



Como gerir o stress e a depressão na gravidez?

ANA FILIPA SANTOS LEANDRO¹

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**
2016

Orientadora: Dr^a Rosa Macedo²

¹ Aluna do 6^o ano do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço: Rua de S.Martinho, Lote nº13, 5000-270, Vila Real, Portugal

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Largo do Prof Abel Salazar, nº2, 4099-033 Porto, Portugal

² Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia Obstetrícia

Afiliação: Centro Hospitalar do Porto. Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

RESUMO

Introdução: O Stress e a Depressão Perinatal atualmente devem ser encarados como um problema de Saúde Pública, uma vez que podem ter consequências negativas tanto para a mãe como para o feto. Estas geralmente iniciam-se na pré-concepção, agravam durante a gestação e conseqüentemente no pós-parto, principalmente quando a doença não é diagnosticada atempadamente e tratada de forma adequada. Este tema permanece controverso e ofuscado, uma vez que o universo intrauterino nos traz muitas incertezas em relação a possíveis atitudes na orientação e tratamento

Objetivos: Com este estudo pretende-se, fazer uma revisão bibliográfica sobre a depressão na gravidez e os mais recentes avanços nesta área.

Desenvolvimento: A análise deste tema visa o enquadramento epidemiológico, seguindo da descrição dos fatores de risco. Posteriormente será abordada a problemática do rastreio da patologia, como diagnosticar, possíveis complicações, e conseqüentemente uma reflexão sobre os vários tratamentos possíveis e riscos adstritos.

Conclusão: A depressão e o stress na gravidez apresentam-se como uma temática vasta e cada vez mais estudada pela comunidade científica. Apesar disto, as conclusões dos estudos são muitas vezes controversas, por vezes devido às limitações das amostras, pelo facto de se tratar de uma área eticamente complexa. A prática clínica neste campo ainda exige evolução ao nível do rastreio, do diagnóstico atempado e de oferta de tratamentos mais adequados, de forma a minimizar os efeitos nefastos para a mãe e para o feto, com o objetivo de alcançar o sucesso terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE

Depressão, Gravidez, Perinatal, Rastreio, Antidepressivos

ABSTRACT

Introduction: Stress and Perinatal Depression should be regarded as a Public Health problem, since they can have harmful consequences for both the mother and the fetus. These generally begin in preconception, worsen during pregnancy and consequently in the postpartum period, especially when the disease is not diagnosed in time and treated properly. This topic remains controversial and obfuscated, as the intrauterine universe brings many uncertainties regarding possible attitudes in counseling and treatment

Objectives: This study aims to make a literature review on depression in pregnancy and the latest advances in the area.

Development: The analysis of this theme will begin with an epidemiological framework, following a description of the risk factors. Later, will be addressed the issue of the depression screening, how to establish a diagnosis, possible complications, and consequently a reflection on the various possible treatments and assigned risks.

Conclusion: Depression and stress in pregnancy are presented as a vast thematic and relatively well studied by the scientific community. Despite this, the findings of the studies are often controversial, sometimes due to the limitations of the samples, because it is an ethically complex area. Clinical practice in this field also requires progress in terms of screening, early diagnosis and offer of the most appropriate treatments, in order to minimize adverse effects to the mother and the fetus, and achieve therapeutic success.

KEY WORDS

Depression, Pregnancy, Perinatal, Screening, Antidepressants

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG – *The American College of Obstetricians and Gynecologists*

ADT – Antidepressivos Tricíclicos

AHRS - *Agency for Healthcare Research and Quality*

APA - *American Psychiatric Association*

BDI - *Beck Depression Inventory*

BPN - Baixo Peso ao Nascer

CES-D - *Center for Epidemiologic Study Depression Scale*

EPDS - *Edinburgh Postnatal Depression Scale*

HPPRN - Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido

ISRS - Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

ISRSN - Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

PDSS - Postpartum Depression Screening Scale

PHQ -9 - Patient Health Questionnaire-9

PTI - Psicoterapia Interpessoal

TEC – Terapia Electroconvulsiva

TCC - Terapia Cognitiva-Comportamental

USPSTF- *United States Preventive Services Task Force*

INDICE

INTRODUÇÃO	1
MÉTODOS	2
EPIDEMIOLOGIA	3
FACTORES DE RISCO	4
RASTREIO E DIAGNÓSTICO	5
COMPLICAÇÕES DA DEPRESSÃO	9
TRATAMENTO.....	11
TIPOS DE TRATAMENTO	11
Terapias Comportamentais	11
Terapia Cognitiva-Comportamental.....	11
Psicoterapia Interpessoal.....	12
Tratamento Farmacológico.....	12
Riscos da Farmacoterapia	13
Terapia Eletroconvulsiva.....	16
Luminoterapia.....	16
ABORDAGEM AO TRATAMENTO	17
CONCLUSÃO	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

Introdução

A gestação é um período de vida da mulher que envolve mudanças a nível físico, hormonal, psíquico cuja inserção social pode ter consequências na saúde mental. A depressão perinatal, sendo um fenómeno de elevada prevalência pode ocorrer desde a gravidez até a 12 meses após o parto ^[1]. Este termo, também designado de Depressão Materna, engloba várias condições, nomeadamente a Depressão Pré-natal, os Blues e Depressão Pós-Parto ^[2]. Nesta revisão será abordada a Depressão Pré-natal.

Esta é encarada como um grave problema de Saúde Pública, e a sua crescente importância fez com que a pesquisa de Fatores de Risco, a forma como realizar um rastreio desta patologia e o modo de proceder a um Diagnóstico e Tratamento o mais precoce e eficaz, fosse cada vez mais necessário.

Na área do Tratamento, gera-se alguma controvérsia nomeadamente quanto ao risco-benefício da utilização dos psicofármacos durante a gravidez, uma vez que ainda há pouca informação em relação às consequências que a própria depressão, por si só, traz à mãe e ao feto, bem como os possíveis efeitos laterais da terapêutica ^[3].

A escolha deste tema surgiu do interesse suscitado pelas áreas da Obstetrícia e da Saúde Mental, e do desejo de aprofundar o conhecimento acerca desta temática. *Assim este trabalho tem como **Objetivo** fazer uma **revisão** focada na informação disponível sobre os fatores de riscos, as possíveis **complicações** numa depressão não tratada, a **eficácia** das intervenções de **rastreio** e **diagnóstico**, os **diversos tratamentos disponíveis**, e as **recomendações** para o tratamento durante a gravidez.*

Métodos

Para a realização deste trabalho foi feita uma pesquisa *online* nas bases de dados UptoDate, PubMed, Scopus, PsycINFO e Medscape, utilizando as palavras-chave: “*pregnancy depression*”; “*prenatal depression*”, “*antidepressants in pregnancy*”. Foram analisados títulos e *abstracts* de língua inglesa. Para a escolha das referências foi dada prioridade a artigos mais relevantes e recentes.

Epidemiologia

A depressão e outras síndromes depressivas são altamente prevalentes e afetam desproporcionalmente as mulheres. O pico de incidência nas mulheres é durante os anos reprodutivos, levando à possibilidade do aparecimento de um episódio depressivo (ou recidiva nas mulheres previamente diagnosticadas) durante a gravidez [4].

As taxas de distúrbios de humor são aproximadamente iguais nas mulheres grávidas e não grávidas [5].

A prevalência estimada de depressão e ansiedade perinatal varia entre os estudos, pelo que se estima que seja entre 7% a 20% nos países de desenvolvidos, enquanto nos países em desenvolvimento tenham sido relatadas taxas superiores a 20%, embora menos pesquisa tenha sido conduzida nestas áreas [6]. Para além disso, cerca de 14.5% das mulheres grávidas experienciam um novo episódio de depressão (major ou minor) durante a gestação.

Enquanto, Gavin *et al* constatou que no primeiro trimestre a prevalência era de 11,0 %, e, no segundo e terceiro trimestres sofreria um decréscimo para 8,5% [1]. Bennett *et al*, encontra uma tendência oposta, cuja prevalência era de 7,4% durante o primeiro, 12,8 % no segundo, e de 12% durante o terceiro trimestre [7].

Fatores de Risco

Os fatores de risco para a depressão pré-natal são semelhantes aos da depressão pós-parto, no entanto os problemas de saúde mental neste período têm recebido muito menos atenção, apesar de serem o preditor mais significativo de bem-estar no pós-parto [8].

Por tal motivo, é importante que os profissionais de saúde reconheçam os fatores pessoais e epidemiológicos que permitam identificar as mulheres que sofrem de Depressão Pré-natal.

O risco de depressão durante a gravidez é mais alto nas mulheres com antecedentes pessoais (em particular durante a gravidez ou pós-parto) ou uma história familiar de depressão, no entanto é comum algumas grávidas experienciarem o seu primeiro episódio depressivo durante a gravidez. Outro fator de risco comum é a falta de apoio social e de um nível socioeconómico baixo [9,10].

Outros fatores de risco para a depressão incluem: 1) história de abuso físico, emocional ou sexual e/ou violência doméstica; 2) história (ou atual) de tabagismo, consumo de álcool e/ou uso de substâncias; 3) complicações na última gravidez ou aborto espontâneo; 4) eventos de vida adversos e de alto “*stress*”; 5) estado civil de solteira; 6) ter mais de 3 filhos; e 7) gravidez não planeada ou não desejada [11,12].

Clínica, Rastreio e Diagnóstico

Como já foi referido anteriormente, os problemas de saúde mental no período pré-natal recebem menos atenção que no pós-parto e isso deve-se a algumas razões, nomeadamente as mulheres serem encaradas como "*hormonalmente protegidas*" de distúrbios psicológicos durante a gravidez [7]. Elas próprias têm dificuldade em partilhar sintomas de tristeza e irritabilidade devido ao estigma associado à depressão, e à discrepância entre a expectativa de felicidade durante gravidez (e pós-parto) e a sua própria experiência [13]. Também, há uma tendência para a concentração na saúde física (materna e fetal) durante a gravidez, descurando a saúde mental [14], e muitos dos sintomas sobrepõem-se às modificações físicas e mentais experimentadas durante a gravidez, tornando-se o diagnóstico difícil e muitas vezes até ignorado [13,15].

A maioria das pacientes apresenta sintomas atípicos de depressão e não queixas somáticas específicas reconhecidas, tais como fadiga, perda de energia, alterações do sono e do apetite, em vez de humor deprimido. Assim, pode ser difícil distinguir entre sintomas da gravidez "normais", que são comuns durante gravidez, e queixas somáticas atípicas, que podem estar relacionadas com a depressão ou a ansiedade. Isto, obviamente, torna o diagnóstico mais complicado sem uma avaliação padronizada [6].

Iniciaremos por realizar um **Rastreio**, de maneira a facilitar o diagnóstico, que irá beneficiar tanto a saúde das grávidas como das crianças, pois quanto mais precoce este problema for identificado, mais precocemente será instituído o tratamento.

No entanto, a maioria dos estudos sugere que este procedimento não é praticado por muitos profissionais de saúde, pela falta de *guidelines* baseadas em evidências referentes aos intervalos recomendados (ex, de tempo ou frequência) para o rastreio, e devido a escalas e objetivos ideais (ex, depressão major versus minor) ainda não terem sido identificados e devidamente sinalizados. Assim podem-se perder oportunidades de carácter importante para a identificação de mulheres em risco de depressão [2].

Apesar das evidências de benefício serem limitadas, o Comité do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomenda aos médicos o rastreio dos pacientes pelo menos uma vez durante o período perinatal para a depressão e sintomas de ansiedade usando uma escala padronizada, validada. O rastreio deve ser conjugado com o acompanhamento e tratamento adequados, quando indicado [16].

Assim, apesar de não haver uma escala própria para a depressão perinatal, outras podem ser utilizadas. O quadro abaixo resume os meios de rastreio disponíveis para a depressão em adultos.

QUADRO I: ESCALAS DE RASTREIO DE DEPRESSÃO MATERNA (adaptado de NIHCM Foundation, 2010)

ESCALA	DESCRIÇÃO
<p><i>Beck Depression Inventory</i> (Escala de Depressão de Beck)</p>	<p>-Usada para detetar sintomas depressivos. -Completada pelo doente. -7 itens (demora menos de 5 minutos).</p>
<p><i>Center for Epidemiologic Study Depression Scale</i> (Escala de Depressão do Centro de Estudo Epidemiológico)</p>	<p>-Mede sintomas e comportamentos depressivos na última semana. -Completada pelo doente. -20 questões (demora cerca de 5 minutos).</p>
<p><i>Edinburgh Postnatal Depression Scale</i> (Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo)</p>	<p>-Criada especificamente para identificar doentes em risco de depressão pós-parto. -Avalia sintomas de depressão e ansiedade. -Completada pelo doente. -10 questões (demora 5-10 minutos). -É a escala mais utilizada em grávidas e mulheres no pós-parto.</p>
<p><i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> (Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton)</p>	<p>-Determina o nível de depressão do doente antes, durante e após o tratamento. -Administrada pelo clínico. -21 itens mas o score é baseado nas primeiras 17 questões (demora 15-20 minutos).</p>
<p><i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> (Escala de Depressão de Montgomery-Asberg)</p>	<p>-Utilizada para medir o grau de severidade dos sintomas depressivos e a modificação na severidade dos sintomas durante o tratamento. -Administrada pelo clínico. -<i>Check-list</i> com 10 itens (demora 15 minutos).</p>
<p><i>Patient Health Questionnaire – 2</i> (Questionário da saúde do paciente -2)</p>	<p>-Duas questões relacionadas com o humor: 1) <i>Durante as duas semanas anteriores, sentiu-se em baixo, depressiva ou sem esperança?</i> 2) <i>Durante as duas semanas anteriores, sentiu pouco interesse ou prazer em fazer coisas?</i> -Completada pelo doente e administrado pelo clínico (demora menos de um minuto).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> -A um resultado positivo deve seguir-se uma escala mais abrangente. -Utilizada pela ACOG e pela <i>United States Preventive Services Task Force</i> (USPSTF)
<p><i>Patient Health Questionnaire-9 (PHQ -9)</i> (Questionário da Saúde do Paciente -9)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Utilizada no rastreio da depressão e na monitorização da severidade dos sintomas durante o tratamento. -Completada pelo doente. -Questionário com 9 itens (demora cerca de 5-10 minutos).
<p><i>Postpartum Depression Screening Scale</i> (Escala de Rastreio da Depressão Pós-parto)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Utilizada para identificar mulheres em grande risco para depressão pós-parto. -Completada pelo doente. -Questionário de 35 itens (demora 5-10 minutos).
<p><i>RAND 3 – Question Screen</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> -3 itens relacionados com adaptação e 8 itens de rastreio de depressão. -Completada pelo doente (demora menos de 1 minuto).

Havendo um elevado número de escalas disponíveis, em 2005 a *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) realizou uma revisão com o objetivo de identificar a precisão de cada uma das escalas no rastreio para a depressão perinatal.

Para as mulheres com apenas Depressão Major, a especificidade para as *Escalas: Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS); **Postpartum Depression Screening Scale** (PDSS), e **Beck Depression Inventory** (BDI) foi relativamente alta. Em contrapartida, as sensibilidades variaram muito mais. A EPDS e o PDSS mostraram ser mais sensíveis do que a BDI.

Para pacientes com depressão major ou minor, nas seguintes escalas: EPDS, BDI, PDSS, e *Center for Epidemiologic Study Depression Scale* (CES-D) a especificidade permaneceu elevada, mas os resultados de sensibilidade foram muito mais baixos em comparação com os das mulheres apenas com depressão major.

Assim, os resultados mostram que várias escalas de rastreio identificam a depressão pré-natal, com maior sensibilidade para a depressão major, em relação à deteção da doença por si só, isto é, também na fase inicial, o que seria o objetivo. Se for assumido que no caso de um

rastreio da depressão é pior ter falsos-negativos do que falsos-positivos, a sensibilidade será então mais importante que a especificidade [1].

Atualmente, a EDPS apesar de ter surgido para avaliar a depressão pós-parto tem sido o meio de rastreio mais utilizado para detetar a depressão durante a gravidez [17].

É importante lembrar que o rastreio não substitui o diagnóstico, mas pode ajudar na identificação de mulheres em risco de depressão, com necessidade de uma avaliação mais aprofundada e acompanhamento do tratamento.

Os sinais e sintomas de depressão no período pré-natal são similares aos que ocorrem noutros períodos na vida da mulher, pelo que as escalas de rastreio podem ajudar na sua diferenciação [2].

A Associação Psiquiátrica Americana (APA) e o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5.ª edição (DSM-V) definem a depressão pré-natal como uma sub-categoria do distúrbio depressivo major, pelo que os critérios de diagnóstico apresentam-se no Quadro II.

QUADRO II: CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE UM EPISÓDIO DE DEPRESSÃO MAJOR (American Psychiatric Association (APA)) (adaptado de Stewart DE, 2011)

- Cinco ou mais dos seguintes sintomas durante um período de duas semanas, sendo que os sintomas representam uma mudança no anterior funcionamento, e com pelo menos um dos primeiros dois sintomas incluídos:
 - Humor depressivo a maior parte do dia, quase todos os dias;
 - Interesse e prazer marcadamente diminuídos em relação a todas, ou quase todas as atividades diárias, quase todos os dias;
 - Perda de peso significativa não estando em dieta ou ganho de peso (ex: alteração do peso em mais de 5% do peso corporal num mês), ou diminuição ou aumento de apetite quase todos os dias;
 - Insónia ou hipersónia quase todos os dias;
 - Agitação/Retardamento psicomotor(a) quase todos os dias;
 - Fadiga ou perda de energia, quase todos os dias;
 - Sentimentos de desvalorização ou culpa excessiva/inapropriada, quase todos os dias;
 - Capacidade de concentração e pensamento diminuídas ou indecisão, quase todos os dias;
 - Pensamento de morte recorrente, ideação suicida recorrente sem um plano específico ou tentativa de suicídio ou plano específico de suicídio;

- Os sintomas não podem corresponder a critérios de diagnóstico de um episódio misto (incluindo sintomas de hipomania e mania).
- Os sintomas causam angústia e prejuízo no funcionamento social, ocupacional, entre outras áreas importantes, clinicamente significativos.
- Os sintomas não são consequência de uma condição médica (ex: hipotiroidismo) ou efeitos fisiológicos diretos de substâncias (ex: droga de abuso ou medicação)

Complicações da depressão

Durante a gravidez, os riscos de uma depressão não tratada podem ser mais graves aos do uso de antidepressivos, pelo que os médicos devem sugerir o tratamento da maneira mais informada e guiada. Embora as mulheres com doença mental sejam frequentemente encorajadas a suspender a medicação, estudos demonstram que a interrupção prévia à concepção está associada a uma taxa mais elevada de recorrência, em comparação às que permanecem com os antidepressivos [9].

Não tratada, a depressão durante a gravidez pode ter muitos riscos para a mãe e o feto.

O suicídio é o resultado mais catastrófico. Além disso, as mulheres deprimidas são mais propensas a participar em práticas pouco saudáveis durante a gravidez, como o tabagismo e o abuso de substâncias ilícitas [13]. Outro exemplo é a má nutrição, em parte devido à falta de apetite, levando a um baixo ganho de peso durante a gravidez e ao risco de atraso no crescimento intrauterino. Também está provado que, as mulheres deprimidas têm menos cuidado pré-natal e investem menos no cuidado da sua gravidez. Para além disso, detêm mais dores e desconforto durante a gravidez, relatando com mais intensidade náuseas, dores de estômago, falta de ar, sintomas gastrointestinais, e tonturas em comparação com as mulheres sem depressão [18,19].

Assim a depressão pré-natal tem sido associada a maus resultados na gravidez e nascimento, tais como, pré-eclâmpsia materna, restrição do crescimento intra-uterino, menor perímetro cefálico, aumento de intervenções cirúrgicas no parto, índice de Apgar mais baixo e mais admissões na unidade de cuidados intensivos neonatal [20]. A relação da depressão com o baixo peso ao nascimento e com o risco de parto prematuro é inconclusiva, já que alguns estudos mostram um risco aumentado, enquanto outros não [5].

Não se sabe bem a etiologia destas alterações mas pensa-se que possa estar diretamente relacionada com a hiperatividade do eixo hipófise-adrenal devido ao aumento do stress, que induz a hipersecreção de hormonas como o cortisol e catecolaminas, que atravessam a placenta, e por sua vez aumentam a contratilidade do miométrio, podendo provocar o parto pré-termo ou mesmo a perda da gravidez.

Assim, verificou-se que recém-nascidos de mulheres deprimidas têm perfis fisiológicos idênticos aos das suas mães, com níveis de cortisol e catecolaminas elevados, e níveis periféricos de dopamina e serotonina diminuídos [21].

Se a depressão continua no período pós-parto, existe o risco de ocorrência de efeitos a longo prazo sobre a criança como: a pobre vinculação mãe-bebé, o atraso cognitivo e de competências linguísticas, o desenvolvimento emocional prejudicado, e problemas comportamentais. Estudos mostram que estes bebés têm tendência para apresentar maior

irritabilidade, menor atividade e atenção, e menos expressões faciais em comparação aos filhos nascidos de mães sem depressão.

Se nos primeiros quatro meses o bebê for exposto a um ambiente materno deprimido, mesmo que a mãe receba tratamento, os sintomas de atraso do desenvolvimento da criança permanecem. À medida que estas crianças crescem, talvez devido à exposição precoce ou continuada de um ambiente doméstico stressante, são mais propensas a ter instabilidade emocional e transtornos de conduta, tentativa de suicídio, e por isso, necessitam de serviços de saúde mental ^[18].

Sabe-se muito menos acerca do impacto da depressão na gravidez, feto, recém-nascido e mãe, em relação ao impacto dos antidepressivos. A falta de conhecimento é particularmente preocupante, dado que a maiorias das mulheres com depressão não é tratada devidamente nem atempadamente ^[5].

Tratamento

Embora a depressão e outras doenças depressivas atualmente não possam ser curadas, na maioria dos pacientes os sintomas podem ser controlados com psicoterapia focada, farmacoterapia apropriada, ou a combinação dos dois [22]. Em mulheres grávidas com depressão major, o objetivo global do tratamento é atingir ou manter eutímia materna, limitando assim a exposição tanto materna como fetal aos efeitos nocivos da depressão não ou incompletamente tratada. Idealmente, isso seria conseguido através de modalidades de tratamento que não têm a possibilidade de prejudicar a gravidez ou o feto em desenvolvimento.

As modalidades não farmacológicas eficazes podem alcançar estes objetivos para muitas, mas não todas as grávidas. De fato, um número considerável de mulheres beneficia de tratamentos com antidepressivos para atingir ou manter a eutímia durante a gravidez. Por outro lado, o uso de antidepressivos no tratamento da depressão materna tem aumentado constantemente nas últimas duas décadas, o que tem suscitado dúvidas acerca dos riscos versus benefícios na escolha para uma boa prática [4].

Tipos de Tratamento

- **Terapias Comportamentais**

A psicoterapia é suportada por alguns estudos como sendo igualmente efetiva no tratamento da depressão e de outras doenças mentais durante o período perinatal. Esta deve ser realizada por especialistas treinados no tipo de tratamento específico. Por exemplo, a Terapia cognitiva-comportamental (TCC) e a Psicoterapia interpessoal são ambas efetivas no tratamento, podendo ser usadas individualmente ou em conjunto, no entanto nem todos os terapeutas têm treino para todas as formas de terapia, o que pode acabar por determinar o tratamento posto em prática [23].

- **Terapia Cognitiva-comportamental**

A TCC é uma psicoterapia estruturada, de grupo ou individual, na qual os terapeutas e os doentes trabalham em conjunto, de forma a monitorizar e modificar o pensamento, o humor e o comportamento através de educação e implementação de estratégias de forma a conseguirem mudanças positivas [24].

Este tipo de terapia tem resultado no tratamento de diversas doenças mentais, tais como a depressão, a ansiedade, ataques de pânico, doenças obsessivo-compulsivos e distúrbios

alimentares na população geral, com uma taxa de sucesso entre os 52-97% [23]. No entanto, a maioria dos estudos individuais de TCC, para a depressão perinatal têm-se centrado sobretudo no tratamento da depressão pós-parto, pelo que são necessárias investigações adicionais sobre a eficácia da TCC no tratamento de depressão pré-natal [4].

- Psicoterapia interpessoal

A psicoterapia interpessoal (PTI) é focada em pelo menos uma destas áreas-alvo: disputa e transição de papéis, lutos complicados e défices interpessoais, sendo efetiva na redução de sintomas depressivos e aumentando a adaptação social nas mulheres com depressão.

Em algumas meta-análises e estudos recentes é sugerido que a PTI é mais efetiva no tratamento de depressão em comparação com as outras psicoterapias. Também tem mostrado bons resultados no tratamento da depressão pré-natal.

• Tratamento Farmacológico

O tratamento de primeira linha são os antidepressivos. Caso haja um distúrbio de ansiedade presente, as benzodiazepinas podem ser benéficas. Estas em conjunto com os hipnóticos podem ser úteis na depressão pré-natal na ajuda contra a insónia intermitente. Os Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) são a classe mais frequentemente prescrita, seguida pelos inibidores selectivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRSNs) e depois pelos antidepressivos tricíclicos (ADTs) [23].

Os antidepressivos atravessam a placenta e entram na circulação fetal, além disso o feto também pode ser exposto através do líquido amniótico, o que significa uma exposição a quantidades ainda maiores do que normalmente consideradas [5]. Posto isto, nenhum dos agentes foi provado absolutamente seguro nas mulheres grávidas, no entanto existem dados mais tranquilizadores sobre os ISRSs do que nas outras classes.

Por exemplo, um estudo mostrou que as concentrações séricas no cordão umbilical dos antidepressivos eram quase sempre inferiores às concentrações séricas maternas. A diferença entre a concentração sérica no sangue materno e fetal foi significativamente inferior para a *sertralina*, seguida da *paroxetina*, *fluoxetina* e por último o *escitalopram*. Sendo assim, a *sertralina* é o antidepressor que produz menor exposição fetal. Estas diferenças podem possivelmente ser explicadas, não só pelo peso molecular, mas também pela semivida e pela diferente ligação dos fármacos às proteínas, tendo em conta que quando ligados a estas, os fármacos não atravessam a placenta.

Verificou-se que um aumento na dose da medicação materna durante a gravidez não era necessariamente acompanhado por um aumento comparável em exposição fetal.

As maiores concentrações de metabolito em relação ao composto original presentes nas amostras de soro do cordão umbilical, sugerem que o feto é capaz de metabolizar e eliminar os medicamentos, pelo menos em alguma extensão. Com a depuração de drogas fetal, a concentração desta aproxima-se, no máximo, a um terço da dos adultos, pelo que é encorajador saber que o uso materno de antidepressivos no final da gravidez não leva à acumulação de medicamento na circulação fetal [25].

Riscos da Farmacoterapia

Aborto espontâneo

Os resultados da pesquisa são variados quando se analisa as taxas de uso de antidepressivos e a sua relação com o aborto espontâneo, e podem ser confundidos com o efeito da própria doença. Alguns estudos sugerem que as mulheres que tomam antidepressivos durante a gravidez têm uma taxa mais elevada de aborto espontâneo (3,9%), independentemente do tipo de antidepressivo, enquanto outros sugerem o contrário [13]. O fato de muitos estudos não controlarem adequadamente fatores de risco importantes para o aborto espontâneo, como o histórico de aborto, idade materna, tabagismo materno, a gravidade da depressão materna, transtornos psiquiátricos concomitantes (incluindo distúrbios de uso de substâncias), outros diagnósticos para quais os antidepressivos podem ser prescritos e uso materno de outros medicamentos que também podem elevar o risco de aborto espontâneo, faz com que não seja possível estabelecer uma associação [4].

Efeitos de crescimento e na idade gestacional

Há uma série de estudos que associam a exposição aos antidepressivos com o baixo peso ao nascer (BPN) [9], às crianças pequenas para a idade gestacional e ao parto pré-termo, mas nem todos os estudos mostram estas associações [26].

Em suma, o uso de antidepressivos durante a gravidez pode estar associado a pequenas diminuições do BPN, no entanto a depressão materna pode ser responsável por essa relação. Além disso, os dados da meta-análise mais recente sugerem que a diferença média de peso entre os bebês expostos e não expostos aos antidepressivos é de aproximadamente 74 g, pelo que o seu significado clínico é questionável [4,27].

Quanto ao parto pré-termo, há evidências de um maior risco associado ao uso de antidepressivos nas meta-análises mais recentes a abordar este tema, contudo mais uma vez, ainda não está claro se este aumento é independente de outros fatores, como a gravidade da depressão e outras comorbidades psiquiátricas [4].

Malformações estruturais

Os antidepressivos em geral e, mais especificamente, os ISRSs não têm sido associados com o aumento do risco de malformações congênitas major [28,29]. No entanto, parece haver um pequeno, mas estatisticamente significativo risco para anomalias cardiovasculares (principalmente defeitos do septo) com alguns agentes individuais, tal como a paroxetina, e possivelmente também com a fluoxetina. Os resultados contraditórios e os fatores adicionais tornam em geral, difícil traduzir a literatura para a prática clínica. Mesmo que a relação entre ISRSs e defeitos cardíacos seja causal, ainda não está estabelecido quais os agentes específicos mais ou menos seguros, apesar de estar implícito que a paroxetina e a fluoxetina têm um maior risco do que outros ISRS. Além disso, agrupar todos os defeitos cardiovasculares ou cardíacos limita a tradução clínica devido à grande variedade de defeitos em consideração que são expressos ao longo de um amplo espectro de gravidade e risco médico. Não está claro, por exemplo, se os ISRSs estão associados ao desenvolvimento de formas mais graves de defeitos septais, incluindo aqueles que requerem tratamento cirúrgico, ou se a exposição in útero aos antidepressivos afeta as taxas de oclusão espontânea do defeito septal. Em relação aos ADT e aos ISRSN, a maioria dos estudos não tem mostrado nenhuma associação entre o seu uso na gravidez e malformações estruturais. A potencial relação entre a exposição à clomipramina e defeitos cardíacos fetais requer uma análise mais aprofundada [4].

Síndrome de adaptação neonatal

Em alguns recém-nascidos previamente expostos a antidepressores tricíclicos foram observados sintomas de abstinência temporários nas primeiras 12 horas de vida, incluindo agitação, irritabilidade, retenção urinária, obstrução intestinal, e, ocasionalmente, convulsões [13,30].

A síndrome de adaptação neonatal ocorre, por vezes, nos recém-nascidos expostos aos ISRSs, imediatamente após o nascimento. Os sintomas incluem taquipneia, hipoglicemia, temperatura instável, irritabilidade, choro fraco ou ausente, e convulsões. Estes sintomas ocorreram em 15-30% das mulheres que tomaram ISRSs no final da gravidez. Os sintomas nos recém-nascidos são transitórios e geralmente resolvem em 2 semanas ou mais cedo após o

parto. Apesar dos mecanismos subjacentes continuarem por determinar, algumas hipóteses têm sido propostas para explicar estes sintomas, incluindo uma interação gene-ISR, um aumento transitório e/ou supressão dos neurotransmissores de monoamina refletindo uma "retirada" ou "interrupção" do síndrome, toxicidade farmacológica relacionada com o aumento dos níveis de ISR ou alterações na função cerebral [26].

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

Um risco aumentado de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) foi encontrado nos recém-nascidos, cujas mães foram tratadas com ISRs, principalmente no terceiro trimestre da gravidez. A HPPRN é caracterizada por um desvio do sangue da direita para a esquerda, através do canal arterial e forame oval, resultando em hipoxia neonatal. Se for crónico e grave, os bebés podem desenvolver insuficiência cardíaca direita.

A taxa de base desta condição é entre 0,5 e 2 por mil e é fatal em cerca de 10% dos casos. No entanto, estudos recentes sugerem que o risco absoluto pode ser elevado para 3-6 por 1000 nos recém-nascidos expostos a ISRs durante a gravidez. A exposição aos antidepressivos tricíclicos e aos ISRN não foi associada à HPPRN, porém os estudos são limitados pelo seu uso menos frequente na gravidez [26].

Devido às evidências conflitantes, a *Food and Drug Administration* (FDA) concluiu que "é prematuro chegar a qualquer conclusão sobre uma possível ligação entre o uso de ISR durante a gravidez e a HPPRN", pois, se realmente houver um risco associado, o aumento do risco absoluto é tão pequeno que não justificaria a interrupção do antidepressivo antes do parto, dado o elevado risco de depressão pós-parto [9].

Efeitos neuro-comportamentais neonatais

Há relativamente poucos estudos efetuados que se focam nos efeitos, in útero, da exposição dos antidepressivos no desenvolvimento neuro comportamental, motor e cognitivo. A maioria dos estudos destaca os períodos logo após o parto ou durante a primeira infância. Há poucos dados disponíveis a respeito se estes resultados são ou não relacionados com o funcionamento cognitivo ou comportamental e se estes persistem pelo resto da vida.

Muitos estudos não controlam adequadamente os efeitos potenciais do QI da mãe, a situação socioeconómica, a exposição fetal ao álcool e à nicotina, a duração e gravidade da depressão, e exposição fetal concomitante com outra medicação que também podem afetar o desenvolvimento cerebral. Além disto, faltam dados sobre os efeitos dos medicamentos antidepressivos individualmente, tal como mais estudos a avaliar os seus efeitos independentes

no desenvolvimento neuro comportamental, cognitivo e motor tanto no início como no final da infância.

- **Terapia Electroconvulsiva**

A Terapia Electroconvulsiva (TEC) é uma modalidade terapêutica utilizada na depressão grave, catatônica, ou psicótica, onde o efeito antidepressivo rápido é urgentemente necessário e o tempo de latência para o efeito terapêutico associado à farmacoterapia pode ser intolerável. Embora a TEC tenha sido usada com segurança durante os três trimestres da gravidez e não tenham sido relatadas complicações fetais ou ao nascimento, os agentes anestésicos e bloqueadores neuromusculares que são comumente utilizados como parte das técnicas modernas da TEC ultrapassam a barreira placentária, e alguns casos sugerem que a redução da frequência cardíaca fetal, as contrações uterinas e o parto prematuro possam ser efeitos adversos no final da gravidez ^[4].

- **Luminoterapia**

A Luminoterapia, ou terapia de luz brilhante, é eficaz no tratamento da depressão sazonal. No entanto, alguns estudos referem que este tratamento também é eficaz na depressão pré-natal, sem efeitos adversos observados na gravidez. Assim, num estudo com 16 mulheres com depressão pré-natal, a exposição matinal à luz brilhante (60 minutos a 10.000 lx) foi associada a uma redução de 49% nos sintomas depressivos ao longo de 3 semanas. Uma nova melhoria foi observada em sete pacientes que continuaram com o tratamento durante mais 5 semanas. Posto isto, os autores sugerem que os benefícios da terapia de luz são promissores para as mulheres grávidas com depressão e que, embora este tratamento não possa ser um substituto dos medicamentos antidepressivos em todas as mulheres, pode desempenhar um papel importante no tratamento de certos subgrupos de mulheres ^[4,23].

Abordagem ao tratamento

O tratamento deve envolver uma abordagem em escalada, e a sua resposta clínica deve ser monitorizada, de preferência com uma escala validada como a PHQ-9. As mulheres com depressão leve de início recente (≤ 2 semanas) podem ser cuidadas inicialmente com vigilância e, aconselhamento ou estímulo para o exercício. Se nenhuma melhoria ocorrer dentro de 2 semanas, o médico deve recomendar terapia cognitivo-comportamental ou psicoterapia interpessoal. Embora o uso de antidepressivos na depressão leve ou moderada seja controverso, estes podem ser utilizados nalgumas mulheres, como por exemplo: quando a terapia cognitivo-comportamental ou psicoterapia interpessoal não é acessível; quando têm uma fraca resposta a estas terapias; quando estão incapacitadas de realizar atividades habituais; se têm uma história de depressão grave; uma resposta anterior a um antidepressivo ou preferência pessoal.

A terapia cognitivo-comportamental individual ou em grupo, ou a psicoterapia interpessoal devem ser recomendadas inicialmente para as mulheres grávidas com depressão moderada. Se não houver melhoria dentro de 8 semanas (ou mais cedo em mulheres com comprometimento da função, uma história de depressão grave ou uma resposta anterior a antidepressivos), ou se existe uma preocupação sobre o risco de suicídio, os antidepressivos devem ser fortemente considerados.

Para a depressão grave, um antidepressivo, terapia cognitivo-comportamental, e psicoterapia interpessoal são todas escolhas válidas. A preferência do paciente, a dificuldade de acesso ou em obter uma resposta à terapia cognitivo-comportamental ou psicoterapia interpessoal, e a necessidade de uma resposta mais rápida são todos argumentos a favor do uso de antidepressivos. Embora não tenha sido estudado especificamente em mulheres grávidas, uma combinação de terapia com antidepressivos e psicoterapia foi mostrado numa meta-análise de três estudos resultar em taxas de remissão modestamente mais altas e menores taxas de recaída do que qualquer uma destas sozinhas.

O tratamento para mulheres com depressão pré-existente que estão a planear uma gravidez ou que já estão grávidas, deve ter em conta a gravidade dos episódios passados e atuais de depressão, a resposta ao tratamento, e as preferências da paciente. Se a depressão corrente ou passada é ligeira a moderada, caso a mulher prefira, pode-se proceder à redução gradual do antidepressivo enquanto se faz a transição para psicoterapia interpessoal ou terapia cognitivo-comportamental. Contudo, a monitorização cuidadosa é recomendada para detetar deterioração ou recaída, que parecem ser comuns durante a gravidez e no período pós-parto, em particular se o antidepressivo é descontinuado abruptamente. A escolha do antidepressivo deve basear-se no perfil de efeitos secundários, na resposta passada do paciente, e no agente com o perfil de risco mais baixo para a mãe e o feto com base nos dados disponíveis. Em geral,

os ISRS são semelhantes em termos de eficácia, têm menos efeitos colaterais fetais e maternos do que os ADT. A maioria dos estudos têm sugerido perfis de risco semelhantes para os ISRSN e ISRS, apesar de dados da Swedish Medical Birth Register indicarem que o risco dos ISRSNs se encontra entre os antidepressivos tricíclicos e os ISRSs. A paroxetina deve ser evitada, se possível, uma vez que entre todos os antidepressivos, tem a associação mais forte com malformações cardíacas.

Os antidepressivos devem ser iniciados com a menor dose eficaz e gradualmente aumentados conforme o necessário para atingir a remissão. As alterações fisiológicas durante a gravidez podem exigir doses mais elevadas em mulheres grávidas do que em mulheres não grávidas. A monoterapia é geralmente preferível a uma combinação de antidepressivos ou a um antidepressivo combinado com uma benzodiazepina, uma vez que as últimas abordagens têm sido associadas a taxas mais elevadas de malformações cardíacas no feto. Os dados sobre o uso da duloxetina, a desvenlafaxina, bupropiona e mirtazapina em mulheres grávidas são escassos. Antidepressivos para os quais há mais dados sobre o uso durante a gravidez são uma escolha mais segura ^[31].

De forma a tranquilizar a mulher, pode-se realizar uma avaliação detalhada da anatomia fetal, através de uma ecografia de alta-resolução durante a gravidez. Além disso, os recém-nascidos expostos a antidepressivos no terceiro trimestre da gravidez, devem ser observados durante um período mais longo do que o típico 1-2 dias pós-parto, de modo a que os sintomas neonatais resultantes da exposição ao antidepressivo possam ser reconhecidos e, se necessário, tratados. Atualmente, as crianças afetadas são geralmente tratadas de forma conservadora com a sua observação num meio controlado com pouca luz e pequenas refeições frequentes ^[9].

Como já foi referido anteriormente, a terapia electroconvulsiva é reservada para o tratamento de depressão severa resistente ou depressão associada a sintomas psicóticos ou um risco elevado de suicídio ^[31].

O quadro abaixo apresenta as recomendações da ACOG e da APA relativamente à abordagem do tratamento mais correta nos diferentes cenários possíveis.

QUADRO III: RECOMENDAÇÕES DA ACOG E APA (Adaptado de NIHCM Foundation, 2010)

<i>Mulheres que pensam engravidar</i>	<ul style="list-style-type: none">-Para mulheres sob medicação antidepressiva que tenham sentido sintomas ligeiras ou tenham estado assintomáticas pelo menos nos últimos 6 meses, será apropriado reduzir a dose ou descontinuar antes de engravidar.-Descontinuação da medicação pode não ser apropriada em mulheres com história de depressão severa e recorrente (ou que tenha uma doença psicótica, doença
---------------------------------------	--

	<p>bipolar ou outra doença psiquiátrica que requer medicação, ou história de suicídio).</p> <p>-Mulher com sintomas psicóticos e suicidas deve ser referenciada a um psiquiatra para tratamento agressivo.</p>
<i>Todas as mulheres grávidas</i>	-Independente das circunstâncias, uma mulher com sintomas suicidas ou psicóticos deve ser referenciada a um psiquiatra para tratamento agressivo.
<i>Mulheres grávidas que estejam medicadas</i>	<p>-Mulheres psiquiatricamente estáveis, que preferem manter-se medicadas podem fazê-lo após discussão dos riscos e benefícios com o psiquiatra e obstetra que a acompanham.</p> <p>-Mulheres que pretendam descontinuar a medicação, caso não tenham sintomas irão tentar diminuir ou parar com o fármaco. Mulheres com história de depressão recorrente estão em grande risco de recaída se a medicação for descontinuada.</p> <p>-Mulheres com depressão recorrente ou que tenham sintomas apesar de medicadas irão beneficiar de psicoterapia, em vez de ou concomitantemente, à farmacoterapia.</p> <p>-Mulheres com depressão severa (tentativas de suicídio, incapacidade funcional ou perda de peso) devem manter-se com a medicação. Se a doente recusar ser medicada, deve ser tentado um tratamento alternativo e haver monitorização, preferivelmente antes da descontinuação.</p>
<i>Mulheres grávidas que não estejam medicadas</i>	<p>-Psicoterapia pode ser benéfica a mulheres que preferam evitar a medicação.</p> <p>-Para mulheres que pretendam evitar a medicação, os riscos e os benefícios deverão ser avaliados e discutidos, incluindo o estadió da gestação, sintomas, história de depressão e outras condições e circunstâncias (ex: se é fumadora, tem dificuldade em ganhar peso).</p>

Conclusão

Este trabalho teve como objetivo estudar a temática da depressão no período gestacional, sendo possível concluir-se que se trata de um tema bastante vasto, interessante e complexo.

Além de já ser um tema bastante abordado, continua a ser objeto de estudo pela comunidade científica, pois ainda há muita falta de informação relativamente à maneira mais efetiva de se realizar um rastreio e de como se prosseguir após um resultado positivo. Também continua a haver muitas dúvidas em relação ao uso de psicofármacos, pois a possibilidade de complicações para o feto, mínima segundo a maior parte dos estudos, acaba sempre por entrar no processo de decisão início/continuação e escolha dos fármacos, deixando muitas vezes esta opção de lado.

Como já foi abordado anteriormente, é importante que a comunidade médica esteja consciente e informada sobre esta entidade na Medicina Materna-Fetal, de forma a educar e informar outros profissionais de saúde, pacientes e os seus familiares, sobre o risco benefício da terapêutica com psicofármacos durante a gravidez. Especial atenção deve ser dada aos sinais e sintomas depressivos de forma a identificar-se precocemente e a acompanhar atempadamente estas situações clínicas.

Em conclusão, os testes de rastreio são uma ferramenta essencial no diagnóstico e acompanhamento destas mulheres utilizando os antidepressivos durante a gravidez como uma arma terapêutica eficaz, mas que exige um controlo e um conhecimento da parte dos clínicos e dos pacientes, no intuito de se obter uma empatia médico-doente para resultar numa mais-valia nos resultados a objetivar.

Referências Bibliográficas

- 1 - Gaynes B. N., Gavin N., Meltzer-Brody S., Lohr K. N., Swinson T., Gartlehner G., Brody S., Miller W. C. (2005) Perinatal Depression: Prevalence, Screening Accuracy, and Screening Outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 119: 1-5.
- 2 - National Institute for Health Care Management Foundation (NIHCM Foundation) (2010) Screening for Maternal Depression. Disponível em URL: https://www.health.ny.gov/community/pregnancy/health_care/perinatal/maternal_depression/providers/screening.htm.
- 3 - Li D., Liu L., Odouli R. (2009) Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod*, 24 (1):146-153.
- 4 - Epstein R. A., Moore K. M., Bobo W. V. (2014) Treatment of nonpsychotic major depression during pregnancy: patient safety and challenges. *Dove Press Journal: Drug, Healthcare and Patient Safety*: 109–129.
- 5 - Chaudron L. H. (2013) Complex Challenges in Treating Depression During Pregnancy. *Am J Psychiatry* 170:12-20.
- 6 - Biaggi A., Conrov S., Pawlby S., Pariante C.M. (2016) Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 191: 62-77.
- 7 - Bennett H. A., Einarson A., Taddio A., Koren G., Einarson T.R. (2004) Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet.Gynecol.*103: 698–709.
- 8 - Lancaster C. A., Gold K. J., Flynn H. A. *et al* (2010): Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 202 (1): 5-14,
- 9 - Reminick A., Cohen S., Einarson A. (2013) Managing depression during pregnancy. *Women's Health*. 527-535.
- 10 - Raisänen S., Lehto S. M., Nielsen H. S., Gissler M., Kramer M. R., Heinonen S. (2014) Risk factors for and perinatal outcomes of major depression during pregnancy: a population-based analysis during 2002-2010 in Finland. *BMJ Open*.
- 11 - Stuart-Parrigon K., Stuart S. (2014) Perinatal Depression: An Update and Overview. *Curr Psychiatry Rep* 16:468.

- 12 - Martini J., Petzoldt J., Einsle F., Beesdo-Baum K., Hofler M., Wittchen H. (2015) *Journal of Affective Disorders* 175: 185-195.
- 13 - Marcus S. (2009) Depression during Pregnancy: Rates, Risks and Consequences. *Can J Clin Pharmacol*, 16 (1): e15-e22.
- 14 - Bowen A., Muhajarine N., (2006a) Antenatal depression. *Can.Nurse*. 102:26–30.
- 15 - Nylén K. J., Williamson J. A., O'Hara M. W., Watson D., Endelinger J. (2013) Validity of somatic symptoms as indicators of depression in pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 16:203-210.
- 16 - American College of Obstetrics and Gynecology. Committee on Obstetric Practice (2010) Committee opinion No 453: Screening for Depression During and After Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 115: 394-395.
- 17 - Martins C. S. R., Motta J. V. S., Quevedo L. A., Matos M. B., Pinheiro K. A. T., Souza L. D. M., Silva R. A., Pinheiro R. T., Coelho F. M. C. (2015) Comparison of two instruments to track depression symptoms during pregnancy in a sample of pregnant teenagers in Southern Brazil. *Journal of Affective Disorders* 177:95–100.
- 18 - Marcus S. M., Heringhausen J. E. (2009) Depression in Childbearing Women: When Depression complicates Pregnancy. *Prim Care*, 36 (1): 151-165.
- 19 - Yanikkerem E., Ay S., Mutlu S., Goker A. (2013) Antenatal depression: Prevalence and risk factors in a hospital based Turkish sample. *Journal of Pakistan Medical Association*. Vol.63 NO.4
- 20 - Szegda K., Markenson G., Bertone-Johnson E. R., Chasan-Taber (2014) Depression during pregnancy: a risk factor for adverse neonatal outcomes? A critical review of the literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 27(9): 960-967.
- 21 - Csaszar E., Melechercikova K., Dubovicky M. (2014) Neuroendocrine and behavioral consequences of untreated and treated depression in pregnancy and lactation. *Neuroendocrinology Letters*. Volume 35 (Suppl.2):169-174.
- 22 - Nutt D. J., Davidson J. R., Gelenberg A. J., et al. (2010) International consensus statement on major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. Vol.71 Suppl. E1:e08.
- 23 - Williams J. (2014) Best Practice Guidelines for Mental Health Disorders in Perinatal Period. BC Reproductive Mental Health Program & Perinatal Service BC.

- 24 - Avni-Barron O., Hoagland K., Ford C. *et al* (2010) Preconception Planning to Reduce the Risk of Perinatal Depression and Anxiety Disorders. *Expert Rev of Obstet Gynecol*, 5 (4): 421- 435.
- 25 - Hendrick, V., Stowe Z. N., Altshuler L. L., Hwang S., Lee E., Haynes D. (2003) Placental Passage of Antidepressant Medications. *Am J Psychiatry* 160: 993–996.
- 26 - Yonkers K. A., Wisner K. L., Stewart D. E. (2009) The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*, 31 (5): 403-413.
- 27 - Jensen H. M., Gron R., Lidegaard O., M Pedersen L. H., Andersen P. K., Kessing L. V. (2013) The effects of maternal depression and use of antidepressants during pregnancy on risk of a child small for gestational age. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- 28 - Alwan S., Reefhuis J., Rasmussen S. A., Olney R. S., Friedman J. M. (2007) Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risks of Birth Defects. *New England Journal of Medicine* 356;26.
- 29 - Huybrechts K. H., Palmsten K., Avorn J., Cohen L. S., Holmes L. B., Franklin J. M., Mogun H., Levin R., Kowal M., Setoguchi S., Hernández-Díaz S. (2014) Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Defects. *New England Journal of Medicine* 370;25.
- 30 - Osborne L. M., Birndorf C. A., Szkodny L. E., Wisner K. L. (2014) Returning to tricyclic antidepressants for depression during childbearing: clinical and dosing challenges. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- 31 - Stewart D. E. (2011) Depression during pregnancy. *N Engl J Med* 365: 1605-16011.