

**MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

Desafios da Gravidez de Mulheres com Esquizofrenia – Uma Revisão Sistemática

Beatriz Pereira Nunes

M

2024



Desafios da Gravidez de Mulheres com Esquizofrenia – Uma Revisão Sistemática

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Beatriz Pereira Nunes

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201807578@up.pt

Orientador: Dr. João Luís Sarmento de Freitas

Médico Psiquiatra, Assistente Graduado Sénior no Hospital de Magalhães Lemos, EPE

Colaborador Externo da Unidade Curricular de Psiquiatria no Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar

Endereço eletrónico: neuropsilab2.0@gmail.com

Coorientadora: Prof.ª Dra. Liliana Correia de Castro

Médica Psiquiatra, Assistente Hospitalar Graduada no Hospital de Magalhães Lemos, EPE

Professora Auxiliar Convidada da Unidade Curricular de Psiquiatria no Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: lilianacorreiadecastro@gmail.com

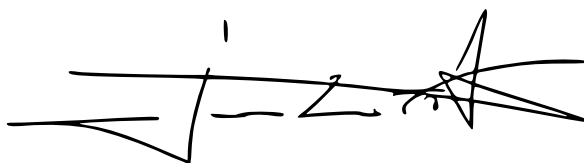
Porto, junho de 2024

Desafios da Gravidez de Mulheres com Esquizofrenia – Uma Revisão Sistemática

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto



Autora: Beatriz Pereira Nunes



Orientador: Dr. João Luís Freitas

Coorientadora: Prof.^ª Dra. Liliana Castro

Dedicatória

Aos meus pais e à minha irmã, por acreditarem em mim e me incentivarem a acreditar também.
Por serem fonte de conforto e amor incondicional.

Aos meus amigos, que me acompanharam durante estes seis anos e tornaram este percurso mais bonito.

À Psiquiatria, a especialidade que verdadeiramente me cativou e que trouxe de volta o entusiasmo que senti quando ingressei em Medicina.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. João Luís Freitas, e à minha coorientadora, Prof.^a Dra. Liliana Castro, que me guiaram na escolha do tema desta dissertação e sempre se demonstraram disponíveis para me auxiliar na sua elaboração.

Resumo

Objetivos: Rever a literatura existente acerca das complicações e desafios que se impõem na gravidez e período pós-parto de mulheres com esquizofrenia, das suas consequências a curto e a longo prazo e da segurança da terapêutica antipsicótica, dados essenciais para a otimização dos cuidados prestados a este grupo.

Metodologia: Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Foi realizada uma pesquisa da literatura existente entre 2014 e 2024, recorrendo ao *PubMed*. Foram incluídos estudos observacionais em inglês, com enfoque em desafios psiquiátricos, maternos, obstétricos, neonatais ou sociais durante a gravidez e período pós-natal de mulheres com esquizofrenia, bem como no uso de antipsicóticos na gravidez. Foram excluídas revisões, meta-análises, relatos de casos clínicos e estudos experimentais, bem como estudos que analisassem grupos abrangentes de doenças mentais sem resultados específicos para a esquizofrenia (com exceção dos artigos focados na terapêutica antipsicótica). A seleção foi feita com base no título e resumo, seguindo-se da análise do texto completo.

Resultados: Foram incluídos 31 estudos observacionais. Vários fatores de risco para resultados adversos da gravidez de mulheres com esquizofrenia foram avaliados, incluindo dados sociodemográficos e hábitos de vida. Foram observadas taxas mais elevadas de comorbilidades médicas e psiquiátricas pré-existentes, além de falhas no acompanhamento médico pré-natal. Foi relatada uma maior prevalência de diabetes gestacional, hipertensão gestacional, descolamento da placenta, rotura prematura de membranas, indução do trabalho de parto, parto pré-termo, parto por cesariana, recém-nascido pequeno para a idade gestacional, baixos índices de Apgar e síndrome de abstinência neonatal entre grávidas com esquizofrenia. Os internamentos por motivos psiquiátricos durante a gravidez variaram entre 12% e 40,8%. Verificaram-se taxas mais baixas de internamento durante a gravidez e no primeiro ano pós-parto em comparação com o ano anterior. O risco de tentativa de suicídio no periparto, de envolvimento dos serviços de segurança infantil, de gravidez indesejada e de violência interpessoal foram superiores em mulheres com esquizofrenia.

Discussão: Todas as especificidades da gravidez de mulheres com esquizofrenia constatadas nos artigos tornam essencial uma coordenação cuidadosa entre especialistas de Psiquiatria, Ginecologia e Obstetrícia e Neonatologia. A monitorização cuidadosa do bem-estar físico e mental da mãe é fundamental para mitigar riscos e garantir os melhores resultados possíveis tanto para a mãe como para o seu bebé.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Complicações da Gravidez, Agentes Antipsicóticos, Cuidados Pré-natais.

Abstract

Objectives: To review the existing literature on the complications and challenges that arise during pregnancy and the postpartum period of women with schizophrenia, their short and long-term consequences and the safety of antipsychotic therapy, essential data for optimizing care provided to this group.

Methods: This systematic review followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. A search of existing literature was carried out between 2014 and 2024, using PubMed. Observational studies in English were included, focusing on psychiatric, maternal, obstetric, neonatal or social challenges during pregnancy and the postnatal period of women with schizophrenia, as well as the use of antipsychotics in pregnancy. Reviews, meta-analyses, clinical case reports and experimental studies were excluded, as well as studies that analysed broader groups of mental illnesses without specific results for schizophrenia (except for articles focused on antipsychotic therapy). The selection was made based on the title and abstract, followed by analysis of the full text.

Results: 31 observational studies were included. Various risk factors for adverse pregnancy outcomes of women with schizophrenia were assessed, including sociodemographic data and lifestyle habits. Higher rates of pre-existing medical and psychiatric comorbidities were observed, in addition to flaws in prenatal medical care. A higher prevalence of gestational diabetes, gestational hypertension, placental abruption, premature rupture of membranes, labour induction, preterm birth, caesarean section, small for gestational age newborn, low Apgar scores and neonatal abstinence syndrome among pregnant women with schizophrenia have been reported. Hospitalizations for psychiatric reasons during pregnancy varied between 12% and 40,8%. There were lower rates of hospitalization during pregnancy and in the first year postpartum compared to the previous year. The risk of peripartum suicide attempt, involvement of child safety services, unwanted pregnancy and interpersonal violence were higher in women with schizophrenia.

Discussion: All the specificities of pregnancy in women with schizophrenia found in the articles make careful coordination between specialists in Psychiatry, Obstetrics and Gynaecology and Neonatology essential. Careful monitoring of the mother's physical and mental well-being is essential to mitigate risks and ensure the best possible outcomes for both the mother and the baby.

Keywords: Schizophrenia, Pregnancy Complications, Antipsychotic Agents, Prenatal care.

Lista de Abreviaturas

AAPC – *Average annual percentage change*;

aOR – *Adjusted odds ratio*;

aRR – *Adjusted risk ratio*;

cf – *Cumulative frequency*;

CI – *Confidence interval*;

DM – Diabetes mellitus;

GIG – Grande para a idade gestacional;

HR - *Hazard ratio*;

HTA – Hipertensão arterial;

IMC – Índice de massa corporal;

IRR – *Incidence rate ratio*;

ITP – Indução do trabalho de parto;

IVG – Interrupção voluntária da gravidez;

OR – *Odds ratio*;

PEA – Perturbação do Espectro do Autismo;

PHDA – Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção;

PIG – Pequeno para a idade gestacional;

RR – *Risk ratio*;

SSRIs – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina;

SU – Serviço de urgência;

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos;

UCIN – Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais;

VIH – Vírus da imunodeficiência humana.

Índice

Introdução.....	1
Metodologia.....	2
Resultados.....	3
1. Desafios e resultados das gravidezes de mulheres com esquizofrenia	3
1.1. Dados sociodemográficos e fatores de risco.....	3
1.2. Resultados maternos, obstétricos e neonatais	6
1.3. Grau de controlo da doença psiquiátrica e resultados psicossociais	9
2. Uso de terapêutica antipsicótica durante a gravidez	11
Discussão	15
Apêndice	23
Bibliografia	35

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma das diretrizes PRISMA 2020.

Lista de Tabelas

Tabela I. Artigos que relatam os desafios e os resultados das gravidezes de mulheres com esquizofrenia.

Tabela II. Artigos que analisam o uso de terapêutica antipsicótica durante a gravidez.

Introdução

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica complexa que, segundo dados de 2021 da *World Health Organization*, acomete aproximadamente uma em cada trezentas pessoas mundialmente (prevalência de 0,32%).¹ O intervalo de idades de diagnóstico da doença é diferente entre os dois sexos, com uma distribuição unimodal para o sexo masculino (20-29 anos) e bimodal para o sexo feminino. No sexo feminino, o primeiro pico de incidência ocorre entre os 20 e os 39 anos, coincidindo com a idade fértil da mulher, e o segundo ocorre no período da perimenopausa.²

Previamente às novas opções terapêuticas, havia menos casos de mulheres com esquizofrenia medicadas que engravidavam, pelo facto de os antipsicóticos de primeira geração provocarem hiperprolactinemia, com consequente diminuição da fertilidade. Atualmente, com a introdução dos antipsicóticos de segunda geração, que na sua maioria têm efeitos leves ou nulos na secreção de prolactina, esta realidade tem vindo a alterar-se.³ Assim, o número crescente de grávidas com esquizofrenia torna essencial o estudo da gestação deste grupo, reconhecendo os seus desafios, relacionados com patologias da própria gravidez ou com a gestão da doença psiquiátrica. O conhecimento das complicações mais comuns permite adequar a prática clínica, possibilitando a prevenção ou o diagnóstico precoce e consequentemente a obtenção de melhores resultados de saúde materna e infantil.

Relativamente ao acompanhamento psiquiátrico destas mulheres, outro desafio que se poderá impor é a escolha do tratamento mais adequado, que deverá privilegiar os antipsicóticos e as dosagens com menos relatos de teratogenia, bem como com um perfil de segurança superior para a saúde da grávida.

Foi já relatado que a ocorrência de sintomas psicóticos durante a gravidez e no período pós-parto está associada a vários resultados adversos, nomeadamente a mais lesões maternas autoinfligidas, à prática de maus-tratos contra o recém-nascido, à criação de um vínculo inadequado entre mãe e filho e a um impacto negativo no desenvolvimento da criança.⁴ No entanto, acredita-se que os estrogénios tenham propriedades neuroprotetoras, melhorando os sintomas psicóticos. Por essa razão, durante a gravidez, período em que os níveis dessa hormona estão elevados, poderá haver um melhor controlo da esquizofrenia, com menos recaídas e menor gravidade da sintomatologia. Porém, a descida brusca do nível sérico de estrogénios no pós-parto poderá despoletar um agravamento dos sintomas psicóticos, constituindo um novo desafio no acompanhamento de mulheres com esquizofrenia.⁵

Tendo todos estes dados em consideração, conclui-se que as mulheres com esquizofrenia representam uma população extremamente vulnerável que beneficiaria de cuidados de saúde perinatais personalizados. Portanto, esta revisão sistemática tem como objetivo analisar a literatura

existente acerca das complicações e desafios que se impõem na gravidez e período pós-parto de mulheres com esquizofrenia, das suas consequências a curto e a longo prazo e da segurança da terapêutica antipsicótica, dados essenciais para a otimização dos cuidados prestados a este grupo.

Metodologia

Estratégia de Pesquisa:

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Foi realizada uma pesquisa da literatura existente entre 2014 e 2024, recorrendo à base de dados *PubMed* e utilizando a seguinte combinação de termos: (*schizophrenia*) AND ((*pregnancy complications*) OR (*maternal exposure*)).

Elegibilidade:

Os critérios de inclusão considerados na seleção de artigos foram os seguintes: (1) artigos em língua inglesa publicados nos últimos 10 anos, entre 1 de janeiro de 2014 e 1 de janeiro de 2024; (2) estudos observacionais; (3) relato de desafios psiquiátricos, maternos, obstétricos, neonatais ou sociais durante a gravidez e período pós-natal de mulheres com esquizofrenia; (4) relato do uso de antipsicóticos durante a gravidez e seu perfil de segurança.

Os critérios de exclusão compreenderam os seguintes pontos: (1) revisões de literatura, meta-análises, relatos de casos clínicos, estudos experimentais em laboratório, comunicações breves e cartas a editores; (2) estudos que, embora relatem desafios psiquiátricos, maternos, obstétricos, neonatais ou sociais, analisam um grupo mais alargado de doenças mentais, sem apresentarem resultados isolados para as mulheres com esquizofrenia (caso apresentem resultados específicos para esse grupo, foram na mesma incluídos; estudos com relato da segurança de antipsicóticos durante a gravidez num grupo alargado de doenças foram incluídos).

Processo de Seleção:

Primeiramente, foi realizada a exclusão automática de artigos em língua não inglesa, utilizando a plataforma *PubMed*, e a confirmação da existência de duplicados, utilizando a plataforma *EndNote*, não se tendo verificado a existência dos mesmos.

De seguida, os artigos foram selecionados com base no título e resumo, fazendo já uma exclusão com base no tipo de artigo e tema retratado. Após essa primeira fase, os estudos selecionados foram analisados na sua íntegra, excluindo artigos adicionais que não cumprissem os restantes critérios mencionados.

Resultados

Através do processo de seleção de artigos acima especificado e esquematizado no fluxograma das diretrizes do PRISMA (Figura 1), obtiveram-se 31 artigos que foram incluídos nesta revisão sistemática. A literatura incluída foi dividida em dois grupos, o primeiro com artigos que relatam os desafios e os resultados das gravidezes de mulheres com esquizofrenia e o segundo com artigos que analisam o uso de terapêutica antipsicótica durante a gravidez.

Ao avaliar o risco de viés dos artigos incluídos, conclui-se que em vários deles poderá ter ocorrido viés de informação, pelo facto de retirarem dados de registos de doentes ou bases de dados administrativas. As bases de dados usadas poderiam, portanto, conter erros de codificação, variabilidade no processo de registo de diferentes profissionais e dados incompletos ou inexistentes para determinadas participantes. Ademais, para vários dos resultados analisados, poderão estar implicados fatores confundidores, embora tenha sido sistematicamente realizada a análise ajustada dos dados, de forma a minimizar este efeito. A variabilidade na forma como os resultados foram medidos ou definidos entre os estudos poderá também ter introduzido um viés de mensuração.

1. Desafios e resultados das gravidezes de mulheres com esquizofrenia

Entre os artigos do primeiro grupo cujo manuscrito foi de possível obtenção, dois foram excluídos na segunda fase de seleção, pois, embora se foquem em temas de interesse para a presente revisão, nomeadamente nas características demográficas, do curso da gravidez e da *compliance* terapêutica de utilizadoras de serviços de saúde mental materna medicadas com estabilizadores de humor ou antipsicóticos (Møller-Olsen C *et al.*⁶) e de mães e filhos co-admitidos numa unidade mãe-bebé direcionada a mulheres com doenças mentais perinatais (Wright T *et al.*⁷), estudam um grupo alargado de doenças mentais sem fornecer resultados específicos para o subgrupo de mulheres com esquizofrenia. Por essa razão, as conclusões apresentadas poderiam ser influenciadas pelas restantes patologias, não refletindo de forma inequívoca a realidade do grupo em estudo nesta revisão.

Assim, este primeiro grupo compreende 20 artigos, descritos na Tabela I, cujos resultados serão divididos pelos três subgrupos que de seguida se apresentam.

1.1. Dados sociodemográficos e fatores de risco

Foram relatados vários potenciais fatores de risco para resultados psiquiátricos e obstétricos adversos, relacionados com fatores sociodemográficos, bem como com hábitos e comorbilidades das mulheres com esquizofrenia, que seguidamente serão detalhados.

Os resultados relativos à idade materna no momento da gravidez índice no grupo com diagnóstico de esquizofrenia, quando comparada com a de um grupo sem essa patologia, são

discordantes entre os vários artigos. Em algumas coortes, a idade média do grupo com esquizofrenia é inferior⁸⁻¹¹, noutros, superior¹²⁻¹⁴ e, noutros ainda, semelhante^{15,16} à do grupo de controlo.

Nos artigos que recolheram informações acerca do estado civil no final da gestação^{13,14,17} ou no momento da interrupção voluntária da gravidez (IVG)⁹, verificou-se uma percentagem superior de solteiras no grupo com esquizofrenia.

No que toca à capacidade económica, observou-se repetidamente nos artigos uma maior proporção de grávidas com esquizofrenia residentes em bairros com quartis ou quintis de rendimento baixos, em comparação com grávidas sem a doença.^{4,8,10,11,15,16,18}

Relativamente aos hábitos tabágicos, alcoólicos ou de abuso de substâncias, verificou-se um risco superior da sua presença nas grávidas com esquizofrenia em muitos dos artigos.^{4,10-12,15-21} Ademais, **Simoila et al.**¹⁴ avaliaram a cessação tabágica após conhecimento da gravidez, observando uma descida de 3,5% na taxa de fumadoras entre o início da gravidez e após o primeiro trimestre, enquanto nas mulheres sem esquizofrenia a descida foi de 2,3%. Apesar de a diminuição na taxa de tabagismo ser superior entre as grávidas com esquizofrenia, o risco da presença de hábitos tabágicos após o primeiro trimestre continuou a ser significativamente maior nesse grupo (31,6% vs. 9,8%).

Vigod et al.⁸ verificaram, num estudo de 2014, uma taxa superior de diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HTA) e doença tromboembólica preexistentes nas grávidas com esquizofrenia. Também **Zhong QY et al.**¹⁰, **Vigod SN et al.**¹⁵ e **Leslie K et al.**¹⁶ obtiveram riscos superiores de DM e HTA. Adicionalmente, em 2019, **Vigod SN et al.**¹⁵ obtiveram um risco significativamente superior de vírus da imunodeficiência humana (VIH), não se verificando o mesmo para a doença renal, tiroideia ou tromboembólica, como previamente tinha sido demonstrado.

Informação acerca do peso corporal do grupo em estudo encontrava-se presente no trabalho de **Simoila et al.**¹⁴, que verificaram a existência de um índice de massa corporal (IMC) basal significativamente superior, com o IMC médio inserindo-se na classificação de excesso de peso. **Frayne J et al.**²⁰ não obtiveram um IMC médio significativamente superior, mas esse também se incluía no excesso de peso. **Frayne J et al.**²¹ não fizeram comparação com um grupo de controlo, mas obtiveram um IMC médio igualmente correspondente a excesso de peso, e referiram a existência de obesidade em 35% do grupo em estudo. **Fabre C et al.**¹² verificou uma maior frequência de obesidade entre as grávidas com esquizofrenia.

As comorbilidades psiquiátricas foram estudadas por **Rochon-Terry et al.**⁴ e **Leslie K et al.**¹⁶. Os primeiros verificaram que, na sua coorte de grávidas com esquizofrenia, 43,5% tinham recebido um diagnóstico de perturbação de humor e 14,4% de perturbação da personalidade. Os segundos obtiveram que 75,5% das grávidas com esquizofrenia tinham uma perturbação de humor ou de

ansiedade. No entanto, em nenhum dos casos essas proporções foram comparadas com um grupo de mulheres sem esquizofrenia.

Outro potencial fator de risco para resultados obstétricos adversos relaciona-se com a possibilidade de as grávidas não recorrerem de forma assídua aos cuidados pré-natais disponíveis. **Simoila et al.**¹⁴ referem que a idade gestacional no momento da primeira consulta pré-natal é mais tardia no grupo de grávidas com esquizofrenia (10,4 semanas), comparativamente com as grávidas sem essa patologia (9,3 semanas). Além disso, obtiveram um número total significativamente superior de consultas pré-natais nas gravidezes de mulheres com esquizofrenia. Por outro lado, **Frayne J et al.**²⁰ obtiveram uma idade gestacional na primeira consulta semelhante entre as várias doenças psiquiátricas graves em estudo, na qual se incluía a esquizofrenia, e semelhante também com a da população geral. Contudo, verificou-se que a taxa de frequência das consultas pré-natais programadas foi significativamente menor no subgrupo com esquizofrenia relativamente aos restantes diagnósticos psiquiátricos incluídos.

Gupta R et al.¹¹ avaliaram a ocorrência de intervalo intergestacional curto, fator de risco para resultados obstétricos adversos, em mulheres com esquizofrenia. Na verdade, 6,3% das mulheres com esquizofrenia e 3,9% das mulheres sem a doença tiveram uma nova gravidez no intervalo de 12 meses, conferindo ao primeiro grupo um risco significativamente acrescido dessa ocorrência. Esta associação deveu-se principalmente a um número superior de gravidezes com intervalo intergestacional curto resultantes em parto com nado-vivo, não se verificando, portanto, risco aumentado de aborto espontâneo, morte fetal ou IVG. Neste estudo, a utilização de contraceção após a gravidez, que poderia impedir a ocorrência de um novo intervalo intergestacional curto e das respetivas consequências, foi avaliada, tendo-se verificado que algum método contraceutivo hormonal ou cirúrgico foi iniciado por 43,7% das mulheres com esquizofrenia, sem diferença significativa relativamente ao verificado nas mulheres sem a doença. Apesar disso, constatou-se uma maior utilização de contraceção injetável por mulheres com esquizofrenia em relação ao controlo.

Simoila L et al.⁹ apresentaram também dados relativos ao uso de contraceção de mulheres com esquizofrenia, em específico que tinham feito IVG. Quase metade das mulheres com esquizofrenia relataram não utilizar nenhum método contraceutivo previamente à gravidez, uma proporção significativamente maior do que a obtida para mulheres sem a doença que também realizaram IVG. Embora o preservativo tenha sido o método contraceutivo mais usado em ambos os grupos, seguido dos dispositivos intrauterinos, verificou-se uma utilização significativamente menor do primeiro entre os casos com esquizofrenia.

Por fim, **Frayne J et al.**²¹ avaliaram igualmente o uso de contraceção, embora de um grupo mais alargado de diagnósticos, compreendendo a esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva, a

perturbação bipolar e a perturbação de stress pós-traumático. Ainda assim, é relevante referir que apenas 5 das 38 mulheres, em que 16 tinham o diagnóstico de esquizofrenia, iniciaram contraceptivos reversíveis de longa duração, como é o caso do injetável, dos dispositivos intrauterinos e do implante subcutâneo. Nesta amostra, 17 mulheres receberam alta após o parto sem nenhum método contraceptivo, protelando essa decisão para a consulta pós-natal agendada para seis semanas depois. Além desta informação, obtiveram também resultados acerca da suplementação pré-concepcional, fator protetor de defeitos do tubo neural, tendo verificado que havia uma maior proporção de mulheres com perturbação bipolar suplementadas com ácido fólico antes da gravidez relativamente às mulheres com esquizofrenia (52% vs. 25%).

1.2. Resultados maternos, obstétricos e neonatais

Vigod et al.⁸ observaram, em 2014, no que toca a resultados maternos, um risco superior de ocorrência de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia e de tromboembolismo venoso no grupo de grávidas diagnosticadas com esquizofrenia nos cinco anos anteriores, em comparação com um grupo de mulheres sem doenças psiquiátricas conhecidas. Embora a percentagem de mulheres com diabetes gestacional fosse maior no grupo em estudo, a diferença não se demonstrou estatisticamente significativa. Ainda que a mortalidade materna no primeiro ano pós-parto tenha ocorrido numa percentagem ínfima das mulheres, o risco calculado foi significativamente superior entre as grávidas com esquizofrenia. Verificaram também, relativamente a resultados obstétricos, uma associação da esquizofrenia à ocorrência de descolamento da placenta, choque séptico, necessidade de indução do trabalho de parto (ITP), cesariana, internamento na unidade de cuidados intensivos (UCI) e de readmissão hospitalar. Dos resultados neonatais apresentados, destaca-se o risco superior de parto pré-termo, de recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG) e de recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG). Vários indicadores de morbilidade neonatal tiveram um risco significativamente superior, sendo a síndrome de abstinência neonatal aquele em que obtiveram o maior risco. Em 2019, num novo estudo com autores em comum, **Vigod et al.**¹⁵ confirmaram, de igual modo, que as grávidas com esquizofrenia têm um risco acrescido de parto pré-termo e de recém-nascidos PIG. Acrescentaram ainda informação relativa ao Índice de Apgar dos recém-nascidos de mães com esquizofrenia, verificando que estes obtiveram mais frequentemente índices inferiores a 8, tanto ao minuto 1 como ao minuto 5, do que os recém-nascidos de mães sem a doença. Para todos os resultados estudados, constataram ainda que a maior proporção de risco se associava aos hábitos tabágicos maternos.

Frayne J et al.²² verificaram que, num grupo de mulheres com esquizofrenia, perturbação bipolar ou perturbações não psicóticas com grave impacto funcional, as que tinham diagnóstico de esquizofrenia, similarmente ao que acontecia quando comparadas noutros estudos com mulheres

sem doença mental, permaneciam com a maior proporção de ITP. Acrescentaram que essas ocorriam essencialmente por motivos obstétricos ou fetais e menos por motivos psiquiátricos.

Männistö T et al.¹⁷ estudaram também mulheres com um grupo mais abrangente de doenças mentais, entre as quais se incluía a esquizofrenia. Quando o risco individual de parto pré-termo para cada patologia foi avaliado, verificou-se que a esquizofrenia não conferia um risco acrescido desse resultado. Contrariamente, **Baer RJ et al.**²³ observaram um risco três vezes superior de parto com menos de 32 semanas de gestação entre mulheres com esquizofrenia, comparativamente com mulheres sem doença mental, mantendo-se o risco superior entre as 32 e as 36 semanas de gestação.

Apenas um estudo avaliou a realização de IVG em mulheres diagnosticadas com esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva. **Simoila et al.**⁹ verificaram que não existia uma divergência significativa na quantidade de IVG entre as mulheres com esquizofrenia e as sem perturbações psicóticas. No entanto, no grupo com as doenças mentais referidas, a proporção de IVG entre a quantidade total de gravidezes foi superior, tanto antes como após o diagnóstico, embora seja de notar que tinham ao todo menos gestações do que o grupo de controlo. Por outro lado, as IVG ocorridas após as 12 semanas foram significativamente mais comuns entre mulheres com esquizofrenia. Para ambos os grupos, as complicações do procedimento foram raras. Das indicações relatadas para o procedimento, a indicação social foi a mais frequente, sem diferença significativa entre os dois grupos. Já a indicação por condições médicas maternas teve uma prevalência significativamente superior no grupo com as doenças mentais referidas.

Zhong QY et al.¹⁰ estudaram os resultados obstétricos e neonatais em grávidas com perturbações psicóticas. No grupo com esquizofrenia, observaram um risco significativamente superior de descolamento da placenta, de rotura prematura de membranas e de parto com cesariana. Além disso, durante o período pós-parto, estas mulheres necessitaram mais frequentemente de internamentos prolongados (duração superior a 6 dias). Relativamente à saúde fetal, verificaram que o sofrimento e as anomalias fetais eram significativamente mais comuns. Não comprovaram, no entanto, a existência de associação significativa entre a esquizofrenia e a morte materna, a morte fetal, a ITP, as hemorragias pré-parto ou pós-parto, o crescimento fetal acelerado ou a restrição do crescimento fetal.

Simoila et al.¹³ estudaram também os resultados obstétricos e perinatais de grávidas com esquizofrenia, bem como a sua evolução temporal na Finlândia. Relativamente aos resultados obtidos para o total de gestações, obteve-se uma ocorrência significativamente mais comum entre as mulheres com esquizofrenia de ITP, de cesarianas (compreendendo emergentes e eletivas) e de cesarianas eletivas. Ademais, a idade gestacional média ao nascimento era inferior e o parto pré-termo, o Índice de Apgar baixo (<7) e muito baixo (<4) no primeiro minuto e a necessidade de

reanimação, monitorização e ventilação assistida neonatais eram mais comuns. Ainda, o peso ao nascimento dos recém-nascidos de mães com esquizofrenia era significativamente inferior e, desses, os filhos de fumadoras tinham um risco acrescido de peso ao nascimento muito baixo (<1500 g) e de necessidade de monitorização neonatal. Quanto à evolução temporal dos resultados entre partos anteriores a 2000 e partos entre 2000 e 2013, verificou-se uma descida do risco de parto pré-termo, de recém-nascido com peso muito baixo ao nascimento e de reanimação neonatal, no grupo de mães com esquizofrenia. Já o risco de baixo índice de Apgar ao primeiro minuto e o risco de anomalias congénitas tornaram-se superiores para recém-nascidos de mulheres com esquizofrenia. Noutro estudo, **Simoila et al.**¹⁴ complementaram o conhecimento anterior com o estudo de outros resultados maternos e fetais. Assim, obtiveram, no grupo de grávidas com esquizofrenia, uma prova de tolerância oral à glicose com valores patologicamente elevados, com risco superior de iniciar insulinoaterapia e de ter crescimento fetal acelerado, assim como a hipertensão gestacional era também significativamente mais comum. Embora os casos tenham sido raros, verificaram também que a suspeita de anomalias fetais relacionadas com o consumo de álcool ou drogas foi significativamente mais frequente entre mulheres com esquizofrenia. Adicionalmente, obtiveram uma frequência de internamentos relacionados com a gravidez significativamente superior.

Frayne J et al.²² compararam os resultados de gravidezes de mulheres de uma clínica especializada em doenças mentais graves com os obtidos num relatório da população geral daquela região geográfica. Dos resultados que obtiveram para as mulheres com esquizofrenia, destaca-se o risco superior de parto pré-termo e de diabetes gestacional e a taxa inferior de partos vaginais.

Magnus MC et al.²⁴ avaliaram o risco de aborto espontâneo em mulheres com várias doenças psiquiátricas, tendo verificado que não se encontrava aumentado para as perturbações do espectro da esquizofrenia. Contudo, quando foi feito o ajuste do risco para cada diagnóstico psiquiátrico específico tendo em conta a presença de outras comorbilidades psiquiátricas no mesmo indivíduo, esse diminuiu para a maioria das doenças psiquiátricas, com a exceção das perturbações do espectro da esquizofrenia. Assim, verificou-se que a presença de outras doenças mentais simultaneamente com as perturbações do espectro da esquizofrenia pode ter um impacto único no risco de aborto, aumentando-o potencialmente em comparação com a existência de esquizofrenia de forma isolada.

Fabre C et al.¹² constataram também a existência de mais complicações da gravidez entre mulheres com esquizofrenia, nomeadamente diabetes gestacional, hipertensão gestacional, infeção geniturinária e restrição do crescimento fetal. Assim, tinham também uma taxa superior de admissão na unidade de gravidez de alto risco. O risco de complicações do parto era superior, com maior ocorrência de morte fetal e necessidade de cesariana, mas sem diferença significativa no que

toca à hemorragia pós-parto. Além disso, as complicações neonatais eram mais frequentes, com risco aumentado de partos pré-termo e de recém-nascidos PIG e com baixo peso ao nascimento. As doentes com esquizofrenia submetidas a internamento hospitalar psiquiátrico durante a gravidez, correspondentes a quase um quarto das mulheres, tiveram mais complicações do parto e neonatais do que o grupo que acedeu apenas a hospital-dia ou cuidados de ambulatório. De referir ainda que não se verificaram diferenças significativas entre o grupo com e o grupo sem esquizofrenia relativamente à ocorrência de eclâmpsia, pré-eclâmpsia, síndrome HELLP, malformações congénitas e mortalidade neonatal.

Judd F et al.¹⁹ estudaram um grupo com várias doenças do foro mental. Embora apresentem resultados maternos, obstétricos e neonatais concordantes com os obtidos por alguns dos restantes artigos aqui citados, não fornecem resultados específicos para o subgrupo com esquizofrenia. Em particular, referem apenas que os recém-nascidos de mães com esquizofrenia eram significativamente mais pequenos do que os de mães com perturbação bipolar.

1.3. Grau de controlo da doença psiquiátrica e resultados psicossociais

Entre a população de grávidas com esquizofrenia, foram verificados em vários artigos internamentos por motivos psiquiátricos durante a gestação. Assim, tendo todos esses estudos em consideração, observou-se que a proporção de mulheres com pelo menos um internamento variou entre 12 e 40,8%.^{4,8,12,19,20,25} **Fabre C et al.**¹² observaram que, no grupo de grávidas com esquizofrenia que não tiveram internamento psiquiátrico, 45,6% teve algum tipo de contacto hospitalar ou de ambulatório com os cuidados de saúde mental, mas apenas 29,8% teve seguimento psiquiátrico consistente com sete ou mais consultas durante a gravidez. **Judd F et al.**¹⁹ avaliaram ainda a admissão, após o parto, da mulher com esquizofrenia em conjunto com o seu filho numa unidade psiquiátrica mãe-bebé, tendo obtido uma taxa de 20,6%.

Com o objetivo de avaliar o efeito da gravidez no controlo da esquizofrenia, **Rochon-Terry et al.**⁴ analisaram a utilização de cuidados psiquiátricos por situações agudas durante a gravidez, no ano anterior e no ano posterior à mesma. Assim, o que verificaram foi uma taxa de internamento durante a gravidez e no primeiro ano pós-parto significativamente inferior à obtida para o ano prévio à gravidez. O mesmo aconteceu para a taxa de idas ao serviço de urgência (SU) sem hospitalização e à taxa de lesões autoinfligidas. Apesar de a taxa de internamento no primeiro ano pós-parto ter sido menor do que a do ano anterior à gravidez, importa referir que, durante um período limitado correspondente aos primeiros 9 dias após o parto, essa taxa foi superior, diminuindo posteriormente.

Harris EL et al.²⁵ verificaram que, no caso de grávidas com esquizofrenia com necessidade de internamento psiquiátrico, a primeira admissão ocorria de forma significativamente mais comum

no primeiro trimestre, diminuindo a partir daí. No grupo com pelo menos um internamento, verificaram também uma maior proporção de consumidoras de drogas ilícitas e álcool. Além disso, constataram que as mulheres com internamento recorreram à primeira consulta pré-natal com idade gestacional mais avançada e realizaram menos ecografias para datação da gestação, de primeiro trimestre e morfológicas, bem como a prova de tolerância oral à glicose também foi menos realizada. Não comprovaram, contudo, a existência de associação entre o internamento psiquiátrico durante a gravidez e os resultados obstétricos e neonatais adversos.

As tentativas de suicídio no periparto foram estudadas por **Akaishi T et al.**²⁶, que concluíram que a esquizofrenia, entre outras doenças psiquiátricas, é um fator de risco independente para a tentativa de suicídio durante a gravidez e também no período pós-parto. De notar, ainda, que a história de tabagismo pesado e a dependência alcoólica também demonstraram ser fatores de risco para suicídio pós-parto.

Ao compararem mulheres com esquizofrenia e com perturbação bipolar, **Judd F et al.**¹⁹ verificaram que o risco de envolvimento de serviços de segurança infantil era maior para as primeiras. Já num grupo constituído por apenas mulheres com esquizofrenia, **Harris EL et al.**²⁵ observaram que esse risco foi superior para as mulheres com pelo menos um internamento psiquiátrico durante a gravidez, bem como o risco de perda da custódia da criança também foi superior.

Outro resultado psicossocial a considerar neste grupo de mulheres, abordado por **Frayne J et al.**²¹, é a ocorrência de gravidezes indesejadas. Neste artigo, que incluiu mulheres com várias doenças psiquiátricas graves, obteve-se uma proporção de 42% de gravidezes indesejadas, no grupo total, e de 56%, quando considerado apenas o subgrupo com esquizofrenia.

Por fim, também a prevalência de violência interpessoal entre grávidas com esquizofrenia e a sua comparação com um grupo sem a patologia foi apresentada por **Leslie K et al.**¹⁶. Primeiramente, avaliaram a história de ida ao SU por violência interpessoal nos dois anos anteriores à gravidez, verificando que a proporção de mulheres com esse antecedente era maior entre as que tinham diagnóstico de esquizofrenia. Depois, avaliaram o risco de recorrer ao SU pela mesma situação durante a gestação, sendo esse também superior entre mulheres com esquizofrenia, mesmo após ajuste para outras covariáveis (nomeadamente a história prévia de episódios semelhantes). A proporção de mulheres submetidas a rastreio de violência interpessoal foi semelhante para os dois grupos. Contudo, as grávidas com esquizofrenia tinham uma probabilidade superior de reportarem ser vítimas de violência. Ainda assim, entre as mulheres que não relataram ser vítimas de violência, as com esquizofrenia tiveram um risco superior de recorrerem posteriormente ao SU por violência interpessoal.

2. Uso de terapêutica antipsicótica durante a gravidez

Contrariamente ao decidido para o grupo de artigos anterior, neste tópico, foi permitida a inclusão de artigos que analisassem um grupo mais alargado de doenças medicadas com antipsicóticos. Esta decisão deveu-se ao facto de o perfil de segurança desses fármacos, relacionado com a sua farmacocinética e farmacodinâmica, ser, à partida, semelhante para grávidas com diferentes doenças psiquiátricas. Neste grupo, foram incluídos 11 artigos, descritos na Tabela II.

Petersen I et al.²⁷ estudaram a descontinuação de antipsicóticos e os fatores associados a essa tomada de decisão, em mulheres grávidas e mulheres não grávidas. Das mulheres sob terapêutica antipsicótica previamente à gravidez, verificaram que 57,4% dessas estavam medicadas com antipsicóticos de segunda geração. Verificaram ainda que, desde 1998, se tem verificado uma diminuição na prescrição de antipsicóticos de primeira geração e um aumento na prescrição dos de segunda geração. Previamente à conceção da gravidez índice, a taxa de descontinuação de antipsicóticos de segunda geração foi semelhante entre mulheres com e sem gestação, ao contrário do que se verificou para os de primeira geração, em que a taxa de descontinuação foi superior nas mulheres com gestação, decisão que poderá ter sido tomada como parte da preparação anticoncepcional. Já às 6 semanas da gestação índice, a descontinuação dos dois tipos de antipsicóticos foi superior para o grupo com a gestação, em especial dos antipsicóticos de primeira geração. Outro fator associado à descontinuação dos fármacos, além do tipo de antipsicótico prescrito, foi a dose utilizada. Mulheres prescritas com doses mais altas tinham uma probabilidade superior de manterem a terapêutica durante a gravidez, mas essa probabilidade era inferior quando o antipsicótico usado era de primeira geração. A manutenção da medicação durante a gravidez era mais provável para idades maternas mais avançadas, bem como para durações prolongadas da terapêutica. Verificou-se que a proporção de mulheres que fizeram troca entre antipsicóticos de primeira e de segunda geração antes e durante a gravidez foi baixa. No entanto, a interrupção de alguns fármacos em específico, nomeadamente a risperidona e a trifluoperazina, foi superior.

Huybrechts KF et al.²⁸ focaram o seu trabalho no risco de malformações congénitas conferido pela exposição a antipsicóticos na gravidez. Na análise inicial, obtiveram um risco aumentado de malformações congénitas em geral para os antipsicóticos de segunda geração, não significativo após ajuste para confundidores. No caso dos antipsicóticos de primeira geração, este risco não foi significativo em nenhuma das análises. Contudo, verificou-se um risco superior de malformações congénitas quando havia exposição pré-natal a um fármaco em específico, a risperidona, independentemente dos confundidores medidos. Já o risco de malformações cardíacas não foi significativo para nenhum dos antipsicóticos. Portanto, concluem que os seus resultados

denotam que o uso de antipsicóticos na gravidez, com a possível exceção da risperidona, não aumenta significativamente o risco de malformações congénitas.

Friedman SH et al.²⁹, com uma amostra de apenas quarenta e cinco grávidas medicadas com fármacos de segunda geração e sem grupo de controlo, verificaram que, embora a quetiapina tenha sido o fármaco mais usado, foi maioritariamente usado em mulheres com depressão e menos com esquizofrenia. Em comparação com valores obtidos noutros estudos para a população geral, observaram taxas de parto instrumentado e de diabetes gestacional mais elevadas na sua amostra.

Freeman MP et al.³⁰ compararam o IMC basal e o ganho ponderal durante a gravidez de um grupo de mulheres com doenças psiquiátricas medicadas com antipsicóticos de segunda geração com o de um grupo de mulheres medicadas com outros psicofármacos. No grupo de controlo, grande parte dos psicofármacos utilizados eram antidepressivos, essencialmente inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs). Os autores verificaram que as mulheres expostas aos antipsicóticos de segunda geração tinham um IMC médio prévio à gravidez mais alto e, também, uma proporção superior de obesidade, em comparação com as expostas a outros psicofármacos. Relativamente ao ganho ponderal durante a gravidez, para todas as categorias de IMC basal, com exceção do baixo peso, constatou-se que foi excessivo para os dois grupos, sem diferença significativa entre ambos.

Onken M et al.³¹ avaliaram o perfil de segurança da paliperidona, um antipsicótico de segunda geração constituído pelo metabolito ativo 9-hidroxi da risperidona. Para isso, analisaram os resultados de dezassete mulheres expostas ao fármaco durante a gravidez. Dessas gravidezes, quinze resultaram em nados-vivos (dois gémeos), duas em abortos espontâneos às 6 e às 11 semanas de gestação e uma em IVG por motivos pessoais. Destes, cinco recém-nascidos resultaram de parto pré-termo e quatro eram PIG. Um dos recém-nascidos tinha hérnia umbilical e criptorquidia, mas não se observaram malformações congénitas major. De resultados obstétricos, referem que houve uma síndrome de HELLP e uma restrição de crescimento fetal com oligohidrâmnios concomitante (num dos gémeos pré-termo), tendo ambos os casos motivado indução de parto pré-termo por cesariana. Uma das mulheres teve intoxicação por sobredosagem de paliperidona e amissulprida às 32 semanas de gestação, mas teve parto de termo e recém-nascido aparentemente saudável. Contudo, 3 meses depois, notou-se comprometimento do desenvolvimento motor dessa criança, que melhorou após fisioterapia. Considerando tudo isto, os investigadores concluíram que os resultados sugerem que o fármaco poderá ser usado na gravidez e atribuíram as taxas de partos pré-termo e de recém-nascidos PIG, em parte, a outros fatores de risco (como os hábitos tabágicos, a idade materna avançada e a gravidez múltipla), embora reconheçam o tamanho pequeno da sua amostra e a necessidade de mais estudos que confirmem os resultados.

Galbally M et al.³² analisaram as práticas de prescrição psicofarmacológica em grávidas com doença psiquiátrica grave em duas clínicas de cuidados pré-natais. A maioria das mulheres foi medicada com pelo menos um psicofármaco ao longo da gravidez, tendo-se verificado uma diminuição da prescrição entre o primeiro e o terceiro trimestre para todos os grupos de doenças psiquiátricas incluídos. No grupo com perturbações psicóticas, 31% estavam medicadas com mais do que um psicofármaco; contudo, a probabilidade de estarem medicadas com dois ou mais fármacos não foi superior à das restantes doenças psiquiátricas incluídas. Nesse grupo, a maioria das mulheres estava medicada com antipsicóticos de segunda geração, sendo o fármaco mais utilizado a olanzapina. Também uma percentagem considerável estava medicada com antipsicóticos de primeira geração e antidepressivos. No entanto, verificou-se que a prescrição de antidepressivos em grávidas com perturbações psicóticas divergia entre as duas clínicas, sendo significativamente mais comum numa delas. As mulheres com doença mental grave tiveram taxas mais elevadas de diabetes gestacional, hipertensão gestacional e obesidade, bem como os seus recém-nascidos tinham uma taxa superior de admissão hospitalar, comparativamente com a população geral. Porém, não foram fornecidos dados relativos às possíveis diferenças terapêuticas existentes entre as mulheres com e sem esses resultados adversos.

Schaffer AL et al.³³ observaram, na sua coorte, que a proporção de grávidas expostas a antipsicóticos duplicou entre 2005/2006 e 2011/2012. Das mulheres em estudo, a grande maioria encontrava-se medicada com antipsicóticos de segunda geração, sendo os fármacos mais usados a quetiapina e a olanzapina. De seguida, avaliaram a trajetória temporal da terapêutica com antipsicóticos durante a gravidez, obtendo trajetórias com evolução da dose e com momentos de descontinuação diferentes. Dessas trajetórias, as que tiveram descontinuação antes da gravidez ou nos primeiros momentos da gestação foram as mais comumente observadas. Contudo, no grupo de grávidas que descontinuaram a terapêutica, a proporção de mulheres com esquizofrenia e perturbação bipolar era pequena, bem como a dose do fármaco era maioritariamente baixa, sugerindo um uso *off-label*. As mulheres com uso de antipsicóticos a longo prazo tinham maior propensão para ter esquizofrenia e tinham também uma proporção superior de polimedicadas com outros psicofármacos. As grávidas expostas de forma prolongada a alta dose de antipsicóticos tinham taxas mais elevadas do que o grupo de controlo de diabetes gestacional, hipertensão gestacional e recém-nascidos GIG. Nas mulheres com exposição a antipsicóticos, a probabilidade de parto pré-termo, de necessidade de internamento do recém-nascido na unidade de Neonatologia e de síndrome de abstinência neonatal era superior, independentemente da trajetória em que se incluíam.

Galbally M et al.³⁴ avaliaram o risco de diabetes gestacional para diferentes grupos de doenças psiquiátricas e psicofármacos. Na sua amostra, obtiveram que as mulheres com

perturbações psicóticas tinham um risco superior da doença, tanto em relação a perturbações psiquiátricas não psicóticas como em relação à população geral. No que diz respeito à correlação dos psicofármacos com a diabetes gestacional, verificaram que o risco da doença era superior quando havia exposição a antipsicóticos de segunda geração no geral, mas também a fármacos específicos dessa classe, nomeadamente quetiapina em alta dose (≥ 300 mg), risperidona e clozapina, risco que se manteve elevado mesmo após ajuste para a idade materna e para o IMC materno basal. Já o risco associado a antipsicóticos de primeira geração e a estabilizadores de humor não foi estatisticamente significativo. Igualmente, alguns hábitos de risco, como o consumo tabágico, alcoólico e de drogas ilícitas, não obtiveram associação significativa com a ocorrência de diabetes gestacional em mulheres com doenças mentais.

De modo a avaliar a ocorrência de perturbações do neurodesenvolvimento como consequência da exposição a antipsicóticos *in utero*, **Hálfðánarson Ó et al.**³⁵ analisaram uma amostra de crianças com e sem essa exposição, obtendo para cada grupo o risco de perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA) ou perturbação do espectro do autismo (PEA). O risco sem ajuste para covariáveis de ambas as doenças demonstrou ser superior em crianças expostas a antipsicóticos durante a gestação; contudo, na análise ajustada, esse risco passou a ser estatisticamente não significativo, independentemente do trimestre em que ocorreu a exposição e do tipo de antipsicótico usado. Quando avaliaram o efeito da própria doença psiquiátrica materna, verificaram que a perturbação psicótica também não conferia um risco acrescido dessas doenças.

Nguyen T et al.³⁶ analisaram os resultados da gravidez, neonatais e psicossociais de um pequeno grupo de mulheres medicadas com antipsicóticos injetáveis de longa duração. Das trinta e seis mulheres em estudo, 36,8% estavam concomitantemente medicadas com olanzapina ou quetiapina orais. Verificaram-se duas malformações congénitas, uma delas correspondendo a um caso de criptorquidia num recém-nascido cuja mãe foi medicada com risperidona injetável e a outra correspondendo a um ducto arterioso patente num recém-nascido cuja mãe foi medicada com flupentixol injetável. Em comparação com dados da população geral, as grávidas tratadas com antipsicóticos injetáveis de longa duração revelaram uma maior frequência de diabetes gestacional, doenças hipertensivas da gravidez e rotura prematura de membranas. A probabilidade de os seus recém-nascidos necessitarem de internamento em unidades de Neonatologia também era maior. Além disso, observaram-se taxas elevadas de internamentos psiquiátricos durante a gravidez. Os resultados mencionados foram semelhantes para a exposição a antipsicóticos de primeira e de segunda geração.

A necessidade de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) de recém-nascidos expostos a antipsicóticos *in utero* foi avaliada por **Heinonen E et al.**³⁷, tendo obtido que, independentemente da classe de antipsicótico a que foram expostos, o risco era superior do

que para recém-nascidos não expostos a esses fármacos. Esse risco era ainda superior se a exposição a antipsicóticos tivesse ocorrido numa fase mais avançada da gravidez. Os recém-nascidos expostos obtiveram uma probabilidade superior de parto por cesariana, prematuridade, serem PIG e terem Índice de Apgar inferior a 7 aos 5 minutos. Os riscos de sintomas de abstinência, distúrbios neurológicos e hipertensão pulmonar persistente foram também superiores, embora com riscos absolutos baixos. À semelhança de outros estudos citados, obteve-se uma maior frequência de diabetes gestacional em grávidas medicadas com antipsicóticos. Contudo, não se verificou uma incidência significativamente superior de pré-eclâmpsia, recém-nascidos GIG e morte perinatal. Nesta coorte, os antipsicóticos mais usados foram a quetiapina e a olanzapina.

Discussão

Em primeiro lugar, embora o processo de revisão tenha seguido diretrizes rigorosas (PRISMA) e utilizado estratégias de pesquisa abrangentes, algumas limitações devem ser mencionadas. Essas incluem o viés de publicação, com possível favorecimento de estudos com resultados estatisticamente significativos, a dependência exclusiva do *PubMed*, com a consequente possibilidade de exclusão de estudos relevantes de outras bases de dados, bem como a eventualidade de julgamento subjetivo no processo de seleção de artigos. Sendo a maioria dos estudos incluídos de coorte, gera-se a possibilidade de os resultados serem específicos para as populações neles representadas, diferindo consoante a região geográfica, o estadió socioeconómico e os sistemas de saúde. Apesar disso, na maioria dos artigos, foi realizada uma análise ajustada para esses confundidores.

Passando agora à discussão dos resultados obtidos e começando por avaliar a idade materna das grávidas com esquizofrenia, que divergiu entre artigos, constata-se que grande parte desses selecionou uma gravidez ocorrida num intervalo temporal preestabelecido. Essa poderia, para algumas mulheres, corresponder à primeira gestação e, para outras, a gravidezes subsequentes. Assim, embora o conhecimento das idades das coortes no momento da gravidez em estudo tenha sido pertinente para obter resultados ajustados a essa covariável, pouco se conclui acerca das tendências reprodutivas das mulheres com esquizofrenia. Para tal, em trabalhos futuros, seria pertinente estudar as idades em que ocorrem as várias gravidezes durante todo o período fértil da mulher com esquizofrenia, comparando esse intervalo de idades com o de mulheres sem a doença. Dessa forma, seria possível concluir se mulheres com esquizofrenia têm a primeira gestação em idades mais jovens ou tardias e se continuam a engravidar até idades mais avançadas e, portanto, conferentes de risco superior para a saúde materno-fetal.

Em quatro dos artigos^{9,13,14,17} foi relatada uma maior proporção de mulheres solteiras entre o grupo com esquizofrenia. Contudo, importa referir que, em três desses artigos^{9,13,14}, foi utilizada uma mesma base de dados, pelo que seria expectável *a priori* que obtivessem resultados semelhantes para o estado civil. Ainda assim, deve ser dada relevância a este dado, já que uma relação estável poderia fornecer uma base de apoio para a gestão da doença e a prestação de cuidados ao bebé, promovendo a saúde materna e também um adequado desenvolvimento da criança. Além disso, a presença de um cônjuge poderia traduzir-se num rendimento superior para o agregado familiar, fator relevante considerando o baixo rendimento constatado em vários artigos.^{4,8,10,11,15,16,18} Na ausência de relação estável, a grávida poderá necessitar de um apoio adicional por parte dos profissionais de saúde e pelos serviços de Segurança Social.

Os hábitos e comorbilidades relatados na população de grávidas com esquizofrenia revelam uma necessidade premente de elaborar uma estratégia de saúde pública que aborde tanto as preocupações relativas à sua saúde física como a fatores de risco comportamentais.

A exposição nociva ao tabagismo, ao álcool e a drogas ilícitas durante a gravidez surgiu de forma consistente entre as mulheres com esquizofrenia incluídas nos artigos.^{4,10-12,15-21} A descida na proporção de fumadoras durante a gravidez verificada num dos estudos para o grupo de mulheres com esquizofrenia, superior à verificada para o grupo sem a doença,¹⁴ sugere que medidas de auxílio à cessação tabágica poderão ter bons resultados neste grupo. De facto, em bibliografia adicional, foi demonstrado que indivíduos com doenças psiquiátricas graves apresentam interesse em parar de fumar.³⁸ Contudo, adicionalmente à abordagem habitual de cessação tabágica, parece haver benefício para estes doentes numa abordagem personalizada realizada por profissionais de saúde mental, que incluía, entre outras medidas, o reconhecimento das razões que levaram o indivíduo a fumar no contexto da sua doença psiquiátrica, a realização de visitas domiciliárias, o fornecimento de apoio presencial adicional após uma tentativa falhada de cessação tabágica ou recaída e, no caso de sucesso, a revisão das doses de antipsicóticos, devido à potencial alteração do metabolismo.³⁸ Considerando que, durante a gravidez, é recomendado evitar fármacos auxiliares da cessação tabágica³⁹, torna-se importante a implementação precoce destas abordagens, preferencialmente antes da gravidez. Com os resultados obtidos para o uso de substâncias ilícitas, torna-se também imperativo incorporar um rastreio direcionado a grávidas com esquizofrenia. Caso o resultado do mesmo seja positivo, as intervenções psicossociais, que poderão incluir entrevistas motivacionais, gestão de contingência, psicoeducação, terapia cognitivo-comportamental ou uma combinação de várias destas terapias, são recomendadas.⁴⁰

Ademais, torna-se também importante a implementação de medidas que minorem o risco cardiovascular existente, muitas vezes filiado em diabetes mellitus, hipertensão arterial e obesidade. Além do impacto que estas doenças têm na saúde da própria mulher, conferem um risco

acrescido de resultados obstétricos adversos, pelo que o controlo glicémico e tensional, bem como o peso, deverão ser otimizados. De acordo com as recomendações da *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*, o aumento adequado de peso na gravidez varia conforme o IMC pré-gravídico, pelo que mulheres com excesso de peso ou obesidade deverão ter um ganho ponderal inferior.⁴¹ Apesar dos conhecidos efeitos metabólicos dos antipsicóticos de segunda geração, e embora se tenha verificado um ganho ponderal na gravidez excessivo em mulheres sob esses fármacos, o mesmo aconteceu para mulheres medicadas com outros psicofármacos, pelo que a substituição farmacológica na tentativa de minimizar este efeito aparenta não ser adequada. Assim, outras medidas devem ser consideradas, como a oferta precoce de aconselhamento nutricional. A avaliação seriada do peso, da tensão arterial, do perfil lipídico e do controlo glicémico com hemoglobina glicada deve ser realizada não só na gravidez, mas em todas as doentes medicadas com antipsicóticos, para avaliar o efeito metabólico desses.⁴²

A existência de um planeamento familiar e de cuidados pré-concepcionais deficitários neste grupo vulnerável poderá também apresentar-se como um fator promotor de resultados adversos da gravidez. De facto, nos artigos citados, foram detetadas falhas no que toca à utilização de métodos contraceptivos e de suplementação pré-concepcional.^{9,11,21} Além disso, a maior taxa de gravidezes indesejadas²¹ e o curto período intergestacional¹¹ verificados em mulheres com esquizofrenia comprovam a imperiosidade de abordar o planeamento familiar, recomendando os métodos contraceptivos mais adequados tendo em conta a patologia psiquiátrica e as prováveis falhas na adesão terapêutica. O conhecimento inadequado sobre a sexualidade, a impulsividade, os défices cognitivos e o frequente uso concomitante de substâncias ilícitas de mulheres com esquizofrenia podem impedir a utilização consistente e correta de métodos contraceptivos, contribuindo para piores resultados gerais de saúde. Perante este cenário, métodos não dependentes do usuário para obtenção da eficácia ideal, como os contraceptivos reversíveis de longa duração, serão preferíveis. Mulheres submetidas a tratamento com antipsicóticos de ação prolongada poderão beneficiar de injeções de progestativos concomitantes. Adicionalmente, na escolha de método contraceptivo, devem ser consideradas as frequentes comorbilidades, já referidas, de mulheres com esquizofrenia. Os contraceptivos com estrogénio conferem risco de eventos cardiovasculares em mulheres com hipertensão e hábitos tabágicos. Para mulheres com idade mais avançada que fumem mais de 15 cigarros por dia ou que tenham outras comorbilidades, se se optar por contraceção hormonal, essa deverá incluir apenas progestativos.⁴³

De modo a evitar gravidezes indesejadas, a transição de um antipsicótico que eleva os níveis de prolactina para outro em que esse efeito é menor deverá motivar nova conversa acerca do impacto que essa alteração terá na fertilidade da doente, com reforço da importância dos métodos contraceptivos.⁴⁴ Num dos estudos citados, verificou-se que, nos casos de gravidezes indesejadas, as

IVG tardias (acima de 12 semanas de gestação) eram mais prevalentes entre mulheres com esquizofrenia.⁹ Tal poderá dever-se ao atraso no reconhecimento da gravidez por má interpretação das alterações físicas⁴⁵, negação da gravidez ou desafios nas tomadas de decisão⁴⁶. Consequentemente, os profissionais de saúde desempenham um papel crucial na abordagem das dúvidas das doentes, oferecendo apoio e facilitando as decisões informadas.

Outros desafios que se impõe na gestão de mulheres com esquizofrenia relaciona-se com a evicção de comportamentos sexuais de risco. As mulheres diagnosticadas com esquizofrenia têm uma maior propensão ao envolvimento nesses comportamentos⁴⁷ e, com efeito, num dos artigos verificou-se um risco significativo de terem infeção por VIH¹⁵. Assim, são necessárias melhorias na abordagem clínica deste problema, particularmente no desenvolvimento de estratégias de redução de risco e implementação de métodos para deteção precoce da infeção. Torna-se, portanto, essencial integrar a educação para a saúde reprodutiva nos programas de reabilitação psicossocial destas mulheres. Contudo, é necessário o reforço contínuo da educação de práticas sexuais seguras, dado os conhecimentos e competências adquiridos tenderem a diminuir com o tempo.⁴⁸

A má interpretação das alterações físicas por mulheres com esquizofrenia⁴⁵ poderá não só atrasar o reconhecimento da sua gestação, como também dificultar a identificação de sintomas e sinais resultantes de complicações obstétricas, que, como foi evidenciado nos resultados, são mais frequentes neste grupo de mulheres. Por essa razão, as grávidas com esquizofrenia devem ser informadas sobre sinais de alarme que motivem a ida ao serviço de urgência, bem como sinais de início do trabalho de parto. Foi relatada em vários artigos uma maior prevalência de diabetes gestacional, hipertensão gestacional, descolamento da placenta, rotura prematura de membranas, ITP, parto pré-termo, parto por cesariana, recém-nascido PIG, baixos índices de Apgar e síndrome de abstinência neonatal entre grávidas com esquizofrenia. Foi ainda apresentada informação discordante relativamente ao risco de pré-eclâmpsia, eclâmpsia e morte fetal. Considerando estes resultados, os médicos obstetras que sigam a gravidez destas mulheres, bem como os neonatologistas presentes no parto, deverão ter especial atenção à possível ocorrência destas complicações, de modo a geri-las mais rapidamente.

Alguns estudos citados verificaram também a existência de uma associação entre a toma de antipsicóticos durante a gravidez e a ocorrência de complicações nesse período^{29,31,34,36,37}, especialmente quando usados em alta dose e com duração prolongada³³. Contudo, a esquizofrenia e também outras patologias tratadas com antipsicóticos carregam um risco inerentemente elevado desses resultados, independentemente da terapêutica usada. Assim, origina-se uma limitação ao estabelecimento de uma correlação direta entre a exposição a antipsicóticos e os resultados obstétricos e neonatais adversos. Ademais, como foi verificado em vários dos artigos, as grávidas com esquizofrenia apresentam taxas elevadas de hábitos de risco, como o tabagismo, o uso de

substâncias, a obesidade e a polifarmácia, fatores que contribuem para as complicações da gravidez. Portanto, tudo isto dificulta a análise do perfil de segurança dos antipsicóticos e origina achados contraditórios nos diversos estudos.

Embora não tenha sido mencionado nos artigos citados, as complicações da gravidez observadas em mulheres com esquizofrenia têm vindo a ser relatadas como fator de risco perinatal independente para o desenvolvimento da doença⁴⁹, aumentando o risco já existente de transmissão da doença à descendência. Além disso, a exposição a complicações perinatais correlaciona-se com o agravamento da disfunção executiva na esquizofrenia de início precoce⁵⁰, bem como com a psicopatologia mais grave⁵¹. Índices de Apgar baixos aos 5 minutos, resultado neonatal relatado nos artigos incluídos nesta revisão^{15,37}, foram igualmente associados à disfunção executiva, tanto na esquizofrenia de início precoce quanto nos controlos sem a doença.⁵⁰ Outros fatores associados ao risco de desenvolvimento de esquizofrenia incluíram ter mãe solteira, ter episódios de internamento da mãe, do pai ou do próprio filho, viver em áreas de maior desvantagem socioeconómica⁴⁹ e ter exposição pré-natal a nicotina⁵², que, como foi referido, são características comuns das grávidas com esquizofrenia.

Uma das limitações do uso da taxa de internamento psiquiátrico como medida do controlo da esquizofrenia durante a gravidez é o facto de essa variar bastante consoante o grau de severidade preexistente da doença das mulheres do grupo em estudo, não traduzindo de forma fiel o efeito da própria gravidez. De facto, entre artigos, a taxa de internamento variou muito. Assim, a análise da evolução temporal da recorrência a serviços de cuidados agudos psiquiátricos antes, durante e após a gravidez, realizada por um dos artigos⁴, permite tirar conclusões mais fidedignas acerca do efeito da gravidez no controlo da esquizofrenia. Concluíram, então, que a taxa de internamento era inferior durante a gravidez e no ano após a mesma relativamente ao ano anterior, achado que se encontra a favor da teoria do efeito neuroprotetor dos estrogénios⁵. A favor encontra-se também o curto período após o parto no qual se observou um pior controlo da doença psiquiátrica, demonstrando a importância da prestação de cuidados de saúde mental regulares nessa fase. Ainda assim, é imperativo um seguimento regular por Psiquiatria durante a gravidez, já que uma má gestão da doença parece estar associada a piores resultados obstétricos¹² e a uma menor assiduidade das consultas e rastreios pré-natais²⁵. Além disso, o risco de suicídio deve ser continuamente avaliado, dado a esquizofrenia e hábitos associados terem sido relatados como fatores de risco para tentativas de suicídio no periparto.²⁶

O envolvimento de serviços de segurança infantil e a perda de custódia apresentaram-se como resultados psicossociais com risco superior de ocorrência entre mães com esquizofrenia. Uma medida que poderia ter impacto nesses resultados seria a criação de unidades psiquiátricas mãe-bebé. Nestas unidades, já existentes noutros países, a admissão da mãe é feita em conjunto com o

seu bebê e o objetivo é a promoção do desenvolvimento da relação mãe-bebê, a melhoria das competências parentais e a transmissão de confiança na adaptação ao papel materno. Intervenções psicológicas, incluindo terapia cognitivo-comportamental, terapia de aceitação e compromisso, exercícios de atenção plena e terapia psicodinâmica, são comumente fornecidas nessas unidades. A inclusão familiar é também priorizada, incentivando parceiros e familiares a permanecerem nas unidades, onde têm acesso a psicoeducação sobre a saúde mental materna e infantil. No entanto, os resultados destas unidades tendem a ser mais bem-sucedidos para doenças depressivas comparativamente com perturbações psicóticas, bem como para mulheres com níveis elevados de educação e relações estáveis, algo que nem sempre se verifica em mães com esquizofrenia.⁷

O risco de violência interpessoal durante a gravidez é já conhecido, com a idade materna jovem, o estado civil solteiro, a etnia minoritária e a pobreza a aumentarem a probabilidade da sua ocorrência.⁵² Num dos estudos, comprovou-se que também a esquizofrenia constitui um fator de risco adicional para a violência interpessoal, tanto antes como durante e após a gravidez. Contudo, verificou-se também que a taxa de mulheres que reportou ser vítima de violência, quando questionadas pelos profissionais de saúde, foi superior para o grupo com esquizofrenia.¹⁶ Este dado demonstra a importância do rastreio de violência interpessoal durante a gravidez. Seria também importante, na realização desse rastreio, transmitir confiança à grávida, assegurando-lhe de que será providenciado apoio caso o deseje e afastando possíveis receios relacionados com estigma da sua doença. Com efeito, foi comprovado que mulheres com perturbações psiquiátricas por vezes não partilham que são vítimas de violência por receio de retaliação por parte do agressor, de não serem levadas a sério devido à sua doença mental e de possível perda de custódia dos filhos.⁵³

O estudo das opções terapêuticas durante a gravidez permite aos profissionais de saúde selecionarem os fármacos com menos efeitos adversos documentados, bem como tranquilizar a futura mãe, prevenindo uma suspensão abrupta do fármaco e o possível surto psicótico que poderá decorrer dessa decisão. A minimização da exposição a terapêutica potencialmente danosa para o feto e a manutenção de um controlo adequado da doença psiquiátrica da grávida poderá constituir um equilíbrio difícil de gerir pelo profissional de saúde. No entanto, nos artigos citados, não foi possível estabelecer uma associação entre a exposição *in utero* a antipsicóticos, tanto de primeira como de segunda geração, e as malformações congénitas.^{28,31,36} Da mesma forma, não se verificou um risco acrescido de desenvolvimento de perturbações do neurodesenvolvimento.³⁵ Verificou-se, porém, num dos estudos, um risco superior de malformações congénitas nos recém-nascidos expostos em específico à risperidona, achado que, embora careça de estudos adicionais, deverá ser considerado na prescrição de gestantes.²⁸ Ainda, noutros estudos, foram relatados dois casos de recém-nascidos com criptorquidia, um deles exposto a paliperidona (metabolito ativo da

risperidona) e outro exposto a risperidona, embora o pequeno número de casos não permita retirar conclusões definitivas acerca da relação destes acontecimentos.

Em vários dos artigos, verificou-se que os antipsicóticos mais usados em grávidas foram a quetiapina e a olanzapina.^{32,33,37} Num desses artigos, foi reportado um risco superior de hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos expostos a antipsicóticos *in utero*.³⁷ Sendo que a quetiapina e a olanzapina atuam sobre recetores serotoninérgicos e dopaminérgicos, os autores correlacionaram este risco com outros estudos em que se verificou um efeito semelhante associado à exposição a SSRIs^{54,55}. Assim, especularam acerca da possível implicação do efeito dos antipsicóticos no sistema serotoninérgico nesse resultado neonatal observado. Apesar disto, o uso dos fármacos implicados durante a gravidez parece ser relativamente seguro, sendo este efeito algo a ser investigado em trabalhos futuros.

Considerando tudo o que foi referido acerca da gestão da esquizofrenia durante a gravidez e da segurança dos antipsicóticos, conclui-se que a interrupção abrupta dos fármacos é desaconselhada, dado representar um risco para a saúde mental materna e não haver relato de associação significativa com malformações congénitas. Se a grávida tiver a sua doença eficazmente controlada com um antipsicótico, geralmente é recomendado continuar esse fármaco, a menos que haja um relato claro de riscos para a saúde fetal. Assim, a alteração de antipsicótico deve ser evitada, já que essa decisão poderá originar uma perda dos efeitos positivos da terapêutica sobre a doença da mãe e, ao mesmo tempo, expor na mesma o feto a potenciais efeitos deletérios. Se a doença da grávida estiver estabilizada com o uso de clozapina, esse fármaco deve ser mantido, mas exames regulares ao perfil glicémico e a monitorização do crescimento fetal são essenciais. Se, apesar destas recomendações, a doente optar por descontinuar os fármacos antipsicóticos, é necessário proceder a avaliações regulares da sua doença por parte dos profissionais de saúde mental, com possibilidade de internamento no caso de identificação de deterioração do seu estado clínico.⁵⁶

De forma geral, a toma de antipsicóticos não constitui uma contraindicação à amamentação, à exceção da clozapina. No entanto, em todos os casos, deve ser realizada monitorização regular dos bebés, procurando sinais de sedação, dificuldades na alimentação e alterações motoras ou do desenvolvimento neurológico.⁵⁶

A gravidez, tema central desta revisão sistemática, é frequentemente celebrada como um momento de profunda beleza e alegria. Desde os primeiros pontapés, surge uma mistura única de antecipação e esperança. No entanto, para mulheres que navegam nas complexidades da esquizofrenia materna, esta jornada traz desafios distintos. As alterações nos processos de pensamento e percepção presentes neste grupo de mulheres podem amplificar as exigências emocionais e físicas da gravidez. Além disso, a montanha-russa de alterações hormonais verificada durante e após esse período pode exacerbar os sintomas da doença e dificultar a gestão da mesma

pelos médicos psiquiatras. A decisão terapêutica torna-se um equilíbrio delicado entre a garantia de estabilidade da saúde mental materna e o salvaguardar do bem-estar fetal. Ademais, o estigma social em torno da doença mental pode acrescentar camadas de isolamento e medo às grávidas com esquizofrenia, gerando preocupações sobre as suas capacidades parentais e sobre o julgamento de que poderão ser vítimas por parte dos profissionais de saúde e dos seus pares. Por fim, as complicações na gravidez, mais comuns neste grupo de mulheres, constituem também um desafio adicional deste percurso.

Em conclusão, as complexas especificidades da gravidez constatadas em mulheres com esquizofrenia tornam essencial uma coordenação cuidadosa entre especialistas de Psiquiatria, Ginecologia e Obstetrícia e Neonatologia. A monitorização cuidadosa do bem-estar físico e mental da mãe é fundamental para mitigar riscos e garantir os melhores resultados possíveis tanto para a mãe como para o seu bebé.

Apêndice

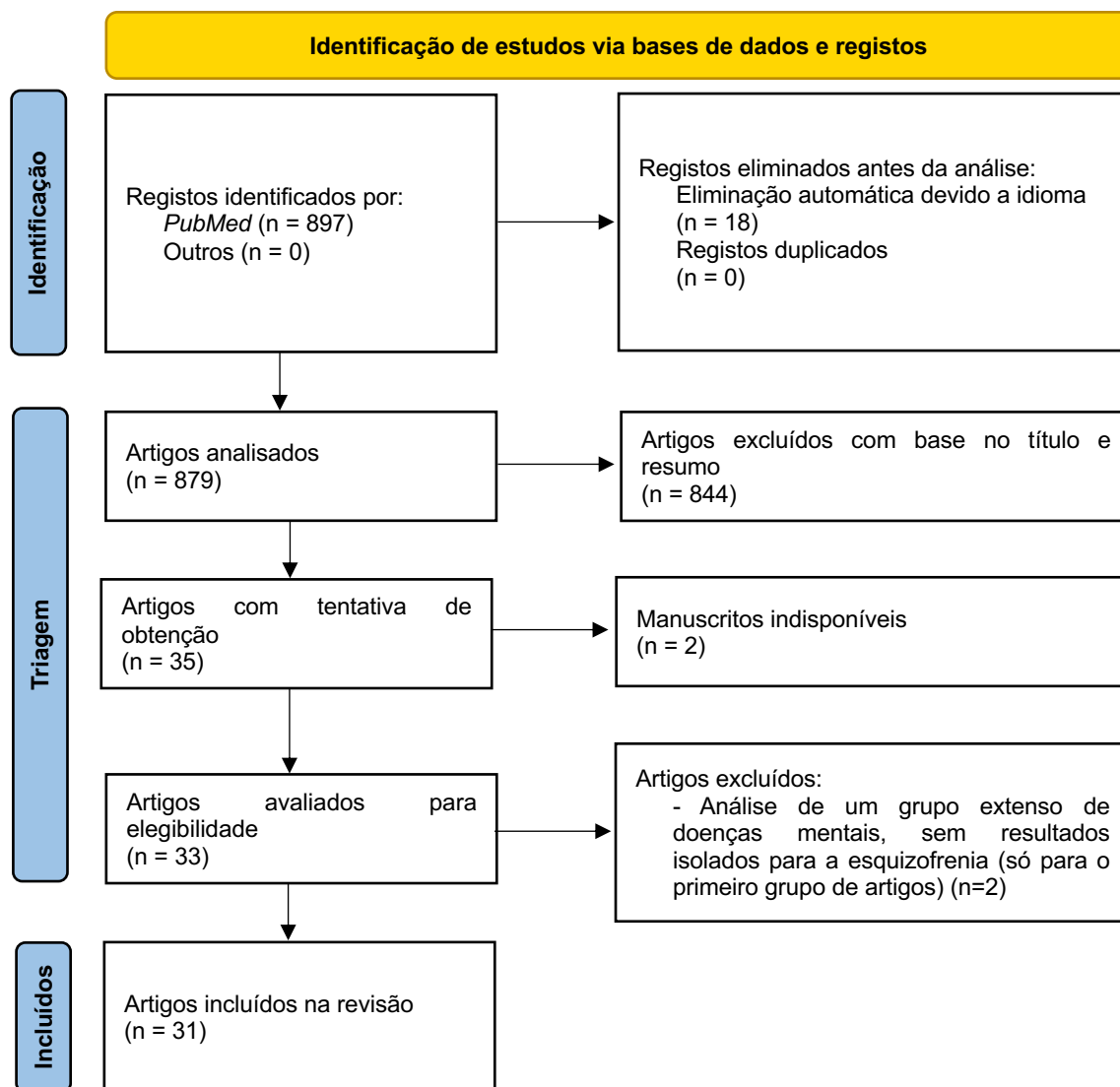


Figura 1. Fluxograma das diretrizes PRISMA 2020.

Tabela I. Artigos que relatam os desafios e os resultados das gravidezes de mulheres com esquizofrenia.

Autor, data, país, tipo de estudo	Objetivo	População	Outcomes primários	Sumário dos resultados
Vigod SN <i>et al.</i> 2014, Canadá, estudo de coorte retrospectivo	Quantificar os resultados de saúde materna e neonatal de mães com esquizofrenia.	Mulheres de Ontário com 15-49 anos que deram à luz um recém-nascido vivo ou natimorto único entre 2002 e 2011. Grupo exposto: com diagnóstico de esquizofrenia nos 5 anos anteriores à gravidez índice (N=1391). Grupo de controle: sem diagnóstico de doenças psiquiátricas nos 5 anos anteriores à gravidez índice (N= 432358).	Resultados maternos: diabetes gestacional, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e tromboembolismo venoso. Resultados neonatais: parto pré-termo e pequeno (<P3) ou grande (>P97) para a idade gestacional.	Grávidas com esquizofrenia com mais mulheres com < 20 anos (8,5 vs. 5,2%), no quintil de rendimento mais baixo (38,4 vs. 23,7%) e com DM (3,9 vs. 1,2%), HTA (3,7 vs. 1,9%) e doença tromboembólica (1,7 vs. 0,5%) preexistentes. Na análise ajustada, com risco de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (aOR 1,84; 95% CI 1,28-2,66), tromboembolismo venoso (aOR 1,72; 95% CI 1,04-2,85), parto pré-termo (aOR 1,75; 95% CI 1,46-2,08), descolamento da placenta (aOR 1,98; 95% CI 1,33-2,96), choque séptico (aOR 2,27; 95% CI 1,18-4,38), ITP (aOR 1,35; 95% CI 1,20-1,52), cesariana (aOR 1,45; 95% CI 1,29-1,62), internamento na UCI (aOR 4,67; 95% CI 3,11-7,01), readmissão hospitalar (aos 7 dias: aOR 2,04; 95% CI 1,24-3,34; aos 90 dias: aOR 4,94; 95% CI 4,00-6,12), recém-nascido PIG (aOR 1,49; 95% CI 1,19-1,86) e GIG (aOR 1,53; 95% CI 1,17-1,99). Risco de mortalidade materna no 1º ano significativamente superior (aOR 5,64; 95% CI 1,39-23,0). Vários indicadores de morbidade neonatal tinham risco significativamente superior, sendo a síndrome de abstinência neonatal aquele com maior risco (aOR 53,7; 95% CI 36,8-78,4). 12% das mulheres com esquizofrenia tiveram uma admissão hospitalar durante a gravidez pela doença psiquiátrica.
Frayne J <i>et al.</i> 2014, Austrália, estudo de coorte retrospectivo	Examinar a ocorrência de indução de parto nas mulheres que atenderam uma clínica especializada em obstetria e saúde mental (clínica CAMI) e relatar os resultados obstétricos e neonatais em comparação com o grupo que não fez indução.	Grávidas com diagnóstico de esquizofrenia, perturbação bipolar ou perturbações não psicóticas com grave impacto funcional que atenderam a clínica CAMI, entre dezembro de 2007 e maio de 2012. Grupo exposto: tiveram ITP (N total= 89; N esquizofrenia=33). Grupo de controle: não tiveram ITP (N total=96; N esquizofrenia=21).	Resultados obstétricos, como as razões para a indução do trabalho de parto (divididas em obstétricas, fetais, médicas e psiquiátricas), o tipo de parto, a idade gestacional ao nascimento e a ocorrência de hemorragia pós-parto. Resultados neonatais, como o índice de Apgar, a admissão no serviço de neonatologia, o peso ao nascimento e a existência de nado-morto.	A taxa de ITP entre as mulheres incluídas no estudo foi significativamente superior à observada num relatório de 2010, realizado no mesmo estado australiano, para a população geral, sendo 11,6% mais alta (95% CI 4,9-18,3%, P < 0,002). Relativamente aos dados mencionados em específico para as mulheres com esquizofrenia, verificou-se que, dentro do grupo de doenças psiquiátricas incluídas, essa foi a patologia em que se verificou a maior proporção de ITP (p= 0,021). Os motivos mais comuns para realização de ITP nas doentes com esquizofrenia eram os obstétricos/fetais, não se relacionando geralmente com a própria doença psiquiátrica, embora este achado não seja estatisticamente significativo (45% vs. 15%, p= 0,051).
Judd F <i>et al.</i> 2014, Austrália, estudo de coorte retrospectivo	Explorar a natureza dos resultados obstétricos e neonatais e os fatores influenciadores dos mesmos em grávidas com esquizofrenia e perturbação bipolar.	Mulheres que deram à luz no Royal Women's Hospital entre 2009 e 2012. Grupo exposto: tiveram diagnóstico de esquizofrenia ou perturbação bipolar realizado pelo psiquiatra da maternidade (N total=112; N esquizofrenia=63). Grupo de controle: sem diagnóstico de esquizofrenia ou perturbação bipolar (N=19755).	Resultados obstétricos, como a ocorrência de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e parto pré-termo. Resultados neonatais, como o índice de Apgar ao 1º e ao 5º minutos após o nascimento, peso ao nascimento e admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais.	As mulheres em estudo tinham, em média, idade mais avançada (31,7 vs. 30,4 anos; t=-2,3; p=0,02) e consumo tabágico, alcoólico e de drogas ilícitas superior (p<0,001) e recorriam à 1ª consulta pré-natal com IG mais tardia (t= -5,0, p<0,001). Tinham um risco significativamente superior de pré-eclâmpsia (11,0% vs 2,6%, p<0,001), diabetes gestacional (12,7% vs 6,4%, p=0,007), partos pré-termo (p= 0,02) e admissão do RN na unidade de cuidados intensivos neonatais (p<0,001). A probabilidade de o índice de Apgar do RN ser >8 aos minutos 1 e 5 era inferior (p=0,008 e p=0,02, respetivamente). Os RN de termo de mulheres com esquizofrenia eram significativamente mais pequenos do que os das mulheres com perturbação bipolar (p=0,04). 12,7% das grávidas com esquizofrenia necessitaram de admissão numa unidade de psiquiatria durante a gravidez. 20,6% das mulheres com esquizofrenia foram admitidas em conjunto com os seus recém-nascidos numa unidade psiquiátrica. O envolvimento de serviços de proteção infantil teve um risco superior no grupo de mães com esquizofrenia em relação a mães com perturbação bipolar (34,9% vs 8,2%, p<0,001).

Männistö T <i>et al.</i> 2015, EUA, estudo de coorte retrospectivo	Avaliar o efeito de doenças psiquiátricas maternas, nomeadamente perturbações de ansiedade, bipolar, depressão, esquizofrenia, doença psiquiátrica não especificada e comorbilidades, no risco de parto pré-termo.	Mulheres que deram à luz entre 2002 e 2008, num coorte nacional dos EUA. Grupo exposto: com diagnóstico de depressão, perturbação de ansiedade, perturbação bipolar, esquizofrenia ou outras doenças psiquiátricas não especificadas (N total=16398; N esquizofrenia=134). Grupo de controlo: sem os diagnósticos acima (N=206996).	Nº de partos pré-termo com menos de 37 semanas, com menos de 34 semanas e com menos de 28 semanas de gestação. Nº de partos com menos de 39 semanas de gestação. Desses partos, nº de espontâneos e nº de induzidos por indicação médica.	As grávidas com esquizofrenia, relativamente ao grupo sem doença mental conhecida, tinham uma percentagem superior de solteiras (66,4 vs. 35,2%), com obesidade (17,9 vs. 12,2%), comorbilidades médicas (3,7 vs. 2,9%) e consumo tabágico (31,3 vs. 5,0%), alcoólico (5,2 vs. 1,5%) e de substâncias (20,2 vs. 1,2%). No grupo de mulheres com doenças psiquiátricas observou-se um risco superior de parto pré-termo até às 37 semanas (OR 1,45, IC 95%, 1,28-1,37). Contudo, quando avaliadas individualmente, verificou-se que a única doença psiquiátrica que não conferia um risco superior de parto pré-termo era a esquizofrenia.
Rochon-Terry G <i>et al.</i> 2016, Canadá, estudo de coorte retrospectivo	Caracterizar a utilização de cuidados psiquiátricos por situações agudas durante a gravidez e no período pós-parto, por mulheres com esquizofrenia já diagnosticada.	Grupo exposto: mulheres com esquizofrenia que tiveram um parto entre janeiro de 2003 e março de 2011 em Ontário (N=1433). Grupo de controlo: o mesmo grupo de mulheres, durante o ano anterior à gravidez.	Admissões no internamento de psiquiatria.	60% das mulheres viviam em bairros pertencentes aos dois quintis de rendimento mais baixos e 43,5% tinham um diagnóstico de perturbação do humor e 14.4% de perturbação da personalidade. 10% tiveram um parto pré-termo e, em 6% , o recém-nascido encontrava-se abaixo do percentil 3 de peso. A taxa de internamento foi inferior durante a gravidez (IRR 0,50; 95% CI 0,43-0,60) e no 1º ano pós-parto (IRR 0,66; 95% CI 0,57-0,76) do que no ano anterior à gravidez. O mesmo se verificou relativamente à taxa de idas ao SU sem hospitalização e à taxa de lesões autoinfligidas. Contudo, taxa superior durante um período limitado nos primeiros 9 dias (IRR 3; 95% CI 2,74-4,69).
Baer RJ <i>et al.</i> 2016, EUA, estudo de coorte retrospectivo	Estimar o risco de parto pré-termo ao longo da gravidez e de acordo com a doença psiquiátrica materna em causa.	Mulheres cobertas pelo Medicaid da Califórnia, com um parto entre 2007 e 2011, resultante num recém-nascido sem aneuploidias ou defeitos estruturais maior. Grupo exposto: Mulheres com esquizofrenia, perturbação bipolar, depressão, perturbações de ansiedade ou perturbações da personalidade (N total=6198; N esquizofrenia=196). Grupo de controlo: Por cada mulher com doença psiquiátrica, 4 mulheres sem doenças mentais conhecidas, da mesma base de dados (N=24792).	Parto pré-termo e sua divisão em rotura prematura das membranas, parto espontâneo com membranas intactas e parto com indicação médica.	Nas mulheres com esquizofrenia, obteve-se um risco superior de parto com menos de 32 semanas de gestação (aRR 3,0; 95% CI 1,4-6,4) e entre as 32 e as 36 semanas (aRR 1,8; 95% CI 1,1-2,7), relativamente ao grupo de mulheres sem doença mental conhecida. Os partos pré-termo ocorreram principalmente à custa do trabalho de parto espontâneo sem rotura prematura das membranas.

Simóila L <i>et al.</i> 2017, Finlândia, estudo de coorte retrospectivo	Avaliar o número de IVG em mulheres diagnosticadas com esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva, bem como as suas características demográficas, o uso de contraceptivos e indicações e complicações do aborto.	Mulheres nascidas na Finlândia entre 1965-1980, com ≥ 1 IVG. Grupo exposto: com diagnóstico de esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva durante o tempo de <i>follow-up</i> (1987-2013) (N=1069). Grupo de controlo: Por cada mulher com esquizofrenia, foram selecionadas 5 mulheres sem doenças psíquicas conhecidas, com idade e local de nascimento concordantes (N=5503).	Incidência total de IVG e incidência após as 12 semanas de gestação, indicações legais para as mesmas, complicações imediatas relacionadas com o procedimento e utilização de métodos contraceptivos.	Grupo com esquizofrenia com idade média inferior (24,8 vs. 26,2 anos; $p<0,0001$), mais solteiras no momento do aborto (80,8 vs. 71,8%; $p<0,0001$) e com mais gravidezes resultantes da não utilização de contraceção ($p<0,0001$, tanto para o 1º aborto como para os subsequentes). Número de IVG sem divergência significativa entre grupos. No grupo com esquizofrenia/perturbação esquizoafetiva, a proporção de IVG entre o número total de gravidezes foi significativamente superior (antes do diagnóstico: RR 2,58, IC 95%, 2,18-2,37; após o diagnóstico: RR 2,28, IC 95%, 2,20-2,36), embora tenham um número total de gestações inferior. Os abortos induzidos com >12 semanas de gestação foram mais comuns entre esse grupo (1º aborto: $p=0,019$; todos os abortos: $p<0,0001$). A indicação por condições médicas maternas teve uma prevalência significativamente superior no grupo em estudo ($p<0,0001$). O número de complicações do procedimento foi baixo em ambos os grupos (grupo com esquizofrenia: 95,6% sem complicações no 1º aborto e 95,5% para todos os abortos).
Zhong QY <i>et al.</i> 2018, EUA, estudo de coorte retrospectivo	Avaliar o risco de resultados obstétricos e neonatais adversos em grávidas com perturbações psíquicas no momento do parto.	Grávidas com 12-55 anos, com parto entre 2007 e 2012. Grupo exposto: com perturbações psíquicas (N total=164261; N esquizofrenia=14125). Grupo de controlo: sem perturbações psíquicas (N=23343336).	Resultados maternos e neonatais.	O grupo com doenças psíquicas apresentava idades mais jovens ($p<0,00001$) e proporção maior de raça caucasiana ($p<0,00001$) e pertencentes ao quartil de rendimento mais baixo ($p<0,00001$) e a maioria estava coberta pelo Medicare ou Medicaid. Tinham maior probabilidade de consumo de tabágico (28,87 vs. 5,05%; $p<0,00001$) e alcodíco/de drogas ilícitas ($p<0,00001$), depressão sem sintomas psíquicos ($p<0,00001$), doenças hipertensivas da gravidez ($p<0,00001$), DM ($p<0,00001$) e HTA ($p<0,00001$) preexistentes, infeção ($p<0,00001$) e história de cesariana anterior ($p<0,00001$). Destaca-se no modelo ajustado um risco significativamente superior de cesariana (aOR 1,16; 95% CI: 1,08-1,25), internamento >6 dias (cesariana: aOR 3,01; 95% CI: 1,11-8,13; vaginal: aOR 2,33; 95% CI: 1,86-2,93), descolamento da placenta (aOR 1,34; 95% CI: 1,06-1,68), parto pré-termo (aOR 1,42; 95% CI: 1,26-1,59), rotura prematura de membranas (aOR 1,31; 95% CI: 1,12 - 1,53), sofrimento fetal (aOR 1,13; 95% CI: 1,03-1,25) e anomalias fetais (aOR 1,34; 95% CI: 1,08-1,66).
Harris EL <i>et al.</i> 2018, Austrália, estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a taxa e o momento de hospitalizações psiquiátricas num grupo de grávidas com esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva, bem como as possíveis associações entre as mesmas e a ocorrência de resultados obstétricos, neonatais e psicossociais adversos.	Mulheres com esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva seguidas numa clínica especializada em maternidade e doença mental, com partos entre julho de 2007 e fevereiro de 2016. Grupo exposto: tiveram ≥ 1 internamento por motivos psiquiátricos durante a gravidez (N=40). Grupo de controlo: sem internamentos psiquiátricos na gravidez (N=58).	Nº de hospitalizações psiquiátricas em cada trimestre, abuso alcodíco e de drogas ilícitas, recorrência a cuidados de saúde pré-natais (idade gestacional na primeira consulta e adesão a testes de rastreio), resultados obstétricos e neonatais adversos, envolvimento de serviços de proteção infantil e perda de guarda da criança.	A taxa de admissão por motivos psiquiátricos durante a gravidez foi de 40,8%. Nos dois grupos não houve diferenças significativas na idade materna, nos hábitos tabágicos, na sua taxa de cessação e na terapêutica de reposição de nicotina. No grupo de mulheres com ≥ 1 internamentos psiquiátricos, verificou-se uma proporção superior de consumo de drogas ilícitas (50% cf 25,9%, $p=0,014$), essencialmente anfetaminas, e de álcool (44,1% cf 12,3%, $p=0,0001$), durante a gravidez. Nesse grupo, a 1ª admissão ocorria mais frequentemente e de forma significativa no 1º trimestre ($p=0,002$), diminuindo a partir daí até ao parto. Ademais, as mulheres do grupo com recaída atenderam à 1ª consulta pré-natal com idade gestacional mais avançada ($p=0,04$, 95% CI -2,1 a -1,9) e realizaram menos as ecografias para datação da gestação (52,6% cf 78,9%, $p<0,001$), de primeiro trimestre (43,6% cf 65,5%, $p=0,03$) e morfológica (38,5% cf 61,4%, $p=0,027$), bem como a prova de tolerância oral à glicose (38,5% cf 61,4%, $p=0,027$). Não se verificou associação significativa entre o internamento psiquiátrico durante a gravidez e a ocorrência de resultados obstétricos/neonatais adversos. Verificou-se associação entre a hospitalização por motivos psiquiátricos durante a gravidez e o envolvimento de serviços de proteção infantil (67,5% cf 43,9%, $p=0,022$), com uma ocorrência superior de perda da custódia da criança (42,5% cf 19,3%, $p=0,01$).

Investigar os resultados obstétricos e perinatais de mulheres com esquizofrenia e dos seus recém-nascidos. Explorar também a associação entre o tabagismo materno e os resultados indesejáveis de saúde perinatais, bem como as tendências temporais desses, neste grupo de mulheres. Simola L et al. 2018, Finlândia, estudo de coorte retrospectivo	Mulheres finlandesas nascidas em 1965–1980. Grupo exposto: com diagnóstico de esquizofrenia em data prévia a 31/12/13 com ≥1 parto posterior ao diagnóstico (N=5214). Grupo de controlo: Por cada mulher com esquizofrenia, foram selecionadas 5 sem perturbações psicóticas conhecidas, com idade e local de nascimento concordantes (N=25999).	Resultados obstétricos e perinatais, como a indução do trabalho de parto, parto por cesariana, parto pré-termo, hemorragia pós-parto, sofrimento fetal, índice de Apgar baixo ou muito baixo ao 1º minuto, entre outros.	As grávidas com esquizofrenia tinham idade média mais avançada na 1ª gravidez (30,1 vs. 29,2 anos; p<0,001), proporção inferior de casadas (71,1 vs. 87,8%; p<0,001) e superior de fumadoras no início da gravidez (36,4 vs. 13,9%, p<0,001). Para todas as gestações, em mulheres com esquizofrenia, a ITP (p<0,001), os partos por cesariana (p=0,013) e as cesarianas eletivas (p=0,002) foram significativamente mais comuns. A idade gestacional (p<0,001) e o peso ao nascimento (p<0,001) eram inferiores. O parto pré-termo (p<0,001), a reanimação (p<0,001), a monitorização neonatal (p<0,001), os índices de Apgar <7 e <4 ao minuto 1 (p=0,001) e a necessidade de ventilação assistida (p=0,001) eram mais comuns. Entre mulheres com esquizofrenia fumadoras, o risco de recém-nascido com peso ao nascimento <1500 g (OR 3,32, 95% CI 1,14-9,60) e de monitorização neonatal (OR 1,50, 95% CI 1,10-2,05) era superior. Antes de 2000, o risco de parto pré-termo (OR 2,49; 95% CI 1,44-4,30), de peso <1500 g ao nascimento (OR 3,96; 95% CI 1,49-10,51) e de reanimação (OR 6,01; 95% CI 1,32-27,45) entre recém-nascidos de mães com esquizofrenia era significativamente maior do que entre 2000 e 2013. O risco de baixo índice de Apgar ao 1º minuto e de anomalia congénita não diferia estatisticamente entre recém-nascidos de mães com e sem esquizofrenia, tornando-se em 2000-2013 superior para mulheres com a doença (Índice de Apgar: OR 1,60; 95% CI 1,12-2,28; Anomalia congénita: OR 1,47; 95% CI 1,01-2,13).
Analisar os resultados e as complicações relacionadas com a gravidez em mulheres com esquizofrenia. Simola L et al. 2019, Finlândia, estudo de coorte retrospectivo	Mulheres finlandesas nascidas em 1965–1980. Grupo exposto: com diagnóstico de esquizofrenia em data prévia a 31/12/13 com ≥1 parto posterior ao diagnóstico (N=761). Grupo de controlo: Por cada mulher com esquizofrenia, foram selecionadas 5 sem perturbações psicóticas conhecidas, com idade e local de nascimento concordantes (N=2472).	Idade gestacional na primeira consulta; presença de fatores de risco psicossociais e somáticos relacionados com a gravidez; complicações e patologias relacionadas com a gravidez; utilização dos serviços de saúde pré-natais.	As grávidas com esquizofrenia eram mais velhas na 1ª gravidez (30,1 vs. 29,2 anos; p<0,001) e menos comumente casadas no final da gestação (71,1 vs. 87,8%; p<0,001). Tinham um IMC prévio à gravidez maior (25,8 vs. 24,5; p<0,001) e uma taxa superior de fumadoras, no início da gravidez e após o 1º trimestre (p<0,001). A idade gestacional média na 1ª consulta era significativamente maior, de 10,4 semanas em contraste com 9,3 semanas no controlo (t=5,844, p<0,001). O número de consultas perinatais foi maior relativamente aos controlos (consultas nas clínicas municipais: p=0,005; consultas de ambulatório nos hospitais: p<0,001). Constatou-se uma prova de tolerância oral à glicose com valores mais elevados (OR 1,66, IC 95% 1,27-2,17), uma necessidade de insulinoaterapia (OR 1,84, IC 95% 1,15-2,93), um crescimento fetal acelerado (OR 1,62, IC 95% 1,03-2,52), uma ocorrência superior de contrações prematuras (OR 2,42, IC 95% 1,31-4,49) e um risco maior de hipertensão gestacional (OR 1,81, IC 95% 1,01-3,27). A suspeita de dano fetal por consumo de álcool/drogas foi mais comum entre mulheres com esquizofrenia (1,1 vs. 0,04%; p<0,001). Confirmou-se um risco de hospitalização por motivos obstétricos superior (OR 1,97, IC 95% 1,66-2,33).

Frayne J <i>et al.</i> 2019, Austrália Occidental, estudo de coorte retrospectivo	Examinar os cuidados pré-natais prestados numa clínica multidisciplinar especializada em obstetria e saúde mental (clínica CAMI) e relatar os respetivos resultados.	Grávidas com doenças psiquiátricas graves que atenderam a clínica CAMI 2007 e 2017 (N total=420; N esquizofrenia=90). Não houve grupo de controlo, mas foi feita comparação com os resultados obtidos no W/A <i>Mothers and Babies report</i> de 2013 (N=33928).	Prestação de cuidados pré-natais, resultados obstétricos e neonatais e resultados psicossociais.	Entre diagnósticos psiquiátricos, a taxa de tabagismo, não estatisticamente significativa (p=0,088), e de consumo de drogas ilícitas, significativa (p<0,001), foi superior para a esquizofrenia. O IMC inicial não foi significativamente diferente entre grupos (29,5 nas mulheres com esquizofrenia). Não se observaram diferenças no nº de comorbilidades médicas pré-existentes entre os vários diagnósticos psiquiátricos. A idade gestacional média na 1ª consulta pré-natal foi de 19,6 semanas, sem diferença entre os diagnósticos psiquiátricos. A taxa de frequência das consultas programadas foi inferior nas mulheres com esquizofrenia em comparação com as com perturbação bipolar (87,1 vs. 94%; p = 0,003), sendo também mais baixa do que a das restantes doenças mentais incluídas (91,3%). Outros fatores de risco para menor frequência das consultas são o consumo tabágico (p<0,001) e de drogas ilícitas (p<0,001), o envolvimento dos serviços de proteção infantil (p<0,001) e o internamento psiquiátrico durante a gravidez (p=0,002). Relativamente à população geral, observou-se, no subgrupo com esquizofrenia, um risco superior de parto pré-termo (OR 8,25; CI 95%; 4,64-14,65) e de diabetes gestacional (OR 3,59; CI 95%; 2,18-5,91) e uma taxa inferior de parto vaginal (OR 0,46; CI 95%; 0,29-0,71). Por fim, 33,5% das mulheres da clínica CAMI tiveram envolvimento de serviços de proteção infantil, com perda de custódia em 14,8% dos casos. O internamento psiquiátrico durante a gravidez ocorreu em 20,5% e o internamento em Unidade Mãe-Bebé no pós-parto imediato em 24%.
Gupta R <i>et al.</i> 2019, Canadá, estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a taxa de intervalo intergestacional curto e a utilização de contraceção após um parto com nado-vivo em mulheres com esquizofrenia, comparativamente com mulheres sem a doença.	Mulheres de Ontário com 18-49 anos que deram à luz entre 01/04/2002 e 31/03/2013. Para a análise do uso de contraceção, um sub-coorte foi selecionado a partir de outra base de dados pública específica para a prescrição de medicamentos. Grupo exposto: com diagnóstico de esquizofrenia nos 2 anos anteriores à gravidez index (N total=1565; N sub-coorte=609). Grupo de controlo: sem esquizofrenia identificada (N total=924657; N sub-coorte=34650).	Ocorrência de parto com nado-vivo ou morto ou aborto espontâneo ou provocado nos 3-12 meses após o parto índice.	Em comparação com o controlo, as mulheres com esquizofrenia eram mais jovens (6,2% vs. 3,6% com 18-19 anos), tinham rendimentos mais baixos (38,7% vs. 21,3% no menor quintil de rendimento), mais doenças crónicas estáveis (41,1% vs. 27,3%) e não estáveis (24,2% vs. 13,2%), taxas mais altas de perturbação por uso de substâncias (27,0% vs. 2,1%) e menor continuidade de cuidados primários (37,7% vs. 21,1% com baixo índice). 6,3% das mulheres com esquizofrenia e 3,9% das sem a doença tiveram uma nova gravidez no intervalo de 12 meses, uma diferença significativa (RR 1,62, IC 95% 1,33-1,98; aRR 1,31, IC 95% 1,07-1,59). Essas gravidezes resultaram maioritariamente em parto com nado-vivo (aRR 1,85, IC 95% 1,26-2,72). Não se verificou um risco significativo de aborto espontâneo ou morte fetal nos 12 meses pós-parto (aRR 1,50, IC 95% 0,99-2,29), sendo o risco de aborto induzido também semelhante entre os grupos (aRR 1,07, IC 95% 0,81-1,42). Verificou-se que alguma forma de contraceção hormonal ou cirúrgica foi usada por 43,7% das mulheres com esquizofrenia e 43,6% das sem esquizofrenia nos 12 meses pós-parto. Houve maior utilização de contraceção injetável por mulheres com esquizofrenia (14,1% vs. 10,1%, aRR 1,67, IC 95% 1,35-2,07).
Vigod SN <i>et al.</i> 2019, Canadá, estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a ocorrência de resultados perinatais específicos, em grávidas com esquizofrenia, comparativamente com o grupo controlo. Ademais, determinar quais dos fatores de risco específicos podem explicar qualquer risco aumentado observado nos resultados perinatais referidos.	Mulheres de Ontário com 15-49 anos que deram à luz um recém-nascido vivo ou natimorto único entre 2006 e 2011. Grupo exposto: com diagnóstico de esquizofrenia prévio à gravidez index (N=4279). Grupo de controlo: sem doença psiquiátrica documentada nos 5 anos anteriores à gravidez index (N=286147).	Parto pré-termo; pequeno para idade gestacional, com peso ao nascimento <P3; índice de Apgar <8 ao 1º minuto pós-nascimento; índice de Apgar < 8 ao 5º minuto pós-nascimento	Relativamente ao controlo, as mulheres com esquizofrenia tinham idade materna semelhante, multiparidade mais frequente, viviam em bairros com quintil de rendimento inferior e tinham mais hábitos tabágicos. Todas as doenças crónicas com exceção das da tireoide (p=1,000) e tromboembólicas eram mais frequentes em mulheres com esquizofrenia. História de parto pré-termo e abortos cirúrgicos também eram mais comuns (p<0,0001). Tinham mais história de tromboembolismo venoso (p=0,002) na gravidez, pré-eclampsia/eclampsia (p<0,0001), descolamento da placenta (p=0,0002) e cesarianas (p=0,011). Constatou-se a existência de resultados perinatais adversos em recém-nascidos de mães com esquizofrenia, nomeadamente maior risco de parto pré-termo (11,4 vs. 6,9%, aRR 1,64; 95% CI 1,51-1,79), de PIG (3,5 vs. 2,5%, aRR 1,40; 95% CI 1,20-1,64) e de índices de Apgar <8 ao 1º (19,0 vs. 12,8%, aRR 1,49; 95% CI 1,40-1,59) e ao 5º minuto (5,6 vs. 3,0%, aRR 1,90; 95% CI 1,68-2,16) após o nascimento. Para todos os resultados estudados, a maior proporção de risco era explicada pelos hábitos tabágicos.

Frayne J et al. 2021, Austrália, estudo transversal e prospectivo (follow-up no período pré-natal e até à alta do internamento pós-parto)	Avaliar, em mulheres com doenças psiquiátricas graves, a taxa de gravidezes indesejadas, a utilização de métodos contraceptivos no período pós-parto, a utilização e o conhecimento da suplementação pré-natal e os hábitos de risco modificáveis.	Mulheres com doenças psiquiátricas graves (esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva, perturbação bipolar e perturbação de stress pós-traumático) referenciadas para uma clínica multidisciplinar australiana de cuidados pré-natais, entre maio de 2018 e junho de 2019 (N total=38; N esquizofrenia=16). Não foi feita comparação estatística com um grupo de controlo.	Taxa de gravidez indesejada, métodos contraceptivos no pós-parto imediato, uso de suplementos vitamínicos e conhecimento acerca dos mesmos, obesidade e taxa de consumo e cessação de tabaco e de drogas ilícitas e comorbilidades médicas.	56% das mulheres com esquizofrenia admitiram que a gravidez era indesejada. 88% da amostra encontrava-se medicada com medicamentos psicoativos no momento da primeira consulta pré-natal. O IMC médio na primeira consulta foi de 29,6, com 35% das mulheres obesas. 21% das mulheres continuou a ter hábitos tabágicos durante a gravidez, das quais 62,5% reduziu o consumo de drogas ilícitas. 37% das mulheres tomaram ácido fólico antecedentes de consumo de drogas ilícitas. 37% das mulheres tomaram ácido fólico previamente à gravidez e, no geral, as mulheres demonstraram ter conhecimento sobre os benefícios da suplementação com ácido fólico. As mulheres com perturbação bipolar tinham maior probabilidade de serem suplementadas com ácido fólico antes da gravidez do que as com esquizofrenia (52% vs. 25%). Muitas mulheres necessitaram de suplementação adicional durante a gravidez devido a deficiências identificadas, nomeadamente de ferro (73%), de vitamina D (34%) e de vitamina B12 ativa (5%), embora não sejam apresentados dados específicos para o subgrupo de mulheres com esquizofrenia. 13% das mulheres aderiram a contraceptivos reversíveis de longa duração antes da alta após o parto. 45% receberam alta sem método contraceptivo documentado.
Magnus MC et al. 2021, Noruega, estudo de coorte retrospectivo	Avaliar o risco de aborto espontâneo em mulheres com doença psiquiátrica.	Gravidezes com conceção estimada entre 01/01/10 e 31/12/16. Grupo exposto: grávidas com ≥ 1 doença psiquiátrica de uma lista especificada no artigo (N total=130462; N esquizofrenia=631). Grupo de controlo: grávidas sem doença psiquiátrica conhecida (N=462547).	Ocorrência de abortos espontâneos (antes das 20 semanas de gestação).	A maioria das doenças psiquiátricas incluídas no estudo conferiram um risco aumentado de aborto. Contudo, tal não se verificou para as perturbações do espectro da esquizofrenia (OR 1,15; IC 95% 0,98-1,36). Quando foi feito o ajuste do risco de aborto espontâneo para cada diagnóstico psiquiátrico específico tendo em conta a presença de outras comorbilidades psiquiátricas no mesmo indivíduo, o risco global de aborto espontâneo aumentou para as perturbações do espectro da esquizofrenia (OR 1,22; IC 95% 1,03-1,44).
Fabre C et al. 2021, França, estudo de coorte retrospectivo	Determinar se mulheres com esquizofrenia têm, relativamente a mulheres sem doenças mentais graves, um risco aumentado de complicações da gravidez, do parto e neonatais.	Mulheres com gravidezes resultantes em partos de nado-vivo único, nado-morto ou IVG entre 01/01/15 e 31/12/19 em França. Grupo exposto: com diagnóstico de esquizofrenia nos 4 anos anteriores à gravidez (N=3108). Grupo de controlo: sem doenças mentais graves documentadas (N=3664353).	Complicações da gravidez: diabetes gestacional, doenças hipertensivas da gravidez, descolamento placentário, anomalias placentárias, infeção geniturinária, restrição de crescimento intrauterino, rotura prematura de membranas, entre outras. Complicações do parto: morte fetal, cesariana, hemorragia pós-parto e mortalidade materna. Complicações neonatais: parto pré-termo, PIG, GIG, baixo peso ao nascimento, malformação congénita maior e mortalidade neonatal.	Na análise não combinada, as mulheres com esquizofrenia tinham idade mais avançada (31,4 vs. 30,3 anos), mais hábitos tabágicos (14,4 vs. 3,3%), alcoólicos (1,6 vs. 0,1%) e de consumo de substâncias ilícitas (4,1 vs. 0,2%), obesidade (7,4 vs. 3,4%) e outras comorbilidades. Na análise combinada, as grávidas com esquizofrenia tinham mais complicações da gravidez (aOR 1,41; IC 95% 1,31-1,51), como DM gestacional (aOR 1,38; IC 95% 1,25-1,53), HTA gestacional (aOR 1,42; IC 95% 1,14-1,76), infeção geniturinária (aOR 1,36; IC 95% 1,19-1,56) e restrição do crescimento intrauterino (aOR 1,37; IC 95% 1,17-1,59). Tinham taxa superior de admissão na unidade de gravidez de alto risco (8,5 vs. 4,6%; p<0,001), de complicações do parto (aOR 1,18; IC 95% 1,09-1,29), de morte fetal (aOR 2,17; IC 95% 1,62-2,90) e de cesariana (aOR 1,15; IC 95% 1,05-1,25). As complicações neonatais eram mais frequentes nascidos PIG (aOR 1,34; IC 95% 1,19-1,50) e com baixo peso ao nascimento (aOR 1,75; IC 95% 1,53-2,00). Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos relativamente a: eclâmpsia, pré-eclâmpsia, síndrome HELLP, hemorragia pós-parto, malformações congénitas e mortalidade neonatal. Das mulheres sem internamento, 45,6% teve algum tipo de contacto hospitalar ou de ambulatório, mas apenas 29,8% teve seguimento psiquiátrico consistente com ≥ 7 consultas durante a gravidez.

Logue TC <i>et al.</i> 2022, EUA, estudo transversal seriado	Caracterizar tendências na prevalência de diagnósticos de perturbações depressivas, de ansiedade, do espectro bipolar e do espectro da esquizofrenia durante os internamentos pós-parto. Determinar que outras comorbidades médicas estão presentes em conjunto com as doenças psiquiátricas referidas. Avaliar se a saúde mental se relaciona com o aumento do risco de resultados adversos na gravidez.	Internamentos pós-parto entre 2000 e 2018 de mulheres com 15-54 anos. Grupo exposto: com diagnóstico de patologias inseridas em pelo menos 1 dos seguintes grupos - depressão, perturbação da ansiedade, perturbação do espectro bipolar ou perturbação do espectro da esquizofrenia (N=2316963). Grupo controle: sem diagnósticos psiquiátricos (N=70792828).	Prevalência das doenças psiquiátricas maternas durante o internamento pós-parto ao longo dos anos, doenças crônicas maternas (DM, asma, HTA, obesidade e consumo de drogas ilícitas) associadas às doenças psiquiátricas e resultados obstétricos.	45,3% das mulheres com perturbação do espectro da esquizofrenia encontravam-se no grupo de quartil de rendimento mais baixo. As doenças psiquiátricas foram mais comuns entre mulheres cobertas com Medicaid ou Medicare. No grupo com doenças psiquiátricas, a probabilidade de terem pelo menos uma doença crônica associada, como DM e HTA preexistentes, asma e abuso de substâncias, era superior. A proporção com doenças crônicas aumentou de 14,9% em 2000 para 38,5% em 2018, tendo, contudo, a mesma tendência ocorrido no grupo de mulheres sem doença mental conhecida. A proporção de partos de grávidas com doenças psiquiátricas aumentou de 0,6% em 2000 para 7,3% em 2018 (AAPC 11,4%; IC 95%, 10,3-12,6%). Nas perturbações do espectro da esquizofrenia, essa percentagem aumentou entre 2000 e 2018 de 0,02% para 0,12% (AAPC 8,3%; IC 95%, 7,7-9,0). Na análise ajustada, obteve-se associação das doenças psiquiátricas a um maior risco de morbilidade materna grave não transfusional (aRR 1,54; IC 95%, 1,52-1,56), pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional (aRR 1,51; IC 95%, 1,50-1,52), parto pré-termo (aRR 1,32; IC 95%, 1,31-1,32), hemorragia pós-parto (aRR 1,34; IC 95%, 1,33-1,35) e cesariana (aRR 1,18; IC 95%, 1,18-1,19), embora não sejam fornecidos dados específicos para as mulheres com esquizofrenia.
Akaishi T <i>et al.</i> 2023, Japão, estudo de coorte retrospectivo	Identificar as características demográficas e os fatores de risco para tentativas de suicídio no periparto e para depressão pós-parto.	Mulheres que deram à luz entre 01/04/16 e 31/03/21. Grupo exposto: com ≥1 dos seguintes - (1) admissão com tentativa de suicídio pré-parto e parto durante o mesmo internamento hospitalar; (2) readmissão no mesmo hospital onde ocorreu o parto por depressão dentro de 1 ano após o mesmo; (3) readmissão no mesmo hospital onde ocorreu o parto por tentativa de suicídio dentro de 1 ano após o mesmo (N=1781). Grupo de controlo: sem os eventos psiquiátricos enumerados (N=802836).	Internamentos com tentativa de suicídio pré-parto e parto durante o mesmo internamento hospitalar ou readmissão no mesmo hospital onde ocorreu o parto por depressão ou tentativa de suicídio dentro de 1 ano após o mesmo e potenciais fatores de risco para esses resultados, como dados sociodemográficos, complicações da gravidez e hábitos, comorbilidades e fármacos maternos.	Uma história de perturbação de personalidade, de depressão, de esquizofrenia (aOR 2,89; IC 95%, 1,52-5,50) e de perturbações de adaptação associam-se de forma independente a um risco superior de tentativas de suicídio pré-parto. Os diagnósticos associados a tentativas de suicídio pós-parto incluíram história de tabagismo pesado, de perturbação associada a consumo de álcool, de perturbação de personalidade, de perturbação de ansiedade, de depressão, de esquizofrenia (aOR 5,77; IC 95%, 2,17-15,38), de perturbação bipolar e de insónia. Além da história psiquiátrica, a idade materna jovem e a história prévia de comportamento suicida também se associava a um risco superior de tentativa de suicídio pós-parto.
Leslie K. <i>et al.</i> 2023, Canadá, estudo de coorte retrospectivo	Comparar o risco de recorrer ao SU por violência interpessoal durante a gravidez e até 1 ano após o parto, bem como as taxas de rastreio de violência interpessoal e de confissão por parte da vítima, entre mulheres com e sem esquizofrenia. Avaliar, ainda, o risco de recorrer ao SU por violência interpessoal durante a gravidez ou até 1 ano após o parto, entre as mulheres que não relataram violência.	Mulheres de Ontário com 15-49 anos que tiveram uma gravidez entre 01/04/04 e 31/03/2018. Grupo exposto: com diagnóstico de esquizofrenia prévio à gravidez (N=4470). Grupo de controlo: sem esquizofrenia conhecida (N=1798175).	Ida ao SU por violência interpessoal durante a gravidez ou no primeiro ano após o parto.	No grupo com esquizofrenia, observou-se uma proporção maior de residentes em bairro com rendimento inferiores (36,5% vs. 22,4% no quintil mais baixo), com perturbação por uso de substâncias (15,3% vs. 1,7%) e com história de ida ao SU por violência interpessoal nos 2 anos anteriores à conceção (4,8% vs. 0,7%). Tinham maior propensão para outras doenças psiquiátricas e comorbilidades médicas. No geral, o risco de recorrer ao SU por violência interpessoal demonstrou-se superior entre as mulheres com esquizofrenia (3,06% vs. 0,42%; RR 6,88; 95% CI 5,66-8,37). Após análise ajustada, esse risco manteve-se significativamente alto. O número de idas ao SU resultantes em admissão hospitalar ou morte por mulheres com esquizofrenia foi baixo. 74,3% das mulheres com esquizofrenia foram submetidas a rastreio de violência interpessoal. As grávidas com esquizofrenia tinham uma probabilidade superior de reportarem ser vítimas de violência (10,6% vs. 2,4%; aRR 3,38; 95% CI 2,61-4,38). Entre o grupo que não relatou ser vítima, as mulheres com esquizofrenia tiveram um risco maior de recorrência ao SU por violência interpessoal (4,0% vs 0,4%; aRR 6,28; 95% CI 3,94-10,00).

Tabela II. Artigos que analisam o uso de terapêutica antipsicótica durante a gravidez.

Autor, data, país, tipo de estudo	Objetivo	População	Outcomes primários	Sumário dos resultados
Petersen I et al. 2014, Reino Unido, estudo de coorte retrospectivo	Avaliar se a gravidez se associa à descontinuação de antipsicóticos e identificar fatores relacionados com essa descontinuação.	Grupo exposto: mulheres com prescrição de antipsicóticos pelo menos duas vezes nos 6 meses anteriores a uma gravidez, ocorrida entre 01/01/95 e 31/12/12 (N=486). Grupo de controle: mulheres prescrites antipsicóticos, não grávidas (quantidade não especificada).	Momento da última prescrição de antipsicóticos durante a gravidez. Comparação das taxas de continuação de prescrições de antipsicóticos entre grávidas e não grávidas. Fatores associados à descontinuação e à continuação dos fármacos antipsicóticos durante a gravidez. Características das mulheres que interromperam o tratamento durante a gravidez.	207 mulheres medicadas com antipsicóticos de 1ª geração antes da gravidez e 279 com antipsicóticos de 2ª geração. As 6 semanas da gestação index, 54% das prescrites com antipsicóticos de 2ª geração e 38% das com antipsicóticos de 1ª geração continuavam medicadas. Das que receberam prescrições inferiores a 0,25 da dose diária definida de antipsicóticos de 1ª geração, apenas 25% continuaram as prescrições após as 6 semanas. Para as que tomavam antipsicóticos de 2ª geração, essa percentagem foi de 46% . Mulheres com ≥ 35 anos tiveram maior probabilidade de continuar o tratamento em comparação com as com < 25 anos (RR 3,09; IC 95% 1,76-5,44). A proporção de mulheres que fizeram troca entre antipsicóticos de 1ª e de 2ª geração antes ou durante a gravidez foi de 0,03% . A proporção de substituição da risperidona foi de 24% e da trifluoperazina foi de 18,8% .
Huybrechts KF et al. 2016, EUA, estudo de coorte retrospectivo	Examinar o risco de malformações congênicas gerais e cardíacas associado à exposição a antipsicóticos no primeiro trimestre de gravidez.	Grávidas inscritas no Medicaid entre 01/01/00 e 31/12/10. Grupo exposto: medicadas com antipsicóticos no 1º trimestre de gravidez (N atípicos=9258; N típicos=733). Grupo de controle: não medicadas com antipsicóticos no 1º trimestre de gravidez (N=1331910).	Malformações congênicas maior no geral e malformações cardíacas, identificadas nos 90 dias após o parto.	32,7 em cada 1000 recém-nascidos sem exposição a antipsicóticos tiveram malformações congênicas (IC 95%, 32,4-33,0), em comparação com 44,5 por 1000 nos com exposição a antipsicóticos atípicos (IC 95%, 40,5-48,9) e 38,2 por 1000 nos com exposição a antipsicóticos típicos (IC 95%, 26,6-54,7). Análises sem ajuste demonstraram um risco aumentado de malformações em geral para os antipsicóticos atípicos (RR 1,36; IC 95%, 1,24-1,50), mas não para os típicos (RR 1,17; IC 95%, 0,81-1,68). Após ajuste para confundidores, o risco deixou de ser significativo para ambos os tipos de antipsicóticos (atípico: RR 1,05; IC 95% 0,96-1,16; típicos: RR 0,90; IC 95%, 0,62-1,31). Os resultados para malformações cardíacas foram semelhantes entre o grupo de mulheres expostas e as não expostas a antipsicóticos. Verificou-se um risco de malformações no geral (RR, 1,26; IC 95%, 1,02-1,56) em mulheres expostas à risperidona.
Friedman SH et al. 2017, Nova Zelândia, estudo de coorte retrospectivo	Avaliar o uso de antipsicóticos atípicos na gravidez e a sua associação com resultados maternos e neonatais adversos.	Mulheres cuja gravidez foi seguida nos serviços da <i>Auckland Maternal Mental Health</i> entre 2012 e 2014 (N=45). Não foi feita comparação com um grupo de controle.	Resultados relacionados com e exposição: adesão à terapêutica, momento da medicação na gravidez e dose do fármaco. Resultados neonatais: IG e peso ao nascimento, índice de APGAR ao minuto 5, malformações congênicas, síndromes perinatais e internamento na unidade de cuidados intensivos neonatais. Resultados maternos: diabetes gestacional, amamentação e existência de dificuldades na vinculação.	31% da amostra tinha uma perturbação psicótica primária. 64% da amostra estava medicada com mais do que um psicofármaco. As mulheres medicadas com quetiapina (47%) tinham maior probabilidade de ter depressão (p=0,017) e menor probabilidade de ter perturbações psicóticas (p=0,019) do que as outras patologias. A diabetes gestacional ocorreu em 13% e o parto instrumentado em 38% . O peso ao nascimento médio foi de 3315 g e a idade gestacional ao nascimento foi de 38,8 ($\pm 1,5$) semanas. 7% dos recém-nascidos tinham baixo peso ao nascimento e 4% tiveram malformações congênicas (fenda palatina e pé boto).

Freeman MP <i>et al.</i> 2018, EUA, estudo de coorte prospectivo (follow-up durante a gravidez e até 3 meses pós-parto)	Recolher o peso basal de mulheres medicadas com antipsicóticos de segunda geração e avaliar o ganho ponderal durante a gravidez, comparando-o com um grupo de controlo.	Mulheres com pelo menos uma gravidez entre 2008 e abril de 2016, com história pessoal de doenças psiquiátricas. Grupo exposto: medicadas com antipsicóticos de 2ª geração no 1º trimestre de gravidez (N=279). Grupo de controlo: medicadas com outros psicofármacos que não os antipsicóticos de 2ª geração (N=124).	IMC basal (prévio à gravidez) e ganho ponderal durante a gravidez.	As grávidas expostas a antipsicóticos de 2ª geração tinham uma idade média mais baixa (32,1 vs. 33,2 anos), a proporção de casadas (74,2 vs. 93,6%) e de licenciadas (60,2 vs. 82,8%) era menor e a proporção de fumadoras era superior (22,2 vs. 3,2%), relativamente ao grupo de controlo. A polifarmacoterapia estava presente em 73,8 % das mulheres expostas a antipsicóticos de 2ª geração e em 35,3% das não expostas. No grupo de controlo, grande parte dos psicofármacos utilizados eram inibidores seletivos da recaptação de serotonina (40,52%). As mulheres medicadas com antipsicótico de 2ª geração tinham um IMC de base médio maior (27,5 vs. 25,1 kg/m ² ; p=0,0001) e uma proporção de obesidade preexistente superior (30,47 vs. 15,32%; p<0,0001) do que no grupo de controlo. Nas várias categorias de IMC basal (com exceção do baixo peso), verificou-se, tanto para mulheres com como para as sem exposição a antipsicóticos de 2ª geração, um ganho ponderal excessivo durante a gravidez, sem diferença significativa entre os dois grupos.
Onken M <i>et al.</i> 2018, Alemanha, estudo de coorte prospectivo (follow-up durante a gravidez e 8 semanas pós-parto)	Avaliar o perfil de segurança da paliperidona na gravidez.	Grávidas medicadas com paliperidona durante a gravidez (pelo menos primeiro trimestre), seguidas num instituto de farmacovigilância entre janeiro de 2007 e junho de 2016 (N=17). Não foi feita comparação com um grupo de controlo.	Abortos e perdas fetais, outras complicações da gravidez, parto pré-termo, PIG, Índice de Apgar ao nascimento e anomalias congénitas.	As 17 grávidas resultaram em 15 nados-vivos (2 gémeos), 2 abortos espontâneos às 6 e às 11 semanas e uma IVG. Houve 5 partos pré-termo e 4 recém-nascidos PIG. Não se observaram malformações congénitas maior. 6 das mulheres foram expostas ao fármaco durante toda a gravidez. Uma das mulheres teve intoxicação por sobredosagem de paliperidona e amissulprida às 32 semanas de gestação.
Galbally M <i>et al.</i> 2018, Austrália, estudo de coorte retrospectivo	Estudar as práticas de prescrição farmacológica e as comorbilidades e complicações da gravidez de mulheres com doenças psiquiátricas graves em duas clínicas pré-natais australianas.	Grávidas com doenças psiquiátricas graves seguidas em duas clínicas pré-natais australianas (N total= 535; N perturbação psicótica=154; N perturbação bipolar=218; N doença não psicótica=163). Não houve grupo controlo, embora tenha sido feita comparação entre os diferentes grupos de doenças psiquiátricas incluídos.	Complicações da gravidez e complicações neonatais, fármaco usado, dose e período da exposição durante a gravidez.	82,8% das mulheres da amostra estavam medicadas com algum tipo de psicofármaco ao longo da gravidez. 31% das mulheres com perturbação psicótica estavam medicadas com mais do que uma classe de psicofármacos. No 1º trimestre, a proporção de mulheres com perturbação psicótica não medicada era de 11,7% e no 3º trimestre era de 17,5%. A probabilidade de serem medicadas com ≥2 fármacos não foi superior para as doenças psiquiátricas do que para as restantes doenças psiquiátricas incluídas (45,4 vs. 52,5%). Entre as mulheres com perturbação psicótica, 79,9% estavam medicadas com antipsicóticos de 2ª geração e, dessas, 39,8% estava medicada com olanzapina; 15,6% com antipsicóticos de 1ª geração; 27,3% com antidepressivos; 9,1% com sedativos; 5,2% com estabilizadores de humor e antiepilépticos. Não houve diferença significativa na prescrição da maioria dos fármacos para as doenças psiquiátricas nas duas clínicas, com a exceção dos antidepressivos (OR 3,93; IC 95%, 1,12-13,77). As mulheres com doença mental grave tiveram taxas elevadas de DM gestacional, HTA gestacional, hábitos tabágicos e obesidade e os seus recém-nascidos tinham uma taxa também superior de admissão hospitalar, comparativamente com a população geral australiana.

Identificar trajetórias no uso de antipsicóticos antes e durante a gravidez, bem como descrever características maternas e resultados do parto associados. Schaffer AL et al. 2019, Austrália, estudo de coorte retrospectivo	Mulheres que deram à luz entre 2005 e 2012 na Austrália. Grupo exposto: medicadas com antipsicóticos nos 450 dias antes ou durante a gravidez (N=2741). Grupo de controle: não medicadas com antipsicóticos nos 450 dias antes ou durante a gravidez (N=135252).	Fármaco usado, dose diária estimada, duração da terapêutica, características sociodemográficas maternas, história obstétrica, hábitos tabágicos, comorbilidades, exposição a outros psicofármacos, complicações obstétricas, maternas e neonatais.	Mulheres expostas a antipsicóticos: 1,4% em 2005/2006 e 2,8% em 2011/2012. 86,8% medicadas com antipsicóticos de 2ª geração e 23,2% com antipsicóticos de 1ª geração. Trajetória 1 com uso a curto prazo e descontinuação de baixas doses diárias antes da gravidez (26,6%). Trajetória 2 com uso a curto prazo de baixas doses diárias precedendo imediatamente a gravidez (24,5%). Trajetória 3 com uso a longo prazo de doses diárias baixas durante a gravidez (20,9%). Trajetória 4 com aumento do uso de antipsicótico durante a gravidez (15,0%). Trajetória 5 com uso a longo prazo de doses diárias moderadas durante a gravidez (11,0%). Trajetória 6 com uso a longo prazo de doses diárias altas durante a gravidez (2,0%). Mulheres com uso prolongado mais propensas a ter diagnóstico de esquizofrenia (30,3% na trajetória 3 - 38,4% na trajetória 5) e a estar medicadas com múltiplos psicofármacos (18,5% na trajetória 2 - 57,4% na trajetória 6). As da trajetória 6 tiveram as taxas mais altas de DM gestacional (13,0%), HTA gestacional (13,0%) e GIG (16,7%). A taxa de internamento psiquiátrico diminuiu durante a gravidez (5,5-25,9%) relativamente ao período anterior (24,9-37,1%). Todas as trajetórias conferiram maior probabilidade de parto pré-termo (13,1-18,8% vs. 7,9%), internamento do recém-nascido no serviço de Neonatologia (29,3-44,4% vs. 17,3%) e síndrome de abstinência neonatal (6,4-12,2% vs. 1,2%).
Avaliar o risco de diabetes gestacional relacionado com as doenças psiquiátricas maternas, os psicofármacos em curso e outras comorbilidades. Galbally M et al. 2019, Austrália, estudo de coorte retrospectivo	Mulheres com doenças psiquiátricas seguidas em dois hospitais obstétricos australianos (N=539). Não houve grupo controle, embora tenha sido feita comparação entre os diferentes grupos de doenças psiquiátricas incluídos.	Associação entre DM gestacional e os psicofármacos usados ou a doença mental em causa.	Mulheres com perturbações psicóticas têm um risco significativamente elevado de DM gestacional (20,9%) em comparação com mulheres com doenças mentais graves não psicóticas durante a gravidez (p=0,023), bem como em comparação com a taxa populacional esperada (8,3%). A taxa de DM gestacional também foi maior em mulheres que usavam antipsicóticos atípicos do que em mulheres que não os usavam (RR 1,62, IC 95% 1,04-2,52). Especificamente, o risco era maior para as que tomavam quetiapina em dose alta (p=0,029), risperidona (p=0,016) ou clozapina (p<0,001). Após o ajuste para a idade materna (aRR 1,08, 95% CI 1,03-1,14) e o IMC (aRR 1,31, 95% CI 0,61-2,78), esse risco manteve-se elevado. O tabagismo (DM gestacional 42,9% vs. sem DM gestacional 44,8%, p=0,796), o consumo de álcool (DM gestacional 6,8% vs. sem DM gestacional 14,6%, p=0,096) e o uso de drogas ilícitas (DM gestacional 17,3% vs. sem DM gestacional 20,5%, p=0,541) não se associaram a risco significativo de DM gestacional em mulheres com doenças mentais.

Determinar se existe um risco acrescido de perturbação de hiperatividade e défice de atenção ou perturbações do espectro do autismo em crianças expostas a antipsicóticos <i>in utero</i>. Hálfádnarson Ó et al. 2021, Países Nórdicos, estudo de coorte retrospectivo	Crianças nascidas na Dinamarca (1997-2017), Finlândia (1996-2016), Islândia (2004-2017), Noruega (2004-2017) ou Suécia (2006-2016). Grupo exposto: expostas a antipsicóticos <i>in utero</i> (N=15466). Grupo de controlo: não expostas a antipsicóticos <i>in utero</i> (N=4308620).	Taxas de risco de PHDA e PEA (diagnósticos não mutuamente exclusivos) ajustadas para as perturbações psiquiátricas maternas e outros potenciais confundidores	Das mães com perturbações psicóticas ou perturbação bipolar, 34,4% tiveram exposição a antipsicóticos durante a gravidez. Durante um acompanhamento médio de 10 anos, foram identificadas 72257 crianças com PHDA (3,1% delas expostas a antipsicóticos) e 38674 crianças com PEA (1,5% delas expostas a antipsicóticos). Risco não ajustado superior para ambos os resultados em crianças expostas a antipsicóticos <i>in utero</i>, mas deixou de ser significativo após ajuste para covariáveis (PHDA: HR 1,10; IC 95% 1,00-1,27; PEA: 1,12; IC 95% 0,97-1,29). Não houve associação entre a perturbação psicótica materna e o risco de PHDA (HR 0,90; 95% CI 0,70-1,15) ou PEA (HR 1,28; 95% CI 0,95-1,71) na descendência. A comparação entre a exposição materna com antipsicóticos antes e durante a gravidez não obteve diferença no risco para ambas as doenças (PHDA: HR 0,74; IC 95% 0,62-0,87; PEA: 0,88; IC 95% 0,70-1,10). O risco para as duas doenças não foi significativamente diferente entre irmãos com e sem exposição a antipsicóticos <i>in utero</i> (PHDA: HR 1,14; IC 95% 0,79-1,64; PEA: 1,34; IC 95% 0,75-2,39).
Analisar resultados da gravidez, neonatais e psicossociais de mulheres medicadas com antipsicóticos injetáveis de longa duração. Nguyen T et al. 2022, Austrália, estudo de coorte retrospectivo	Mulheres grávidas medicadas com antipsicóticos injetáveis de longa duração entre 1999 e 2017 (N=36). Sem grupo de controlo, mas foi feita comparação com resultados obtidos no <i>WA Mother and Babies 2015 report</i>.	Resultados obstétricos, neonatais e psicossociais adversos de grávidas medicadas com antipsicóticos injetáveis de longa duração.	Houve 38 gestações de 36 mulheres medicadas com antipsicóticos injetáveis de longa duração. 14 mulheres (36,8%) estavam também medicadas com olanzapina ou quetiapina. Verificaram-se duas malformações congénitas (5,7%). Em comparação com o <i>WA Mother and Babies 2015 report</i>, as grávidas tratadas com antipsicóticos injetáveis de longa duração estavam mais propensas a complicações obstétricas, como diabetes gestacional (p<0,001), pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional (p=0,005) e rotura prematura de membranas (p=0,001), bem como a probabilidade de os seus recém-nascidos terem de ser internados em unidades de Neonatologia também era maior (p<0,001). Também tiveram taxas elevadas de internamentos psiquiátricos durante a gravidez (31,5%). Os resultados foram semelhantes para antipsicóticos de 1ª e de 2ª geração.
Avaliar a taxa de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais e de morbilidade neonatal de recém-nascidos expostos a antipsicóticos <i>in utero</i>. Heinonen E et al. 2022, Suécia, estudo de coorte retrospectivo	Recém-nascidos, nascidos entre julho de 2006 e dezembro de 2017 na Suécia. Grupo exposto: com exposição a antipsicóticos <i>in utero</i> (N=2677). Grupo de controlo: sem exposição a antipsicóticos <i>in utero</i> (N mães medicadas com antipsicóticos antes/após a gravidez=34492; N mães não medicadas com antipsicóticos=1262047).	Internamento em unidade de Neonatologia.	Os antipsicóticos mais usados foram a quetiapina (N=1021), a olanzapina (N=771) e o aripirazol (N=334). Nos de 1ª geração, o mais usado foi a levomepromazina (N=251). A probabilidade de os recém-nascidos expostos nascerem por cesariana, prematuros, PIG e terem Índice de Apgar aos 5 minutos <7 era maior; as mães desses tinham maior probabilidade de terem desenvolvido diabetes gestacional (p<0,001). Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos na incidência de pré-eclâmpsia (antipsicóticos durante vs. antes/após a gravidez: p=0,729; antipsicóticos durante a gravidez vs. sem uso de antipsicóticos: p=0,512). GIG (antipsicóticos durante vs. antes/após a gravidez: p=0,121; antipsicóticos durante a gravidez vs. sem uso de antipsicóticos: p=0,060) e morte perinatal (antipsicóticos durante vs. antes/após a gravidez: p=0,357; antipsicóticos durante a gravidez vs. sem uso de antipsicóticos: p=0,108). 19,3% dos recém-nascidos expostos a antipsicóticos e 7,8% dos não expostos foram internados na UCIN (aRR 1,7; IC 95%: 1,6-1,8), com um risco adicional se exposição na gravidez avançada. Nos expostos, obtiveram-se riscos superiores de sintomas de abstinência (aRR17,7; IC 95%: 9,6-32,6), distúrbios neurológicos (aRR 3,4; IC 95%: 2,4-5,7) e hipertensão pulmonar persistente (aRR: 2,1; IC 95%: 1,4-3,1); os riscos absolutos foram de 1,3%, 1,8% e 1,0%, respetivamente.

Bibliografia

1. World Health Organization. Schizophrenia. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. Consultado pela última vez a 2024/01/14.
2. Li X, Zhou W, Yi Z. A glimpse of gender differences in schizophrenia. *Gen Psychiatr*. 2022 Aug 30;35(4):e100823. doi: 10.1136/gpsych-2022-100823. PMID: 36118418; PMCID: PMC9438004.
3. Vigod SN, Seeman MV, Ray JG, *et al*. Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996-2009): a population-based study in Ontario, Canada. *Schizophr Res*. 2012 Aug;139(1-3):169-75. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.010. Epub 2012 Jun 1. PMID: 22658526.
4. Rochon-Terry G, Gruneir A, Seeman MV, *et al*. Hospitalizations and emergency department visits for psychiatric illness during and after pregnancy among women with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2016 Apr;77(4):541-7. doi: 10.4088/JCP.14m09697. PMID: 27035409.
5. Gogos A, Sbisa AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:615356. doi: 10.1155/2015/615356. Epub 2015 Sep 27. PMID: 26491441; PMCID: PMC4600562.
6. Møller-Olsen C, Friedman SH, Prakash C, North A. Clinical characteristics of maternal mental health service users treated with mood stabilizing or antipsychotic medication. *Asia Pac Psychiatry*. 2018 Jun;10(2):e12304. doi: 10.1111/appy.12304. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29226616.
7. Wright T, Stevens S, Wouldes TA. MOTHERS AND THEIR INFANTS CO-ADMITTED TO A NEWLY DEVELOPED MOTHER-BABY UNIT: CHARACTERISTICS AND OUTCOMES. *Infant Ment Health J*. 2018 Nov;39(6):707-717. doi: 10.1002/imhj.21742. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30339733.
8. Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis CL, *et al*. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study. *BJOG*. 2014 Apr;121(5):566-74. doi: 10.1111/1471-0528.12567. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24443970.
9. Simoila L, Isometsä E, Gissler M, *et al*. Schizophrenia and induced abortions: A national register-based follow-up study among Finnish women born between 1965-1980 with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2018 Feb;192:142-147. doi: 10.1016/j.schres.2017.05.039. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28615119.
10. Zhong QY, Gelaye B, Fricchione GL, Avillach P, Karlson EW, Williams MA. Adverse obstetric and neonatal outcomes complicated by psychosis among pregnant women in the United States. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 May 2;18(1):120. doi: 10.1186/s12884-018-1750-0. PMID: 29720114; PMCID: PMC5930732.

11. Gupta R, Brown HK, Barker LC, Dennis CL, Vigod SN. Rapid repeat pregnancy in women with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2019 Oct;212:86-91. doi: 10.1016/j.schres.2019.08.007. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31420202.
12. Fabre C, Pauly V, Baumstarck K, *et al.* Pregnancy, delivery and neonatal complications in women with schizophrenia: a national population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Sep 7;10:100209. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100209. PMID: 34806069; PMCID: PMC8589714.
13. Simoila L, Isometsä E, Gissler M, Suvisaari J, Halmesmäki E, Lindberg N. Obstetric and perinatal health outcomes related to schizophrenia: A national register-based follow-up study among Finnish women born between 1965 and 1980 and their offspring. *Eur Psychiatry.* 2018 Aug;52:68-75. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.04.001. Epub 2018 May 4. PMID: 29734128.
14. Simoila L, Isometsä E, Gissler M, Suvisaari J, Halmesmäki E, Lindberg N. Schizophrenia and pregnancy: a national register-based follow-up study among Finnish women born between 1965 and 1980. *Arch Womens Ment Health.* 2020 Feb;23(1):91-100. doi: 10.1007/s00737-019-0948-0. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30762149; PMCID: PMC6987069.
15. Vigod SN, Fung K, Amartey A, *et al.* Maternal schizophrenia and adverse birth outcomes: what mediates the risk? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2020 May;55(5):561-570. doi: 10.1007/s00127-019-01814-7. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31811316.
16. Leslie K, Barker LC, Brown HK, *et al.* Risk of interpersonal violence during and after pregnancy among people with schizophrenia: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2023 Mar 6;195(9):E322-E329. doi: 10.1503/cmaj.220689. PMID: 36878538; PMCID: PMC9987232.
17. Männistö T, Mendola P, Kiely M, *et al.* Maternal psychiatric disorders and risk of preterm birth. *Ann Epidemiol.* 2016 Jan;26(1):14-20. doi: 10.1016/j.annepidem.2015.09.009. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26586549; PMCID: PMC4688227.
18. Logue TC, Wen T, Monk C, *et al.* Trends in and complications associated with mental health condition diagnoses during delivery hospitalizations. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Mar;226(3):405.e1-405.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2021.09.021. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34563500.
19. Judd F, Komiti A, Sheehan P, Newman L, Castle D, Everall I. Adverse obstetric and neonatal outcomes in women with severe mental illness: to what extent can they be prevented? *Schizophr Res.* 2014 Aug;157(1-3):305-9. doi: 10.1016/j.schres.2014.05.030. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24934903.
20. Frayne J, Nguyen T, Allen S, Hauck Y, Liira H, Vickery A. Obstetric outcomes for women with severe mental illness: 10 years of experience in a tertiary multidisciplinary antenatal clinic. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Oct;300(4):889-896. doi: 10.1007/s00404-019-05258-x. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31410569.

- 21.** Frayne J, Hauck Y, Nguyen T, Liira H, Morgan VA. Reproductive planning, vitamin knowledge and use, and lifestyle risks of women attending pregnancy care with a severe mental illness. *Scand J Prim Health Care*. 2021 Mar;39(1):60-66. doi: 10.1080/02813432.2021.1882081. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33569975; PMCID: PMC7971324.
- 22.** Frayne J, Lewis L, Allen S, Hauck Y, Nguyen T. Severe mental illness and induction of labour: outcomes for women at a specialist antenatal clinic in Western Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014 Apr;54(2):132-7. doi: 10.1111/ajo.12143. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24172035.
- 23.** Baer RJ, Chambers CD, Bandoli G, Jelliffe-Pawlowski LL. Risk of preterm birth by subtype among Medi-Cal participants with mental illness. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;215(4):519.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.017. Epub 2016 Jun 18. PMID: 27329688.
- 24.** Magnus MC, Havdahl A, Morken NH, Wensaas KA, Wilcox AJ, Håberg SE. Risk of miscarriage in women with psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*. 2021 Sep;219(3):501-506. doi: 10.1192/bjp.2020.259. PMID: 33448259; PMCID: PMC7611718.
- 25.** Harris EL, Frayne J, Allen S, Renganathan K, Nguyen TN. Psychiatric admission during pregnancy in women with schizophrenia who attended a specialist antenatal clinic. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2019 Sep;40(3):211-216. doi: 10.1080/0167482X.2018.1461832. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29671666.
- 26.** Akaishi T, Tarasawa K, Fushimi K, *et al*. Risk Factors Associated With Peripartum Suicide Attempts in Japan. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2250661. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50661. PMID: 36633845; PMCID: PMC9857025.
- 27.** Petersen I, McCrea RL, Osborn DJ, *et al*. Discontinuation of antipsychotic medication in pregnancy: a cohort study. *Schizophr Res*. 2014 Oct;159(1):218-25. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.034. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25171856.
- 28.** Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E, *et al*. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry*. 2016 Sep 1;73(9):938-46. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1520. PMID: 27540849; PMCID: PMC5321163.
- 29.** Friedman SH, Moller-Olsen C, Prakash C, North A. Atypical antipsychotic use and outcomes in an urban maternal mental health service. *Int J Psychiatry Med*. 2016 Aug;51(6):521-533. doi: 10.1177/0091217417696739. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28629296.
- 30.** Freeman MP, Sosinsky AZ, Goetz-Mogollon L, *et al*. Gestational Weight Gain and Pre-pregnancy Body Mass Index Associated With Second-Generation Antipsychotic Drug Use During Pregnancy. *Psychosomatics*. 2018 Mar-Apr;59(2):125-134. doi: 10.1016/j.psym.2017.09.002. Epub 2017 Sep 21. PMID: 29078988.

- 31.** Onken M, Mick I, Schaefer C. Paliperidone and pregnancy-an evaluation of the German Embryotox database. *Arch Womens Ment Health*. 2018 Dec;21(6):657-662. doi: 10.1007/s00737-018-0828-z. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29569043.
- 32.** Galbally M, Frayne J, Watson SJ, Snellen M. Psychopharmacological prescribing practices in pregnancy for women with severe mental illness: A multicentre study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Jan;29(1):57-65. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.1103. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30497841.
- 33.** Schaffer AL, Zoega H, Tran DT, Buckley NA, Pearson S, Havard A. Trajectories of antipsychotic use before and during pregnancy and associated maternal and birth characteristics. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019 Dec;53(12):1208-1221. doi: 10.1177/0004867419847764. Epub 2019 May 15. PMID: 31088287.
- 34.** Galbally M, Frayne J, Watson SJ, Morgan V, Snellen M. The association between gestational diabetes mellitus, antipsychotics and severe mental illness in pregnancy: A multicentre study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020 Feb;60(1):63-69. doi: 10.1111/ajo.12986. Epub 2019 May 29. PMID: 31141172.
- 35.** Hálfðánarson Ó, Cohen JM, Karlstad Ø, *et al*. Antipsychotic use in pregnancy and risk of attention/deficit-hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a Nordic cohort study. *Evid Based Ment Health*. 2022 May;25(2):54-62. doi: 10.1136/ebmental-2021-300311. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34810174; PMCID: PMC9046752.
- 36.** Nguyen T, Frayne J, Watson S, Lebedevs T, Teoh S, Galbally M. Long-acting injectable antipsychotic treatment during pregnancy: Outcomes for women at a tertiary maternity hospital. *Psychiatry Res*. 2022 Jul;313:114614. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114614. Epub 2022 May 10. PMID: 35576628.
- 37.** Heinonen E, Forsberg L, Nörby U, Wide K, Källén K. Neonatal morbidity after fetal exposure to antipsychotics: a national register-based study. *BMJ Open*. 2022 Jun 29;12(6):e061328. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061328. PMID: 35768086; PMCID: PMC9244682.
- 38.** Gilbody S, Peckham E, Man MS, *et al*. Bespoke smoking cessation for people with severe mental ill health (SCIMITAR): a pilot randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2015 May;2(5):395-402. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00091-7. Epub 2015 Apr 28. PMID: 26360283.
- 39.** Nunes E, Narigão M. Cessação tabágica na Gravidez: Guia Para Profissionais de Saúde. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2015.
- 40.** Crockford D, Addington D. Canadian Schizophrenia Guidelines: Schizophrenia and Other Psychotic Disorders with Coexisting Substance Use Disorders. *Can J Psychiatry*. 2017 Sep;62(9):624-634. doi: 10.1177/0706743717720196. PMID: 28886671; PMCID: PMC5593250.

- 41.** American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 548: weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Jan;121(1):210-2. doi: 10.1097/01.aog.0000425668.87506.4c. PMID: 23262962.
- 42.** Cooper SJ, Reynolds GP; Barnes T, *et al.* BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol.* 2016 Aug;30(8):717-48. doi: 10.1177/0269881116645254. Epub 2016 May 4. PMID: 27147592.
- 43.** McCloskey LR, Wisner KL, Cattan MK, Betcher HK, Stika CS, Kiley JW. Contraception for Women With Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry.* 2021 Mar 1;178(3):247-255. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20020154. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33167674.
- 44.** Galletly C, Castle D, Dark F, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016 May;50(5):410-72. doi: 10.1177/0004867416641195. PMID: 27106681.
- 45.** Solari H, Dickson KE, Miller L. Understanding and treating women with schizophrenia during pregnancy and postpartum--Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol.* 2009 Winter;16(1):e23-32. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19164844.
- 46.** Babbitt KE, Bailey KJ, Coverdale JH, Chervenak FA, McCullough LB. Professionally responsible intrapartum management of patients with major mental disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Jan;210(1):27-31. doi: 10.1016/j.ajog.2013.06.024. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23791565.
- 47.** Oliver R. Contraceptive and sexual health care issues in women with schizophrenia. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2013 Oct;39(4):289-91. doi: 10.1136/jfprhc-2013-100704. PMID: 24062500.
- 48.** Kalichman SC, Sikkema KJ, Kelly JA, Bulto M. Use of a brief behavioral skills intervention to prevent HIV infection among chronic mentally ill adults. *Psychiatr Serv.* 1995 Mar;46(3):275-80. doi: 10.1176/ps.46.3.275. PMID: 7796217.
- 49.** Morgan VA, Di Prinzio P, Valuri G, Croft M, McNeil T, Jablensky A. Are familial liability for schizophrenia and obstetric complications independently associated with risk of psychotic illness, after adjusting for other environmental stressors in childhood? *Aust N Z J Psychiatry.* 2019 Nov;53(11):1105-1115. doi: 10.1177/0004867419864427. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31339337.
- 50.** Teigset CM, Mohn C, Rund BR. Perinatal complications and executive dysfunction in early-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2020 Mar 4;20(1):103. doi: 10.1186/s12888-020-02517-z. PMID: 32131788; PMCID: PMC7057649.
- 51.** Verdolini N, Mezquida G, Valli I, *et al.* PEPs GROUP. Obstetric complications and clinical presentation in first episode of psychosis. *Acta Neuropsychiatr.* 2023 Jun;35(3):156-164. doi: 10.1017/neu.2023.9. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36861430.

- 52.** Niemelä S, Sourander A, Surcel HM, *et al.* Prenatal Nicotine Exposure and Risk of Schizophrenia Among Offspring in a National Birth Cohort. *Am J Psychiatry*. 2016 Aug 1;173(8):799-806. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15060800. Epub 2016 May 24. PMID: 27216261.
- 53.** Rose D, Trevillion K, Woodall A, Morgan C, Feder G, Howard L. Barriers and facilitators of disclosures of domestic violence by mental health service users: qualitative study. *Br J Psychiatry*. 2011 Mar;198(3):189-94. doi: 10.1192/bjp.bp.109.072389. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21160053.
- 54.** Kieler H, Artama M, Engeland A, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ*. 2012 Jan 12;344:d8012. doi: 10.1136/bmj.d8012. PMID: 22240235.
- 55.** Nörby U, Forsberg L, Wide K, Sjörs G, Winblad B, Källén K. Neonatal Morbidity After Maternal Use of Antidepressant Drugs During Pregnancy. *Pediatrics*. 2016 Nov;138(5):e20160181. doi: 10.1542/peds.2016-0181. PMID: 27940758.
- 56.** McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, *et al.*; endorsed by the British Association for Psychopharmacology. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol*. 2017 May;31(5):519-552. doi: 10.1177/0269881117699361. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28440103.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

