



Psicose Pós-Parto

Vítor Hugo Jesus Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Doutora Sílvia Alexandra Albuquerque e Castro Almeida

maio de 2020

Dedicatória

Aos meus pais, pelo amor, compreensão e acima de tudo pelo esforço que fazem todos os dias para me proporcionar a melhor educação.

Ao meu irmão, pelo exemplo e lições que me transmite todos os dias.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha orientadora, a Doutora Sílvia Alexandra Albuquerque e Castro Almeida, pela pronta disponibilidade em me aceitar como seu orientando e pela ajuda e crítica prestadas à elaboração desta dissertação.

Quero agradecer à Faculdade de Ciências da Saúde por todos estes anos de aprendizagem e pelas oportunidades que me proporcionou no sentido de me tornar melhor aluno e futuro médico.

Gostaria, por fim, de agradecer à minha família, à Inês e aos meus amigos pelo apoio, força, companheirismo e ajuda a me tornar naquilo que sou hoje.

Resumo

Introdução: Certos momentos na História ajudam-nos a perceber a progressão crescente de conhecimento acerca das patologias psiquiátricas perinatais e a entender o rumo da nosologia e classificação psiquiátrica das doenças do puerpério. A noção de que existe uma relação entre o parto e o início de doença psiquiátrica é uma ideia que remonta até o tempo de Hipócrates e a Grécia Antiga.

A psicose pós-parto caracteriza-se por alucinações, delírios e angústias paranoides e surge nas duas primeiras semanas após o parto. Com prevalência de 2-4/1000, consiste numa patologia grave, para a mãe e para o bebé, por estar associada a um risco acrescido de evoluções ou progressões catastróficas como suicídio ou infanticídio.

Na gravidez vários fatores de risco, tais como vivências infantis traumáticas, depressão materna, violência doméstica, consumo excessivo de álcool, toxicod dependência e gravidez na adolescência, podem comprometer as capacidades parentais e o desenvolvimento da criança. Sendo este um período crítico e decisivo para a saúde da mãe e do bebé, importa detetar certas situações de risco acrescido, nomeadamente a psicose pós-parto, e intervir precocemente.

A abordagem desta entidade deve assentar numa identificação precoce e intervenção atempada, com o maior perfil de segurança possível para o agregado familiar no seu todo. O regime de tratamento deverá ser um regime intensivo em consulta da especialidade e de internamento e a terapêutica farmacológica deverá consistir em benzodiazepinas, antipsicóticos, lítio e eletroconvulsivoterapia, sem descurar o papel da psicoterapia.

Várias patologias podem estar associadas ao quadro de psicose pós-parto, mas nenhuma tem uma ligação tão forte à mesma quanto a doença bipolar. Vários estudos sugerem uma associação entre estas duas entidades e inclusive descrevem a psicose pós-parto como um valioso indicador de diagnóstico subjacente de doença bipolar.

É importante fazer uma avaliação integral do estado de saúde das grávidas, no sentido de identificar e tratar situações de risco acrescido. Para a conceptualização de morbimortalidade materna e do recém-nascido associada à psicose pós-parto, torna-se fundamental avaliar a sua severidade, ocorrência e timing, assim como o seu impacto e possíveis consequências para a saúde familiar a longo prazo.

Metodologia: Na elaboração desta revisão da literatura efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados da *Medline (www.pubmed.com)*, *Clinical key*, *Google e Google Scholar*, *Elsevier e Springer* na área de neuro-psiquiatria e em artigos de revistas científicas da especialidade.

Objetivos: Este trabalho tem como objetivos reunir e sintetizar a informação atual sobre psicose pós-parto, relacionar a psicose pós-parto com a morbidade materna e saúde do

recém-nascido e identificar pontos chaves no conhecimento descrito, no sentido de assegurar e melhorar o acompanhamento e monitorização da mãe e do recém-nascido.

Conclusão: A psicose pós-parto pode fazer parte de uma doença crónica ou ocorrer sob a forma de um episódio isolado ou inaugural. Devido à sua evolução e associação com a doença bipolar, mulheres com quadros de mania, hipomania, depressão psicótica, ou com uma perturbação psicótica, devem ser corretamente rastreadas, instruídas e monitorizadas durante as primeiras semanas do pós-parto. O tratamento farmacológico é sempre necessário, mas o suporte familiar e psicossocial são fundamentais na recuperação em doentes com PP, tendo em conta os fatores sociais implicados, as comorbilidades, a gravidade da doença e o risco de suicídio e infanticídio.

Palavras-Chave

Psicose pós-parto;Saúde Mental;Saúde Materna;Saúde do Recém-Nascido; Morbilidade

Abstract

Introduction: Some moments in History help us understand the increasing progression of knowledge of perinatal psychiatric disorders and the course of nosology and psychiatric classification of the disorders of the puerperium. The idea that there is a relation between delivery and the onset of psychiatric disorders is a concept that goes back to the Ancient Greeks and Hippocrates.

Postpartum psychosis is characterized by hallucinations, delusions and paranoid anguish in the first two weeks following delivery. With a prevalence of 2-4/1000, it consists in a serious disorder, for the mother and the baby, by being associated to an increased risk of catastrophic events, such as suicide or infanticide.

In pregnancy, several risk factors, as traumatic child experiences, maternal depression, domestic violence, alcohol abuse, toxic dependency and teenage pregnancy, may compromise parental capabilities and child development. Being a critical and decisive period for mental health of both baby and mother, it's important to detect certain situations of risk and intervene early.

The approach towards this entity must rely on an early identification and a timely intervention, with the highest possible safety profile for the family. The therapeutic regime should be conducted through specialized care and inpatient care, and the pharmacological options should consist in benzodiazepines, antipsychotics, lithium and electroconvulsive therapy, with no neglect of psychotherapy.

Several conditions may be associated with post-partum psychosis, but none of them has such a strong link as bipolar disorder. Several studies suggest an association between these two entities and even describe post-partum psychosis as a valuable indicator of underlying diagnosis of bipolar disorder.

It is important to evaluate fully the health status of pregnant women, in order to identify and treat these situations of increased risk. For the conceptualization of maternal and newborn morbimortality associated to post-partum psychosis, it is crucial to evaluate its severity, occurrence, and timing as well as its impact and future consequences for the family's health in the long term.

Methodology: In the making of this literature revision, a bibliographic research was made on *Medline's (www.pubmed.com)*, *Clinical key's*, *Google and Google Scholar's*, *Elsevier's and Springer's* data bases, and in scientific papers in the field of neuropsychiatry.

Objectives: This essay's objectives are to gather and synthesize current information about postpartum psychosis, to relate postpartum psychosis with maternal morbidity and

newborn's health and to identify key points in stated knowledge in order to improve and assure adequate monitoring and improve maternal health and newborn's health.

Conclusion: Post-partum psychosis can present itself as a single episode or as part of a chronic disorder. Due to its course and association with bipolar disorder, women who present with mania, hypomania, psychotic depression or a psychotic disorder, should be correctly screened, educated and monitored during the first weeks of the puerperium. Pharmacological treatment is always necessary, however psychosocial and family support are essential in the recovery of patients with PP, considering the social factors involved, the comorbidities, severity of the disorder and risk of suicide and infanticide.

Keywords

Postpartum psychosis; Mental Health; Maternal Health; Newborn Health; Morbidity.

Índice

1 - Introdução.....	1
2 - Metodologia.....	5
3 - História.....	7
4 - Psicose pós-parto: definição.....	11
4.1 Epidemiologia.....	11
4.2 Apresentação clínica.....	13
4.3 Rastreio e avaliação.....	15
4.4 Tratamento e profilaxia.....	17
4.1.1 Estabilizadores de humor.....	19
4.1.2 Antipsicóticos.....	20
4.1.3 Antidepressivos.....	21
4.1.4 Eletroconvulsivoterapia.....	22
4.1.5 Terapia hormonal.....	22
4.1.6 Propranolol.....	23
4.5 Prognóstico.....	23
5 - Patologias associadas.....	25
5.1 Doença bipolar.....	25
5.2 Esquizofrenia.....	25
5.3 Depressão major.....	26
5.4 Comorbilidades.....	27
6 - Saúde materna.....	29
6.1 Suicídio perinatal.....	29
6.2 Relação conjugal.....	32
6.3 Relação mãe-bebé.....	32
7 - Saúde neonatal.....	33
7.1 Infanticídio.....	34
8 - Conclusão.....	35
9 - Bibliografia.....	37

Lista de Figuras

Figura 1 - Risco de um episódio de psicose pós-parto.....	12
Figura 2 - Fenótipo de psicose pós-parto	13
Figura 3 - Possível abordagem terapêutica a doentes com psicose pós-parto aguda.....	18
Figura 4 - Taxa de recorrência de psicose pós-parto segundo antecedentes pessoais ...	24

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Fatores de risco conhecidos para psicose pós-parto.....	12
Tabela 2 - Principais sintomas de psicose pós-parto.....	14
Tabela 3 - Questões importantes para o doente e/ou família na abordagem a um quadro de início abrupto sugestivo de psicose pós-parto.....	16
Tabela 4 - Ferramentas importantes de avaliação na abordagem a um quadro de início abrupto sugestivo de psicose pós-parto.....	16
Tabela 5 - Diagnóstico diferencial de causas orgânicas para psicose aguda.....	17
Tabela 6 - Recomendação de tratamento de psicose pós-parto aguda.....	18
Tabela 7 - Causas médicas de alteração do estado mental pós-parto consideradas no diagnóstico diferencial de psicose pós-parto.....	29
Tabela 8 - Fatores de risco para suicídio perinatal.....	30
Tabela 9 - Avaliação do risco de suicídio perinatal.....	31

Lista de Acrónimos e Abreviaturas

APA	Antipsicóticos atípicos
APT	Antipsicóticos típicos
DB	Doença Bipolar
DM	Depressão Major
DPP	Depressão pós-parto
DSM- V	The Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECT	Eletroconvulsivoterapia
EPDS	Edinburgh Postnatal Depression Scale
GABA	Ácido gama-aminobutírico
ICD- 10	Tenth Edition of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
PB	Postpartum blues
PP	Psicose pós-parto
PPOC	Perturbação obsessivo-compulsiva do pós-parto
PPTSD	Perturbação stress pós-traumático do pós-parto
SQZ	Esquizofrenia
SSRI	Inibidor seletivo de recaptção de serotonina
TAC	Terapia de aceitação e compromisso
TCC	Terapia cognitivo comportamental
TCD	Terapia comportamental dialética

1 - Introdução

Psiquiatria perinatal é um termo que se refere a doenças mentais, sua prevenção e tratamento durante a gravidez e o período pós-natal (até 1 ano após o parto). Diz respeito a uma variedade de doenças psiquiátricas como perturbações de ansiedade, depressão pós-natal, psicoses crônicas como a esquizofrenia (SQZ), perturbações alimentares e abuso de substâncias.

Classicamente, as perturbações do pós-parto são classificadas como ‘Postpartum blues/baby blues ou ainda ‘maternity blues’ (PB), Depressão Pós-Parto (DPP) e Psicose Pós-Parto (PP). Mais recentemente foram caracterizadas duas novas categorias, a Perturbação do stress pós-traumático do pós-parto (PPTSD) e a Perturbação Obsessivo-Compulsiva do Pós-Parto (PPOC) (1). Os PBs, são caracterizados por episódios de choro frequentes, irritabilidade, confusão e ansiedade e define-se como uma entidade de labilidade emocional. Embora muito frequentes, com incidências a rondar os 40-85%, geralmente não interferem com o trabalho ou com a vida social das mulheres. Têm um excelente prognóstico, mas PBs que persistem mais de 2 semanas podem conferir vulnerabilidade a perturbações do humor mais severas (1). A DPP é a perturbação psiquiátrica mais comum do puerpério. Caracteriza-se por sentimentos negativos por parte da mãe em relação com o recém-nascido, sentimentos de culpa, sentimentos de falta de capacidade em cuidar do bebé e uma preocupação considerada obsessiva relativamente à segurança e bem-estar do seu filho. Há referências a uma maior associação com a ansiedade neste tipo de perturbação e história de depressão major aumenta o risco desta patologia em 25%, assim como antecedentes de DPP aumentam o risco de recorrência de DPP em 50% (1). A PPTSD tem uma incidência reportada de 5,6% e caracteriza-se por um quadro de tensão, pesadelos, e hiperatividade autonómica que ocorre durante semanas ou meses e pode estar associado a recorrência na gravidez subsequente. A tocofobia é também uma consequência provável encontrada neste tipo de doentes (1). Existe uma preocupação excessiva pela segurança e bem-estar do seu filho – termo conhecido como “neurose maternal”, sendo que a característica mais comum do quadro é a privação de sono da mãe ao ficar permanentemente acordada durante a noite, resultado da repetida vigilância noturna (1). A PPOC pode ocorrer durante a gestação ou durante as primeiras 6 semanas do pós-parto e caracteriza-se por pensamentos repetitivos e intrusivos de que algo estará a ocorrer ao bebé, resultando em rituais de verificação do seu estado. Os pensamentos estão frequentemente relacionados com imagens grotescas de acontecimentos que possam fazer mal ao bebé (1). Pensa-se

inclusive, que as perturbações de ansiedade do pós-parto sejam mais comuns que a DPP, sendo subdiagnosticadas na maioria dos casos.

A gravidez tem um impacto determinante em cada uma das condições referidas acima e por sua vez pode ter um efeito significativo tanto no cuidado pré-natal como pós-natal (2). Trata-se, sem dúvida, de um evento desafiante na vida de qualquer mulher que representa um período de transformação, vulnerabilidade e instabilidade e que se caracteriza por vários desafios e mudanças biológicas, físicas, sociais e emocionais (1). De facto, dar à luz representa um poderoso 'trigger' de mania e psicose (2) e episódios que ocorrem nesta altura associam-se a morbimortalidade significativa, com consequências graves (3). Para uma mulher suscetível, ou com patologia mental de base, a transição para a maternidade pode revelar-se complexa e desestabilizadora e certas perturbações psiquiátricas perinatais comuns podem resultar em sofrimento substancial para as mesmas e para as suas famílias (4).

A depressão perinatal, a ansiedade, a doença bipolar (DB) e a psicose pós-parto (PP) representam problemas de saúde mental que podem ter consequências sérias e devastadoras para a mãe e para a sua família (4). A patologia psiquiátrica no período perinatal pode desestabilizar o laço em desenvolvimento entre a mãe e a criança, com implicações a longo prazo no bem-estar da mulher, do bebé e da família (1).

A PP é observada em cerca de 1-2/1000 grávidas num intervalo de tempo que englobe as primeiras 2-4 semanas após o nascimento do bebé. O início do quadro é súbito e agudo por natureza, podendo ser visto tão cedo como aos 2-3 dias após o nascimento do bebé. A doente pode ter delírios de grandiosidade, delírios paranoides, mudanças súbitas de humor, pensamento confuso e comportamento grosseiramente desorganizado, usualmente caracterizado por uma mudança drástica do funcionamento prévio (1). Dado o seu início agudo, sintomatologia rapidamente evolutiva e associação com suicídio materno e infanticídio, a PP é uma emergência psiquiátrica que na maioria das vezes requer hospitalização psiquiátrica (5). A sua origem é complexa e multifatorial, mas a sua prevalência é maior em doentes com doenças afetivas como a doença bipolar. Atualmente considera-se que primigestas com antecedentes familiares ou pessoais de doença bipolar tipo I seja o fator de risco mais importante implicado no aparecimento desta entidade (4).

Outros fatores associados às perturbações do pós-parto são a idade jovem (inferior a 25 anos), a primiparidade, não casada, ter história de complicações no período perinatal ou parto por cesariana, antecedentes de perturbações psicóticas, eventos passados traumáticos associados a uma carga de stress muito alta, especialmente durante a gravidez e período pré-natal, história de abuso sexual, antecedentes familiares de perturbações no pós-parto (especialmente irmãs ou mães com história deste tipo de

perturbações), traços de personalidade de vulnerabilidade, isolamento social, entre outros (1).

Para o tratamento de depressão bipolar ou episódios isolados prévios de PP é utilizado o lítio mas o seu uso durante a gravidez é controverso, pois contém riscos significativos de malformações congénitas, nomeadamente anomalia de Ebstein e baixo peso ao nascimento do recém-nascido (4).

A terapia electroconvulsiva (ECT) é reconhecida como tendo um benefício muito elevado no campo da PP, sendo considerada segura e uma intervenção efetiva em exacerbações ou recaídas com riscos mínimos de complicações (4).

As doenças do puerpério têm sido largamente subdiagnosticadas. Assim, torna-se importante fazer uma avaliação integral do estado de saúde das grávidas, no sentido de detetar e identificar estes casos e poder abordar corretamente a patologia em questão.

Este trabalho tem como objetivos reunir e sintetizar a informação atual sobre psicose pós-parto, relacionar a psicose pós-parto com a morbidade materna e saúde do recém-nascido e identificar pontos-chaves no conhecimento descrito, no sentido de assegurar e melhorar o acompanhamento e monitorização da mãe e do recém-nascido.

2 - Metodologia

Na elaboração desta revisão da literatura, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados *Medline* (www.pubmed.com), *Google* e *Google Scholar*, *Elsevier* e *Springer*, com a associação da palavra “psychosis” com as palavras: “postpartum”, “pregnancy”, “bipolar disorder”, “anxiety”, “depression”, “squizofrenia”, “suicide”, “newborn”, “infanticide”, “mood disorders”, “electroconvulsive therapy”.

Apenas foram incluídos na pesquisa artigos dos idiomas inglês, francês, alemão e português, tendo-se dado preferência aos artigos publicados nos últimos 10 anos, contudo sem excluir outros menos recentes sempre que o seu conteúdo fosse considerado relevante para o estudo.

3 - História

As contribuições históricas de certos autores no campo da Psiquiatria fundamentam conceitos importantes para a compreensão de fenômenos subjacentes a patologias atuais. Certos momentos na História ajudam a perceber a progressão crescente de conhecimento destas patologias e ajuda a entender o rumo da nosologia e classificação psiquiátrica das doenças do puerpério. Apesar da extensa literatura atual, ainda hoje permanecem questões transversais por toda a Psiquiatria Perinatal relativas a entidades clínicas bem estabelecidas.

O primeiro caso relatado de um síndrome psicótico no pós-parto foi feito no século IV a.C. por Hipócrates ao descrever uma mulher que começou por sofrer de insônia e inquietação, evoluindo para um quadro delirante e comatoso seis dias após ter dado à luz a gêmeos (6). Depois de Hipócrates foi elaborada e adotada por alguns autores uma hipótese baseada nos seus estudos denominada de “lactação metastática” – onde fluídos, principalmente o leite materno, ao se acumularem noutros órgãos como o cérebro, resultavam numa metástase preenchida com leite que em última instância explicaria este quadro psicótico do puerpério (6).

O segundo caso semelhante na literatura foi publicado por Felix Plater, em 1593, no entanto, só no século XVIII foi feita a primeira descrição completa de mania puerperal pelo obstetra Osiander (1797) (7). Entre o século XVI e XIX, vários autores descreveram e observaram casos de delirium, ansiedade, e fobia com respeito ao recém-nascido, assim como perturbações de stress pós-traumático e depressão em mulheres que davam à luz (7).

Esquirol, em 1838, publicou um livro intitulado “*Des maladies mentales*” onde dedicou um capítulo à insanidade puerperal. Neste livro, apresentou noções importantes da psiquiatria perinatal e desenvolveu o conceito psicopatológico subjacente à insanidade puerperal (8). Esquirol propôs uma relação temporal entre o parto e a psicose ao notar que os sintomas começavam nas primeiras semanas após o parto e que o risco de sofrer de uma perturbação psicótica diminuía com o progredir do período pós-parto (8). Esquirol considerava que existia vulnerabilidade acrescida para mulheres com fatores predisponentes como episódios prévios de doença psiquiátrica e história familiar, afirmando que existiria uma tendência hereditária (8).

Anos mais tarde, um estudante de Esquirol, Louis Victor Marcé, 1858, publicou o seu livro “*Traite de la folie des femmes enceintes, des nouvelles accouchées et des nourrices*” onde descreveu a clínica de síndromes puerperais, doenças psiquiátricas na gravidez, o período puerperal e a lactação. Nesta obra, Louis Marcé foi de encontro com as ideias de Esquirol ao referir fatores predisponentes para a doença psiquiátrica puerperal, bem

como as suas características sintomáticas principais (9). Marcé descreveu a entidade clínica com a “*fácies*” típica também descrita por Esquirol, a natureza dos pensamentos e conteúdo delirante da psicose, a presença de albumina na urina e o próprio cheiro que emanava da mulher (9). Marcé questionou-se se estes quadros, e particularmente a mania puerperal, poderiam ser sintomaticamente diferentes de outras psicoses não-puerperais tendo concluído que apesar de haver uma relação clara entre o desenvolvimento da psicose e o parto, esta era indistinguível clinicamente das psicoses não puerperais. Outros autores tiveram contributos igualmente importantes ao longo da história.

Rümke e Kreapelin afirmaram que as doenças psiquiátricas relacionadas com o parto não eram um grupo por si, mas sim esquizofrenias ou psicoses maníaco-depressivas que estariam descontroladas (10). Carp, colega de Rümke, defendeu o diagnóstico e classificação de PP como psicose maníaco-depressiva com traços atípicos e fenómenos catatónicos, diferente de psicose esquizofrénica (11). Durante anos, vários autores defenderam que não havia doença psiquiátrica característica do parto e não consideravam o parto como sendo um fator precipitante nestas psicoses (12). Existia uma posição ambivalente de alguns, considerando que a PP não merecia uma classificação nosológica própria mas defendiam uma etiologia endocrinológica específica para o parto, mesmo na SQZ, mania e depressão (13).

A caracterização da apresentação clínica de um síndrome psicótico do puerpério para os autores que consideravam a PP como entidade própria sofreu alterações e flutuações significativas, com características clínicas diferentes a serem referenciadas como as manifestações nucleares da doença (14). Hamilton, grande autor contribuinte para esta discussão e defensor do conceito de PP como uma entidade clínica separada, veio mais tarde a explicar que os problemas psiquiátricos associados com o parto podiam se manifestar de diferentes formas e que a variabilidade sintomática e manifestações clínicas “caleidoscópicas” eram a característica chave do quadro (14). A perplexidade angustiante era, a seu ver, a característica que fazia a conexão entre a PP e os outros síndromes do pós-parto (14).

Para além da caracterização do quadro e da sua classificação, a etiologia era outro tópico sensível onde existiam opiniões díspares sobre o impacto de fatores biológicos ou psicogénicos na base de síndromes psicóticos nas mulheres grávidas, associados ou não a doenças psiquiátricas crónicas. Foram estudadas possíveis etiologias com bases biológicas, tanto por Hamilton com os seus estudos sobre as hormonas tiroideias e estrogénios, como por outros autores com contribuições importantes (15). Apesar de grande esforço, no seu conjunto os dados existentes não foram motivadores, no entanto alguns estudos apoiaram a hipótese biológica ao sugerir que o início de psicose afetiva

pós-parto estava associada ao aumento da sensibilidade dopaminérgica das mulheres e que esta sensibilidade podia ser modulada pelos estrogénios (15).

Relativamente à hipótese psicológica, foi proposto que os distúrbios da personalidade e as suas características poderiam estar associados a um aumento do risco de PP. Era defendida a ideia de que a análise da personalidade pré-mórbida da mulher podia ser um indicador valioso de suscetibilidade acrescida para estes quadros, e que determinadas personalidades teriam correspondência com riscos acrescidos de patologias diferentes, como por exemplo a personalidade esquizoide e a sua associação com PP esquizofrénica e DPP (16,17,18). Apesar disto, a opinião científica não era unânime, sendo que outros autores consideravam que não haviam diferenças significativas nas personalidades de mulheres com quadro de PP e as saudáveis, e que problemas psicológicos podiam ter um papel mais predominante neste tipo de quadro (19-20).

Atualmente pensa-se que na base da etiologia de doenças do puerpério, como a PP, existe uma combinação de fatores complexa e integrante que despoleta a doença e a precipita e é também corrente a visão de que existem fatores etiológicos como distúrbios da personalidade e “stressores” específicos psicológicos, físicos e psicossociais subjacentes que merecem atenção especial. As questões dos autores referidos e todo o trabalho implicado complementam o conhecimento atual sobre as doenças psiquiátricas do puerpério, e fundamentam opiniões robustas e abordagens terapêuticas eficazes por toda a prática clínica na Psiquiatria Perinatal. Essas mesmas questões com que se depararam e as conclusões que tomaram vão de encontro com a ideia atual de que é crucial definir o perfil psiquiátrico da doente, de forma a ir de encontro com a necessidade de prever, tratar e prevenir situações graves no campo das doenças com manifestações psicoafectivas, maníacas ou delirantes.

Quanto aos sistemas atuais de taxonomia e diagnóstico psiquiátricos, o DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) não reconhece a PP como uma entidade própria. Em vez disso, é utilizada uma designação “com início no pós-parto” como um especificador de início durante a gravidez ou durante as 4 semanas do pós-parto. No ICD-10 (*Tenth Edition of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), a categoria “*Mental and behaviour disorders associated with the puerperium (F 53)*” realça que, clinicamente, as manifestações da PP são tão indistinguíveis (se indistinguíveis de todo) das doenças afetivas ou esquizofrénicas, que uma categoria especial para a PP não se justifica, afirmando ainda que está desprovida de manifestações clínicas específicas quando comparada com estas doenças.

4 - Psicose pós-parto: definição

O ICD-10 contém uma categoria do pós-parto para episódios que se apresentam até às 5 semanas. Esta categoria deverá apenas ser utilizada para episódios que não possuem critérios para outra classificação (21).

O DSM-V corrobora a classificação do ICD-10 e não reconhece a PP como uma identidade própria, no entanto contém um especificador que inclui todos os episódios de humor com início dentro de 4 semanas após o parto (21).

Alguns autores argumentam que a PP é uma condição por si só. No entanto, talvez seja mais apropriado considerar o nascimento como um “trigger” de perturbações do humor com características psicóticas (22).

4.1 Epidemiologia

Em média, 10% das mulheres grávidas e 13% das mulheres no puerpério sofrem de algum tipo de perturbação mental, mais comumente a depressão ou a ansiedade. Esta prevalência é maior em países com baixos ou médios rendimentos, com uma prevalência média de cerca de 16% no período pré-natal e quase 20% no período pós-natal (22).

A prevalência de PP na população ronda os 0,1% a 0,2%, que é significativamente mais baixo que a prevalência de outras doenças do puerpério, como o PB (50% a 75%) ou a DPP (10% a 13%) (23). No entanto, esta estimativa foi determinada num cenário de um país desenvolvido (Edimburgo em 1987) e está potencialmente desatualizada e não generalizada (24). Mais recentemente, uma revisão sistemática de 2017 refere cinco estudos que reportam uma incidência que ronda os 0.89 a 2.6 por 1000 mulheres (22). A PP pode aumentar o risco de futuros episódios psicóticos não-relacionados com a gravidez e é um indicador crítico de diagnóstico subjacente de doença bipolar, com a PP a ocorrer em cerca de 20% a 30% das mulheres com doença bipolar (24,25).

Há várias evidências que suportam um modelo no qual a maioria dos casos de PP representam uma variante de doença bipolar e que as mudanças fisiológicas e hormonais do período perinatal podem ter um papel importante no seu desenvolvimento (22).

Dado o seu início abrupto no puerpério, a hipótese de existência de um componente biológico é fortemente atraente, e especula-se que algumas mulheres possam ter suscetibilidades diferentes relativamente a estas mudanças hormonais fisiológicas. Suscetibilidade familiar, desregulação imunoneuroendócrina, privação de sono e fatores hormonais são elementos que se consideram envolvidos na patogénese desta

entidade, mas o papel dos mesmos ainda não está suficientemente esclarecido ou claro (tabela 1)(26).

A forte associação entre a PP e a DB, por outro lado, é sugerido pela apresentação clínica, progressão do quadro ao longo do tempo, e história familiar (21). O risco aumenta caso a mulher tenha DB e uma história familiar de PP num parente de primeiro grau, aumentando para quase o dobro, quando comparado com mulheres com DB apenas (74% versus 30%) (24).

A PP pode igualmente ser uma apresentação de uma doença psicótica como a SQZ em 3,4% das mulheres, e mulheres com SQZ têm um risco de 25% de exacerbação no puerpério (23-27).

Foram reportadas associações psiquiátricas, sociais e obstétricas com o início deste síndrome, mas a partir do momento em que uma mulher tenha um episódio de PP o risco de recorrência na gravidez subsequente pode ser mais de 50%, dependendo da patologia associada (figura 1)(27,28).

Tabela 1 - Fatores de risco conhecidos para psicose pós-parto (26).

• História pessoal de doença bipolar
• História familiar de doença bipolar
• Episódio prévio de psicose pós-parto
• Primiparidade
• Privação de sono

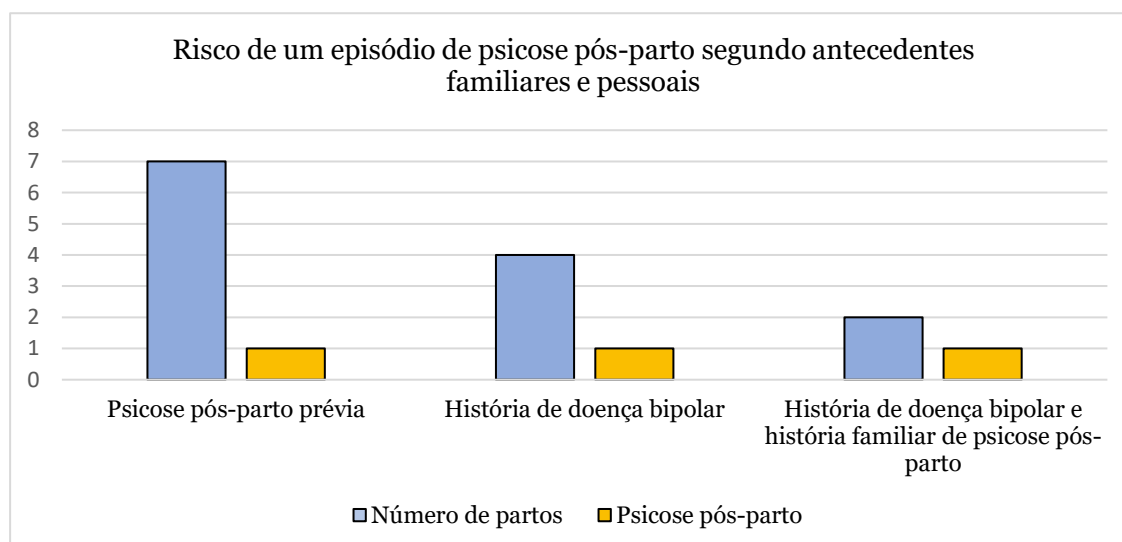


Figura 1 - Risco de um episódio de psicose pós-parto (27,28): 1 em 7 partos em mulheres com história de psicose pós-parto prévia; 1 em 4 partos em mulheres com história de doença bipolar; 1 em 2 partos em mulheres com história de doença bipolar e história familiar de psicose pós-parto.

4.2 Apresentação clínica

A PP pode fazer parte de uma doença crónica ou ocorrer sob a forma de um episódio isolado ou inaugural. Devido a certas características como a evolução, associação com a DB e apresentação clínica, alguns autores consideram a PP como uma doença do espectro da doença bipolar, despoletada pelo nascimento, enquanto outros consideram que a psicose limitada ao puerpério contém um perfil de risco e é fenomenologicamente distinta da PP como parte da DB (2,3).

Quanto à caracterização dos episódios de PP, o início é na maioria das vezes súbito e inesperado, ocorrendo entre as 48 horas a 2 semanas após o nascimento do bebé (3).

Um estudo coorte recente descreveu o fenótipo de 130 casos de PP (figura 2)(26).

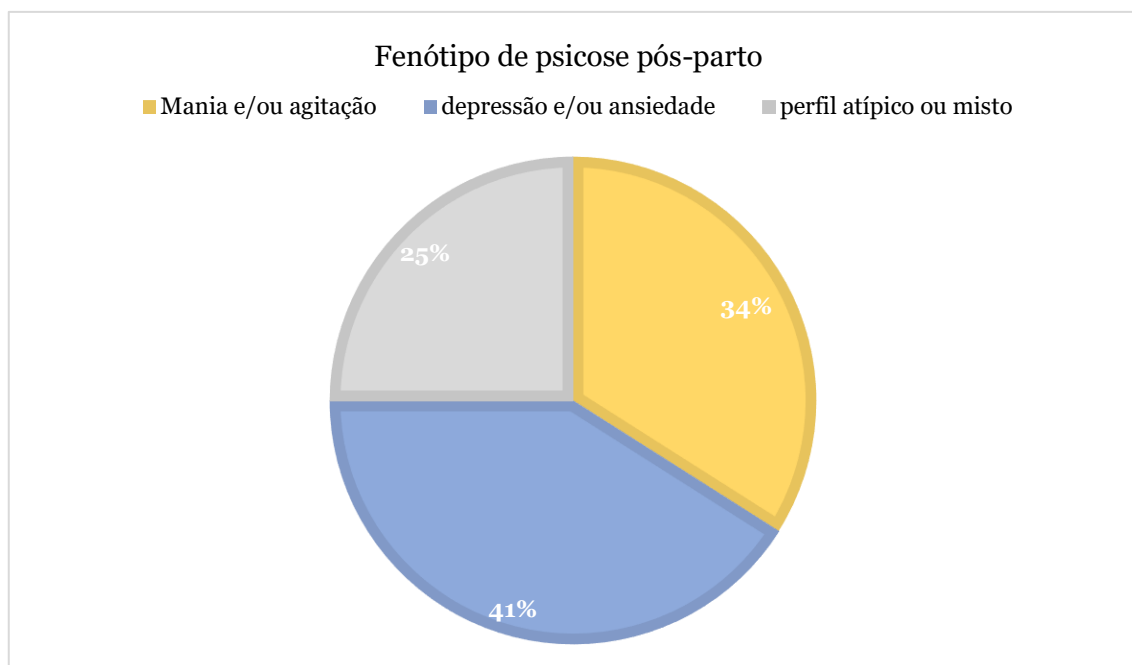


Figura 2 - Fenótipo de psicose pós-parto (26). Fenótipo de 130 casos de PP: 34% caracterizavam-se por mania e/ou agitação, com irritabilidade muito mais comum que humor exaltado; 41% caracterizados por depressão e/ou ansiedade; 25% demonstravam um perfil atípico.

Sintomas maníacos ou depressivos com características psicóticas podem ocorrer em simultâneo, assim como as características psicóticas podem se manifestar isoladamente ou em combinação com sintomas de humor rapidamente flutuantes (30). O caso típico de PP foi descrito por Brockington et al. (1981) como uma mulher com “um afeto peculiar, retraído, distraído por alucinações auditivas, incompetente, confusa e catatónica; ou alternativamente exaltada, lábil ou desconetada no discurso, agitada ou excessivamente ativa” (1).

A característica principal de PP é um distúrbio do humor, mais comumente a mania, apesar de serem relatadas variações rápidas entre quadros de depressão e exaltação (3). São característicos sintomas como delírios, alucinações, comportamento bizarro e labilidade emocional (Heron et al.) (3). Irritabilidade, labilidade emocional e insónia são os sintomas mais precoces e sintomas tardios incluem mania, depressão ou episódios mistos com delírios (29).

Na maioria das vezes, os delírios assumem temas religiosos, e alucinações auditivas ou olfatórias têm sido associadas a condutas lesivas direcionadas à própria mãe ou ao bebé. Apesar disto, a natureza dos sintomas psicóticos varia muito (3). A desorientação e a confusão também podem fazer parte do quadro, assim como pensamentos obsessivos quanto ao bebé e ideias delirantes altruístas com suicídio e homicídio consumados. Atualmente, considera-se que sintomas ligeiros hipomaníacos podem ocorrer nos primeiros 3 dias após o parto em metade dos doentes (3). De notar que, em mulheres com DB pré-existente, a PP manifesta-se muito mais cedo no puerpério (até 3 dias) do que a maioria (dentro das primeiras 2 semanas) (29).

Pensamentos ou imagens intrusivas ego-distónicas de fazer mal ao bebé podem fazer parte deste quadro em mulheres com perturbação obsessivo-compulsiva associada. Por sua vez, as ideias delirantes na PP são ego sintónicas e com ausência de crítica sobre as mesmas (29). A PP é semelhante à mania ou psicose afetiva, independente do período do puerpério. No entanto, para alguns autores a confusão e perplexidade podem ser consequências da gravidade ou severidade do episódio de PP (29), diferente do ponto de vista de outros autores que têm descrito a confusão e a perplexidade como características distintas do quadro (tabela 2)(26,30).

Tabela 2 - Principais sintomas de psicose pós-parto (26). Características clínicas distintas de psicose pós-parto.

• Desorganização
• Confusão
• Despersonalização
• Insónia
• Irritabilidade
• Alteração do conteúdo de pensamento (delírios e/ou alucinações)
• Alteração do humor (mania ou agitação; depressão; misto)

4.3 Rastreo e avaliação

Os profissionais de saúde que prestam cuidados na gravidez e no puerpério devem estar atentos às variações na apresentação e curso das doenças psiquiátricas neste período, assim como na forma em como estas variações influenciam o tratamento e o contexto em que surgem (31).

As mulheres com patologia psiquiátrica pré-existente podem ter percepções negativas delas próprias, incluído o estigma associado às patologias mencionadas e medo de serem obrigadas a se separar do seu bebê. Para além disto podem não querer comunicar, ou podem sentir dificuldade em fazê-lo devido à sua doença mental subjacente ou devido a dependência de drogas ou álcool (31). Desta forma, no primeiro contacto com os serviços de saúde, é recomendado questionar acerca do passado psiquiátrico da doente, se tem história de tratamento psiquiátrico passado ou presente e se existem parentes em primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com doença psiquiátrica grave (31).

A avaliação e diagnóstico de uma suspeita de doença psiquiátrica na gravidez ou no puerpério deve incluir história psiquiátrica familiar e pessoal, hábitos de vida saudável (incluindo peso, tabagismo, nutrição, e nível de atividade), antecedentes pessoais, avaliação da atitude enquanto mãe e quanto ao feto ou bebê, avaliação das patologias maternas e fetais durante a gravidez e avaliação da relação mãe-bebê. Para além disso, é também essencial uma avaliação socioeconómica, incluindo relações interpessoais e redes de apoio sociais disponíveis, avaliação das condições de habitação e a possibilidade de isolamento social. Na história pessoal é essencial não esquecer de avaliar a existência de violência doméstica ou abuso, abuso sexual, trauma, maus-tratos infantis, avaliação da responsabilidade de cuidadora da mãe, assim como avaliar se existe risco de condutas auto-lesivas ou suicídio (31). História de doença psiquiátrica grave, passada ou presente, ou história familiar de doença psiquiátrica grave deve alertar para possíveis sintomas de PP nas primeiras 2 semanas após o nascimento do bebê (31). Caso uma mulher se apresente com um quadro de início abrupto sugestivo de PP, deve ser imediatamente avaliada (dentro de 4 horas) por um especialista (31).

Não existe nenhuma ferramenta de rastreio, ou conjunto de exames laboratoriais estipulados para a PP (26). A escala *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) é um exemplo de uma escala utilizada na prática clínica que deteta sintomas ou sinais de depressão ou ansiedade, mas falha em diferenciar entre depressão uni ou bipolar assim como não deteta sintomas psicóticos (26).

Um conjunto de perguntas foi sugerido no sentido de auxiliar a abordagem de um quadro psicótico no puerpério (tabela 3)(26). Devido à evidência existente que corrobora uma

etiologia biológica para a PP, uma provável avaliação laboratorial e imagiológica foi igualmente proposta (tabela 4)(26).

Tabela 3 - Questões importantes para o doente e/ou família na abordagem a um quadro de início abrupto sugestivo de PP (26).

• É esta a primeira apresentação psiquiátrica da doente?
• Se a doente tem história psiquiátrica, é de depressão, mania, ou ambas?
• Há história familiar de doença bipolar?
• A doente tem usado alguma substância?
• A doente tem pensamentos de causar dano a si mesma ou à criança? Importante questionar de forma a não fazer juízos de valor, por exemplo: “Pode ser muito avassalador ser uma nova mãe. Às vezes as mulheres têm pensamentos assustadores; elas podem pensar em fazer mal a si mesmas, ou fazer mal aos seus bebês. Isso alguma vez aconteceu consigo?”

Tabela 4 - Ferramentas importantes de avaliação na abordagem a um quadro de início abrupto sugestivo de PP (26).

• Exame físico completo
• Exame neurológico
• Painel metabólico direcionado
• Hemograma completo
• Análise de urina
• Rastreio toxicológico urinário
• TSH, T4livre e anticorpos TPO
• Nível de amónia
• Se sintomas neurológicos presentes, imagem cerebral e testes para encefalite límbica

A avaliação inicial para a PP requer a junção dos parâmetros acima mencionados, no sentido de excluir uma doença orgânica subjacente ao quadro psicótico. O diagnóstico diferencial deve incluir um leque de doenças que têm associações reportadas com quadros psicóticos agudos no pós-parto (tabela 5)(32).

Tabela 5 - Diagnóstico diferencial de causas orgânicas para psicose aguda (32). A avaliação clínica inicial para psicose pós-parto requer história médica e psiquiátrica, exame físico e neurológico, e análises direcionadas para excluir causas orgânicas de psicose aguda.

• Doenças infecciosas (p. ex., mastite, endometrite)
• Eclâmpsia
• Tiroidite puerperal
• Encefalite autoimune
• Hipoparatiroidismo primário
• Deficiência vitamínica
• Acidente Cerebrovascular
• Psicose induzida por drogas

Deve ser assegurada a segurança da doente e do seu bebê tendo em conta o risco de suicídio e infanticídio (32).

4.4 Tratamento e profilaxia

O tratamento das perturbações do humor ou perturbações psicóticas implica considerações especiais, tendo em conta os potenciais comportamentos nocivos destes quadros, os efeitos da falta de adesão ao tratamento e os danos fisiológicos diretos e indiretos no feto, subjacentes a estas patologias e à sua abordagem (1).

As principais preocupações com a farmacoterapia usada nas perturbações psicóticas e perturbações do humor estão relacionadas com riscos potenciais de complicações na gravidez, teratogenicidade estrutural, toxicidade neonatal, teratogenicidade comportamental e alterações no desenvolvimento infantil (1). As alterações farmacocinéticas implicadas na gravidez estão bem definidas, mas certas questões relativas às alterações na resposta à medicação psicotrópica assim como os efeitos adversos dos fármacos (como Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido e Perturbações do Espectro do Autismo com os inibidores de recaptção de serotonina tal como o risco de Anomalia de Ebstein com o lítio) ainda não estão claras, ou a literatura não é consensual, à exceção do risco de defeitos do tubo neural associados com a exposição ao valproato de sódio (e carbamazepina, em menor extensão) durante a gravidez (1). É igualmente descrita a associação de síndromes extrapiramidais neonatais e elevado peso à nascença com antipsicóticos com taxas mais elevadas de ganho ponderal materno usados durante a gestação (1).

Perante um quadro de PP, o tratamento farmacológico deve ser iniciado imediatamente, dada a gravidade do quadro e imprevisibilidade do curso da doença (32). Poucas

recomendações existem na literatura para tratamento de PP, no entanto um estudo holandês de 2015 propõe um algoritmo de 4 passos para uma possível abordagem a estes doentes com PP (figura 3)(tabela 6)(32).

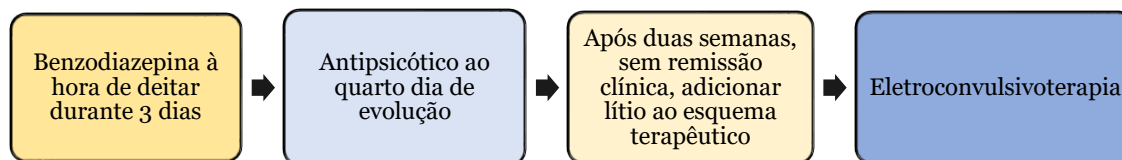


Figura 3 - Possível abordagem terapêutica a doentes com PP aguda (32). O primeiro passo consiste num período de monoterapia com benzodiazepinas à hora de deitar durante 3 dias, dado que a privação de sono tem sido referida como um fator importante na etiologia da PP. Sem remissão da sintomatologia – segundo passo: medicação antipsicótica ao quarto dia de evolução. A combinação de benzodiazepinas com antipsicóticos deverá ser mantida durante 2 semanas, porém se não existir remissão clínica ao fim deste tempo, recomenda-se prosseguir ao terceiro passo - adicionar lítio ao esquema terapêutico. O quarto passo, vem de encontro com a necessidade de tratar doentes que não responderam à combinação de benzodiazepinas, antipsicóticos e lítio após 12 semanas de tratamento, de forma que a Terapia Eletroconvulsiva (ECT) é recomendada.

Tabela 6 - Recomendação de tratamento de psicose pós-parto aguda (32). Recomendação de tratamento de psicose pós-parto aguda de acordo com o algoritmo proposto por Bergink et al.

• Benzodiazepina (Lorazepam 0.5-1.5 mg 3 vezes ao dia)
• Antipsicótico (alta potência preferida, haloperidol 2-6 mg ou olanzapina 10-15 mg)
• Lítio (atingir nível sérico de 0.8-1.2 mmol/L)
• Diminuição da dose de benzodiazepina e antipsicótico à remissão de sintomas
• Continuar monoterapia com lítio por 9 meses (pode ser diminuído o nível sérico para 0.6-0.8 mmol/L depois da remissão dos sintomas se efeitos secundários graves)
• Para gravidezes futuras, começar lítio profilático em monoterapia durante a gravidez ou imediatamente pós-parto.

Os antipsicóticos são frequentemente usados como terapia de primeira linha para doentes com PP e mania, bem como são considerados a terapia farmacológica mais apelativa para episódios maníacos fora do puerpério (33).

Vários autores estudaram a eficácia do lítio na prevenção da PP, especialmente em mulheres com história pessoal de PP ou DB (34). A literatura é consensual quanto ao lítio ser iniciado na abordagem a episódios de mania, como também se deve manter o tratamento durante a gravidez para prevenir episódios maníacos ou recorrências, em mulheres com DB. O uso de lítio, caso não contraindicado por disfunção tiroideia ou renal, é altamente recomendado para a fase aguda da doença, contudo pode ser justificável a interrupção durante o primeiro trimestre de gravidez uma vez que os seus efeitos no feto ainda não estão completamente esclarecidos (35). Foi igualmente

demonstrado que a associação de lítio e antipsicóticos é de facto mais eficaz do que antipsicóticos em monoterapia para doentes com PP, com taxas mais baixas de recorrência e com melhoria clínica mais rápida (36).

Para casos severos ou refratários de PP a ECT é referida na literatura como indicada, com resultados excelentes na rápida resolução da sintomatologia deste quadro (37). De igual forma tem sido descrita como uma opção altamente eficaz em doentes com características catatónicas severas e deve ser considerada para tratamento de DPP com características psicóticas tal como algumas situações de PP (32).

Como tratamento de manutenção, é recomendado o uso de lítio durante os primeiros 9 meses após o parto, com níveis plasmáticos alvo de 0.6-0.8 mmol/L, com uma descontinuação gradual em doentes que obtenham remissão clínica completa (32). Para além destes quatro passos referidos, a terapia não farmacológica deverá ser considerada (32).

4.1.1 Estabilizadores de humor

No século XIX, o lítio era principalmente usado para tratamento e prevenção de depressões recorrentes e usava-se como componente em águas minerais como substituto do sal, e em remédios populares. Mais tarde, foram descobertas as suas propriedades sedativas, por Cade, e Shou demonstrou os seus efeitos positivos como tratamento anti-maniaco (38,39). Pertence ao grupo IA dos elementos na tabela periódica e é um catião monovalente com propriedades iónicas importantes. Interage com outros catiões mono e divalentes do corpo, como o sódio, magnésio e cálcio com efeitos fisiológicos e farmacológicos complexos no cérebro humano (38).

O lítio tem indicações no tratamento de longo curso para reduzir a frequência e severidade de episódios recorrentes de mania e depressão na DB; no tratamento agudo de episódios de mania; na profilaxia para episódios recorrentes de depressão unipolar e como terapia adjuvante combinada com antidepressivos, para episódios depressivos refratários (40). Apesar disso, o mecanismo subjacente à sua ação farmacológica permanece desconhecido. Sugere-se que o lítio tenha ação em vários alvos moleculares, com ações importantes no desenvolvimento embrionário, na comunicação neuronal e na proliferação celular (4). Alguns dos seus efeitos secundários estão associados com o hipotireoidismo subclínico e bócio não-tóxico, a diabetes insipida nefrogénica, ganho ponderal e hiperparatiroidismo (41,42). Para além desta afetação no metabolismo e no sistema endócrino, é importante a sua ação sobre neurotransmissores (como a noradrenalina, dopamina, acetilcolina, endorfinas, GABA e substância P), mecanismos de transporte celular e processos de transdução de sinal (43). Na DB postula-se que

episódios de mania são caracterizados por níveis baixos de serotonina e função aumentada de noradrenalina e dopamina e existe evidência que suporta um papel da serotonina no mecanismo de ação dos estabilizadores de humor (44). De facto, a literatura refere efeitos do lítio na potenciação da atividade pré-sináptica serotoninérgica do cérebro humano e na capacidade de reduzir a transmissão dopaminérgica pré e pós sináptica, em cérebros de ratos (45). Nos estudos onde se utilizou o lítio como terapia profilática, foi associada uma taxa significativamente mais baixa de PP em mulheres bipolares (34).

Anticonvulsivantes como o valproato de sódio e a carbamazepina não deverão ser usados em mulheres que planeiam engravidar, que se encontram grávidas ou que estão a considerar amamentar (31). Apesar de ambos terem efeitos como estabilizadores de humor, se uma mulher estiver a ser medicada (particularmente com valproato) e planejar engravidar, deve ser aconselhada a interrupção gradual do fármaco dado o risco de malformações fetais e efeitos adversos sobre o neurodesenvolvimento do bebé. Medicamentos que contêm valproato, administrados durante a gravidez, podem causar malformações em 11% dos bebés e doenças do neurodesenvolvimento em 30-40% das crianças após o nascimento (31).

4.1.2 Antipsicóticos

Antipsicóticos de primeira geração ou típicos (APT), especialmente a clorpromazina e o haloperidol têm um perfil de segurança na gravidez, se utilizados em monoterapia. No entanto, a adição de fármacos anticolinérgicos, para tratar os sintomas extrapiramidais, pode ter riscos teratogénicos associados (40). Devido aos seus efeitos metabólicos, os APT ou atípicos (APA) têm associações problemáticas com obesidade e diabetes gestacional, agravando características típicas da gravidez e facilitando, indiretamente, a ocorrência de complicações e problemas fetais e neonatais (4,5,46). Para além disso, também foram relatados atrasos transitórios no neurodesenvolvimento neonatal e sintomas extrapiramidais neonatais que, algumas vezes, persistiam até 1 ano (47,48,49). A avaliação dos riscos associados ao uso de antipsicóticos deve ser feita com base numa análise risco-benefício. A gravidez não deverá ser impedimento ao tratamento necessário com estes fármacos (49). No sentido de evitar ao máximo a teratogenicidade perinatal e outros efeitos adversos dos antipsicóticos, os APA, como olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazole e ziprasidona, são desaconselhados e devem ser evitados (4). Ao comparar o seu uso na gravidez e na amamentação, os APA não têm demonstrado vantagens relativamente ao uso dos neurolépticos típicos (50). Assim, em mulheres que

engravadam, enquanto tratadas com antipsicóticos, é aconselhada a troca de APA por APT (5).

Quatro estudos de caso descrevem tratamentos eficazes de episódios de PP em mulheres sujeitas a tratamento com clorpromazina, clozapina e pimozide (33). Trixler et al sugere agentes de alta potência como o haloperidol como primeira linha no tratamento de doenças psicóticas durante a gravidez (51). Salvatore Gentile, sugere a clorpromazina dado o menor risco de possíveis efeitos teratogênicos (47). A clorpromazina deve ser preferida em casos graves e quando o tratamento antipsicótico é indispensável como em casos de depressão delirante ou fases maníacas severas (52). Alguns autores consideram que a olanzapina tem efeito benéfico na profilaxia de PP, no entanto não é consensual esta opinião, e será necessária mais investigação a fim de apurar o seu efeito (53).

4.1.3 Antidepressivos

A psicoterapia psicodinâmica, cognitivo comportamental e interpessoal são recomendadas como primeira linha para depressões major pré-natais ligeiras a moderadas (2). A medicação antidepressiva deverá ser considerada em doentes que não aceitam ou não têm disponibilidade para a psicoterapia, doentes com história de depressão severa ou doentes que preferem tratamento farmacológico (2). Depois do tratamento eficaz de um episódio único de depressão unipolar, as mulheres podem suspender a medicação antidepressiva ao engravidar ou antes de engravidar. Se os sintomas depressivos se tornarem mais pronunciados, devem ser consideradas opções não-farmacológicas apesar do risco da maioria dos antidepressivos ser menor do que os riscos associados a um episódio depressivo severo (1).

A segurança na prescrição de medicação psicotrópica durante a gravidez obriga a ter em conta os riscos de exposição in útero de antidepressivos e, com esta segurança em mente, foi estudada a associação de antidepressivos no geral, com o síndrome de exposição pré-natal a antidepressivos, com riscos acrescidos ao usar a paroxetina e a clorimipramina (4). São relatados efeitos adversos dos antidepressivos relativamente a malformações congénitas, sendo que foram demonstrados excessivos riscos de anomalias congénitas, malformações congénitas cardíacas e abortos dose-dependentes, principalmente associados à paroxetina e à clomipramina (4,5,46,54). Os recém-nascidos com exposição pré-natal ao antidepressivos, nomeadamente a inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRIs), devem ser monitorizados para efeitos adversos e para potenciais riscos como hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido ou outras anormalidades congénitas. Apesar de também serem referidas associações dos antidepressivos com perturbações do espectro do autismo em mulheres com

perturbações do humor e da ansiedade, não parece haver risco alto o suficiente para impedir o uso de alguns SSRIs durante a gravidez, desde que prescritos com precaução (1). Inibidores da monoamina oxidase devem ser evitados. Entre os SSRIs, a sertralina é preferível ao escitalopram e fluoxetina. Nortriptilina, imipramina, e provavelmente desipramina são os antidepressivos tricíclicos preferidos (1).

4.1.4 Eletroconvulsivoterapia

A ECT é considerada a abordagem mais eficaz e com melhorias clínicas mais rápidas no tratamento de perturbações afetivas uni ou bipolares, especialmente em mulheres que não respondem ou não toleram o tratamento farmacológico (2). Alguns autores referem eficácia no tratamento de PP ou depressão com melhoria clínica após 3 a 6 sessões de ECT, e comparam a eficácia deste tratamento em mulheres com PP com mulheres com psicose não puerperal, demonstrando uma particular sensibilidade da PP à ECT (37,55). Outra grande vantagem da ECT é que as mulheres podem continuar a amamentar, algo que a distingue da medicação psicotrópica e a sua potencial transmissão para o feto a partir do leite materno (37).

Os riscos para a gravidez e para o feto são considerados baixos, com apenas uma morte fetal relatada e associada diretamente à ECT, e com três relatos do mesmo autor de “espasmos fetais bizarros”, assim como um caso de desenvolvimento de eclâmpsia com convulsões e parto prematuro (56). Um estudo de 2013 analisou as características clínicas de doentes tratadas com ECT, durante a gravidez, para doenças como depressão major (DM), DB e SQZ, e indicou que a ECT é um tratamento efetivo, sem riscos de partos prematuros (57). A literatura refere indicações da ECT para episódios de mania e DB, assim como para DPP com características psicóticas (33).

Deve ser uma consideração inicial no tratamento da PP, no entanto, dado o pequeno número de casos relatados, ainda não são claros os efeitos adversos relacionados, apesar de ainda não existir evidência de teratogenicidade associada (1).

4.1.5 Terapia hormonal

Certos autores na literatura apontam para uma relação entre a função gonadal e reprodutiva com o estado mental, ao analisar as variações epidemiológicas de perturbações afetivas e SQZ, entre os géneros (58). A prevalência de depressão, por exemplo, está demonstrada como sendo muito superior em mulheres. No entanto, esta mesma prevalência começa a diminuir após os 45 anos, o que leva a considerar que

poderá existir uma relação entre os períodos reprodutivos na mulher e perturbações psiquiátricas importantes (59,60).

Certos autores sugerem que as flutuações hormonais, nomeadamente de estrogénios e testosterona, têm influência no prosencéfalo, e que esta influência está associada a desenvolvimento de sintomas esquizofrénicos (61,62). Os estrogénios exercem uma função importante no humor e cognição. Atualmente, existem dados que referem um efeito agonista do estradiol no sistema serotoninérgico, assim como também foi demonstrado um impacto do estrogénio no melhoramento da função cognitiva, em mulheres pós-menopáusicas com doença de Alzheimer (58,63).

Hamilton e Sichel (1992) postularam que uma queda abrupta dos níveis de estrogénio podia precipitar episódios de PP. Referiam que uma atenuação desta queda com estrogénio profilático, poderia ter um efeito protetor, e, de facto, das 50 mulheres com história de PP tratadas desta forma, nenhuma teve recorrências. No entanto, outros estudos apresentaram informações discordantes (64) e, com respeito à limitada evidência disponível, provavelmente o uso clínico de estradiol deverá se restringir a casos moderados a graves de DPP, incluindo aqueles com características psicóticas (58).

4.1.6 Propranolol

Alguns relatos suportam um papel do propranolol como opção no tratamento de PP. Num estudo piloto, quando comparado com a clorpromazina na mania puerperal, o propranolol resultou numa melhoria na duração dos sintomas, e numa melhoria clínica na primeira semana de tratamento (65). Ainda assim, este estudo piloto necessita de confirmação adicional.

4.5 Prognóstico

Os episódios de PP podem ser severos e prolongados. Para além da possível interferência com a relação mãe-bebé, que também é afetada pela própria admissão hospitalar da mãe, mulheres que experienciam um primeiro episódio de PP aparentam ter um risco mais elevado de recorrência. Um estudo retrospectivo seguiu 50 mulheres com um primeiro episódio de PP, durante 7 a 14 anos após o episódio inicial, sendo que em 30 mulheres (60%) registaram-se episódios psicóticos sem relação com o parto e apenas duas mulheres tiveram recorrências exclusivamente puerperais (66). No entanto, as taxas de recorrência descritas para a PP rondam os 37% e 31% para mulheres com história de DB e para mulheres com história de PP prévia, respetivamente (67).

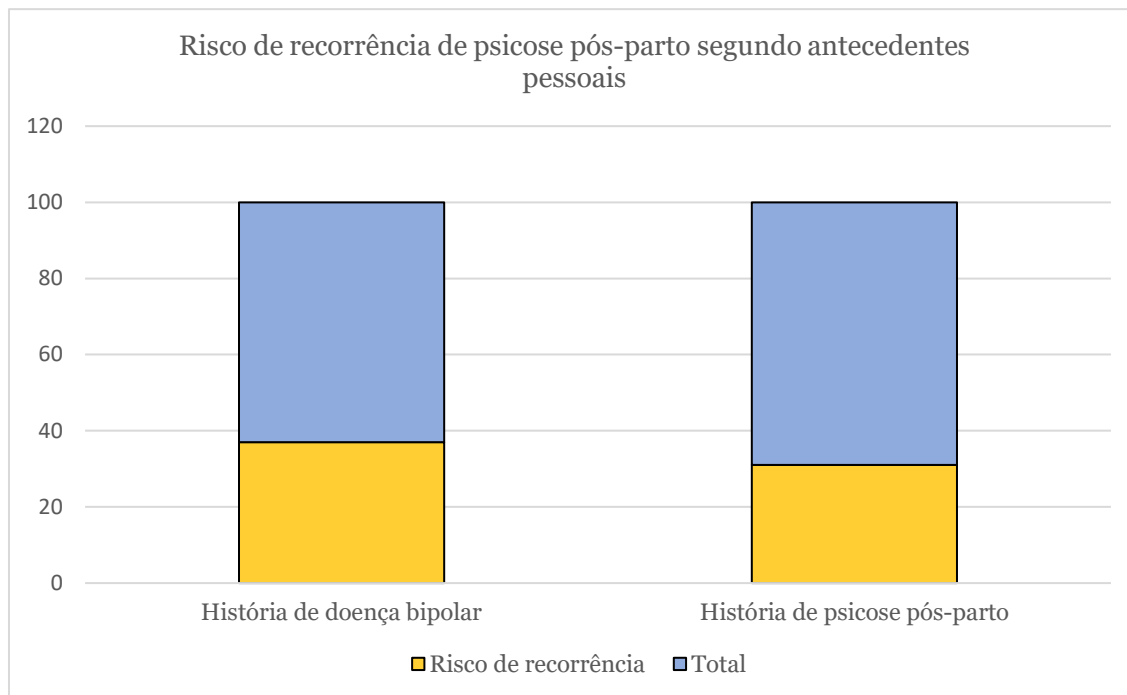


Figura 4 - Taxa de recorrência de psicose pós-parto segundo antecedentes pessoais (67). Mulheres com história de doença bipolar, psicose pós-parto, ou ambas, têm risco acrescido de recorrência pós-parto. Doentes com doença bipolar têm um risco de recorrência de 37%. Doentes com história de psicose pós-parto têm um risco de recorrência de 31%.

5 - Patologias associadas

5.1 Doença bipolar

Nenhuma doença é afetada tão profundamente pelo parto como a DB (27,68). 20% das mulheres com DB tipo I têm episódios de mania ou depressão psicótica após o parto (69). As mulheres podem ter recorrência ou episódios inaugurais de mania, hipomania ou DB no período do pós-parto, para além de que, no período perinatal, está associado um risco de conversão de doença depressiva major para DB (40,70,71,72). Mulheres com DB estão em risco acrescido de psicose afetiva nas semanas seguintes ao parto, risco esse estimado em 25 a 50% (73). Existem dados que apoiam a hipótese de que mulheres com história de PP limitada ao puerpério possam ter uma variante distinta de DB (74).

O fator de risco mais importante para a PP é história de DB (24). Admite-se que, nos casos onde a PP se manifesta sem antecedentes de DB, é porque existe uma tendência bipolar subjacente (65,66). No entanto, e apesar da maioria das mulheres com PP não terem antecedentes pessoais de DB, sugere-se que exista forte ligação a esta patologia, de acordo com certos aspetos:

a) Estudos familiares reportaram que em parentes de primeiro grau de mulheres com PP existe uma associação importante com doenças psiquiátricas, nomeadamente perturbações afetivas (25).

b) É também sugerido que esta ligação se deva à sintomatologia com predominância de sintomas maníacos na PP, assim como pela semelhança no tempo de duração médio entre episódios de mania, depressão, e episódios mistos, nos quadros de PP e doentes bipolares (75).

c) É igualmente referido por certos autores que após um episódio de PP, existe um risco entre 40-80% de desenvolvimento de DB (33).

De facto, em mulheres com DB, a monitorização contínua, tratamento profilático e prevenção de privação de sono são medidas que melhoram o seu desfecho clínico e que asseguram a estabilidade do humor destas doentes, enquanto minimizam os riscos de recaída (76).

5.2 Esquizofrenia

O efeito do parto na SQZ é considerado variável dada a natureza da doença, apesar desta patologia deter um impacto muito significativo na função parental (58). Agudizações no

puerpério estão descritas em mulheres com SQZ menos grave ou típica, enquanto que quadros mais severos parecem não estar relacionados com o parto (58).

Webb et al. (2004) descrevem uma pequena população de doentes que apresentam psicoses no período perinatal sem relação com perturbações afetivas (77), enquanto que outros autores descrevem que estas psicoses “não-afetivas” representam entre 8 a 25% de todos os casos de primeiros episódios de psicose perinatal (78).

Dentro dos doentes que se apresentam com sintomas psicóticos no puerpério, 9% dos doentes com primeiros episódios de psicose perinatal, no seguimento, cumpre critérios para SQZ (78). Esta proporção de doentes com tendências esquizofrénicas representa um desafio, pois existe a possibilidade de cometer um erro no diagnóstico, o que resulta em tratamento ineficaz e maior progressão para resistência ao tratamento, maior tempo de psicose e maior tempo até à remissão dos sintomas, como também leva a uma pior recuperação de função, se não reconhecidos e tratados adequadamente (79). De facto, pode ser difícil distinguir sintomas psicóticos negativos de síndrome depressivo. Para além disso, em cerca de metade dos doentes com primeiro episódio de SQZ, observam-se episódios depressivos major (78).

Nas recomendações de tratamento para perturbações afetivas associadas a psicoses puerperais, após resolução de sintomas psicóticos, a terapia antipsicótica é descontinuada em prol de uma terapia de manutenção. No entanto, existe evidência que suporta o tratamento de manutenção com antipsicóticos após remissão de sintomas, em doentes que se apresentam com um primeiro episódio psicótico, pois a descontinuação do antipsicótico nesta população resulta em taxas de recaída de cerca de 98% em dois anos (80).

É assim, necessário atenção redobrada na abordagem farmacológica de psicoses perinatais, atendendo ao reconhecimento da evolução nos sintomas psicóticos independentemente da impressão diagnóstica inicial.

5.3 Depressão major

A labilidade genética para DM está associada a perturbações psiquiátricas no pós-parto (81) e, de acordo com certos autores, 23% das mulheres com DM apenas experienciam sintomas psicóticos no período perinatal (82).

Existem recomendações para rastreio de sintomas depressivos em mulheres grávidas ou no puerpério (83). No entanto, alguns autores sugerem que em mulheres com DM não é inteiramente desajustado o rastreio para sintomas maníacos ou hipomaníacos (84,85). A DM é considerada um período de vulnerabilidade à ocorrência de sintomatologia maníaca ou hipomaníaca, precocemente no pós-parto. Alguns autores demonstraram

que cerca de 6% das mulheres com história DM, têm o seu primeiro episódio de hipomania no período puerperal (84). Mulheres com DM têm riscos elevados de DPP e mania (84), e existem relatos de que 2% das mulheres com história de DM recorrente têm quadros de sintomatologia maníaca ou depressiva com características psicóticas, no período perinatal (21).

Os sintomas consistentes com um episódio de DM são comuns no período perinatal mas sintomas como embotamento afetivo, anedonia, alterações psicomotoras, delírio de culpa e falta de concentração, podem surgir no contexto de um surto psicótico agudo (78). Tem sido sugerido que a DM pode aumentar, de facto, a probabilidade de uma mulher experienciar sintomas psicóticos no período perinatal (82). Foi inclusive descrito um caso de uma mulher com história de DM, que experienciou PP (86).

5.4 Comorbilidades

Em mulheres com DB, comorbilidades psiquiátricas são frequentes, como perturbações da ansiedade, perturbações obsessivo compulsivas e abuso de substâncias (72). Existem ferramentas, no DSM-V, com o objetivo de identificar e monitorizar estas patologias:

- a) DSM-V Self-Rated Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure—Adult;
- b) PROMIS Emotional Distress—Anxiety—Short Form;
- c) Repetitive Thoughts and Behaviors—Adult;
- d) PROMIS—Sleep Disturbance—Short Form;
- e) LEVEL 2—Substance Use—Adult;
- f) Severity Measure for Generalized Anxiety Disorder—Adult;
- g) Severity of Posttraumatic Stress Symptoms—Adult.

Uma revisão sistemática de 2010, inclusive, refere nove questionários utilizados para avaliar a recorrência de PP e dois questionários para avaliar a resposta ao tratamento de PP (33).

Terapia cognitivo comportamental (TCC), terapia comportamental dialética (TCD), terapia de aceitação e compromisso (TAC), relaxamento, biofeedback, yoga terapêutica, e suporte para a relação mãe-filho, tal como para a relação do casal e família, dão resposta à elevada complexidade envolvida na abordagem desta população (87). Isoladamente, a psicoterapia não é um tratamento definitivo para perturbações psicóticas ou afetivas durante a gravidez, mas não deixa de ser uma ferramenta adjuvante importante à abordagem farmacológica (1). O tratamento farmacológico é sempre necessário, mas o suporte familiar e psicossocial é fundamental na recuperação em doentes com PP tendo em conta os fatores sociais implicados, as comorbilidades e a gravidade da doença (26).

6 - Saúde materna

No pós-parto, deve ser feita uma avaliação cuidadosa da capacidade materna da mãe, assim como um rastreio para sinais ou sintomas de alarme para doenças comuns deste período. Os médicos de clínica geral e obstetras devem estar especialmente atentos a doentes de alto risco, como as doentes com DB, DPP ou PP (88). É recomendada uma avaliação da capacidade materna e vigilância atenta para sintomas como: negligência psicótica, incluindo delírios persecutórios, desconfiança dos profissionais de saúde, e, especialmente, delírios relacionados com o bebé. Sinais de violência, impulsividade, não adesão ao tratamento ou disfunção funcional recente, também devem ser clarificados (88). É igualmente importante fazer um despiste de causas médicas que possam resultar em alteração do estado mental pós-parto, e certas entidades devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de PP (tabela 7)(88):

Tabela 7 - Causas médicas de alteração do estado mental pós-parto consideradas no diagnóstico diferencial de psicose pós-parto (88). As causas médicas de alteração do estado mental pós-parto são mais raras que a psicose pós-parto, mas é essencial considerá-las no diagnóstico diferencial de psicose pós-parto.

• Síndrome Sheehan
• Distúrbios do ciclo de ureia
• Tiroidite autoimune
• AVC
• Meningite
• Meningioma
• Esclerose Múltipla

6.1 Suicídio perinatal

O suicídio perinatal é considerado uma das principais causas de mortalidade materna no primeiro ano após o parto (89). Apesar de se tratar de um evento raro durante o período perinatal, certas patologias como a DPP, a PP e a DB conferem um risco acrescido de ideação suicida, tentativa de suicídio ou suicídio (tabela 8)(89).

Tabela 8 - Fatores de risco para suicídio perinatal (89). Fatores de risco considerados na identificação de comportamento de risco para suicídio perinatal e indivíduos de alto risco para suicídio perinatal.

1.	Fatores individuais	<ul style="list-style-type: none"> • Idade jovem; • Não estar casada; • História pessoal ou familiar de doenças psiquiátricas; • História pessoal ou familiar de tentativa de suicídio ou ideação suicida.
2.	Fatores socioeconômicos	<ul style="list-style-type: none"> • Conflito familiar; • Exposição a violência (doméstica) física/psicológica; • Solidão e falta de suporte social/familiar/do parceiro; • Parceiro que rejeitou a paternidade.
3.	Fatores ambientais	<ul style="list-style-type: none"> • Desigualdades sociais e de gênero; • Discriminação social e racial; • Pertencer a uma minoria étnica ou religiosa; • Habitação inadequada ou sobrelotada; • Viver em áreas rurais; • Exposição a desastres, conflitos, guerra.
4.	Fatores gestacionais	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidez indesejada; • Ser nulípara.
5.	Fatores clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • História de doença psiquiátrica prévia; • História de tentativa de suicídio ou ideação suicida prévias; • Comorbidade psiquiátrica; • Duração mais curta de doença; • Sintomas psicológicos (irritabilidade menstrual, complicações na gravidez, atitude negativa quanto à gravidez, ansiedade acerca do parto, <i>coping</i> com padrão de distanciamento).

Tendo isto em mente, deve ser incluída, no período perinatal, uma avaliação preventiva com o objetivo de identificar e rastrear o suicídio perinatal (tabela 9)(89).

Tabela 9 - Avaliação do risco de suicídio perinatal (89). Componentes da avaliação e rastreio de mulheres grávidas. A equipa médica deve monitorizar cuidadosamente e identificar precocemente manifestações clínicas, fatores de risco potenciais e sintomas de alarme relativos ao suicídio perinatal.

1. Avaliação clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentação da ideação suicida; • Doenças Psiquiátricas; • História da doença atual; • Medicação habitual; • Ambiente psicossocial; • Uso atual de drogas/álcool; • Forças e vulnerabilidades individuais.
2. Avaliação de ideação suicida	<ul style="list-style-type: none"> • Natureza; • <i>Timing</i>; • Persistência do desejo; • Intenção.
3. Avaliação do plano suicida	<ul style="list-style-type: none"> • Letalidade do plano; • Nível de violência e pormenor; • Nível de acesso a medidas (p. ex. armas ou medicação).
4. Avaliação de tentativa de suicídio prévia ou atual	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Timing</i>; • Intenção; • Método; • Consequências da tentativa de suicídio.
5. Estimar o risco de suicídio	<ul style="list-style-type: none"> • Identificação de fatores protetores ou de risco; • Determinação de métodos para mitigar/fortalecer esses fatores de risco/protetores.

Quer antipsicóticos de primeira como de segunda geração têm demonstrado eficácia em reduzir o suicídio. O antipsicótico com maior evidência para estes casos é a clozapina, e é recomendada caso exista risco significativo e progressivamente maior de suicídio. Os doentes devem igualmente ser alvo de monitorização para possíveis efeitos adversos motores e acatisia (90). O lítio é uma opção que deve ser considerada em doentes com sintomas afetivos. Se predominarem sintomas depressivos, os antidepressivos podem ser introduzidos mas combinados com uma monitorização apertada de intenções suicidas, dada a possível elevação de vontade interior antes de reduzirem o humor depressivo (90).

Deve ser oferecido suporte no sentido de retomar a atividade laboral, pois pode reduzir o isolamento social, evita enfrentar dificuldades financeiras e confere um sentimento de eficácia e identidade própria, benéfico à recuperação apropriada (88). Combinar emprego, cuidados do bebé e tratamento para PP ou DPP pode ser stressante e pode atrasar a recuperação destes doentes.

6.2 Relação conjugal

Os parceiros de mulheres com PP podem se sentir isolados ou confusos, enquanto tentam entender o seu papel na família. Podem se sentir impotentes em cuidar da sua mulher ou família, tal como pode haver uma raiva implícita por perda de intimidade na relação (91). A frustração, a raiva, o medo e a devastação, assim como a confusão, são os sentimentos mais comuns experienciados pelos parceiros de mulheres que requerem hospitalização por um quadro de PP inaugural (91). Estes sentimentos por parte dos cônjuges realçam o impacto da PP no casal, e vêm reforçar a forma como esta doença extrapola a dimensão do doente e afeta o agregado familiar.

Surge então uma outra importante necessidade de implementação de recomendações de Saúde Mental, considerando o efeito da PP sobre as necessidades de Saúde Mental destes parceiros (92). De facto, são descritos parceiros masculinos com descompensações de perturbações afetivas prévias, após o nascimento do seu filho (90). Parece razoável assim, oferecer suporte durante o início da paternidade, a alguns parceiros masculinos.

6.3 Relação mãe-bebé

Comparativamente com psicoses crónicas, que envolvem o período do puerpério, a PP aguda de novo associa-se a uma relação mãe-bebé mais favorável (93). Apesar de um estudo referir que não parece existir uma associação entre eventos adversos na infância com a PP (94), sintomas negativos e condições de vida social adversas, relacionadas com a SQZ, parecem despoletar um mau ajuste da criança (93).

7 - Saúde neonatal

Certas atitudes devem ser incentivadas no sentido de evitar condições de risco perinatal como obesidade, tabagismo e uso de álcool ou outras substâncias de abuso. A atenção dos profissionais de saúde deve remeter para a medicação psicotrópica, sem ignorar as medidas de Saúde Materna e Neonatal indicadas para a população em geral, como adotar um comportamento saudável, manter uma dieta saudável e participar em aulas de preparação para a maternidade (95).

Bebés de doentes com SQZ ou doença bipolar têm um risco aumentado, comparativamente com a população geral, de desenvolver uma doença mental, independentemente da exposição medicamentosa (96). A abordagem à gravidez e lactação destas doentes deve ser orientada por uma equipa multidisciplinar, com psiquiatras, ginecologistas e pediatras (90).

Mulheres com SQZ ou com quadros psicóticos agudos devem ser adequadamente informadas acerca da possibilidade de teratogenicidade estrutural, toxicidade neonatal, toxicidade comportamental e complicações gestacionais relacionadas com a medicação psicotrópica (90). A introdução de medicação antipsicótica deve ser atrasada até ao segundo ou terceiro trimestre, se clinicamente tolerável, pois o risco de malformações é maior no primeiro trimestre (95). Durante o período de fecundação e do primeiro trimestre, doentes estáveis podem descontinuar medicamentos como estabilizadores de humor (95). A descontinuação de tratamento farmacológico de manutenção deve ser feita progressivamente para evitar recaídas, e a melhor opção para doentes com recorrência de sintomatologia neste período é reintroduzir o tratamento prévio (95). Para as doentes que decidem continuar com o tratamento farmacológico, a menor dose efetiva deve ser usada, com preferência de fármacos com menos efeitos teratogénicos (95).

No segundo ou terceiro trimestre, existem riscos de malformações minor, efeitos comportamentais, baixo peso ao nascimento e parto pré-termo (95). No entanto, a informação sobre estes riscos é limitada, e apesar de ser difícil fazer recomendações acerca destes riscos, mudar a medicação com o objetivo de evitar riscos teóricos para o bebé pode colocar a estabilidade da mulher em risco (95). Inúmeras *guidelines* não recomendam a amamentação durante tratamento antipsicótico (90).

7.1 Infanticídio

O infanticídio não é incomum na PP aguda sem características depressivas (97). De facto, a taxa de suicídio é alta nas famílias de mães com PP, e em subsequentes episódios psicóticos (97). Perturbações no comportamento da mãe ou ideias delirantes podem ter um risco nocivo para o bebé (98). A relação mãe-bebé pode ser influenciada por delírios e sintomas psicóticos da mãe, dependendo da sua presença e natureza. Delírios persecutórios estão associados a cuidados normais do bebé, mas ideias psicóticas direccionadas a este predizem comportamento infanticida (99).

8 - Conclusão

A fenomenologia por detrás da PP suscita dúvidas sustentadas há séculos quanto ao seu lugar na nosologia psiquiátrica atual. A ciência procura respostas no campo da genética, imunologia e neuro-endocrinologia para a definição desta identidade e apesar de não haver aparente ligação confirmada com efeitos adversos de vida, permanece uma associação com a privação de sono. A origem complexa e multifatorial da PP, e os dados existentes descritos pela literatura, permitem associar à PP uma noção de que a mesma pode ocultar, ou revelar mais tarde, uma doença psiquiátrica grave, com elevada morbidade e incapacidade para o resto da vida, como seja a DB ou a SQZ.

Como descrito por Hamilton, o quadro clínico “caleidoscópico” da PP obriga a uma avaliação na íntegra da doente - do seu estado atual de saúde, antecedentes pessoais ou familiares de doença psiquiátrica e história de tratamento psiquiátrico prévio, assim como problemas psiquiátricos atuais. Durante a gravidez e período pós-parto, as mulheres devem ser rastreadas para PP, e doentes com rastreio “positivo” e com quadros de mania, hipomania, depressão psicótica, ou com uma perturbação psicótica, devem ser corretamente instruídas e monitorizadas durante as primeiras semanas do pós-parto. Para além disto, mulheres com história de doença esquizoafetiva ou bipolar devem ser monitorizadas de forma mais intensiva e receber profilaxia medicamentosa.

A escolha de terapia não-farmacológica e/ou farmacológica deve assentar num pressuposto de melhoria clínica e promoção da saúde materna e familiar, sem descurar as possíveis consequências para a saúde do bebé. O prognóstico é excelente, se for feita a identificação do quadro de forma atempada, e se asseguradas as condições para impedir futuras consequências para o agregado familiar. Desta forma, é essencial encontrar ferramentas eficazes de rastreio bem como de prevenção.

Talvez no futuro exista espaço para uma avaliação do risco para a PP e respostas sobre a base fisiopatológica desta doença e sobre a sua relação com a doença bipolar.

Concluindo, salienta-se a importância de sensibilização dos profissionais de saúde para a existência desta patologia psiquiátrica, como identidade real, bem como das sérias consequências que acarreta caso não seja identificada oportunamente e abordada de forma célere.

9 - Bibliografia

1. Beth Smith & Steven L. Dubovsky (2017). Pharmacotherapy of mood disorders and psychosis in pre- and post-natal women, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18:16, 1703-1719, DOI: 10.1080/14656566.2017.1391789.
2. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, Ramin S, Chaudron L LC. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. 2011;114(October 2009):703–13.
3. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM, Langan RC, Goodbred AJ, et al. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9956):1789–99. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0143-2>
4. Gentile S. Drug treatment for mood disorders in pregnancy. *Curr Opin Psychiatry*. 2011 Jan;24(1):34-40.
5. Gentile S. Contributing factors to weight gain during long-term treatment with second-generation antipsychotics. *Obes Rev*. 2009 Sep;10(5):527-42.
6. Hamilton JA. Postpartum psychiatric problems. St. Louis: Mosby 1962.
7. Brockington I. A Historical perspective on the Psychiatry of Motherhood. *Bibl Psychiatr*. 2005;10(173).
8. Esquirol JED. De l'alienation mentale des nouvelles accouchées et des nourrices. In: *Des maladies Mentales*. Esquirol JEd. Ed. J.B. Baillière. Paris. 1838.
9. LV M. Marcé LV. *Traité de la folie des femmes enceintes, des nouvelles accouchées et des nourrices*. J.B. Baillière et fils. Paris. 1858.
10. Rümke HC. *Psychiatrie II. Scheltema en Holkema*. Amsterdam 1960.
11. Carp EADE. *Psychosen op exogenen grondslag en geestelijke defect toestand*. Scheltema & Holkema Amsterdam. 1937.
12. Strecker F, Ebaugh E. Strecker EA, Ebaugh FG. Psychoses occurring during the puerperium. *Arch. Neur. & Psychiat.*, 1926: 15: 239-252.
13. Karnosh LJ and Hope JM. Puerperal psychoses and their sequellae. *Am. J. Psychiatry*, 1937;(94):537–50.
14. Hamilton JA. The identity of post partum psychosis. In: *Motherhood and Mental illness*. Brockington I.F and Kumar R. Eds. Academic press. London. 1982;
15. Wieck A, Kumar R, Hirst AD, Marks MN, Campbell IC, Checkley SA. Increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth. *British Med. J.*, 1991;(303):613–6.
16. Zilboorg G. The clinical issues of postpartum psychopathological reactions. *Am J*

- Obs Gynec. 1957;(73):305–12.
17. Janet P. Les obsession et la psychasthenie I -II. Aléan, Paris 1903;
 18. Hemphill RE. Incidence and nature of puerperal psychiatric illness. *Brit Med J*. 1952;(2):1232–5.
 19. Seager CP. A controlled study of post partum mental illness. *J Ment Sci*. 1960;(106):214–30.
 20. Melges FT. Postpartum Psychiatric Syndromes. *Psychosom Med*. 1968;30(1):95–108.
 21. Di A, Jones L, Forty L, Gordon-smith K, Robertson E, Heron J, et al. Mood disorders and parity – A clue to the aetiology of the postpartum trigger. *J Affect Disord* [Internet]. 2014;152–154:334–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.09.034>
 22. Fisher J, Mello C De, Patel V, Rahman A, Tran T, Holmes W. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries : a systematic review. 2012;(October 2011):139–49.
 23. Wisner KL. A Review of Postpartum Psychosis. 2006;15(4):352–68.
 24. Vanderkruik R, Barreix M, Chou D, Allen T, Say L, Cohen LS. The global prevalence of postpartum psychosis : a systematic review. 2017;1–9.
 25. Jones I, Psych MRC, Craddock N, Ph D, Psych MRC. Familiality of the Puerperal Trigger in Bipolar Disorder : Results of a Family Study. 2001;(June):17–9.
 26. Osborne LM. Recognizing and Managing Postpartum Psychosis: A Clinical Guide for Obstetric Providers. 2019;45(3):455–68.
 27. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses . *Epidemiology of Puerperal Psychoses*. 2014;662–73.
 28. Blackmore ER, Rubinow DR, O'Connor TG, Liu X, Tang W, Craddock N, et al. Reproductive outcomes and risk of subsequent illness in women diagnosed with postpartum psychosis. 2014;15(4):394–404.
 29. Dias MC, Jones I. Perinatal psychiatry Key points. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;44(12):720–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.09.006>
 30. Rai S, Pathak A, Sharma I. Postpartum psychiatric disorders : Early diagnosis and management. 2019;57(Suppl 2):1–10.
 31. National Institute for Health and Care Excellence (2014). Antenatal and postnatal mental health : clinical management and service guidance (NICE Guideline CG192). Last updated: 11 February 2020. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>.
 32. Bergink V, Ph D, Burgerhout KM, Koorengel KM, Ph D. Treatment of Psychosis

- and Mania in the Postpartum Period. 2015;(February):115–23.
33. Doucet S, Jones I, Letourneau N, Dennis CL BE. Interventions for the prevention and treatment of postpartum psychosis: a systematic review. *Arch Womens Ment Heal.* 2010;
 34. Stewart E, Klompenhouwer JL, Kendell AE, Hulst AMVAN. Prophylactic Lithium in Puerperal Psychosis The Experience of Three Centres. 1991;1–6.
 35. Steven D. Targum, M.D, Yolande B. Davenport, M.S.W., and Marian J. Webster MSN. Postpartum Mania in Bipolar Manic-Depressive Patients Withdrawn from Lithium Carbonate. 1979.
 36. Silbermann RM, Beenen F, Jong H De. Clinical Treatment of post partum Delirium with Perfenazine and Lithium Carbonate. 1975;6(may 1976).
 37. Forray A, Ostroff RB. The Use of Electroconvulsive Therapy in Postpartum Affective Disorders. 2007;23(3):188–93.
 38. Corbella B, Vieta E. Molecular targets of lithium action. 2003;316–40.
 39. Schou M. Lithium treatment at 52. *J Affect Disord.* 2001;(67):21–32.
 40. Newport DJ, Calamaras MR, Devane CL, Pharm D, Donovan J, Ph D, et al. Pregnancy : Placental Passage and Obstetrical Outcomes. 2007;(August):1214–21.
 41. J. Wolff SCB and ABJ. Inhibition of thyrotropin-stimulated adenyl cyclase activity of beef thyroid membranes by low concentration of lithium ion. 1970;39(1):77–82.
 42. Dousa TP. Interaction of Lithium with Vasopressin-Sensitive Cyclic AMP System of Human Renal Medulla. 2015;(November).
 43. Price LH, Charney DS, Delgado PL, Heninger GR. Psychopharmacology Lithium and serotonin function : implications for the serotonin hypothesis of depression. 1990;3–12.
 44. Shiah I-S, Lakshmi NY. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers : a review of clinical studies. 2000;77–92.
 45. Molina-holgado E, Dewar KM. Effects of chronic lithium treatments on central dopaminergic receptor systems: G proteins as possible targets. 1994;24(1):13–22.
 46. Gentile S. Long-Term Treatment with Atypical Antipsychotics and the Risk of. 2006;29(4):303–19.
 47. Gentile S. Antipsychotic Therapy During Early and Late Pregnancy . A Systematic Review. 2010;36(3):518–44.
 48. Galbally M, Snellen M, Lewis AJ. A review of the use of psychotropic medication in pregnancy. 2011;
 49. Reis M, Ka B. Maternal Use of Antipsychotics in Early Pregnancy and Delivery Outcome. 2008;28(3):279–88.

50. Gentile S. Clinical Utilization of Atypical Antipsychotics in Pregnancy and Lactation. 2004;38:1265–71.
51. Trixler M, Gáti Á, Fekete S, Tényi T. Use of Antipsychotics in the Management of Schizophrenia. 2005;65(9):1193–206.
52. Combs-cantrell DT, Cohen M, Ed D, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. 2009;1597–605.
53. Sharma V, Smith A, Mazmanian D. Olanzapine in the prevention of postpartum psychosis and mood episodes in bipolar disorder. 2006;(16):400–4.
54. Horst PGJ, Linde S Van Der, Smit JP, Boon J Den, Lingen RA Van, Jansman FGA, et al. Clomipramine concentration and withdrawal symptoms in 10 neonates. 2011;295–302.
55. Reed P, Sermin N, Appleby L, Faragher B. A comparison of clinical response to electroconvulsive therapy in puerperal and non-puerperal psychoses. *J Affect Disord.* 1999;54:255–60.
56. Kim DR, Snell JL, Ewing GC, Reardon JO. Neuromodulation and antenatal depression : a review. 2015;975–82.
57. Bulbul F, D M, Copoglu US, D M, Alpak G, D M, et al. Electroconvulsive therapy in pregnant patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;8–11.
58. Gregoire A. Estrogens and Perinatal Disorders. In: Bergemann N., Riecher-Rössler A. (eds) *Estrogen Effects in Psychiatric Disorders.* 2005;191–206.
59. Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DANG, Karno M, Bruce ML, et al. Affective disorders in five United States communities. 1988;141–53.
60. Kessler C, Mcgonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson B. Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence , chronicity and recurrence. 1993;29:85–96.
61. Hafner H, Heiden WANDER, Maurer K, Fatkenheuer B, Loffler W. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. 1993;925–40.
62. Stevens JR. Reviews and Overviews Schizophrenia : Reproductive Hormones and the Brain. 2002;(May):713–9.
63. Dean C, Kendell RE. *The Symptomatology of Puerperal Illnesses.* 1981;
64. C, Kumar, RJ, McIvor, T, Davies, N, Brown, A, Papadopoulos, Wieck. Estrogen administration does not reduce the rate of recurrence of affective psychosis after childbirth. *J Clin Psychiatry.* 2003;
65. Steiner, M, Latz, A., Blum, I., Atsmon, A., & Wijssenbeek H. Propranolol versus chlorpromazine in the treatment of psychoses associated with childbearing.

- Psychiatr Neurol Neurochir 76(6), 421–426. 1973;
66. Videbech, Poul & Gouliaev G. First admission with puerperal psychosis: 7-14 years of follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 1995;91(10.1111/acp.1995.91.issue-3):167–73.
 67. Wesseloo R, Kamperman AM, Ph D, Munk-olsen T, Ph D, Pop VJM, et al. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am j Psychiatry.* 2016;(6):1–11.
 68. Study APR, Munk-olsen T, Mors O. New Parents and Mental Disorders. 2015;296(21).
 69. Arianna Di Florio, MD; Liz Forty, PhD; Katherine Gordon-Smith, PhD; Jess Heron, PhD; Lisa Jones, PhD; Nicholas Craddock, FRCPsych, PhD; Ian Jones, MRCPsych P. Perinatal Episodes Across the Mood Disorder Spectrum. 2015;
 70. Azorin J, Angst J, Gamma A, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, et al. Identifying features of bipolarity in patients with first-episode postpartum depression : Findings from the international BRIDGE study. *J Affect Disord [Internet].* 2012;136(3):710–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.003>
 71. Glover V, Liddle P, Taylor A, Adams D, Sandler M. Mild Hypomania (the Highs) can be a Feature of the First Postpartum Week Association with Later Depression. 1994;
 72. Sharma V. Relationship of bipolar disorder with psychiatric comorbidity in the postpartum period — a scoping review. 2017;
 73. Bergink V. First-onset postpartum psychosis [Internet]. Erasmus University Rotterdam; Available from: <http://hdl.handle.net/1765/37942>. 2012.
 74. Heron J, Mcguinness M, Blackmore ER, Craddock N, Jones I. Early postpartum symptoms in puerperal psychosis. 2008;348–53.
 75. Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, Endicott J, Li C, Fiedorowicz JG, et al. Longitudinal Course of Bipolar I Disorder. 2015;67(4):339–47.
 76. Blackmore ER, Jones IAN, Doshi M, Haque S, Holder R, Brockington IAN, et al. Obstetric variables associated with bipolar affective puerperal psychosis. 1994;32–7.
 77. Webb RT, Howard L, Abel KM. Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;
 78. Kast KA, Agarkar S. Case study of first episode schizophrenia in pregnancy and postpartum. 2017;587–9.
 79. Karson C, Duffy RA, Eramo A, Nylander A. Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia : a systematic review. 2016;57–67.
 80. Gitlin M, Nuechterlein K, Ph D, Subotnik KL, Ph D, Ventura J, et al. Clinical

- Outcome Following Neuroleptic Discontinuation in Patients With Remitted Recent-Onset Schizophrenia. 2001;(November):1835–42.
81. Bauer AE, Liu X, Byrne EM, Sullivan PF, Wray NR, Agerbo E, et al. Genetic risk scores for major psychiatric disorders and the risk of postpartum psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2019;
 82. Mighton CE, Inglis AJ, Carrion PB, Hippman CL, Morris EM, Andrighetti HJ, et al. Perinatal psychosis in mothers with a history of major depressive disorder. *Arch Womens Ment Health*. 2016;
 83. Breedlove G, Fryzelka D. Depression Screening During Pregnancy. 2011;
 84. Inglis AJ, Hippman CL, Austin JC. Mania and depression in the perinatal period among women with a history of major depressive disorders. 2014;
 85. Kaminsky LM, Carlo J, Muench M V, Nath C, Harrigan JT, Canterino J. Screening for postpartum depression with the Edinburgh Postnatal Depression Scale in an indigent population : Does a directed interview improve detection rates compared with the standard self-completed questionnaire ? 2008;21(May):321–5.
 86. Ebeid E, Nassif N, Sinha P. Prenatal depression leading to postpartum psychosis. 2010;30(July):435–8.
 87. Kimmel MC, Melvin K, Florio A Di, Brandon A. Treatment of severe perinatal mood disorders on a specialized perinatal psychiatry inpatient unit. 2016;
 88. Anderson EA, Kim DR. Psychiatric Consultation to the Postpartum Mother. 2015;
 89. Orsolini L. Suicide during Perinatal Period : epidemiology , Risk Factors , and Clinical Correlates. 2016;7(August):1–6.
 90. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, J BGØ, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia . Part 3 : Update 2015 Management of special circumstances : Depression , Suicidality , substance use disorders and pregnancy and lactati. 2015;142–70.
 91. Boddy R, Gordon C, Maccallum F, Mcguinness M. Men ’ s experiences of having a partner who requires Mother and Baby Unit admission for first episode postpartum psychosis. 2016;1–11.
 92. Holford N, Channon S, Heron J, Jones I. The impact of postpartum psychosis on partners. 2018;1–10.
 93. Ramsauer B, Achtergarde S. Mothers with acute and chronic postpartum psychoses and impact on the mother-infant interaction. *Schizophrenia Research* 2018. _ Elsevier Enhanced Reader.pdf.
 94. Perry A, Gordon-smith K, Florio A Di, Forty L, Craddock N, Jones L, et al. Adverse childhood life events and postpartum psychosis in bipolar disorder. *J Affect*

- Disord [Internet]. 2016;205:69–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.061>
95. Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, Manber R, et al. Reviews and Overviews Management of Bipolar Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period. *Am j Psychiatry*. 2004;608–20.
 96. Poels EMP, Schrijver L, Kamperman AM, Hillegers MHJ, Hoogendijk WJG, Kushner SA, et al. Long - term neurodevelopmental consequences of intrauterine exposure to lithium and antipsychotics : a systematic review and meta - analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2018;27(9):1209–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1177-1>
 97. Brockington I. Suicide and filicide in postpartum psychosis. *Arch Womens Ment Health* [Internet]. 2017;63–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00737-016-0675-8>
 98. Rohde A, Marneros A. Postpartum Psychoses: Onset and Long-term Course. 1993;26:203–9.
 99. Chandra PS, Bhargavaraman RP, Raghunandan VNGP, Shaligram D. Original contribution Delusions related to infant and their association with mother – infant interactions in postpartum psychotic disorders. 2006;285–8.