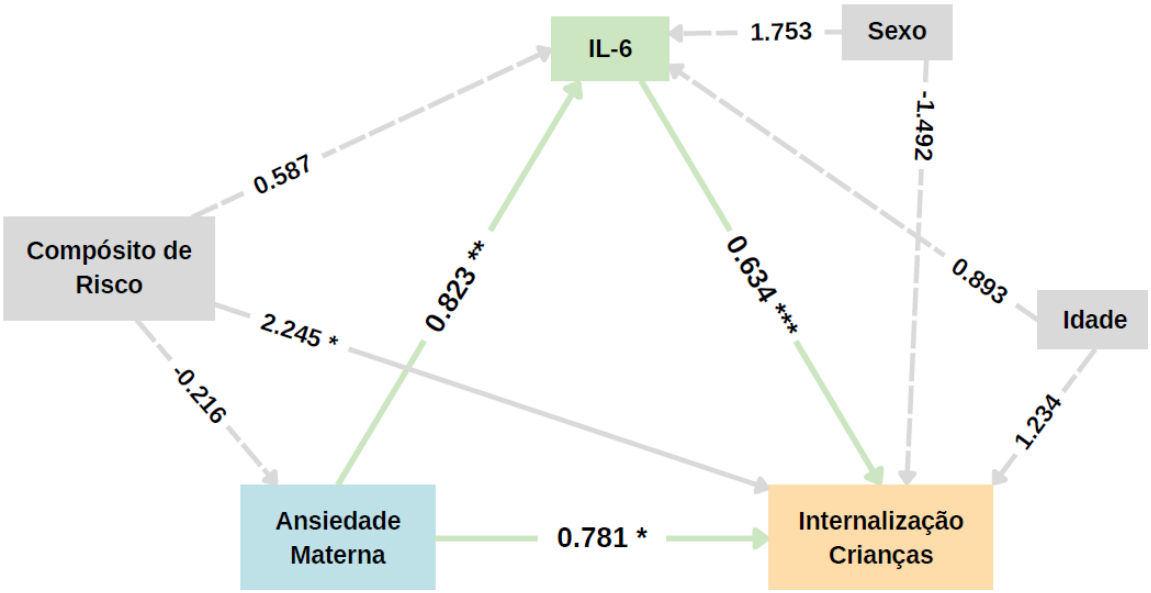
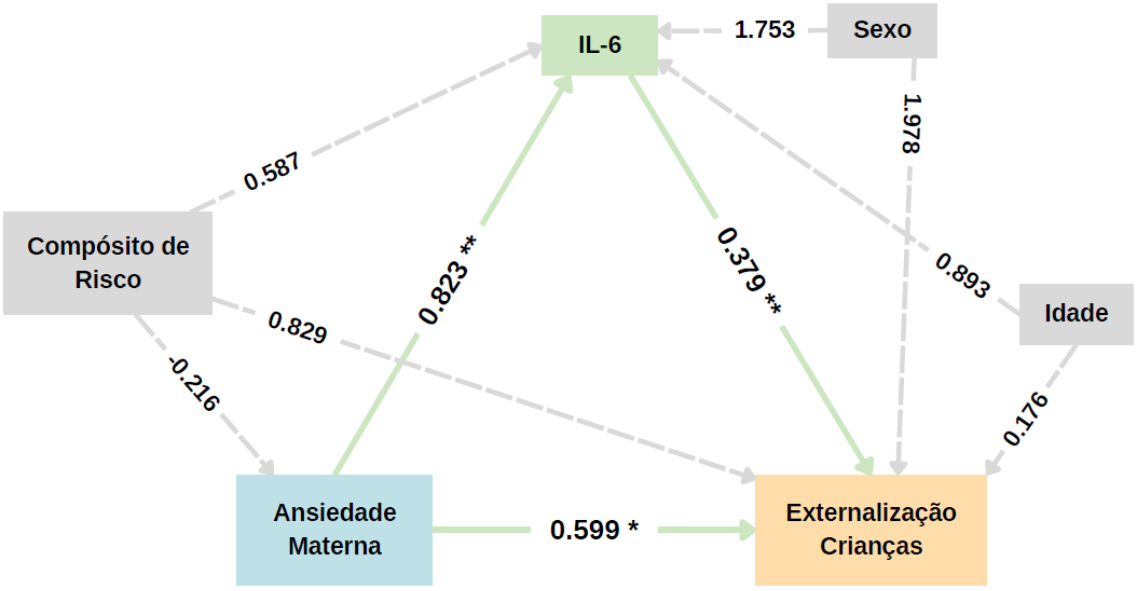


Figura 4

*Diagrama representativo do Modelo de Mediação 4: Ansiedade Materna e Externalização Crianças, *p <.05, **p <.01, ***p <.001*



Discussão

O presente estudo visou compreender a relação entre a exposição à psicopatologia materna e os problemas emocionais e comportamentais das crianças, explorando o possível papel mediador da IL-6 nesta associação. Apesar de, em média, os *scores* obtidos através das análises descritivas das variáveis em estudo se encontrarem dentro dos intervalos de normalidade, os resultados revelaram associações estatisticamente significativas entre a sintomatologia materna e os problemas emocionais e comportamentais das crianças. Assim, verificou-se uma relação significativa entre os níveis de ansiedade e depressão maternos e os comportamentos de internalização e externalização das crianças. Relativamente aos níveis salivares de IL-6, observou-se uma associação significativa entre os mesmos e os comportamentos de internalização e externalização. Por fim, a IL-6 pareceu atuar como mediador parcial da relação entre psicopatologia materna e problemas emocionais e comportamentais das crianças, com efeitos mais consistentes nas associações que envolveram a ansiedade materna.

A literatura tem demonstrado, sistematicamente, que a exposição à psicopatologia materna, durante a infância, é um dos principais fatores de risco para resultados comportamentais e emocionais adversos nas crianças. Sintomas de depressão e ansiedade maternos têm sido associados a dificuldades no ajustamento emocional e comportamental das crianças, afetando negativamente o seu desenvolvimento socioemocional (Franzoi et al., 2024; Goodman et al., 2011). Estudos recentes têm explorado possíveis mecanismos neurobiológicos que exercem um papel mediador nesta relação, com destaque para a resposta inflamatória, nomeadamente a IL-6, como elo entre a exposição à adversidade e o aumento do risco psicopatológico. A IL-6, envolvida na mediação dos efeitos do stress psicológico e na modulação do neurodesenvolvimento, tem sido associada a alterações em domínios como a cognição, o comportamento social e o controlo emocional (Graham et al., 2018; Rudolph et al., 2018; Velloso et al., 2025). Embora a maioria dos estudos se centre em populações adultas ou em modelos animais, as evidências sugerem que processos inflamatórios precoces, desencadeados pela exposição à adversidade, podem comprometer o neurodesenvolvimento e predispor a criança a dificuldades emocionais e comportamentais (Danese & Baldwin, 2017; Nusslock & Miller, 2016). Os resultados do presente estudo vão de encontro à literatura, revelando associações significativas entre a psicopatologia materna, nomeadamente sintomatologia depressiva e ansiosa, e os comportamentos de internalização e externalização das crianças, em idade pré-escolar. A magnitude destas associações foi mais acentuada no domínio da internalização, resultado consistente com diferentes estudos que revelam uma maior sensibilidade destes comportamentos ao impacto de ambientes emocionalmente adversos (Lafortune et al., 2021; O'Donnell et al., 2014). Relativamente aos níveis salivares de IL-6, verificaram-se associações

significativas entre os mesmos e os comportamentos de internalização e externalização das crianças, particularmente no domínio da internalização, em conformidade com os estudos que associam a IL-6 a dificuldades emocionais e comportamentais em idades precoces (Bilbo & Schwarz, 2012; Velloso et al., 2025). A literatura indica que níveis elevados de IL-6, em períodos críticos do neurodesenvolvimento, associam-se a alterações cerebrais, estruturais e funcionais, particularmente ao nível da conectividade da amígdala e de outras regiões envolvidas na regulação emocional. Estas alterações relacionam-se a dificuldades no processamento socioemocional, impactando negativamente a capacidade de autorregulação, a comunicação e as interações sociais (Graham et al., 2018; Rudolph et al., 2018; Shin & Kim, 2023).

No presente estudo, os modelos de mediação testados demonstraram que a IL-6 atua como mediador parcial da relação entre psicopatologia materna e problemas emocionais e comportamentais das crianças, sobretudo de natureza internalizante, com maior expressividade no caso da ansiedade. Estes resultados sugerem que a exposição à adversidade poderá ser biologicamente incorporada através de mecanismos inflamatórios, nomeadamente pelo aumento da IL-6, o que reflete uma ativação crónica do sistema imunitário frente ao stress (Danese & Lewis, 2017; Miller & Chen, 2013). Embora se tenham verificado outras associações significativas, o presente estudo centrou-se na sintomatologia ansiosa e depressiva, por serem as dimensões mais exploradas na literatura e aquelas para as quais existe maior suporte empírico quanto ao seu papel preditor de dificuldades emocionais e comportamentais na infância. A maior expressividade dos efeitos associados à ansiedade poderá resultar da tendência para gerar ambientes desorganizados e emocionalmente imprevisíveis, marcados por estilos parentais mais controladores, intrusivos e hipervigilantes. Estes contextos amplificam a exposição das crianças a níveis crónicos de stress, promovendo uma ativação persistente do eixo HPA e, consequentemente, uma resposta inflamatória precoce e intensa, associada a dificuldades emocionais e comportamentais (Clayborne et al., 2024; Woodruff-Borden et al., 2002). Esta cascata fisiológica poderá explicar a maior suscetibilidade das crianças expostas à ansiedade materna à ocorrência de comportamentos de internalização e externalização. A literatura demonstra que os comportamentos de internalização estão fortemente associados a alterações imunológicas, incluindo níveis mais elevados de IL-6, reforçando a ideia de que a internalização é particularmente sensível à modulação neuroimune (Shin & Kim, 2023). Em contrapartida, a ausência de um efeito mediador significativo da IL-6 na relação entre depressão materna e comportamentos de externalização das crianças, apesar das associações bivariadas entre variáveis, poderá dever-se a fatores como o tamanho reduzido da amostra, que pode ter limitado a deteção estatística de efeitos indiretos de menor magnitude, ou, ainda, refletir a complexidade da

expressão clínica da depressão, frequentemente expressa através de fatores contextuais e não exclusivamente inflamatórios (Dowlati et al., 2010). Ademais, os comportamentos de externalização das crianças podem resultar de uma multiplicidade de influências, incluindo variáveis parentais não clínicas, estilos parentais e temperamento infantil, que não foram consideradas no presente estudo (Morris et al., 2007; Trentacosta & Shaw, 2008). Ainda, torna-se relevante considerar que fatores genéticos e epigenéticos podem contribuir para níveis elevados de IL-6 nas crianças. A literatura sugere que existe uma predisposição hereditária para perfis inflamatórios específicos, incluindo concentrações elevadas de IL-6, que pode ser reforçada pela adversidade precoce (Graham et al., 2018; Weaver et al., 2004). Mecanismos epigenéticos, como a metilação de genes envolvidos na resposta ao stress e na sinalização inflamatória, podem ser influenciados pela qualidade dos estilos parentais, incluindo variações na responsividade e no afeto (Weaver et al., 2004), mas podem também refletir um legado intergeracional de vulnerabilidade psicofisiológica. Deste modo, níveis elevados de IL-6 podem resultar não apenas da exposição à psicopatologia materna, mas também de um fenótipo biológico herdado, o que reforça a complexidade dos mecanismos implicados na relação entre psicopatologia materna e problemas emocionais e comportamentais nas crianças.

Os presentes resultados evidenciam o papel da IL-6, e possivelmente de outros componentes do sistema imunitário, na relação entre a exposição à psicopatologia materna, durante a infância, e o desenvolvimento emocional das crianças. O presente estudo contribui para a consolidação do conhecimento acerca dos mecanismos neurobiológicos que podem mediar a influência de contextos psicossociais adversos no ajustamento infantil, destacando a importância de abordagens integradas que considerem simultaneamente fatores psicológicos e biológicos. A utilização da saliva como matriz biológica revelou-se particularmente pertinente, não só pela sua facilidade de recolha em crianças em idade pré-escolar, como pela sua natureza não invasiva, o que reforça o potencial da IL-6 como marcador acessível para fins clínicos ou de triagem em contexto de investigação. Ainda que o presente estudo tenha recorrido a uma amostra da comunidade, a análise do compósito de fatores de risco permitiu identificar vulnerabilidades socioeconómicas e de saúde maternas, que se encontravam distribuídas de forma heterogénea pela amostra. Este resultado reforça a relevância de investigar o impacto da exposição à psicopatologia materna e de potenciais mecanismos neurobiológicos associados, dada a presença significativa de fatores de risco em amostras não clínicas e o impacto negativo no desenvolvimento emocional das crianças. Para além disso, ao incidir sobre uma faixa etária precoce, o presente estudo sublinha a importância da deteção e intervenção em estágios iniciais do desenvolvimento, contribuindo para a identificação de subgrupos particularmente vulneráveis. Estes dados podem, assim, contribuir

para o desenvolvimento de estratégias preventivas mais eficazes, com o objetivo de promover o bem-estar emocional infantil e reduzir o risco de problemas de saúde mental futuros.

Limitações e direções futuras

Apesar da relevância dos resultados obtidos, o presente estudo exibe algumas limitações que devem ser consideradas. A limitação metodológica mais significativa prende-se com a sensibilidade do teste imunoenzimático ELISA, teste utilizado com o objetivo de quantificar os níveis salivares de IL-6. Após a sua aplicação, verificou-se que o limite de deteção do teste era superior aos níveis salivares de IL-6 de um número significativo de crianças pertencentes à amostra, o que impossibilitou a deteção. Consequentemente, a baixa sensibilidade analítica do método ELISA reduziu o tamanho efetivo da amostra para as análises estatísticas, o que poderá ter comprometido o poder estatístico para detetar efeitos mais subtis, em particular no que diz respeito ao papel mediador da IL-6 na relação entre a depressão materna e os comportamentos de externalização das crianças. Importa, no entanto, referir que, nos casos em que os níveis salivares de IL-6 se apresentavam mais elevados, o teste imunoenzimático ELISA foi capaz de os detetar adequadamente, cumprindo a sua função de quantificação. De facto, os níveis salivares de IL-6 em crianças tendem, por natureza, a ser mais baixos do que os observados em adultos, o que auxilia na explicação desta limitação. Outra limitação relevante prende-se com a reduzida diversidade sociocultural da amostra. A totalidade das crianças foi recrutada em estabelecimentos de educação pré-escolar localizados na região Norte de Portugal, o que restringe a diversidade do contexto socioeconómico, cultural e institucional. Esta restrição compromete a generalização dos resultados a outras populações, em particular às inseridas em contextos com diferentes níveis de risco psicossocial e condições socioeconómicas distintas. Por fim, é importante salientar que os modelos estatísticos utilizados, nomeadamente os SEM, embora permitam testar relações complexas entre variáveis e estimar possíveis efeitos indiretos, não permitem inferir relações causais. Deste modo, os resultados obtidos devem ser interpretados como associações estatísticas e não como provas de causalidade.

Atendendo às limitações encontradas, futuras investigações deverão procurar colmatar as fragilidades metodológicas consideradas no presente estudo, nomeadamente no que diz respeito à quantificação dos níveis salivares de IL-6, em crianças em idade pré-escolar. O recurso a *kits* de elevada sensibilidade, especificamente validados para amostras infantis, poderá favorecer uma deteção mais precisa dos níveis salivares de IL-6 nestes indivíduos. A necessidade de se desenvolver e aplicar métodos mais sensíveis, para a deteção de marcadores inflamatórios em populações pediátricas, tem sido

sublinhada na literatura, uma vez que os níveis basais de citocinas, como é o caso da IL-6, são frequentemente baixos e difíceis de detetar com técnicas convencionais, nesta faixa etária, o que compromete a precisão das medições (Danese & Baldwin, 2017). Além disso, será igualmente pertinente recorrer a amostras mais amplas e diversificadas, que integrem participantes provenientes de contextos socioeconómicos e culturais distintos, com diferentes perfis de risco psicossocial. Tal abordagem permitiria não só melhorar a representatividade dos dados, como também explorar potenciais diferenças contextuais na relação entre adversidade precoce, resposta inflamatória e psicopatologia infantil. Por fim, estudos futuros deverão expandir o foco para outros mecanismos neurobiológicos, como é o caso da PCR, da interleucina-10 (IL-10) e do TNF-α, com o objetivo de se obter uma visão mais abrangente da resposta imunitária associada à adversidade.

Conclusão

O presente estudo contribui para uma compreensão aprofundada dos processos que articulam a saúde mental materna e o funcionamento emocional das crianças, em idade pré-escolar, evidenciando o potencial papel mediador da IL-6 nesta relação. Ao integrar perspetivas psicológicas e biológicas, os resultados reforçam a importância de considerar a resposta inflamatória como um mecanismo através do qual a adversidade pode ser biologicamente incorporada, com repercussões ao nível do desenvolvimento das crianças. Estes dados sublinham a relevância de abordagens preventivas, desde os primeiros anos de vida, com foco na identificação precoce de fatores de risco, incluindo indicadores biológicos acessíveis e não invasivos, como a IL-6 salivar. Este estudo sublinha a importância de uma intervenção precoce e informada, oferecendo um contributo relevante para o desenvolvimento de estratégias de intervenção mais precisas, orientadas para a identificação de riscos e para a promoção do bem-estar emocional das crianças.

Referências Bibliográficas

Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA school-age forms & profiles*. University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.

Achenbach, T., Rescorla, L., Dias, P., Ramalho, V., Sousa Lima, V., Machado, B., & Gonçalves, M. (2014). *Manual do Sistema de Avaliação Empiricamente Validado (ASEBA) para o Período Pré-Escolar e Escolar*. Psiquilibrios Edições.

Baumeister, D., Akhtar, R., Ciufolini, S., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2016). Childhood trauma and adulthood inflammation: A meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-α. *Molecular Psychiatry, 21*(5), 642–649. https://doi.org/10.1038/mp.2015.67

Bilbo, S. D., & Schwarz, J. M. (2012). The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology, 33*(3), 267–286. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.08.006

Bucker, J., Fries, G. R., Kapczinski, F., Post, R. M., Yatham, L. N., Vianna, P., & Kauer-Sant'Anna, M. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in school-aged children with early trauma. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 131*, 360–368. https://doi.org/10.1111/acps.12358

Bush, N. R., & Aschbacher, K. (2020). Immune biomarkers of early-life adversity and exposure to stress and violence—Searching outside the streetlight. *JAMA Pediatrics, 174*(1), 17. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3882

Calcia, M. A., Bonsall, D. R., Bloomfield, P. S., Selvaraj, S., Barichello, T., & Howes, O. D. (2016). Stress and neuroinflammation: A systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology, 233*(9), 1637–1650. https://doi.org/10.1007/s00213-016-4218-9

Canavarro, M. C. (1999). Inventário de Sintomas Psicopatológicos: BSI. In M. R. Simões, M. M. Gonçalves, & L. S. Almeida (Eds.), *Testes e provas psicológicas em Portugal* (Vol. 2, pp. 87–109). APPORT.

Canavarro, M. C. (2007). Inventário de Sintomas Psicopatológicos: Uma revisão crítica dos estudos realizados em Portugal. In M. R. Simões, C. Machado, M. M. Gonçalves, & L. S. Almeida (Eds.), *Avaliação psicológica: Instrumentos validados para a população portuguesa* (Vol. III, pp. 305–330). Coimbra: Quarteto Editora.

Chiang, S.-C., & Bai, S. (2023). Bidirectional associations between parenting stress and child psychopathology: The moderating role of maternal affection. *Development and Psychopathology*, *36*(4), 1810–1820. https://doi.org/10.1017/S0954579423001177

Christensen, D., Fahey, M. T., Giallo, R., & Hancock, K. J. (2017). Longitudinal trajectories of mental health in Australian children aged 4–5 to 14–15 years. *PLOS ONE, 12*(11), Article e0187974. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187974

Clayborne, Z. M., Gilman, S. E., Khandaker, G. M., & Colman, I. (2024). Associations between prenatal stress with offspring inflammation, depression and anxiety. *Psychoneuroendocrinology, 169*, 107162. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.107162

Coelho, R. P. S., Viola, T. W., Walss-Bass, C., Brietzke, E., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Childhood maltreatment and inflammatory markers: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 129*(3), 180–192. https://doi.org/10.1111/acps.12217

D'Souza, S., Underwood, L., Peterson, E. R., Buckley, J., Morton, S. M. B., & Waldie, K. E. (2019). Determinants of persistence and change in early childhood behavioural problems: The roles of parenting and maternal mental health. *Journal of Child and Family Studies, 28*(7), 1826–1842. https://doi.org/10.1007/s10826-019-01404-w

Danese, A., & Baldwin, J. R. (2017). Hidden wounds? Inflammatory links between childhood trauma and psychopathology. *Annual Review of Psychology, 68*, 517–544. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044208

Danese, A., & Lewis, S. J. (2017). Psychoneuroimmunology of early-life stress: The hidden wounds of childhood trauma? *Neuropsychopharmacology*, *42*(1), 99–114. https://doi.org/10.1038/npp.2016.198

Davis, A. N., & Qi, C. H. (2020). Associations between maternal depressive symptoms and child internalizing problems. *Early Child Development and Care*, *192*(5), 697–709. https://doi.org/10.1080/03004430.2020.1794860

Derogatis, L. R., & Spencer, P. M. (1982). *The Brief Symptom Inventory (BSI): Administration, scoring, and procedures manual-I*. Clinical Psychometric Research.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry, 67*(5), 446–457. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033

eBioscience. (n.d.). *Human IL-6 Uncoated ELISA Kit* (Cat. No. 88-7066). Thermo Fisher Scientific. https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/88-7066

Fearon, R., Bakermans-Kranenburg, M. J., van IJzendoorn, M. H., Lapsley, A., & Roisman, G. (2010). The significance of insecure attachment and disorganization in the development of children's externalizing behavior: A meta-analytic study. *Child Development, 81*(2), 435–456. https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01405.x

Forbes, M. K., Rapee, R. M., & Krueger, R. F. (2019). Opportunities for the prevention of mental disorders by reducing general psychopathology in early childhood. *Behaviour Research and Therapy, 119*, 103411. https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103411

Franzoi, D., Bocking, C. L., Bennett, K. F., Odom, A., Lucassen, P. J., Pathania, A., Lee, A., Brouwer, M. E., van de Schoot, R., Wiers, R. W., & Breedvelt, J. J. F. (2024). Which individual, social, and urban factors in early childhood predict psychopathology in later childhood, adolescence and young adulthood? A systematic review. *SSM – Population Health, 25*, 101575. https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2023.101575

Gill, H., El-Halabi, S., Majeed, A., Gill, B., Lui, L. M., Mansur, R. B., Lipsitz, O., Rodrigues, N. B., Phan, L., Chen-Li, D., McIntyre, R. S., & Rosenblat, J. D. (2020). The association between adverse childhood experiences and inflammation in patients with major depressive disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders, 272*, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.145

Goodman, S. H., Rouse, M. H., Connell, A. M., Broth, M. R., Hall, C. M., & Heyward, D. (2011). Maternal depression and child psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical Child and Family Psychology Review, 14*(1), 1–27. https://doi.org/10.1007/s10567-010-0080-1

Graham, A. M., Rasmussen, J. M., Rudolph, M. D., Heim, C. M., Gilmore, J. H., Styner, M., Potkin, S. G., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Fair, D. A., & Buss, C. (2018). Maternal systemic interleukin-6 during pregnancy is associated with newborn amygdala phenotypes and subsequent behavior at 2 years of age. *Biological Psychiatry, 83*(2), 109–119. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.027

Groh, A. M., Fearon, R. P., Bakermans-Kranenburg, M. J., van IJzendoorn, M. H., Steele, R. D., & Roisman, G. I. (2014). The significance of attachment security for children's social competence with peers: A meta-analytic study. *Attachment and Human Development, 16*(2), 103–136. https://doi.org/10.1080/14616734.2014.883636

Guild, D. J., Alto, M. E., Handley, E. D., Rogosch, F., Cicchetti, D., & Toth, S. L. (2021). Attachment and affect between mothers with depression and their children: Longitudinal outcomes of Child Parent Psychotherapy. *Research on Child and Adolescent Psychopathology, 49*, 563–577. https://doi.org/10.1007/s10802-020-00681-0

Hakamata, Y., Suzuki, Y., Kobashikawa, H., & Hori, H. (2022). Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology, 65*, 100994. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100994

Hayatbakhsh, M. R., O'Callaghan, M. J., Bor, W., Williams, G. M., & Najman, J. M. (2012). Association of breastfeeding and adolescents' psychopathology: A large prospective study. *Breastfeeding Medicine, 7*(6), 480–486. https://doi.org/10.1089/bfm.2011.0136

Hayrapetyan, H., Tran, T., Tellez-Corrales, E., & Madiraju, C. (2023). Enzyme-linked immunosorbent assay: Types and applications. In R. S. Matson (Ed.), *ELISA. Methods in Molecular Biology* (Vol. 2612, pp. 1–17). Humana. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2903-1_1

Herba, C. M., Tremblay, R. E., & Boivin, M. (2013). Maternal depressive symptoms and children's emotional problems: Can early child care help children of depressed mothers? *JAMA Psychiatry, 70*(8), 830–838. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1361

Hyland, P., Shevlin, M., Elklit, A., Christoffersen, M., & Murphy, J. (2016). Social, familial and psychological risk factors for mood and anxiety disorders in childhood and early adulthood: A birth cohort study using the Danish registry system. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 51*(3), 331–338. https://doi.org/10.1007/s00127-016-1171-1

Kingston, D., Kehler, H., Austin, M. P., Mughal, M. K., Wajid, A., Vermeyden, L., & Giallo, R. (2018). Trajectories of maternal depressive symptoms during pregnancy and the first 12 months postpartum and child externalizing and internalizing behavior at three years. *PLoS ONE, 13*(4), e0195365. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195365

Kuhlman, K. R., Horn, S. R., Chiang, J. J., & Bower, J. E. (2020). Early life adversity exposure and circulating markers of inflammation in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity, 86*, 30–42. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.028

Lafortune, S., Laplante, D. P., Elgbeili, G., Li, X., Lebel, S., Dagenais, C., & King, S. (2021). Effect of natural disaster-related prenatal maternal stress on child development and health: A meta-analytic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 18*(16), 8332. https://doi.org/10.3390/ijerph18168332

Maughan, A., Cicchetti, D., Toth, S. L., & Rogosch, F. A. (2007). Early-occurring maternal depression and maternal negativity in predicting young children's emotion regulation and socioemotional difficulties. *Journal of Abnormal Child Psychology, 35*(5), 685–703. https://doi.org/10.1007/s10802-007-9129-0

Miller, G. E., & Chen, E. (2013). The biological residue of childhood poverty. *Child Development Perspectives*, *7*(2), 67–73. https://doi.org/10.1111/cdep.12021

Moore, P. S., Whaley, S. E., & Sigman, M. (2004). Interactions between mothers and children: Impacts of maternal and child anxiety. *Journal of Abnormal Psychology, 113*(3), 471–476. https://doi.org/10.1037/0021-843X.113.3.471

Morris, A. S., Silk, J. S., Steinberg, L., Myers, S. S., & Robinson, L. R. (2007). The role of the family context in the development of emotion regulation. *Social Development, 16*(2), 361–388. https://doi.org/10.1111/j.1467-9507.2007.00389.x

Muzik, M., Morelen, D., Hruschak, J., Rosenblum, K. L., Bocknek, E., & Beeghly, M. (2017). Psychopathology and parenting: An examination of perceived and observed parenting in mothers with depression and PTSD. *Journal of Affective Disorders, 207*, 242–250. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.035

Nusslock, R., & Miller, G. E. (2016). Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: A neuroimmune network hypothesis. *Biological Psychiatry*, *80*(1), 23–32. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.017

O'Connor, T. G., Moynihan, J. A., & Caserta, M. T. (2014). Annual research review: The neuroinflammation hypothesis for stress and psychopathology in children—Developmental psychoneuroimmunology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *55*(6), 615–631. https://doi.org/10.1111/jcpp.12187

O'Donnell, K. J., Glover, V., Barker, E. D., & O'Connor, T. G. (2014). The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. *Development and Psychopathology*, *26*(2), 393–403. https://doi.org/10.1017/S0954579414000029

Pelham, W. E., III, West, S. G., Lemery-Chalfant, K., Goodman, S. H., Wilson, M. N., Dishion, T. J., & Shaw, D. S. (2021). Depression in mothers and the externalizing and internalizing behavior of children: An attempt to go beyond association. *Journal of Abnormal Psychology, 130*(1), 60–77. https://doi.org/10.1037/abn0000640

R Core Team. (2024). *R: A language and environment for statistical computing* (Version 4.x). R Foundation for Statistical Computing. https://www.r-project.org/

Reid, B. M., & Danese, A. (2020). Challenges in researching the immune pathways between early life adversity and psychopathology. *Development and Psychopathology, 32*(5), 1597–1624. https://doi.org/10.1017/S0954579420001157

Rosseel, Y. (2012). lavaan: An R package for structural equation modeling. *Journal of Statistical Software, 48*(2), 1–36. https://doi.org/10.18637/jss.v048.i02

RStudio Team. (2024). *RStudio: Integrated development environment for R* (Version 2024.09.1+394). Posit Software, PBC. https://posit.co/

Rudolph, M. D., Graham, A. M., Feczko, E., Miranda-Dominguez, O., Rasmussen, J. M., Nardos, R., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Buss, C., Fair, D. A., & Bath, K. G. (2018). Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring. *Nature Neuroscience, 21*(5), 765–772. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0128-y

Sawyer, K. M., Zunszain, P. A., Dazzan, P., & Pariante, C. M. (2019). Intergenerational transmission of depression: Clinical observations and molecular mechanisms. *Molecular Psychiatry, 24*, 1157–1177. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0265-4

Shaw, D. S., Sitnick, S. L., Reuben, J., Dishion, T. J., & Wilson, M. N. (2016). Transactional effects among maternal depression, neighborhood deprivation, and child conduct problems from early childhood through adolescence: A tale of two low-income samples. *Development and Psychopathology, 28*(3), 819–836. https://doi.org/10.1017/S095457941600033X

Shih, E. W., Ahmad, S. I., Bush, N. R., Roubinov, D., Tylavsky, F., Graff, C., Karr, C. J., Sathyanarayana, S., & LeWinn, K. Z. (2023). A path model examination: Maternal anxiety and parenting mediate the association between maternal adverse childhood experiences and children's internalizing behaviors. *Psychological Medicine, 53*(1), 112–122. https://doi.org/10.1017/S0033291721001203

Shin, S., & Kim, Y. K. (2023). Early life stress, neuroinflammation, and psychiatric illness of adulthood. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 105–134). https://doi.org/10.1007/978-981-19-7376-5_6

Swales, D. A., Snyder, H. R., Hankin, B. L., Sandman, C. A., Glynn, L. M., & Davis, E. P. (2020). Maternal depressive symptoms predict general liability in child psychopathology. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 51*(1), 85–96. https://doi.org/10.1080/15374416.2020.1723598

Trentacosta, C. J., & Shaw, D. S. (2008). Maternal emotion socialization differentially predicts third-grade children's emotion regulation and lability. *Emotion, 16*(2), 280–291. https://doi.org/10.1037/emo0000142

Urizar, G. G., Jr., & Muñoz, R. F. (2022). Role of maternal depression on child development: A prospective analysis from pregnancy to early childhood. *Child Psychiatry & Human Development, 53*(3), 502–514. https://doi.org/10.1007/s10578-021-01138-1

Velloso, F. J., Zaritsky, R., Houbeika, R. Y., Rios, N., & Levison, S. W. (2025). Interleukin-6 produces behavioral deficits in pre-pubescent mice independent of neuroinflammation. *Brain, Behavior, and Immunity, 126*, 275–288. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2025.02.009

Wang, S., Huang, J., Xie, H., Zhang, Y., & Li, X. (2024). Maternal depression and children's behavioral self-regulation: The role of parenting and children's screen time. *Humanities and Social Sciences Communications, 11*, 241. https://doi.org/10.1057/s41599-024-02705-2

Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience, 7*(8), 847–854. https://doi.org/10.1038/nn1276

Woodruff-Borden, J., Morrow, C., Bourland, S., & Cambron, S. (2002). The behavior of anxious parents: Examining mechanisms of transmission of anxiety from parent to child. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 31*(3), 364–374. https://doi.org/10.1207/S15374424JCCP3103_08